

LABOR JOURNAL

Service-Magazin für Medizin- und Biowissenschaften 12-2017

Peer Review

Kampf dem Krampf



PICO-WAAGE

So wiegt man
eine Zelle

INSEKTENSTERBEN

Studie kritisch
betrachtet

HÄNGEPARTIE

Dietmar Hopps
Biotech-Beteiligungen

Antibodies rooted in science.
Jetzt direkt von den
CST-Wissenschaftlern,
die sie entwickelt haben!



CST direkt in
Deutschland und
Österreich.



Rooted in Science.
Grounded in Reproducibility.SM
Erfahren Sie mehr: www.cellsignal.com/direkt

Nur für den Gebrauch zu Forschungszwecken. Nicht für den Gebrauch in diagnostischen Verfahren.

© 2017 Cell Signaling Technology, Inc. Alle Rechte vorbehalten. Cell Signaling Technology und CST sind Markenzeichen von Cell Signaling Technology, Inc. Alle anderen Markenzeichen sind Eigentum ihrer jeweiligen Besitzer.

17-CAB-108-PAD1-E1



Cell Signaling
TECHNOLOGY[®]



Neulich in der Redaktion...

...war die Stimmung nicht so toll. Genauer gesagt schon länger als erst seit „neulich“.

Wir haben keine Ahnung, wie viele unserer Leser es schon wissen – aber der Grund ist, dass wir mit dem Ende dieses Jahres traurigerweise unser europäisches Schwesterprojekt *Lab Times* stoppen werden. In der vorigen Woche ist somit die letzte Printausgabe von *Lab Times* erschienen. Die *Lab Times*-Webseite bleibt dagegen unter labtimes.org noch auf unbestimmte Zeit offen – ab Weihnachten werden dort jedoch keine neuen Beiträge mehr erscheinen. Immerhin bietet labtimes.org damit für eine gewisse Zeit noch die Möglichkeit, hin und wieder auf sämtliche *Lab Times*-Ausgaben der vergangenen zwölf Jahre zurückzublicken. Vieles darin ist sicher auch 2018 noch lesenswert.

Lab Times war von unserer Seite der Versuch, durch kompetente und trotzdem unterhaltsame Berichterstattung über spannende wie auch kontroverse Themen zur Vernetzung der *Life Sciences* im europäischen Forschungsraum beizutragen. Ganz so, wie *Laborjournal* dies bereits seit 23 Jahren im deutschsprachigen Raum tut – nur eben größer und natürlich auf Englisch, der internationalen Wissenschaftssprache.

Glaubt man den Rückmeldungen der *Lab Times*-Leser, war uns dies auch gut gelungen. Warum müssen wir es dann jetzt einstellen? Eigentlich ist es klar: Wenn schon nicht mangelnde Qualität der Grund sein kann, dann muss es wohl am schnöden Mammon liegen. Seit drei Jahren nimmt unser *LJ-Verlag* mit *Lab Times* über Anzeigen weniger ein, als wir für dessen Printproduktion und Online-Betrieb ausgeben müssen – und ein

weiteres „Minus-Jahr“ können wir nicht mehr kompensieren.

Wie kam es zuletzt so weit, nachdem *Lab Times* die Jahre zuvor doch auch ökonomisch gesund lief? Wir haben hauptsächlich drei Gründe ausgemacht, die an dieser Entwicklung entscheidend mitwirkten:

- Ein allgemein sinkendes Interesse, sich aus Printmedien zu informieren – vor allem bei jungen Lesern;

- Eine zunehmende Abkehr des Produkt- und Image-Marketings von Printwerbung;

- Die bislang noch mangelnden Möglichkeiten, mit Online-Werbung ähnliche Umsätze zu generieren wie mit Printanzeigen.

Natürlich führt dies jetzt unmittelbar zu der bangen Frage, ob *Laborjournal* aus denselben Gründen womöglich eine ähnliche

Entwicklung nehmen wird. Wir geben zu, dass auch für *Laborjournal* die Kurve in den letzten drei Jahren leicht nach unten gezeit hat – allerdings lange nicht so steil wie bei *Lab Times*. Und die Signale, dass die Richtung sich schon im kommenden Jahr wieder nach oben drehen wird, sind stark und glaubhaft. Nicht zuletzt deshalb erscheint *Laborjournal* seit September in neuem, modernen Layout – genauso wie auch *Laborjournal online* ab Januar in neuem Look erscheinen wird.

Wichtiger für unsere Zuversicht ist jedoch, dass wir trotz allem fest an die Zukunft des Print-Journalismus (samt seiner Online-Ableger!) glauben. Denn gedrucktes Papier ist immer noch das beste und zuverlässigste Transportmittel für *guten* Qualitätsjournalismus. Das Internet ist bekanntermaßen voller Fake, Phishing und Falschinformationen. Versuchen Sie das mal auf Papier – und Sie landen mit hoher Wahrscheinlichkeit vor Gericht.

Ebenso glauben wir daran, dass auch das generelle Leseverhalten wieder zurückpendeln wird. Gleich mehrere aktuelle Studien deuten darauf hin, dass das unaufhörlich anschwellende Rauschen via WhatsApp, Twitter, YouTube und Co. demnächst einen Overkill erreichen wird – und dass damit das gute, alte Lesen eine ungeahnte Renaissance erleben könnte.

Sicher wird die Gesamtsumme der „Papierleser“ am Ende kleiner sein als etwa vor zehn, fünfzehn Jahren – schon allein aufgrund der vielen digitalen Alternativen. Aber wir sind überzeugt, dass sie hierzulande groß genug sein wird, um Printverlagen weiterhin eine Geschäftsgrundlage zu bieten. Vor allem, wenn man Leute aus der Wissenschaft und ihrem Umfeld als Leser hat.



Illustr.: Pixabay / Zorro4



NACHRICHTEN



- 6 Das besondere Foto: „Halloween im Gras“ / Comic: Forscher Ernst
- 8 Fokussiert: *Inkubiert* / Kampf gegen multiresistente Erreger
- 10 Frisch gepreist: Forschungspreis der Dt. Wildtier Stiftung / Eberle-Innovationspreis, Tierschutz-Forschungspreis & Lush Prize / Freiräume für die Forschung
- 11 Frisch gefördert: Magnetische Partikel im Hirn / Phagen-Arznei / Algen-Nährstoffe

HINTERGRUND



- 12 Peer-Review-Misere: Von überforderten Gutachtern und mangelhaften Papern
- 15 Korrektur: Mediziner-Habilitation in Mainz doch komplizierter
- 16 **Insektensterben: Übertreiben die Forscher?**
- 22 Kommentar: Wie kann Open Access funktionieren?

SERIEN



- 18 Tagebuch einer Jungforscherin (13): Was ist mit dem Chef nur los?
- 19 Erlebnisse einer TA (113): Lasst es weihnachten im Labor
- 20 Wissenschaftsnarr (7): Und die Moral von der Geschicht': Glaube Deinem p-Wert nicht!

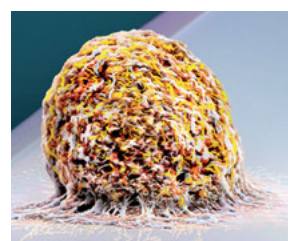
JOURNAL-CLUB



- 23 Journal Club kompakt
- 24 Zellteilung in Hamburg: Tiere und Pflanzen unterscheiden sich
- 26 Epigenetik in München: Fettsäuren greifen in Genregulation ein
- 28 **Zellmasse in Basel: Forscher legen Zellen auf die Pico-Waage**
- 30 Stichwort des Monats: Alarmine
- 31 Schöne Biologie: Vorteilhafte „Ball-Kleider“



Das nächste Massensterben kommt bestimmt – momentan nimmt jedenfalls die Menge an Insekten ab. Eine neue Studie eröffnet gar die erschreckende Zahl von 75 Prozent Biomassen-Rückgang an fliegenden Insekten. Aber stimmt das? Oder hat da vielleicht jemand nicht richtig gerechnet? Seite 16

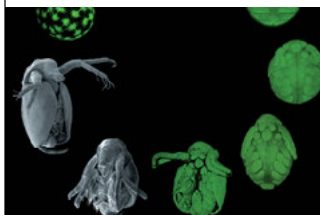


Forscher in Basel wollen's wissen: Wie schwer (oder leicht) ist eine lebende Zelle? Doch das geringe Gewicht fehlerfrei abzuwiegen, ist gar nicht so einfach. Abhilfe schafft eine Balkenwaage, wie sie schon die Pharaonen benutzten – nur natürlich in viel, viel kleiner. Seite 28

» Unser Titelthema: Peer Review auf dem Prüfstand

Fünfzehn Millionen Stunden vergeuden Forscher jährlich mit der Begutachtung von Papern, die hinterher abgelehnt werden – und trotzdem ist die wissenschaftliche Literatur voll von mangelhaften Publikationen. Es scheint wie ein Kampf gegen Windmühlen – klar also, dass die Gutachter frustriert sind. Frank Thévenod ist einer von ihnen und zeigt mit drei Erlebnissen, was beim Peer Review Prozess alles schief läuft und warum wir den Begutachtungsprozess noch einmal überdenken sollten. Mehr ab Seite 12

STATISTIK



- 38 Publikationsanalyse:
Entwicklungsbiologie

WIRTSCHAFT



- 37 Hopp'sche Hängepartie:
Der Biotech-Unternehmer
Dietmar Hopp braucht
dringend einen Erfolg
- 40 Interview mit Aicuris-
Geschäftsführer Holger
Zimmermann (Wuppertal)
- 44 Firmenportait:
Evorion Biotechnologies
(Münster)
- 46 Produktübersicht:
Automatische Nuklein-
säure-Extraktionssysteme
- 47 Neue Produkte

METHODEN



- 51 Tipps & Tricks:
Halterung für Vollblut-
Filter
- 52 Neulich an der Bench:
Künstliche Zellen
- 54 Methoden-Special:
Einzelzellanalyse

SONSTIGES

- 36 Preisrätsel:
Der zurückhaltende Inder
- 67 Impressum
- 74 Comic: Die „Lab-Files“
von Chris Schlag

BUCH ET AL.



- 58 Die Geschichte der Gene
Treffen sich zwei Gene
von Ernst Peter Fischer
- 59 Der lustigste und zugleich
frustrierendste Reise-
bericht
Die Letzten ihrer Art
von Douglas Adams &
Mark Carwardine

SERVICE

- 60 Kongresse
- 62 Fortbildungen
- 65 Vorträge
- 72 Stellenmarkt



Der Walldorfer Großinvestor Dietmar Hopp wird ungeduldig: Von einst 21 Firmen aus seinem milliardenschweren Start-up-Portfolio sind lediglich 12 übrig geblieben. Da kann nur ein Biotech-Volltreffer helfen. Seite 37



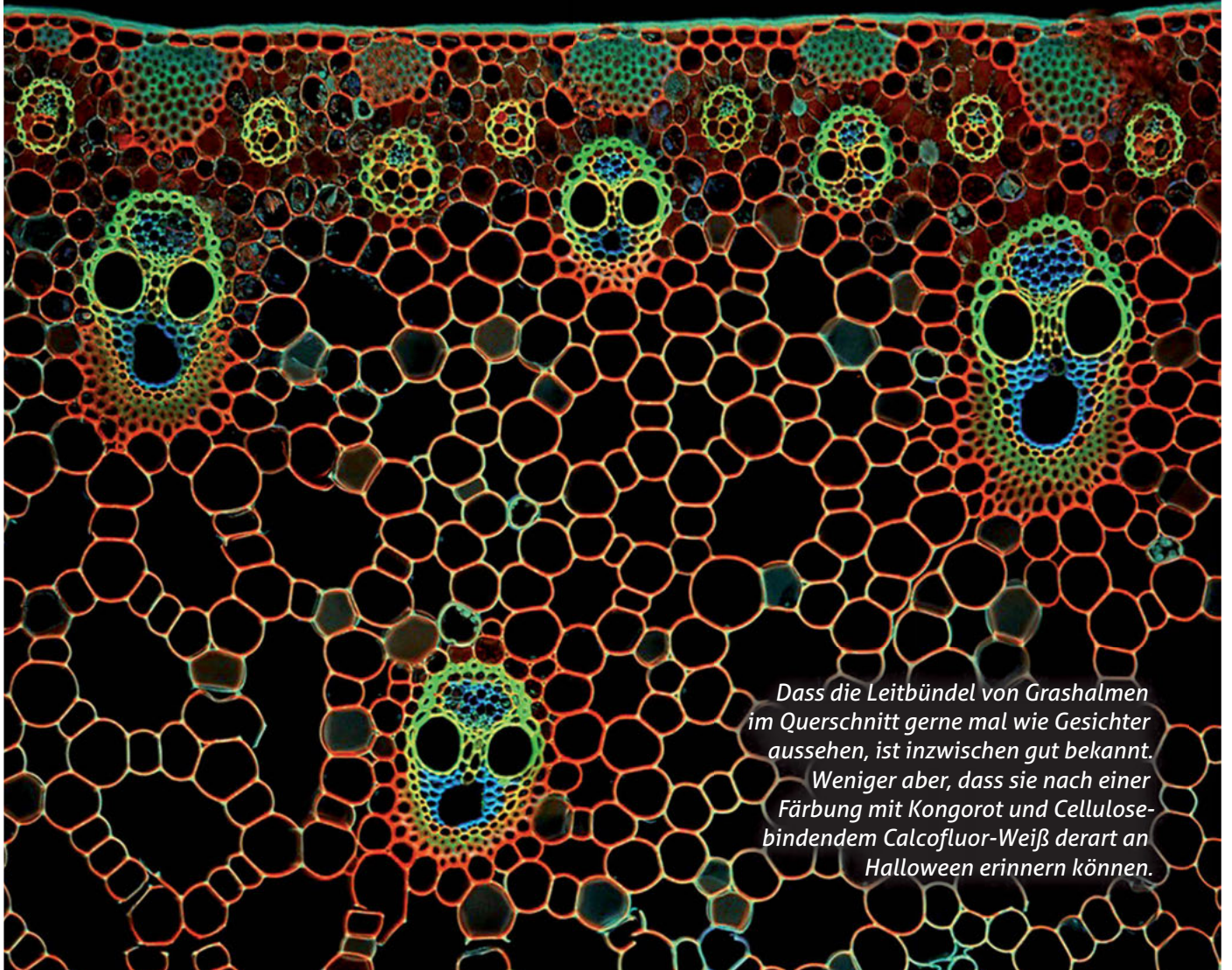
[www.facebook.de/
laborjournal](http://www.facebook.de/laborjournal)



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

www.laborjournal.de

Halloween im Gras



Dass die Leitbündel von Grashalmen im Querschnitt gerne mal wie Gesichter aussehen, ist inzwischen gut bekannt. Weniger aber, dass sie nach einer Färbung mit Kongorot und Cellulosebindendem Calcofluor-Weiß derart an Halloween erinnern können.

Foto: Igor Siwanowicz

Forscher Ernst

von Rafael Florés





An Easy Choice

Sind Ihre Pipetten mit der IVD-Richtlinie konform? Müssen sie es sein?

Eppendorf bietet jetzt all seine manuellen Luftpolsterpipetten in zwei Ausführungen an: als IVD-konforme Variante mit CE-Kennzeichnung gemäß der IVD Richtlinie 98/79/EG und als »General Lab Product«-Version, d. h. als allgemeines Laborprodukt für die Forschung. Die Wahl zwischen beiden fällt leicht, denn beide Ausführungen

erfüllen die gleichen hohen Qualitätsstandards von Eppendorf. Bei der Präzision, Richtigkeit, Robustheit, Sicherheit und Ergonomie gehen wir keine Kompromisse ein.

Erfahren Sie mehr unter www.eppendorf.com/easy-choice

www.eppendorf.com



Inkubiert

Über die Ineffizienz und Willkür des Peer-Review-Systems wird massenweise geklagt. Dennoch scheint die klassische Begutachtung vor Veröffentlichung die biowissenschaftliche Literatur insgesamt doch zu verbessern – wenigstens ein bisschen. Zu diesem Ergebnis kam jedenfalls eine Mammutstudie, die französische Ökologen vor einiger Zeit veröffentlichten.

Ökologen? Ja, richtig gelesen. Offenbar können diese angesichts der aktuellen Herausforderungen ihres Fachs mittlerweile ziemlich gut mit Datenbanken und zugehöriger Analyse-Software umgehen. Aber dies nur am Rande. Jedenfalls „meta-analysierten“ die Franzosen auf diese Weise insgesamt 80.748 Artikel der Jahre 2006 bis 2008 aus 923 biowissenschaftlichen Zeitschriften, recherchierten deren jeweilige „Submission History“ – und konstruierten aus den Daten ein „Netzwerk der Manuskriptflüsse“.

Neben anderen Einsichten schälte sich schließlich vor allem ein Ergebnis heraus: Manuskripte, die nach ursprünglicher Ablehnung erst im zweiten oder sogar noch späteren Anlauf in einem Journal erschienen, sammelten in den drei bis sechs Jahren nach Veröffentlichung im Schnitt deutlich mehr Zitationen als diejenigen Paper in demselben Journal, die sofort akzeptiert und gedruckt wurden. Zwar waren die Unterschiede nicht gerade spektakulär, aber immerhin. Und sie waren völlig unabhängig davon, ob die Autoren High- oder Low-Impact-Journals ins Visier nahmen.

Zu erklären versuchten die Autoren diesen Befund folgendermaßen: „Offenbar verbessern sowohl der Input der Editoren und Reviewer wie auch die größere Zeitinvestition für eine Wiedereinreichung am Ende signifikant das Zitations-Ergebnis.“

Okay, gekauft. Allerdings kommt dieser Mechanismus erst dann besonders gut zum Tragen, wenn vorweg viele Autoren nach folgendem Muster handeln: Einfach mal ein „schnelles“ Manuskript raushauen – und sich erst richtig Mühe geben, wenn man damit nicht durchgekommen ist. Wobei die Gutachter einem dann schon einige der Mühen abgenommen haben.

Ralf Neumann

Fokussiert

Antibiotika-resistente Erreger

Erhöhte Aufmerksamkeit

Vom 13. bis 19. November lief die internationale Antibiotika-Woche (*World Antibiotic Awareness Week*) der Weltgesundheitsorganisation WHO. Ob das allerdings ausreichte, um ausgerechnet die Aufmerksamkeit der neuen (!) Bundesregierung für dieses Thema zu öffnen? Angesichts der „Jamaika“-Querelen um eine Regierungskoalition gerade zu dieser Zeit muss man das wohl bezweifeln.

Dennoch hielt ein Netzwerk wissenschaftlicher Einrichtungen unter der Führung der Leibniz-Gemeinschaft den Zeitpunkt der Antibiotika-Woche offenbar für besonders passend, um die neue (!) Bundesregierung in einem offenen Brief eindringlich dazu aufzurufen, den Kampf gegen multiresistente Krankheitserreger stärker zu unterstützen.



Illustr.: bioTecNika

In der Sache haben die Autoren des Aufrufs natürlich recht – etwa wenn sie schreiben:

„Immer mehr Erreger werden gegenüber Antibiotika unempfindlich und gefährden damit in hohem Maße die Gesundheit vieler Menschen. Es droht eine ‚post-antibiotische Ära‘, in der vermeintlich harmlose Krankheiten tödlich enden können.“

Michael Bauer, Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin am Uniklinikum Jena, präzisiert das Dilemma noch konkreter, indem er deutlich macht:

„Schwere Infektionen, die zu einer lebensbedrohlichen Sepsis führen können, müssen wir viel zu oft ‚blind‘ mit Breitspektrumantibiotika behandeln, da wir zunächst weder den Erreger noch eventuell vorhandene Resistenzen bestimmen können. Gängige Laborverfahren benötigen bis zu 72 Stunden, um uns die für die therapeutische Entscheidung dringend benötigten Informationen zu liefern. Daher schießen wir unter Umständen mit Kanonen auf Spatzen. Ein Teufelskreis, der das Entstehen neuer Resistenzen begünstigt.“

Als dringlichste Maßnahmen identifizieren die Infektionsexperten vor allem zwei Stoßrichtungen:

» Die Erforschung und Entwicklung schneller Diagnoseverfahren muss intensiv vorangetrieben werden.

» Neuartige therapeutische Lösungen und experimentelle Therapieansätze müssen erforscht und klinisch getestet werden.

Zwar gebe es bereits jetzt zahlreiche vielversprechende Therapieansätze, räumen die Autoren zum zweiten Punkt ein – „aber es vergehen im Durchschnitt 14 Jahre für die Weiterentwicklung hin zu einem marktfähigen Produkt“. Überdies könnten viele Ideen nicht realisiert werden, da Ressourcen und Entwicklungsstrukturen nicht vorhanden oder nicht offen zugänglich seien – zum Nachteil von Forschung und Entwicklung und damit natürlich auch der Patienten.

Am Ende des Aufrufs empfehlen die Unterzeichner der neuen Bundesregierung vor allem drei Dinge:

» Effektive interdisziplinäre Forschungsinfrastrukturen zu schaffen, in denen neue Lösungen im Kampf gegen multiresistente Erreger erforscht und zur Marktreife weiterentwickelt werden können.

» Fragen zur klinischen Validierung und Zertifizierung müssen von Beginn an mit im Vordergrund stehen.

» Vorhandene Lücken in der Innovationskette – von der Grundlagenforschung bis zur Markteinführung – sollten strukturell überwunden werden, um die Entwicklungszeit auf wenige Jahre zu verkürzen.

Mal sehen, wann die neue Bundesregierung sich diesem Aufruf schließlich widmen kann.

Übrigens haben einen Tag später Forscher der Leuphana-Universität Lüneburg Ergebnisse vermeldet, die parallel dazu einen weiteren, und vor allem präventiven Weg zur Eindämmung von Antibiotikaresistenzen aufzeigen könnten. Dort war es einem Team um den Chemiker Klaus Kümmerer gelungen, das kaum abbaubare Breitband-Antibiotikum Ciprofloxacin chemisch so zu verändern, dass es im Blut ausreichend stabil bleibt und dort gegen Bakterien wirkt – nach der Passage durch den Körper aber zerfällt. Der Patentantrag läuft.

Vielleicht ein noch passenderer Beitrag zur *World Antibiotic Awareness Week*.

Ralf Neumann

Draußen kühl?



Drinnen cool!

Ganz frisch ab 1. Januar

” LABOR**JOURNAL** online

laborjournal.de

Förderung kompakt

» **Rebecca Ebenhoch** und **Maximilian Plach** dürfen sich dieses Jahr über den **Rainer-Rudolph-Preis** für Protein-biochemie freuen. Ebenhoch hatte während ihrer Masterarbeit in Kay Diedrichs Gruppe an der Universität Konstanz sowie bei Boehringer Ingelheim die Struktur der Ketohekinase untersucht. Plachs Promotionsprojekt hingegen widmete sich in Reinhard Sterners Gruppe an der Universität Regensburg der Protein-Protein Interaktion in drei Enzym-Superfamilien.

» Die Lungenfibrose ist eine tödlich verlaufende Erkrankung, bei der die Lunge zunehmend vernarbt. **Manuela Funke-Chambour** erforscht die Krankheit im Pneumologie-Labor für Grundlagenforschung an der Universität Bern. Im Fokus ihrer Arbeit steht die Wirkung von Medikamenten für eine bessere Wundheilung auf die Lungenfibroseentstehung. Dafür erhält Funke-Chambour den diesjährigen **Johanna Dürmüller-Bol DBMR Forschungspreis** mit 30.000 CHF.

» Junge Krebsforscher erhalten jedes Jahr von der Berliner Krebsgesellschaft den mit 10.000 Euro dotierten **Curt Meyer-Gedächtnispreis**. 2017 erhält ihn die Biotechnologin **Soufafa Mamlouk** vom Deutschen Krebskonsortium in Heidelberg und der Berliner Charité. Mamlouk war es gelungen, mithilfe eines dreidimensionalen Tumormodells die Lage von krebserlevanten Genen und Chromosomenabschnitten im Inneren eines Tumors zu lokalisieren.

» **Alwin E. Goetz** und **Rainer Kiefmann** vom Uniklinikum Hamburg Eppendorf durften im November dieses Jahres den **Dr. Günther Buch-Preis 2016** in Empfang nehmen. Die beiden Anästhesiologen erhalten den Preis inklusive je 20.000 Euro aufgrund ihres Verdienstes in der Wissenschaft und Krankenversorgung. Goetz konzentriert sich neuerdings auf Einschränkungen der kognitiven Funktionen bei der Anästhesie älterer Patienten. Kiefmann hingegen möchte die Behandlung der älteren Generation in der perioperativen Medizin verbessern.

Juliet Merz

Frisch gepreist

Forschungspreis der Deutschen Wildtier Stiftung

New Bugs on the Block

Robert Klesser mag es vielbeinig: Der Doktorand in der Entomologie der Universität Hamburg begibt sich seit Neuestem auf die Blockhalden deutscher Mittelgebirge – denn dort lebt unter anderem *Acantholycosa norvegica sudetica*, eine achtäugige Wolfsspinne. Aber auch andere Blockhalden-Bewohner möchte Klesser in seiner Doktorarbeit „New Bugs on the Block“ untersuchen und erhält dafür den von der Deutschen Wildtier Stiftung verliehenen Forschungspreis, mitsamt 50.000 Euro.



Acantholycosa norvegica sudetica
Foto: Arno Grabolle

Eberle-Innovationspreis, Tierschutz-Forschungspreis & Lush Prize

Tierliebe Werkzeuge

Tierversuche sind für die Wissenschaft zwar notwendig, können teilweise aber auch ersetzt werden. Wie genau, daran arbeiten Forscher weltweit. Sechs von ihnen, die dies in unseren Landen tun, wurden nun ausgezeichnet.

Robert Feil, **Susanne Feil** sowie **Bernd Pichler** von der Universität Tübingen erhalten den Dr. K. H. Eberle-Innovationspreis mitsamt 300.000 Euro für ihr Projekt „Nicht-invasive Visualisierung und Verfolgung spezifischer Zellpopulationen mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET)“. Unter Verwendung eines PET-Reporter-Enzyms und einer radioaktiven Substanz machen sie dabei Zellen in Mäusen nicht-invasiv und gefahrlos sichtbar.

Ein weiterer Preis geht nach Jena: Dort erhält **Alexander Mosig** vom Uniklinikum den Tierschutz-Forschungspreis des Bundesminis-

teriums für Ernährung und Landwirtschaft, der mit 25.000 Euro dotiert ist. Die Wahl fiel auf Mosig, da er mit seinem Team mikrofluidische Biochips entwickelt, die komplexe Organfunktionen abbilden.

Doch nicht nur in Jena gibt es Chips: Auch **Sandra Heller** von der Universität Ulm und **Vanessa Kappings** vom Karlsruher Institut für Technologie (KIT) möchten mit kleinen Biochip-Systemen Forschung erleichtern und gleichzeitig Tierleben verschonen. Dafür bekommen die beiden je einen Lush Prize mit einem Preisgeld von 12.000 Euro: Heller für ihre Arbeit über Diabetes auf einer Mikrofluidik-Plattform, die mit einem neuartigen Screening-System gepaart ist; Kappings für ihr Organ-on-a-Chip-System mit naturgetreu nachgebildeten Blutgefäßen.



Karl Schmid
Foto: Uni Hohenheim / Eyb

Freiräume für die Forschung

Pflanzen-Finanzen

Nur ein freier Geist kann sich entfalten – getreu diesem Motto vergibt die Gips-Schüle-Stiftung seit 2016 die Auszeichnung „Freiräume für die Forschung“ an Wissenschaftler der Universität Hohenheim in Stuttgart. In diesem Jahr fiel die Wahl auf den Pflanzenforscher **Karl Schmid**. Mit den 150.000 Euro Preisgeld plant er die Verstärkung seines Teams durch zwei zusätzliche wissenschaftliche Mitarbeiter sowie die Weiterentwicklung verschiedener Software-Tools für ein Kulturpflanzen-Projekt.

Juliet Merz

Frisch gefördert

BMBF I

Magnete im Hirn

Die **Blut-Hirn-Schranke** (BHS) gehört zu den dichtesten Barrieren des Körpers – und ist deshalb ein Problem bei der medikamentösen Behandlung beispielsweise von Hirntumoren. Wie kann man diese Sperre für Medikamente kurzzeitig durchlässig machen, ohne ihre protektive Wirkung gegen Krankheitserreger oder Toxine abzuschalten? Forscher um den Neurochirurgen **Ulrich Hofmann** vom Universitätsklinikum Freiburg haben eine Idee: Sie wollen **magnetische Nanopartikel** in den Blutkreislauf einschleusen, um Hirngefäße minimal zu erwärmen. Denn dieser Prozess schwächt die Blockadewirkung der BHS. Dem Forschungskonsortium gehören auch die Universität Lübeck und die Medizintechnik-Firma Bruker Biospin MRI GmbH an. Gefördert wird das Ganze mit 7,6 Millionen Euro durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung.

BMBF II

Phagen-Befall

Das Projekt „Phage4Cure“ hat sich zum Ziel gesetzt, **Bakteriophagen als zugelassenes Arzneimittel** gegen bakterielle Infektionen zu etablieren. Anlass ist die sich ausbreitende Antibiotikaresistenz der Prokaryoten. Forscher des Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM in Hannover, des Leibniz-Instituts DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH in Braunschweig sowie der Berliner Charité kümmern sich um das Projekt und erhalten vom Bundesministerium für Bildung und Forschung eine dreijährige Finanzspritze von knapp vier Millionen Euro. Als erstes werden sich Projektleiter **Holger Ziehr** vom Fraunhofer ITEM und seine Mitstreiter *Pseudomonas aeruginosa* vorknöpfen. Der oftmals multiresistente Krankenhauskeim verursacht unter anderem Lungenentzündungen.

BMBF III

Algen-Nährstoffe

Ernährungswissenschaftlerin **Gabriele Stangl** von der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (MLU) ist überzeugt: Algen sind ein idealer Produzent für gesundheitsfördernde Nährstoffe – wie zum Beispiel **Omega-3-Fettsäuren**. Im Rahmen des Kompetenzclusters nutriCARD initiieren deshalb die MLU unter Leitung Stangls gemeinsam mit den Universitäten Jena und Leipzig sowie der Hochschule Anhalt das Verbundprojekt „NovAL“.

Die Gewinnung von Omega-3-Fettsäuren aus Mikroalgen könnte den steigenden Bedarf decken und die Fischbestände entlasten – zumal die konventionelle Omega-3-Fettsäurengewinnung aus Fischöl mitunter aufwändig ist. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung findet das Vorhaben überzeugend – und fördert die Beteiligten drei Jahre lang mit 1,2 Millionen Euro. *Juliet Merz*



F · S · T[®]

FINE SCIENCE TOOLS

UNSER NEUER
KATALOG 2018
IST DA!

JETZT ANFORDERN UNTER:
TELEFON 06221 905050
ODER FINESCENCE.DE

FINE SURGICAL INSTRUMENTS
FOR RESEARCH™

PEER REVIEW

Im Kampf gegen Windmühlen



Am Fall eines iranischen Pharmazeuten zeigt der Wittener Physiologe Frank Thévenod, wie der Begutachtungsprozess von Manuskripten versagen kann – und das nicht nur einmal. Viele Gutachter sind überfordert, sodass immer mehr Experten das „Reviewen“ ablehnen und Journale daraufhin mangelhafte Artikel drucken. Gibt es einen Ausweg aus der Misere?

Sanft und rhythmisch trippelt Frank Thévenod mit seinem rechten Zeigefinger auf die Enter-Taste seiner Tastatur und starrt auf den Bildschirm. Seit drei Tagen liest er zur Begutachtung das Review eines iranischen Forschers. Es thematisiert die Auswirkung des Naturstoffs Curcumin auf die Toxizität des Schwermetalls Cadmium. Und es ist problematisch.

Frank Thévenod ist Institutsleiter des Lehrstuhls für Physiologie, Pathophysiologie und Toxikologie der Universität Witten/Herdecke und arbeitet seit zwanzig Jahren unter anderem am Membrantransport und der Toxizität von Schwermetallen wie Cadmium und Eisen in der Niere. „Im Mai 2017 bekam ich vom *Journal of Cellular Physiology* eine Übersichtsarbeit zur Begutachtung zugeschickt“, erinnert sich Thévenod. „Ich nahm das Angebot an und wurde sehr bald stutzig.“

Die Autoren, so schien es, hatten keinerlei Verständnis von der Wirkung von Cadmium auf den Körper. Eine Online-Recherche bekräftigte Thévenods Befürchtung: Der federführende Autor Amirhossein Sahebkar hatte zwar einige Publikationen zu Curcumin und anderen Natur-

stoffen veröffentlicht, mit Cadmium schien er bisher jedoch noch nicht gearbeitet zu haben.

Thévenod durchforstete daraufhin das Review nach weiteren Mängeln – und wurde fündig: „Auch die Zitate waren teilweise nicht korrekt und/oder aus dubiosen Quellen ohne Peer Review.“ Davon konnte sich *Laborjournal* selbst überzeugen, aber dazu später mehr.

Schließlich informierte sich Thévenod über Sahebkar's wissenschaftlichen Hintergrund. Der iranische Pharmazeut promovierte laut seinem online verfügbaren Lebenslauf 2008 an der *Mashhad University of Medical Sciences* und hat seitdem 406 Publikationen veröffentlicht (Stand: 15.11.17) – also seit neun Jahren knapp einen Artikel pro Woche. „Und das zu einer Heterogenität an Themen, die mich seine Expertise anzweifeln lässt“, gibt Thévenod zu.

Über Gott und die Welt

Thévenod beschloss, den Editoren vom *Journal of Cellular Physiology (JCP)* von der Veröffentlichung des Artikels abzuraten und sie vor dem Iraner zu warnen. Denn der Wittener ist überzeugt: Sahebkar ist kein seriöser Wis-

senschaftler. Gleichzeitig empfahl Thévenod den Editoren, sie sollten möglichst auch alle anderen Publikationen des Autors im *JCP* überprüfen.

Die Reaktion des Journals aber war ernüchternd. Der Editor bedankte sich lediglich für die Begutachtung, schenkte seiner Warnung aber wenig bis keine Beachtung. Ob Sahebkar's frühere Veröffentlichungen bisher überprüft wurden, bleibt unklar. *Laborjournal* wartet noch immer auf eine Stellungnahme der Zeitschrift. Fest steht: Sahebkar darf im *JCP* weiter publizieren, so stehen für 2018 bereits neun Artikel für die gedruckte Version in der Pipeline (online sind diese schon verfügbar).

Das von Thévenod begutachtete Review schaffte den Sprung ins *JCP* allerdings nicht. Ein kleiner Trost für den Wittener, hatte er zumindest die Veröffentlichung eines in seinen Augen mangelhaften Artikels verhindert. Doch Thévenod sollte sich zu früh gefreut haben. Denn nur zwei Monate später erscheint das Review in *BioFactors* – nahezu unverändert (43: 645-61).

Doch wie kann das sein? Auf Anfrage von *Laborjournal* versicherte der Chefredakteur von *BioFactors*, die beiden von ihm beauftragten

Gutachter hätten einstimmig Sahebkar's Manuskript als ausreichend eingestuft, und so hatte er es akzeptiert. Dies lässt zwei Schlüsse zu: Entweder haben die Gutachter die Mängel nicht entdeckt oder Thévenod's Kritik ist unberechtigt.

Um dies zu überprüfen, durchkämmte *Laborjournal* die Referenzen von Sahebkar's Review nach einem Cadmium-Experten, der ebenfalls im Zusammenhang mit Curcumin gearbeitet hatte – ohne Erfolg. Entweder waren die aufgelisteten Kandidaten auf ihren Institutsseiten nicht mehr zu finden, oder sie hatten zu wenig Arbeiten über Cadmium (oder Curcumin) veröffentlicht, um als Experten eingestuft zu werden. In einem Fall waren sogar sämtliche E-Mail-Adressen einer Professorin aus Indien fehlerhaft – sowohl auf der zitierten Publikation als auch der Instituts-Homepage.

Hartes Urteil

Also schrieb die *LJ*-Redaktion drei Cadmium-Experten ohne Curcumin-Erfahrung an – zwei auf Thévenod's Empfehlung. Soisungwan Satarug, eine Biochemikerin von der Universität Queensland in Australien, kam unserer Anfrage als Erste nach. Sie kennt Frank Thévenod und vertritt eine ähnliche Ansicht: „Der Artikel ist irreführend und vermittelt die falsche Hoffnung, es gäbe ein Gegenmittel gegen Cadmium-Toxizität. Sahebkar und die anderen Autoren haben wissenschaftliche Artikel vollständig ignoriert, obwohl sie in der PubMed-Datenbank frei verfügbar sind.“

Auch Andrea Hartwig, ebenfalls eine Kollegin Thévenod's und geschäftsführende Direktorin des Instituts für Angewandte Biowissenschaften des Karlsruher Instituts für Technologie, sieht die Arbeit kritisch: „Es wird suggeriert, dass hohe Dosierungen von Curcumin vor der Toxizität von Cadmium schützen. Doch obwohl Polyphenole aus pflanzlichen Lebensmitteln sicherlich gesundheitsfördernde Wirkungen haben, ist bislang völlig unklar, ob sie nicht auch nachteilige Wirkungen in sehr hohen Konzentrationen haben können – wie es zum Beispiel beim Konsum von Nahrungsergänzungsmitteln der Fall ist. Hierüber gibt es bisher keine validen Studien. Vor der chronischen Cadmium-Toxizität schützt Curcumin sicherlich nicht.“

Die Meinungen sind recht eindeutig: Führende Cadmium-Experten wie Thévenod, Satarug und Hartwig – sowie wahrscheinlich der zweite Gutachter des *JCP*-Manuskripts – stufen das Review als unzureichend ein. Warum also scheinen die Gutachter von *BioFactors* mit Sahebkar's Leistung zufrieden gewesen zu sein? Auf die Anfrage, ob es sich bei den *BioFactors*-Gutachtern um Cadmium-Experten handelte, bekam *Laborjournal* bislang keine Antwort.

„Dieser Fall exemplifiziert das Versagen des Begutachtungsprozesses von Zeitschriften“, schließt Thévenod. Und es ist kein Einzelfall, wie ein anderes Beispiel aus Thévenod's Labor zeigt: Ein Manuskript der Arbeitsgruppe wurde von zwei Journalen ganz unterschiedlich bewertet. In Journal Nummer eins waren die Gutachter gnadenlos vorgegangen – acht Seiten harscher Kritik gepaart mit einigen Kommentaren unter der Gürtellinie. Dennoch empfahl der Herausgeber Thévenod *et al.*, das Manuskript nach Revision erneut einzureichen. Doch Thévenod entschied anders.

„Normalerweise sehen wir die Kritik der Gutachter als Möglichkeit, unsere Arbeit aufzubessern“, berichtet Thévenod. „Doch in diesem Fall hatten die Gutachter dermaßen barsche und zum Teil unqualifizierte Beurteilungen abgegeben, dass wir keine für uns faire Chance sahen, in diesem Journal zu publizieren.“ Der unzumutbare Umgang der Gutachter führte letztlich dazu, dass Thévenod nach reiflicher Überlegung das Manuskript zurückzog und die gleiche Arbeit in einer anderen Zeitschrift zur Veröffentlichung einreichte. Dort erhielten die Wittener lediglich zwei Zeilen: Es fehlten noch ein paar Satzzeichen, und kleinere Korrekturen wären notwendig – ansonsten wäre die Arbeit akzeptiert.

Natürlich verfügt jedes Journal über einen eigenen Pool an Gutachter, sodass Beurteilungen nicht selten unterschiedlich ausfallen können. „Man kann ja nicht immer gleicher Meinung sein“, so Thévenod. „Und es ist auch gut, wenn man sich wissenschaftlich auseinandersetzt. Diesen wissenschaftlichen Diskurs brauchen wir, um auf einen Punkt zu kommen. Es muss aber inhaltlich und sachlich begründet sein.“

Trotzdem sollte man annehmen, dass ein wissenschaftlicher Artikel zumindest grundlegend von Experten ähnlich eingestuft wird. Im Fall der beschriebenen Beispiele unterscheiden sich die Gutachten aber so stark, dass nur zwei mögliche Erklärungen in Frage kommen: Entweder wurden die falschen Experten zu Rate gezogen oder es waren schlicht keine Experten.

Müde vom Begutachten

„In Gesprächen mit Kollegen erfahre ich immer wieder, dass viele qualifizierte Wissenschaftler überhaupt keine Lust mehr haben, Gutachten zu schreiben“, erzählt Thévenod. „Dann übernehmen Forscher die Begutachtung, die möglicherweise nicht die nötige Qualifikation haben.“

Aber woran liegt es, dass Wissenschaftler das „Reviewen“ ablehnen? Laut Thévenod sagen einige Kollegen, die Gutachten würden zu viel Zeit kosten und sich nicht lohnen. „Das ist ein bisschen kurz gedacht“, meint Thévenod,

„denn der Prozess des Begutachtens ist die einzige Möglichkeit der wissenschaftlichen Community, das, was veröffentlicht wird, in Eigenregie auf Qualität zu kontrollieren – entweder durch Aufbessern oder notfalls durch Ablehnung.“

Vergeudete Zeit

Der Zeitfaktor ist indes tatsächlich ein Problem: Das Unternehmen Rubriq hatte vor vier Jahren durchgerechnet, wie viel Zeit die Wissenschaftler durch den *Peer-Review*-Prozess von hinterher abgelehnten Artikeln „vergeuden“. Sie kamen auf die stolze Summe von 15 Millionen Stunden – pro Jahr. Fünfzehn Millionen Stunden, in denen Forscher stattdessen das tun könnten, wofür sie bezahlt werden – forschen. Zu allem Überflus berücksichtigten die Mitarbeiter von Rubriq von den ungefähr 28.000 Journalen mit *Peer Review* nur die qualitativ hochwertigen Journale und damit rund 12.000. Sprich: Die 15 Millionen Stunden sind vermutlich untertrieben.

Thévenod kann davon ein Lied singen: „Ich erhalte im Jahr circa vierzig bis fünfzig Manuskripte mit einem Arbeitsaufwand von jeweils bis zu zwei Tagen.“ Dieses System führt zu einem regelrechten Gutachter-Verschleiß. Verschärft wird die Tatsache dadurch, dass Autoren ihre abgelehnten Artikel teils mehrfach bei konkurrierenden Journalen einreichen – und die Manuskripte so doppelt und dreifach begutachtet werden. Im schlimmsten Fall schafft es dann ein mehrfach aus gutem Grunde abgelehnter Artikel irgendwann doch zur Veröffentlichung. „Das ist wie eine Lotterie“, ärgert sich Thévenod. „Irgendwann hat man als Autor eben Glück“ – und als Gutachter ziemlichen Frust.



Foto: Uni Witten/Herdecke

Frank Thévenod:
„Das Unbehagen über den
Begutachtungsprozess wächst.“

„Das Unbehagen darüber wächst“, sagt Thévenod. „Denn die Leute sind von dem Begutachtungsprozess frustriert – sowohl von unqualifizierten Gutachten als auch von Papern, die als wissenschaftlicher Müll in der Literatur herumgeistern.“ Als einzige Gegenmaßnahme versucht er, in selbstverfassten Reviews qualitativ minderwertige Artikel (das heißt methodisch mangelhafte oder redundante Publikationen) als solche zu entlarven und Aussagen richtig zu stellen. „Die Arbeit des Gutachters ist zum Windmühlenkampf geworden.“

Wer soll das alles lesen?

Denn obwohl sich viele Gutachter mit entsprechender Expertise bemühen, die Qualität der Wissenschaftsliteratur aufrechtzuerhalten, verfolgen manche Journale scheinbar ganz andere Ziele. „Das ‚gute Geschäft‘ mit Zeitschriften führt dazu, dass die Journale aus dem Boden sprießen wie Pilze“, ist Thévenod überzeugt. Vor zwei Jahren schrieb der *Spiegel* von einer „Studien-Flut“ und fragte verwundert, „Wer soll das alles lesen?“ („Forscher veröffentlichen zu viel“, 12.03.15). Der Artikel berief sich unter anderem auf eine Studie von Lutz Bornmann von der Max-Planck-Gesellschaft in München und Rüdiger Mutz von der ETH Zürich (*J. Assoc. Inf. Sci. Technol.*, doi: 10.1002/asi.23329) sowie auf einen Blog-Eintrag des *Nature*-Autoren Richard Van Noorden (07.05.14). Demnach verdoppelt sich die Anzahl des „wissenschaftlichen Output“ circa alle neun Jahre – weshalb die Wissenschaftler mit dem Lesen und Zitieren kaum noch hinterher kämen.

Und da unter Quantität bekanntlich gerne die Qualität leidet, hinterlässt die Entwicklung der vergangenen Jahre einen faden Beigeschmack.

„Viele Zeitschriften wollen immer mehr Artikel und sind vor allem daran interessiert, dass diese veröffentlicht werden, weil sie Geld einbringen“, vermutet Thévenod. „Doch um die Qualität formal zu gewährleisten, müssen die Manuskripte natürlich begutachtet werden.“

Ein Ereignis vor ein paar Jahren hatte Thévenod in seiner Meinung bestärkt. Damals war er während des Begutachtens der Arbeit eines südkoreanischen Forschers auf eine Fälschung gestoßen und hatte daraufhin den zuständigen Editor kontaktiert. Dieser fand noch weitere Manipulationen im Manuskript und lehnte es letztlich ab. In einer E-Mail an den südkoreanischen Wissenschaftler schrieb der Editor jedoch, er hoffe diese Erfahrung würde ihn nicht abhalten, erneut in seinem Journal zu publizieren – also überspitzt gesagt: Lieber einen Betrüger, als gar keinen Autor. „Das zeigt, dass er als Redakteur an seine Grenzen stößt“, so Thévenod. „Denn das Publizieren ist ja ein lukratives Geschäftsmodell.“

Und was ist die Lösung? Darauf hat Thévenod leider keine Antwort – aber erste Ideen, und die bewegen sich abseits der radikalen Alternative, den *Peer-Review*-Prozess komplett abzuschaffen: „Eine Möglichkeit wäre, den ganzen Begutachtungsprozess transparent zu machen und mit dem Paper zu veröffentlichen; inklusive Namen der Autoren und Gutachter“ – so wie es beispielsweise *eLife* oder das *EMBO Journal* tun, wenn auch bisher nur teilweise mit Namen.

„Das würde vermutlich nicht nur den Umgangston verbessern“, meint Thévenod, „sondern die Gutachten würden sicher auch sorgfältiger erledigt werden, da man sich als Gutachter nicht öffentlich disqualifizieren möchte.“ Doch dieser Gedanke dürfte nicht allen Wissenschaftlern behagen: Manche könnten eine Art Retourkutsche befürchten, sollten sie das begutachtete Manuskript negativ bewerten. Das wiederum könnte dazu führen, dass die objektive Bewertungshaltung *ad acta* gelegt wird oder Manuskripte weniger streng beurteilt werden.

Thévenod ist da anderer Meinung: „Eine offene Begutachtung könnte die Forscher motivieren, eher argumentativ zu begutachten und weniger subjektiv.“ Nichtsdestotrotz dürfte die Gefahr, zukünftige Kooperationen durch eine ehrliche, jedoch negative Bewertung zu gefährden, den einen oder anderen Wissenschaftler abschrecken – und das könn-

te im schlimmsten Fall zu einer höheren Ablehnungsrate führen.

Doch Thévenod hat einen weiteren Vorschlag: „Um Experten wieder zur Begutachtung zu motivieren, könnte man die Gutachten irgendwie honorieren.“ Beispielsweise durch einen Unkostenrabatt beim zukünftigen Einreichen im jeweiligen Journal. „Die Herausgeber wären dann sorgfältiger bei der Auswahl von Gutachtern, weil sie durch die Rabatte Experten als potentielle Autoren ‚binden‘ würden sowie – im Falle eines transparenten Begutachtungsprozesses – sich mit den Gutachten in der Öffentlichkeit nicht blamieren wollen.“

Begutachtung auf dem Prüfstand

Einen ersten nicht-fiktiven Schritt hat derweil die Behörde des US-amerikanischen Gesundheitsministeriums (*National Institutes of Health*) unternommen: Anfang November veröffentlichte sie einen Leitfaden (NOTOD-18-011), um Forscher zu ermutigen, in seriösen Journalen zu veröffentlichen. Die Initiative „*Think Check Submit*“ bietet eine Liste an, die nicht nur Autoren hilft, die richtige Zeitschrift zu finden: „Ich finde die Liste sehr sinnvoll und wende die Strategie auf meine eigene Arbeit als Reviewer an“, schreibt Satarug.

Dieser Schritt dürfte helfen, unseriöse Journale zu entlarven und damit die Qualität der wissenschaftlichen Literatur zu stärken – jedoch nur, wenn alle an einem Strang ziehen. Bleiben die Forscher unter dem immensen Publikationsdruck, sind sie weiterhin gezwungen, möglichst alles zu veröffentlichen; auch wenn die Qualität der Arbeit vielleicht nicht optimal ist.

Somit liegt die Verantwortung wie so oft bei allen Beteiligten: Journale müssen aufhören, mangelhafte Artikel zu akzeptieren, doch dafür brauchen sie Experten, die Manuskripte richtig einschätzen können. Es ist an der Zeit, den Begutachtungsprozess noch einmal zu überdenken, damit die Arbeit der Gutachter nicht zunehmend zum Kampf gegen Windmühlen wird.

Juliet Merz



ZUM ARTIKEL „MEDIZINER-HABIL DURCH ERBSENZÄHLEN“ (LJ 11/2017: 16-21)

Die Uni Mainz ist doch komplizierter

In unserem Artikel „Mediziner-Habil durch Erbsenzählen“ (LJ 11/2017: 16-21) geben wir für die Uni Mainz als Habilitationskriterium für Mediziner lediglich „5 Publikationen als Erstautor“ an. Das ist leider falsch. Wir erhielten mehrere Zuschriften zu diesem Punkt – unter anderem die folgende Erklärung:

„Die Absurdität der unterschiedlichsten Anforderungen in Abhängigkeit der jeweiligen Medizinischen Fakultät ist vielen von uns schon lange ein Dorn im Auge! Ich war jedoch erstaunt zu lesen, dass Mainz am genügsamsten ist – habe ich hier doch selbst mit „Habil“ und kürzlich noch mit „Appl. Habil“ dieses Verfahren zweimal durchlaufen – und bin an den Anforderungen schier verzweifelt.

Beispiel Lehre: Es muss zum Zeitpunkt der Antragstellung eine kontinuierliche Lehrtätigkeit mit einer Mindestdauer von sechs Semestern und einem Mindestumfang von insgesamt 30 Unterrichtsstunden (je 45 Minuten) nachgewiesen werden – inklusive Evaluation.

Beispiel Publikationen: Mindestens zwölf Publikationen sollen in überregionalen Zeitschriften – mit wissenschaftlichem Beirat – erschienen sein. Auch die Gesamtzahl ist anzugeben. Bei mindestens sechs dieser Publikationen müssen die Bewerberinnen oder Bewerber als Erstautorin oder Erstautor zeichnen. Zu diesen wissenschaftlichen Publikationen dürfen auch die Veröffentlichungen gehören, die zur kumulativen Habilitation eingereicht worden sind (§ 6 Abs. 2 Satz 7 bis 15 HabilO). Geteilte Erstautorenschaften, sofern diese in der Publikation erwähnt sind, sowie Autorenschaften als *Corresponding Author* oder *Senior Author* werden als Erstautorenschaften angesehen.

Das Schriftenverzeichnis soll bezüglich der Original-Veröffentlichungen in Zeitschriften mit wissenschaftlichem Beirat folgendermaßen gegliedert sein: Die Publikationen sind entsprechend der Liste zur Bewertung der Publikationsleistungen als Kategorie A, B oder C und dem jeweiligen jahresbezogenen Impact-Faktor auszuweisen. Dabei ist zu beachten, dass

mindestens drei der Zeitschriften, in denen als Erst-, geteilter Erst- oder Letztautor veröffentlicht wurde, in die Kategorien A oder B eingruppiert sind...

Für die Appl. Professur waren noch einmal die gleichen Anforderungen zu erfüllen!

Dies wollte ich nur kurz richtig stellen: Mainz ist tatsächlich leider nicht so genügsam – schön wärs gewesen...“

Überdies machte uns ein anderer Leser darauf aufmerksam, dass bereits 2003 eine vergleichende Übersicht zum Thema erschien – nämlich: „Habilitationskriterium Impact-Factor: Wie evaluieren medizinische Fakultäten wissenschaftliche Leistungen von Habilitanden?“ von Bruno Bauer, Wien, in *medizin – bibliothek – information* 2003;3(2): 40-43 (<https://tinyurl.com/yax3sjml>).

Wir danken für die Zuschriften und bitten um Entschuldigung, dass die angesprochenen Punkte im Artikel nicht korrekt waren.

LUNARIS™

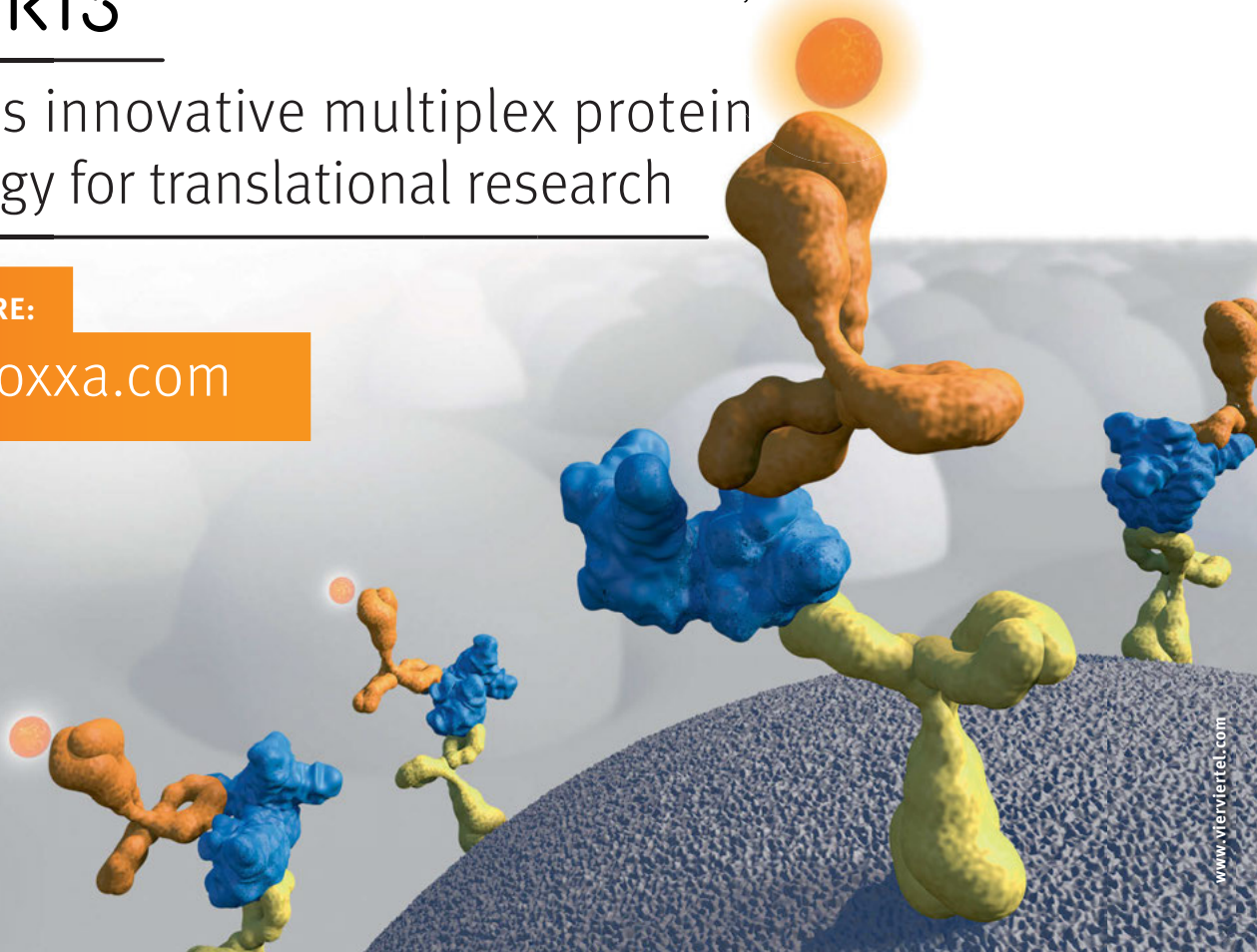
AYOXXA's innovative multiplex protein technology for translational research

FIND OUT MORE:

www.ayoxxa.com



AYOXXA
Biosystems





Insectendämmerung?

Foto: iStock / DejanKolar

Massenhafter Schwund?

Seit wenigen Wochen scheint es via PLoS ONE-Paper amtlich: Die Insekten in Deutschland sind auf dem Rückzug. Tatsächlich? Das Studium einer Studie.

„Zahl der Insekten um 75 Prozent gesunken“, titelt die Redaktion von „Natur und Wissenschaft“ des WDR. „75 Prozent weniger Insekten“, berichtet die Wissenschaftsredaktion der *Frankfurter Allgemeinen Zeitung* am 18. Oktober. Die *Stuttgarter Zeitung* schreibt: „82 Prozent weniger Insekten im Sommer.“ Und *Spektrum der Wissenschaften* meint: „Insektenzahl in Deutschland nimmt um 75 Prozent ab.“

All diese Wissenschaftsredakteure titeln Unsin! Dabei sollten sie es besser können. Aber dazu hätten sie sich vielleicht mal die am wenigsten beliebten Abschnitte von wissenschaftlichen Publikationen anschauen sollen: Material und Methoden sowie die *Supplements*.

Seit zig Jahren stellt der Entomologische Verein Krefeld e.V. in verschiedenen Biotopen und geschützten Gebieten Nordrhein-Westfalens und Brandenburgs Fallen für Fluginsekten auf – und wiegt, was sich darin verfängt. Ge-

meinsam mit Wissenschaftlern der Universitäten in Wageningen und Nijmegen (Niederlande) sowie in Brighton (Großbritannien) gossen sie kürzlich ihre Daten in eine wissenschaftliche Abhandlung und publizierten sie in *PLoS ONE* (doi 10.1371/journal.pone.0185809). Der Titel lautete: „Mehr als 75 Prozent Rückgang an Biomasse fliegender Insekten in geschützten Arealen innerhalb von 27 Jahren“.

Masse ist nicht gleich Anzahl

Die Wissenschaftler dokumentierten also *nicht* die Anzahl der Insekten, wie die oben genannten Medien verbreiteten. Sie wogen die Tiere lediglich und entwickelten aus den Gewichtsdaten eine Kurve mit der Biomasse pro Tag. Diese fällt zwischen 1989 bis 2016 sehr deutlich ab. Einer der Kommentatoren des Artikels, der Experte für Biomonitoren und Sta-

tistik Ron de Goede von der Universität Wageningen, machte sich die Mühe, die Rohdaten nochmals nachzurechnen. Demnach fällt die besagte Kurve mit einer Steigung von -0,2. Da wir aber nicht wissen, *was* in den Netzen gelandet ist – schwere Käfer oder leichtgewichtige Fruchtfliegen –, wissen wir auch nicht, ob tatsächlich die *Zahl* der Insekten zurückgegangen ist. Das kann man zwar annehmen, müsste man aber erst noch beweisen.

So weit, so gut. Doch aus dieser Studie einen 75-prozentigen Rückgang der *Biomasse* fliegender Insekten abzuleiten, ist ebenfalls gewagt. Weshalb? Die Antwort darauf findet man in den Details.

Zunächst einmal haben die Entomologen nicht in jedem Jahr Fangzelte in allen Habitaten aufgebaut. Tatsächlich hatten sie zwischen 1989 und 2016 ihre Fallen nur an einem einzigen Ort, nämlich östlich von Krefeld direkt

am Rhein, in ganzen vier Jahren aufgestellt – und die folgten nicht einmal aufeinander. An fünf weiteren Orten waren sie in drei Jahren aktiv, an zwanzig Orten sammelten sie zwei Jahre lang Insekten und an weiteren 37 Orten nur in einer Saison. Insgesamt hatten sie demnach 63 Standorte.

Für die Statistik sammelten sie die Daten eines Jahres geordnet nach Habitaten – konkret eingeteilt in nährstoffarme und sandige Böden, sowie nährstoffreiche Böden und Pionierflächen. Nach dem von den Forschern entwickelten Modell, das Wetter, Bewuchs, Größe des Einzugsgebiets, Landnutzung in der Nachbarschaft und andere Faktoren berücksichtigt, soll keiner dieser Faktoren wesentlichen Einfluss auf den Biomasseschwund gehabt haben. Allerdings erscheint das Zusammenfassen von Daten aus verschiedenen Regionen nur auf Basis der Bodenbeschaffenheit ziemlich willkürlich und könnte die Ergebnisse verzerren.

Im Jahr 1989 sammelten die Entomologen an acht Stationen, in den folgenden 23 Jahren schwankte die Sammelaktivität: In den meisten Jahren hatten sie nur zwischen einer und vier Fallen aufgebaut. 2014 waren sie dann mit 23 Fallen besonders aktiv. Trotz dieser drastischen Unterschiede in der Sammelaktivität kamen für die Berechnung alle Daten in einen Topf. So wundert es eigentlich nicht, dass die Werte für 1991 und 2007 stark von der Kurve abweichen – schließlich wurde in diesen Jahren jeweils nur eine Stelle beprobt.

Das soll alles kein Vorwurf an den Krefelder Verein sein, dessen Mitglieder haben diese Arbeit sicher ehrenamtlich und mit kleinem Budget gemacht. Aber wenn man wissenschaftlich argumentieren will, muss man das beachten.

Das Problem mit dem Startwert

Für einen echten Vergleich der Insektenmassen hätte man dieselben Stellen über mehrere, wenn nicht viele Jahre beobachten müssen. Dies war aber nicht der Fall. Zwischen 1989 und 2013 war eine zweite Messung die absolute Ausnahme, nur im Jahr 2014 hatten die Entomologen an 19 der beprobten 23 Orte zuvor schon einmal Insektenfallen aufgestellt.

Zu bedenken ist auch, dass die Insektenkundler die Tiere nicht klassifizierten, was ein Problem bei der vorgelegten Auswertung darstellen kann. Wären beispielsweise in manchen Jahren mehr schwere Käfer und in anderen Jahren eher leichte Fruchtfliegen unterwegs gewesen, hätte das drastische Auswirkungen auf die Masse gehabt, nicht aber notwendigerweise auf die Bestandszahlen. Zumal man auch kaum weiß, wie und warum Insektenpopulationen fluktuieren.

Werfen wir noch einen Blick auf die Statistik. Das Problem mit einer Trendanalyse, wie sie hier vorgenommen wurde, ist grundsätz-



lich die *Baseline* – also der Startwert, von dem man ausgeht. Der lag 1989 von allen Werten am höchsten. Daran stören sich beispielsweise der Psychologe Gerd Gigerenzer, der Statistiker Walter Krämer und der Ökonom Thomas Bauer, die zusammen regelmäßig die sogenannte „Unstatistik des Monats“ publizieren. Zur entsprechend „gekürzten“ *PLoS ONE*-Studie schrieben sie:

„Jede berichtete Abnahme zwischen zwei Zeitpunkten hängt davon ab, welchen Anfangszeitpunkt man wählt. Dies gilt besonders bei drastisch schwankenden Werten, wie bei Börsenkursen und Biomassen von Insekten. Hätte man das Jahr 1991 statt 1989 als Anfangszeitpunkt gewählt, dann wären es statt 76 Prozent weniger Insekten nur etwa 30 Prozent weniger gewesen.“

Dieses Argument versuchen die Forscher zu entkräften. In ihrem Kommentar zur Kritik schreiben sie, dass sich der Wert der Abnahme an Biomasse nur um 0,1 Prozentpunkte ändert, wenn sie 1991 statt 1989 als Startwert annehmen. 1991 war ein Jahr, in dem sie nur an einer Stelle Insekten gesammelt hatten – und der Wert war ziemlich gering im Vergleich zu den beiden Jahren davor und danach. Außerdem argumentieren sie:

„Es sollte angemerkt werden, dass es keine grundsätzlichen Gründe gibt, Daten aus einem der Jahre wegzulassen, und dies zu tun wäre wissenschaftliches Fehlverhalten. Aus welchem wissenschaftlichen Grund wäre man daran interessiert, die ersten Jahre zu ignorieren? Warum nicht die letzten Jahre ignorieren? [...] Es mag kontraintuitiv erscheinen, dass sich der Trend kaum ändert, wenn die ersten zwei Jahre mit sehr hohen Biomassen nicht berücksichtigt werden. Diese hohen Biomassen sind jedoch keine Ausreißer, sie passen in den Trend, der mit den Folgejahren auf Basis der Daten berechnet werden kann. Deshalb ändert sich die Trendberechnung kaum, wenn diese Jahre herausgenommen werden.“

Auch das beobachtete Zeitintervall kann die Auswertung einer Zeitreihe beeinflussen.

Zwischen 1989 und 2016 fällt die Biomassekurve mit einer Steigung von $-0,2$. Ändert man die Intervalle, ändert sich die Steigung, wie de Goede anhand der Originaldaten vorrechnet. Zwischen 1989 und 2006 war die Steigung $-0,14$, zwischen 2007 und 2016 gar $+0,013$ (<http://www.ronecology.nl/year-report/insect-drama>).

Da staunt der Laie! Und de Goede fragt sich, was zwischen 2006 und 2007 wohl passiert sein mag. Ein Kommentator namens „Denrobates sylvaticus“ meint, das könnte daran liegen, dass die Krefelder Insektenkundler zwischen 1989 und 2006 an mehr Tagen mehr Proben gesammelt haben als danach – mit Ausnahme des Jahres 2014. Der Graph dazu steht unter <https://imgur.com/a/fpnlE>.

Alles in allem ist diese Studie dennoch sicher ein guter Anlass, weitere Untersuchungen zu dem Thema vorzunehmen. Denn schon zuvor hatten Wissenschaftler an Einzelbeispielen den Rückgang der Insektenmenge oder einzelner Spezies beobachtet. Wenn sich der Insektenchwund insgesamt bestätigen sollte, ist die Frage nach dem „Warum“ natürlich dringlichst zu beantworten.

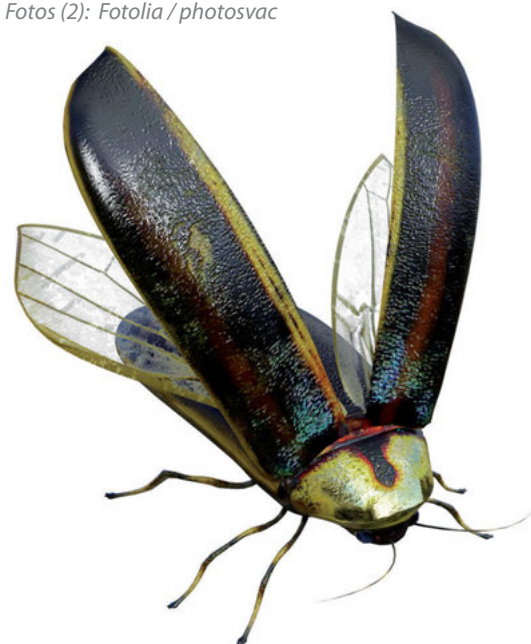
Auf das Design kommt's an

Zugleich ist das *PLoS ONE*-Paper aber auch eine Warnung, dabei künftig auf ein ausgefeiltes Studiendesign zu achten. Auf diese Art bietet die Studie samt dem daraus resultierenden Medienecho geradezu ein Paradebeispiel dafür, dass man mit spontan erschreckenden (Prozent-)Zahlen vorsichtig umgehen und sie ganz genau anschauen muss.

Hoffen wir, dass Ökologen, Statistiker und Insektenspezialisten sich diesen Aufgaben bald widmen werden.

Karin Hollricher

Fotos (2): Fotolia / photosvac





Aus dem Tagebuch einer Jungforscherin (13)

Was ist mit dem Chef nur los?

Durch den Türspalt sehe ich, dass es im Labor noch dunkel ist. Fast schon ein wenig unheimlich, denn ich bin heute nicht wirklich früh dran. Ich schalte alle Lichter an, lege meinen Rucksack ab und drehe das Radio auf. Ein Blick in mein Laborbuch erinnert mich an all die PCR-Protokolle der letzten Tage, die allesamt fehlgeschlagen sind. Pflichtbewusst lasse ich mir drei neue Zyklen einfallen, die ich noch ausprobieren könnte.

„Heute krieg' ich Dich, Du Hund!“, murmele ich.

Nach ein paar Pipettierschritten stelle ich die PCR-Tubes in den Thermocycler und schalte ihn an. Es ist beinahe 9:15 Uhr, und ich bin noch immer allein. Habe ich etwas vergessen? Ist heute ein Meeting?

Leicht nervös gehe ich zum Gruppen-Computer und öffne meine E-Mails. Keine neuen Nachrichten. Ich überfliege meine alten Mails, aber nichts deutet darauf hin, dass ich etwas Wichtiges vergessen habe. Ich beschließe also: „Reiner Zufall, dass ich noch allein bin.“

Es ist fast 10 Uhr, als ich durch den breiten Gang schlendere, beiläufig alle Hörsäle und Seminarräume kontrolliere, aber keine Spur von meinen Kollegen finde. Wo zum Teufel sind die alle?

Ich gehe ins Labor zurück, drehe das Radio auf volle Lautstärke, ziehe Handschuhe an und klebe meine Gelkammern mit Klebeband ab. Als ich gerade Ethidiumbromid zur heißen Flüssigkeit im Erlenmeyerkolben gebe, höre ich ein lautes Seufzen hinter mir. Beinahe lasse ich vor Schreck den heißen Kolben fallen. Ich drehe mich um und sehe Georg, meinen Chef, der sich streckt, um das Radio auf dem Gefrierfach auszuschalten.

„Du hast nicht gehört, dass ich reingekommen bin“, konstatiert er sichtlich genervt.

„Ähm, nein... habe ich nicht.“

„Kein Wunder, wenn Du die Musik so laut machst. Wo sind denn alle?“, bellt er mich an.

„Keine Ahnung.“

Er schüttelt den Kopf.

„Du hast keine Ahnung.“ Er wiederholt das, als wäre es meine Schuld oder sogar eine allgemeine Charakterschwäche meinerseits. Ich weiß nicht, wo sich die anderen Erwachsenen herumtreiben, mit denen ich nicht zusammenlebe.

Er starrt mich für einige Sekunden an und geht dann ein paar Schritte durchs Labor. „Denkst Du nicht, dass Du das aufräumen solltest?“ Er deutet auf ein Waschbecken, in dem sich ein halbes Dutzend Plastikflaschen befindet. Manche davon sind noch mit Nährmedium gefüllt, abgesehen von den üblichen Baumwollknödeln und Aluminiumfolie, die wir zum Verschließen der Kolben verwenden. Neben dem Waschbecken stehen zwei Styroporkisten, die tagsüber mit Eis gefüllt sind, in denen jetzt ein paar traurige und hoffentlich leere Eppis schwimmen. Überall liegen Gel-verschmierte Platten herum. Und dann noch ein Haufen Papiertücher, eine Flasche Chloroform und schmutzige Metallspatel. Wie Georg richtig bemerkt hat: Es ist das reinste Chaos.

„Sicher, aber es ist nicht wirklich von mir“, bringe ich schüchtern heraus.

„Nein, es gehört nie irgendwem!“

Er hat recht, wenngleich aber nur im bedeutungslosen, wortwörtlichen Sinne. Es ist *nie* das Chaos von *irgendwem*. In unserem Labor ist es beinahe unmöglich, das eigene Chaos im Chaos all der anderen zu finden – weil wir ein kleines, überfülltes Labor sind, ein homogenes Chaos.

„Wie weit bist Du mit dem FA-Projekt?“ Sein rauer und fordernder Ton würde eher zu einem Bodyguard aus dem Kreml passen, der für seinen Chef einen Lakaien rund macht – und weniger zu Akademikern, die gemeinsam an einer Universität arbeiten.

„Ich arbeite am BX-Projekt“, entgegne ich, obwohl ich befürchten muss, dass diese Tatsache eine weitere Charakterschwäche offenbart.

„Ich will, dass Du jetzt an FA arbeitest“, zischt er mich an.

„Okay“, sage ich wie eine närrische Dreijährige, die mit dem Schraubenzieher in der Steckdose erwischt wurde.

Georg reißt die Labortüre auf und stürmt hinaus. Ich setze mich und atme tief durch. Was um alles in der Welt war das?

Ich schließe meine Gelkammer und schalte das Gerät an.

Endlich kommt mein erster Kollege, Ko, und lässt sich auf einen der Bürostühle fallen, um etwas am Computer zu checken. „Georg kam gerade rein“, sage ich. Ko dreht seinen Stuhl herum und lächelt. Er hat ein knabenhaftes Lächeln, freundlich, lebhaft. „Er hat Dich zusammengefaltet, oder?“

„Ja!“, sage ich überrascht.

Mit seinem Lächeln dreht er sich wieder zum Computer. „Woher weißt Du das?“, frage ich. Von seinen geheimniskrämerischen Zügen kann ich ablesen, dass ich in naher Zukunft keine Antwort erwarten kann. Er zieht mich auf.

Ich werde bei diesem Spielchen nicht mitmachen.

Ein paar Minuten später kommt Frederike herein. Seltsamerweise kommen jetzt auch die anderen Kollegen an. In neutralem Ton frage ich sie, ob ich heute Morgen etwas verpasst hätte. „Nein, warum?“

Bevor ich nachbohren kann, gesellt sich Ko zu uns, immer noch mit seinem wissenden und gönnerhaften Grinsen auf dem Gesicht und sagt: „Georg hat sie zusammengeschissen.“

Jetzt ist es Frederike, die lacht. Was ist nur los mit diesen Leuten?

„Du warst heute schon früh am Start?“, fragt sie.

„Nun, nicht wirklich früh, würde ich sagen.“

Jetzt bricht Kos amüsierte Fassade. Er betrachtet mich mitleidig.

„Kann mir vielleicht irgendwer sagen, was hier los ist?“

„Dortmund hat verloren. Dortmund ist raus.“

Ich starre Ko an, zweifellos mit dem verdutzten Gesichtsausdruck, den er sich erhofft hatte.

„Das ist Georgs Fußballmannschaft. Komm' nie früh rein, wenn Dortmund verloren hat.“

»Wo zum Teufel sind die alle?«



Erlebnisse einer TA

Lasst es weihnachten im Labor!

Seit Mitte September macht uns ja freundlicherweise die Lebensmittelindustrie auf das Unvermeidliche aufmerksam: Weihnachten naht! Überall wird man bereits mit Lebkuchen, Weihnachtsgebäck oder festlicher Deko beglückt. Es gibt aber auch noch wenige dekofreie Orte: das Labor! Da dort nur arbeitsspezifische Dinge erlaubt sind, habe ich ein paar Bastelideen für Sie – falls Sie die dekofreie Laborzone etwas aufhübschen möchten:

Nehmen Sie acht 15 ml-Röhrchen und legen Sie diese so auf Ihren Labortisch, dass die bunten Kappen aneinander liegen und einen Kreis bilden. Jetzt binden Sie die Röhrchen unterhalb der bunten Kappe mithilfe eines Gummibandes zusammen (bei Gummibandmangel nehmen Sie einfach Klebestreifen in den Farben Ihrer Wahl). Zum Schluss befestigen Sie noch einen Faden am Ende eines Röhrchens und fertig ist Ihr erster Weihnachtsstern für das Laborfenster.

Auch andere Sterngrößen sind möglich: Tauschen Sie einfach die 15 ml-Röhrchen gegen 50er aus, oder nehmen Sie jede Art von Röhrchen, die Sie finden können, bis hin zu den kleinen 1,5 ml-Reaktionsgefäßen. So kommt Abwechslung an Ihre Laborfenster.

Standhafte Weihnachtsmänner

Wie wäre es jetzt mit einem Weihnachtsmann für die Fensterbank? Dazu brauchen Sie ein 50ml-Röhrchen. Stellen Sie dieses mit der Kappe nach unten auf den Labortisch. Bemalen Sie nun die obere Spitze bis zum Knick mit einem roten Permanent-Marker. Darunter zeichnen Sie mit einem schwarzen Stift zwei Augen. Für den Bart zupfen Sie aus einer Glas-Pasteurpipette die Watte heraus und befestigen diese mit Klebestift unterhalb der Augen. Falls im

Labor kein roter Stoff vorhanden ist, nehmen Sie einfach ein weißes Papiertuch aus der Box, wickeln dieses um das Röhrchen und malen mit dem roten Stift noch Taschen auf den Umhang. Für mehr „Standhaftigkeit“ füllen Sie noch das Röhrchen mit Wasser – und fertig ist der Labor-Weihnachtsmann.

Auch wenn es jetzt schon ein wenig spät ist für Adventskalender, hier dennoch eine Idee dazu: Für kleinere Adventsgeschenke eignet sich zum Beispiel eine 6-Well-Platte. Kleben Sie dazu vier dieser Platten an den Seiten zusammen und beschriften Sie die Wells mit den Zahlen 1 bis 24. Zugegeben, der Überraschungseffekt ist nicht ganz so groß, da man ja beim Öffnen einer Platte sechs Türchen auf einmal aufmacht – aber der gute Wille zählt!

Oder Sie machen es ganz anders: Schreiben Sie die Zahlen auf die Deckel von zwei Dutzend 50 ml-Röhrchen und stellen Sie diese in ein Styropor-Rack. Dann befüllen Sie die Röhrchen, schrauben die Deckel wieder drauf und kippen das Rack auf die Seite, sodass man alle beschrifteten Deckel von vorne sehen kann. Fertig ist Ihr Labor-Adventskalender! Und Sie müssen nicht wie jedes Jahr darauf hoffen, dass ein netter Vertreter Ihnen einen vorbeibringt.

Sollte das Wetter vor Weihnachten noch nicht ganz winterlich sein, könnten Sie im Labor nachhelfen: Füllen Sie einen Erlenmeyerkolben mit Wasser und werfen Sie ein Stückchen Trockeneis rein. Den Kolben dann an einer unauffälligen Stelle im Labor auf den Boden stellen und schon kommt ein winterliches Feeling auf, wenn die Nebelschwaden über den Laborboden ziehen.

In diesem Sinne wünsche ich Ihnen eine schöne Vorweihnachtszeit im Labor und bin natürlich offen für weitere Dekovorschläge :-).

Annette Tietz

Sie suchen noch ein tolles Weihnachtsgeschenk für Ihre Kollegen im Labor?

Nur bei uns!



Wie wäre es mit einem Buch:



„Ein humoriger Blick auf die wirklichen Probleme dieser Welt: defekte Kaffeemaschinen, unverständliche Vorträge, miesgelaunte Chefs, oder noch schlimmer: gutgelaunte Chefs. Die führen garantiert etwas im Schilde.“

„Aus dem Leben einer TA“.

Von Annette Tietz
210 Seiten, Softcover, erschienen 2012.
Preis: 12,80 € (inkl. MwSt. und Versand)

Lieferung gegen Rechnung.

Bestellbar online im LJ-Shop

[www.laborjournal.de/
rubric/shop/shop.lasso](http://www.laborjournal.de/rubric/shop/shop.lasso)

oder per E-Mail an

verlag@laborjournal.de

(bitte mit vollständiger Lieferadresse)



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (7)

Und die Moral von der Geschichte': Glaube Deinem p-Wert nicht!

Viele erheben den p-Wert zum Non-plus-ultra, um zwischen falschen und richtigen Hypothesen zu unterscheiden. Oftmals hilft er hierbei aber nur wenig – oder gar nicht.

In der letzten Ausgabe nahm sich der Narr die Wissenschaftskultur in der Physik vor, und fand gar einiges, was wir Lebenswissenschaftler von dort abschauen könnten. Überhaupt ist die Physik – insbesondere die Teilchenphysik – eine Fundgrube von Lehrstücken. Zwei besonders aktuelle will ich heute mit Ihnen diskutieren.

Manch einer wird sich erinnern: Im Jahr 2011 erschütterte das Resultat eines großen, internationalen Experiments nicht nur die Physik, sondern die ganze Welt. Am 22. September titelte die *New York Times* auf Seite 1 „*Einstein, roll over? Tiny neutrinos may have broken cosmic speed limit!*“. Was war geschehen? Ein sehr komplexer Versuchsaufbau war aufgegeben worden, um die Geschwindigkeit von Neutrinos zu messen. Sie wurden vom Teilchenbeschleuniger des CERN in Genf produziert und auf eine 730 Kilometer lange Reise geschickt. Dann registrierte deren Ankunft ein Detektor, der durch Tausende von Metern Stein in die Dolomiten gesprengt wurde. Und siehe da: Die Neutrinos kamen schneller an, als Photonen dies über dieselbe Strecke geschafft hätten!

Auch dem Nichtphysiker wird sofort klar, was mit dem Ergebnis dieses sogenannten OPERA-Experiments alles auf dem Spiel steht (Spezielle Relativitätstheorie) – oder dann vielleicht möglich würde (beispielsweise Zeitreisen). Das hatten natürlich auch die Physiker gleich begriffen, weshalb sie ausgesprochen vorsichtig waren: Zum einen erhöhten sie das in der Teilchenphysik für die Entdeckung neuer Elementarteilchen geforderte Signifikanzniveau von sagenhaften 5 Sigma (entspricht $p < 3 \times 10^{-7}$!) auf 6 Sigma. Außerdem wiederholten sie das Experiment mehrmals. Trotzdem, kein Zweifel, die Neutrinos machten sich nichts aus der Lichtgeschwindigkeit, und das Signifikanzniveau lag bei unerreichten 6,2 Sigma.

Also wurde flugs die Weltpresse informiert, und ein Paper geschrieben. Allerdings hatten die Autoren trotz rekordverdächtigem p-Wert weiterhin Zweifel am eigenen Befund, weshalb der Artikel endet: „*The potentially great impact of the result motivates the continuation of our studies in order to investigate possible still unknown systematic effects that could explain the observed anomaly.*“

Wir alle wissen, dass wir beim Zeitreisen bisher nicht über das Kino-Stadium hinausgekommen sind. Genauso wie wir wissen, dass Photonen immer noch den absoluten Geschwindigkeitsrekord halten. In den Wochen nach dem Medienrummel nahmen sich die Physiker ihren Versuchsaufbau also nochmals genau vor. Und fanden, dass das zur Entfernungsmessung genutzte GPS nicht korrekt synchronisiert war. Außerdem, man glaubt es kaum: Ein Kabel war locker!

»Hat der Versuchsaufbau einen systematischen Fehler, nutzt ein niedriger p-Wert gar nichts.«

Und die Moral von der Geschichte': Glaube Deinem p-Wert nicht!

Die Physiker hatten zwar gut daran getan, für eine sehr unwahrscheinliche Hypothese ein radikal niedriges Signifikanzniveau anzusetzen. Aber, und das scheint trivial, wenn der Versuchsaufbau einen systematischen Fehler beinhaltet, nutzt weder ein extrem niedriger p-Wert etwas noch eine Replikation am selben Versuchsaufbau.

Wir Lebenswissenschaftler können daraus natürlich das Gleiche lernen. Ein p-Wert kann einem bei der Beantwortung der Frage, ob unsere Hypothese richtig ist – etwa, dass ein Medikamentenkandidat wirkt, oder ähnliches –, recht wenig und oftmals sogar gar nichts nützen. Und: Eine Replikation eines Experiments im selben Labor ist sowieso von sehr bedingtem Wert (siehe auch, was der Wissenschafts-

narr hierzu in *Laborjournal* 4/2017 auf den Seiten 24 bis 25 schrieb).

Diese ganze Sache ist unter anderem deshalb so aktuell, weil gerade ein *All-Star*-Team aus Statistik, Epidemiologie und Psychologie in *Nature Human Behavior* (doi: 10.1038/s41562-017-0189-z) einen aufsehenerregenden Vorschlag gemacht hat: Nämlich das von Ronald A. Fisher in den 1920er Jahren eingeführte Signifikanzniveau um eine Größenordnung abzusenken. Von dem von uns fast wie eine Naturkonstante behandelten Wert $p < 0,05$ auf $p < 0,005$! Die Autoren haben natürlich recht, dass damit die Rate der falsch positiven Resultate, unter der wir alle zu leiden haben, deutlich reduziert werden könnte. Und damit auch die Anzahl publizierter Studien, denn an der 0,005-Hürde würden viele Veröffentlichungen scheitern.

Ich halte den Vorschlag, auch mit Blick auf die OPERA-Schlappe, dennoch für einen Fehler. Den Experten, die diese Absenkung vorschlagen, ist klar, was ein p-Wert ist – und was nicht. So wissen sie, dass nicht nur *alpha*, also der Fehler 1. Art, für die Frage wichtig ist, ob ein Ergebnis falsch positiv ist. Dies hängt nämlich auch von *beta*, also dem Fehler 2. Art, beziehungsweise der *Power* ab – genauso wie von der Wahrscheinlichkeit, mit welcher die Hypothese richtig ist. Die Autoren verwechseln also den p-Wert nicht mit dem positiv prädiktiven Wert, wie so viele von uns. Indem sie aber die Aufmerksamkeit in dieser Weise auf den p-Wert – ja, konkret auf einen *bestimmten* p-Wert – lenken, adeln sie ihn. Sie erwecken damit den Anschein, dass der p-Wert eben doch geeignet ist, zwischen richtigen und falschen Hypothesen zu unterscheiden, er muss eben nur den *richtigen* Wert annehmen. Wer den Artikel indes aufmerksam liest, wird alles Richtige dazu erfahren. In der Berichterstattung zu diesem Vorschlag ging es aber einzig und allein um die neue Schwelle – und damit um die „*Rettung des p-Werts*“.

Nicht zuletzt deshalb hier gleich noch ein für uns Lebenswissenschaftler lehrreiches Beispiel aus der Physik. Bei OPERA ging es um eine sehr unwahrscheinliche Hypothese – und am

Ende war das Resultat trotz exorbitant niedrigem p-Wert falsch positiv. Der Grund: Im experimentellen Aufbau steckte ein systematischer Fehler. Beim LIGO-Experiment, mit dem man vor kurzem endlich die lange gesuchten Gravitationswellen nachweisen konnte, war es umgekehrt: Hier glaubte man das Ergebnis schon vorher zu kennen. Die von Einstein 1919 vorausgesagten Gravitationswellen musste es einfach geben, denn alle Voraussagen der Allgemeinen Relativitätstheorie hatten sich bisher experimentell belegen lassen. Zudem gab es kein ernsthaftes Argument, warum Gravitationswellen nicht existieren sollten.



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

Das Problem hierbei war nur, dass man praktisch seit 1919 nonstop versucht hatte, sie nachzuweisen. Aber erfolglos. Mit anderen Worten: Die Experimentalphysiker führen ein Null-Resultat nach dem anderen ein. Sie haben aber trotzdem nicht aufgegeben, haben es zu Recht auf die mangelnde Sensitivität ihres Experiments geschoben – und an deren Verbesserung gearbeitet.

Und die Moral von der Geschichte: Traue Deinem p-Wert nicht!

Die nicht-signifikanten p-Werte – das heißt, die Null-Resultate – bedeuteten eben nicht, dass es das untersuchte Phänomen nicht gibt. Auch hier war letztlich der experimentelle Aufbau der LIGO-Vorläufer systematisch „fehlerhaft“.

Was lernen wir aus diesen scheinbar exotischen Beispielen aus dem Reich der Physik, also der wohl „härtesten“ aller Naturwissenschaft-

»Die nicht-signifikanten p-Werte bedeuteten nicht, dass es das untersuchte Phänomen nicht gibt.«

ten? Statistische Signifikanz, oder die Abwesenheit derselben, ist wenig hilfreich, wenn es um die Frage geht, ob unsere Hypothesen richtig oder falsch sind. Statistische Signifikanz wird überschätzt – von uns Wissenschaftlern, genauso wie von Journal-Editoren und Reviewern. Deshalb kann auch nur ein Narr dazu raten, sich bei der Beurteilung von wissenschaftlichen Resultaten und noch mehr bei deren Publikation stärker auf die Effektstärken, die Varianzen und vor allem die Güte des experimentellen Designs zu stützen – als auf p-Werte und statistische Signifikanz.

Weiterführende (und hier teils ohne Angabe zitierte) Literatur findet sich unter <http://dirnagl.com/lj>.

Das wär' auch ein nettes
Weihnachtsgeschenk!



2 Farben:
Beige oder Schwarz

2 Schnitte:
Damen (S-L), Herren (S-XXL)

2 Preise:
1 Shirt für 9,90 Euro
2 Shirts für 15,90 Euro
(jeweils inkl. Versand)

Lieferung gegen Rechnung.

Bestellbar online im LJ-Shop
[www.laborjournal.de/
rubric/shop/shop.lasso](http://www.laborjournal.de/rubric/shop/shop.lasso)

oder per E-Mail an
verlag@laborjournal.de

(bitte mit vollständiger Lieferadresse)

FAIR statt sanft

Der Übergang zu Open Science kann wohl nur mit kommerziellen Partnern gelingen. Die bisherigen Knebel- und Missbrauchspraktiken der Verlagsriesen müssen aber draußen bleiben.

Auke Herrema, CC-BY



Wolfgang Marquardt, Vorstandsvorsitzender des Forschungszentrums Jülich, hat ein Herz für Wissenschaftsverlage. Dem *ZEIT-Chancen-Brief* vom 26. Oktober hat er ein Interview gegeben, in dem er sagt:

„Wir sind uns alle einig, dass wir langfristig ein Golden-Open-Access-Modell in der Wissenschaft haben wollen – und werden. Die Frage ist: Wie gelingt ein sanfter Übergang, bei dem weder die Verlage noch die Wissenschaft auf der Strecke bleiben?“

Nein, das ist ganz und gar nicht die Frage. Gut, *Open Access* in irgendeiner Schattierung finden alle prima. Und die Wissenschaft sollte tatsächlich nicht auf der Strecke bleiben. Aber wieso sollte man auf schlafmützige Verlage Rücksicht nehmen? Was wäre schlecht an einem unsanften, ja, einem radikalen Umbruch, bei dem das eine oder andere akademische Verlagshaus das Nachsehen hat? So läuft das nun mal in stürmischen, innovativen Zeiten.

Die Digitalisierung ist in ihren Konsequenzen – auch und gerade für die Kommunikation von Forschungsergebnissen – nur mit der Erfindung des Buchdrucks zu vergleichen.

Vieles, was Wissenschaftsverlage traditionell trieben, wird längst nicht mehr gebraucht, wie die Produktion von Papierheften und ihre Verteilung. Manche Verlagsaktivitäten schaden sogar den Interessen von Wissenschaft und Gesellschaft. Man denke an den großen Eifer, mit dem akademische Großverleger digitale Schranken verteidigen – und dadurch weniger privilegierte Forscher und die Öffentlichkeit vom Zugang zu Wissen aussperren.

Das klassische Paper ist out

Mittlerweile haben zwar auch die etablierten Verlage erkannt, dass *Open Access* Teil ihres Angebots sein muss. Und sie haben Wege gefunden, wie man sich mit goldenem *Open Access* eine ebenso goldene Nase verdienen kann. Ob sie deshalb aber alternativlose Partner für Forscher und Bibliothekare bleiben müssen, ob sie systemrelevant sind (um einen Ausdruck aus der Bankenkrise zu entlehnen), ist jedoch eine ganz andere Frage.

Marquardts Interview erschien zeitgleich mit der Konferenz FORCE2017, einem internationalen Treffen für *Open-Science*-Initiativen aller Art, das Ende Oktober in Berlin stattfand. In einigen Sessions wurde dort kontrovers diskutiert, ob Wissenschaftler im Verbund mit den Bibliothekaren selbst eine moderne Publikations-

infrastruktur organisieren könnten, die besser und auch noch günstiger ist als das, was die trägen Verlagstanker zu bieten haben.

Der Unmut der Wissenschaftler über Elsevier und Co., der sich regelmäßig in Boykottaufrufen Bahn bricht, kommt ja nicht nur daher, dass die Verlage ihre Dienste überteuert verkaufen – obwohl das unzweifelhaft ein Ärgernis ist. Schwerer wiegt vielleicht sogar, dass die Leistungen, die die Verlage bieten, nicht mehr den Erwartungen der Forscher entsprechen. Nach wie vor ist es beispielsweise ein qualvolles Unterfangen, automatisierte Text- und Datamining-Projekte anzugehen, weil zu viele Inhalte hinter Bezahlschranken auf Verlagsservern stecken.

Digitale Werkzeuge für eine moderne Publikationsinfrastruktur in Forscherhand gibt es zum Teil bereits, zum Teil entstehen sie gerade. So hat sich beispielsweise beim Berliner Meeting auch die *Collaborative Knowledge Foundation (CoKo)* vorgestellt, eine neue Stiftung, die gemeinschaftlich erstellte *Open-Source*-Software für die Forschungskommunikation fördern will. Der erste Prototyp eines solchen Gemeinschaftswerkzeugs, eine flexible Plattform für die Publikation akademischer Journals und Bücher namens *PubSweet* (<https://pubsweet.org/>), ist demnächst einsatzbereit und kann von allen frei genutzt und weiterentwickelt werden.

Solche Initiativen haben das Potenzial, die Kommunikation über Forschung radikal zu verändern – und dabei geht es um mehr als nur *Open Access* und den Zugang zur Literatur.

Denn das klassische Paper taugt oft nicht mehr dazu, die Ergebnisse von Forschungsprojekten zu verbreiten. Vor allem in den *Big-Data*-Disziplinen degeneriert das *Research Paper* zu einem Werbetext. Für die eigentlichen Ergebnisse – etwa die Nukleotidabfolge einer Genomsequenzierung, Massenspektrometriedaten, Software-Skripte oder auch Filme und Bildmaterial aller Art – gibt es im traditionellen Artikelformat keinen Platz. Im schlechtesten Fall lagern die eigentlichen Daten nur auf der Festplatte der Autoren, wo sie niemand sehen kann. Oder sie werden im *Supplemental Material* versteckt – eine anachronistische Notlösung.

Open Science umfasst jedenfalls mehr als die Möglichkeit, Paper frei lesen zu dürfen. *Open Science* bedeutet auch, dass Methoden, Software und Daten frei zugänglich sind und problemlos wiederverwendet werden können.

Orientierung geben dabei die FAIR-Prinzipien, von denen in Berlin ebenfalls viel die Rede war: *Findable, Accessible, Interoperable, Reusable* sollen die Forschungs-Outputs künftig sein.

Mit dem Willen alleine ist es dabei aber nicht getan. Eine neue, FAIRe Publikationsinfrastruktur entsteht nicht von selbst, und irgendwer müsste den Laden auch am Laufen halten und weiterentwickeln.

Dabei dürfen natürlich auch kommerzielle Unternehmen mitmachen. Zu einem ambitionierten Entwurf einer künftigen *Open-Science*-Landschaft gehört aber unbedingt dazu, dass Knebelverträge jeglicher Art verschwinden müssen – sowohl bei traditionellen als auch bei *Open-Access*-Verlagen.

Neue Wege einzuschlagen ist ja auch deshalb so schwierig, weil die Traditionsverlage den Bibliothekaren langfristige, zudem vertrauliche Verträge aufzwingen, aus denen sie nur schwer wieder aussteigen können. Auch wissenschaftliche Fachgesellschaften, die in Kooperation mit einem Verlag eine Zeitschrift herausgeben, leiden oft unter diesem unfaireren „Lock-in“.

Die Knebelverträge, die Verschwiegenheitsklauseln, die Quasi-Monopolstellung der Großverlage und ihre antiquierten Geschäftspraktiken, und natürlich der Missbrauch des Journal Impact Factors: All das muss weg!

Wenn man sich nach Alternativen umsieht, entdeckt man beispielsweise Start-ups wie *Ubiquity Press*, die mehr Transparenz in das Publikationsbusiness und seine Kostenstruktur bringen, und eben Graswurzelinitiativen wie *Scholarly Commons* oder *CoKo*.

Es gibt bereits Alternativen

Ohne irgendeine Form der Zusammenarbeit mit Unternehmen außerhalb der Wissenschaft, auch solchen der kommerziellen Art, wird es aber wohl nicht gehen. Mit wem Forscher und Bibliothekare künftig zusammenarbeiten wollen, und unter welchen Bedingungen, das sollten sie sich jedoch sorgfältig aussuchen, anstatt den Lobbyisten eines arg verwöhnten Industriezweigs nach dem Mund zu reden.

Hans Zauner

(Der Autor dieses Kommentars arbeitet als freiberuflicher Redakteur auch für ein „goldenes“ *Open-Access*-Journal. Dieser Artikel gibt abschließlich seine private Meinung wieder.)

Marburg

Neuropeptide für Blutsauger

Weibchen der Gelbfiebermücke (*Aedes aegypti*) sind genügsam: Eine Blutmahlzeit reicht ihnen erst mal, auch wenn sie erneut Menschenduft wahrnehmen – satt ist satt.

Wenn man die Verhaltensmuster der gefürchteten Mücke, die neben Gelbfieber auch Dengue übertragen kann, besser versteht, auch auf molekularer Ebene, so ergeben sich vielleicht neue Bekämpfungsstrategien. Ein Team aus Deutschland, Dänemark und Schweden mit Beteiligung von Marburger Forschern um **Joachim Schachtner**, hat nun in *PLoS ONE* eine Reihe von Experimenten vorgestellt, die einige Hinweise geben, wie das Verhalten der Blutsauger biochemisch reguliert wird (doi: 10.1371/journal.pone.0188243).

Zuerst etablierten die Forscher einen Assay, der – als Kontrolle und Basislinie für die folgenden Versuche – bestätigte, was man schon wusste: Nach einer Blutmahlzeit werden die weiblichen Gelbfiebermücken träge,



Aedes aegypti (Foto: CDC / James Gathany)

im Windkanal reagieren sie auf Menschenduft weniger enthusiastisch, und sie haben auch kaum Interesse an Zuckerwasser. Was passiert da molekular? Erstautor **Peter Christ** und seine Kollegen schauten in den Antennalloben nach, den Verarbeitungszentren für Geruchssignale im Insektenhirn. Säußerlich präparierte Extrakte aus diesem Organ jagten die Biochemiker durch das Massenspektrometer, um die Ausschüttung von Neuropeptiden zu untersuchen. Besonders interessant war dabei natürlich der Vergleich der Antennalloben von „nüchternen“ Mücken mit solchen, die gerade eine Blutmahlzeit eingenommen hatten. Dabei zeigte sich, dass sich insbesondere die Ausschüttung der Neuropeptide Allatostatin-A (AstA) sowie *short* Neuropeptide F (sNFP) nach einem Blutmahl ändert.

Die Krönung der Arbeit: Die Marburger injizierten sNFP und AstA in Gelbfiebermücken, und prompt änderte sich das Verhalten der Tiere: Obwohl sie gar kein Blut geleckt hatten, verhielten sie sich so als ob sie „blutsatt“ wären.

Wie das im Einzelnen mechanistisch zusammengeht, muss nun noch genauer erforscht werden. Es könnte kompliziert sein, denn die Injektion bloß eines der beiden Neuropeptide bewirkte allenfalls eine schwache Verhaltensänderung, und nur in der Kombination wirkten die Neuropeptide eindeutig auf das Verhalten ein.

Göttingen

Proteintrimmer

Beim anhaltenden Hype um CRISPR/Cas könnte man fast meinen, das ultimative Manipulationswerkzeug sei gefunden und die Entwicklung anderer Knock-down- und Knock-out-Methoden mehr oder weniger Zeitverschwendung.

Allerdings wollen Zellbiologen bei manchen Experimenten gar nicht unbedingt ein Gen verändern, sondern direkt am Protein ansetzen – zum Beispiel, wenn man mit Eizellen arbeitet und maternale Proteine ausschalten möchte.

Ein deutsch-britisches Team hat nun eine Methode entwickelt, mit der Proteine direkt beeinflusst werden können (*Cell* doi: 10.1016/j.cell.2017.10.033). Beteiligt waren Göttinger Max-Planck-Forscher um **Melina Schuh**, sowie eine Arbeitsgruppe aus Cambridge um den Biochemiker **Leo James**.

Der Schlüssel zur Entwicklung der flexiblen Methode war wie so oft ein Protein mit besonderen Eigenschaften: Trim21, das im Tandem mit spezifischen Antikörpern zum Proteinkiller wird.

Antikörper, so schreiben Schuh und Kollegen in ihrer Arbeit, sind natürlich eine naheliegende Wahl, wenn man Proteine spezifisch beseitigen will.

Allerdings: Nur einen Antikörper gegen ein Zielprotein einzuschleusen, ergibt noch lange keinen spezifischen Knock-down. Hier kommt Trim21 ins Spiel, eine Ubiquitin-Ligase, die den Protein-gebundenen Antikörper erkennt und den Verbund umgehend als Abfall deklariert. Der Antikörper-Rezeptor Trim21 ist natürlicherweise in vielen Zellen vorhanden und spielt eine Rolle bei der Abwehr von Pathogenen. Entdeckt wurde Trim21 und seine Protein-zersäbelnde Wirkung schon vor vielen Jahren, aber erst jetzt ist es gelungen, die praktischen Einsatzmöglichkeiten überzeugend zu demonstrieren.

Hans Zauner

Frisch erforscht

» *Perissodus microlepis*, ein Buntbarsch aus dem afrikanischen Tanganjikasee, knabbert gern von der Seite an den Schuppen anderer Fische. Eine Anpassung an diese eigenwillige Ernährungsweise ist sein oft asymmetrisches Maul. Perissodus-Münder haben folglich eine Präferenz für die linke oder die rechte Seite, je nach Individuum. Konstanzer Evolutionsbiologen um **Axel Meyer** untersuchten diese „Händigkeit“ (beziehungsweise „Mäuligkeit“?) in vierzig Individuen und setzten sie in Beziehung zu Gehirnstruktur und Genexpression der Fische. Vor allem diejenige Gehirnregion, die für die Verarbeitung der optischen Sinneseindrücke der jeweils bevorzugten Seite zuständig ist, war stärker ausgebildet (*Genome Biol. Evol.* 9(11): 3122-36).

» Die „Mondscheinkrankheit“ *Xeroderma pigmentosum* ist selten, hat aber verheerende Auswirkungen. Die DNA-Reparaturmechanismen der Haut sind bei dieser Krankheit gestört, und schon geringste UV-Strahlung führt zu Entzündungen und schließlich zu Hautkrebs. Österreichische Forscher um **Joanna Loizou**, Gruppenleiterin am Wiener CeMM Forschungszentrum für Molekulare Medizin, haben nun einen Wirkstoff gefunden, der eventuell Hilfe bringen könnte. Acetohexamid fördert den Abbau eines hemmenden Proteinkomplexes, und offenbar kann dadurch eine Art „Backup“-DNA-Reparaturprozess in Gang kommen. Ein Test an Patienten steht allerdings noch aus (*Mol. Cell* 68: 797-807).

» Das RNA-Bindeprotein *Staufen2* beeinflusst die Gedächtnisleistung von Ratten. Das berichten Münchner Neurowissenschaftler um **Michael Kiebler** in *Genome Biology* (18: 222). Im Tiermodell gelang es den Forschern, *Staufen2* selektiv in Nervenzellen des Vorderhirns auszuschalten. Das Lernverhalten der Ratten war daraufhin gestört – sie konnten sich zum Beispiel nach längerer Wartezeit nicht mehr daran erinnern, wo ihre Futterquelle stand.

Hans Zauner



Foto: iStock / HeitiPaves

Trennung unter Aufsicht

HAMBURG: Elementares zur Zellteilung – Hamburger Forscher zeigen, dass Pflanzenzellen die Mitose auf andere Art kontrollieren als tierische.

Höhere Pflanzen sind anders als Säugetiere, das wird niemand ernsthaft bezweifeln. Sie machen zum Beispiel Photosynthese und sind eher immobil. Trotzdem bestehen sie natürlich aus Zellen, die sich sowohl mitotisch als auch meiotisch teilen. Unterscheiden sich Pflanzen von ihren vierbeinigen Erdenmitbewohnern etwa auch in so grundlegenden Mechanismen wie der Zellteilung?

Diese Frage stellten sich Shinichiro Komaki und Arp Schnittger von der Universität Hamburg und veröffentlichten ihre Antwort im Oktober 2017 in *Developmental Cell* (43: 172-85). Mit Schnittger, seit mehr als drei Jahren Professor für Entwicklungsbiologie in Hamburg, hat sich *Laborjournal* über *Arabidopsis*, Mitose und Kontrollpunkte unterhalten.

Bereits während seiner Promotion am Zentrum für Molekularbiologie der Pflanzen in Tübingen verschrieb sich der Biologe dem „Grünzeug“, und blieb ihm über Stationen in Köln und Straßburg (Frankreich) bis heute treu. So wusste er auch, dass die pflanzliche Mitose grundsätzlich genauso verläuft wie bei Tieren: Chromosomen kondensieren, die Kernmembran löst sich auf, und die Chromatidpa-

re ordnen sich in der Metaphasenplatte an. Am Zentromer lagert sich das Kinetochor an – ein Protein-DNA-Komplex, der dem Spindelapparat Halt am Chromosom bietet. Die Spindelfasern, aufgebaut aus Mikrotubuli, wiederum verbinden die Kinetochore mit je einem Zellpol. Während der Anaphase werden die Schwesterchromatiden über die Mikrotubuli zu den entgegengesetzten Polen gezogen. Dort dekontendensieren sie, eine neue Kernmembran entsteht und die DNA wird verdoppelt. Nach der Trennung der genetisch identischen Tochterzellen hat jede einen Kern mit dem vollständigen diploiden Chromosomensatz.

Dieser ist bei der Ackerschmalwand *Arabidopsis thaliana* mit zehn Chromosomen verhältnismäßig klein. Das überschaubare Genom des Kreuzblütlers – der Mensch hat dreißig Mal so viel DNA – täuscht, denn mit etwa 25.000 Genen hat die Pflanze sogar mehr als *Homo sapiens*.

Die hohe Gendichte ist nicht der einzige Grund, warum *Arabidopsis* bereits seit Mitte des 19. Jahrhunderts als Modellorganismus etabliert ist. „Wir können Experimente in einer molekularen und mechanistischen Tiefe anvisieren, die in anderen Pflanzenarten nur sehr schwer möglich ist“, erläutert Schnittger einen Vorteil. Die Pflanze ist klein

und lässt sich deshalb gut im Labor kultivieren. Da sich *Arabidopsis* mithilfe von *Agrobacterium tumefaciens* überdies gut transformieren lässt, können Forscher bereits auf viele etablierte Mutanten zurückgreifen. Zu guter Letzt: Eine kurze Generationszeit von nur acht Wochen ist laut Schnittger insbesondere bei Drittmittel-geförderten, also zeitlich begrenzten Projekten ein wichtiger Aspekt. Zugleich betont er jedoch, dass selbstverständlich nicht alle Erkenntnisse einfach auf andere Arten übertragbar seien. Aber: „Wir schauen erstmal, wie es in *Arabidopsis* funktioniert – und können das dann mit ökonomisch relevanten Pflanzen wie zum Beispiel Mais oder Weizen vergleichen.“

Tadellose Teilung?

Shinichiro Komaki, der Erstautor der Studie, hatte bereits vor seiner Hamburger Zeit an Mikrotubuli und Spindelbildung gearbeitet. Inzwischen ist er als Assistenzprofessor nach Japan weitergezogen. Als er aber vor etwa drei Jahren als Postdoc in die Arbeitsgruppe von Schnittger kam, schaute er sich umgehend die Regulierung der Mitose in *Arabidopsis* an, genauer den *Spindle Assembly Checkpoint* (SAC). „Der *Spindle Checkpoint* kontrolliert, dass die Chromosomen bei der Zellteilung gleichmäßig auf die Tochterzellen verteilt werden. Er gibt nur dann grünes Licht [...], wenn die Kinetochore aller Chromosomen korrekt mit dem Spindelapparat verbunden sind“, erklärt Schnittger die Relevanz des Kontrollmechanismus. Denn eine Ungleichverteilung der Chromatiden, ei-



Arp Schnittger
Foto: Privat

ne Aneuploidie, sorgt für Chaos. „Eine solche Situation führt entweder zum Tod der Zelle, oder zumindest zu schweren Fehlregulationen; beim Menschen kann das dann beispielsweise mit Krebs oder anderen Krankheitsbildern einhergehen“, so Schnittger.

Bisher war nicht bekannt, ob Pflanzen einen mit Säugetieren funktionell vergleichbaren SAC haben. Immerhin gibt es homologe Gene für SAC-Proteine in *Arabidopsis*. Komaki und Schnittger entfernten also nach und nach jede einzelne der neun SAC-Komponenten aus dem *Arabidopsis*-Genom und beobachteten den Einfluss auf die Zellteilung. Interessanterweise beeindruckte die Mutanten das Fehlen von acht dieser Komponenten nicht besonders. Erst nach der Gabe von Oryzalin wiesen einige der Knock-out-Sprösslinge kürzere Wurzeln sowie zahlreiche tote Zellen in den Wurzeln auf.

Oryzalin ist ein sogenanntes Spindelgift aus der Gruppe der Dinitroaniline und findet – außer im Labor – seine Anwendung als Herbizid oder in der Pflanzenzucht zur Herstellung polyploider Pflanzen. Es hemmt die Mitose, indem es α -Tubuline bindet und somit deren Einbau in die Mikrotubuli verhindert. Im Gegensatz zum bekannten Colchicin macht Oryzalin dies pflanzenspezifisch, ist daher für den Menschen weniger giftig.

„Es gibt also einen funktionellen *Spindle Checkpoint* in Pflanzen, der insbesondere unter Mikrotubuli-destabilisierenden Bedingungen sichtbar wird“, fasst Schnittger die erste wichtige Erkenntnis zusammen.

Verzögerndes Gift

Um den Einfluss von Oryzalin auf die Mitose sichtbar zu machen, transformierten die Forscher *Arabidopsis* mit GFP-SAC-Fusionsproteinen sowie einem Reporter gen, welches die Mikrotubuli leuchten lässt. Dann schauten sie sich an, wie lange die Zellen vom Abbau der Zellmembran (*Nuclear Envelope Breakdown*, NEB) bis zum Beginn der Anaphase benötigten. Durch den sogenannten *Checkpoint Delay*, also den durch ein Gift verzögerten Übergang von der Meta- in die Anaphase, verlängerte sich das Einsetzen der Zellteilung bei *Ara-*

bidopsis Oryzalinkonzentrations-abhängig nur um wenige Minuten. Selbst wenn die Pflanzenzellen aufgrund einer sehr hohen Dosis des Spindelgifts keine funktionale Spindel ausbilden konnten, brachen sie nach maximal zwei Stunden den mitotischen Arrest ab, bildeten stattdessen neue Kernmembranen und trennten die Schwesterchromatiden, ohne jedoch die Zelle zu teilen.

Die Folge ist eine polyploide Zelle, die in einen Zustand vor der Zellteilung zurückkehrt. Hängen hingegen tierische Zellen im Zellteilungsprozess fest, weil sie vom SAC kein grünes Licht für die Teilung erhalten, kann dies mehrere Stunden dauern. Sollte selbst dann die Kontrollinstanz nicht zufrieden gestellt sein, kann eine *Checkpoint Adaptation* eintreten. „Das bedeutet, dass es trotzdem zu einer Zellteilung kommt, verbunden mit teils dramatischen Konsequenzen für die Tochterzellen, wenn beispielsweise das Erbgut ungleichmäßig verteilt wird“, so Schnittger. Die Folge sind dysregulierte oder apoptotische Zellen.

Flexibel bleiben

Wie kommt es zu solch elementaren Unterschieden in der Mitose? Spielt unter Umständen der molekulare Aufbau des SAC eine Rolle? Komaki und Schnittger nahmen diesen genauer unter die Lupe. Aus Säugern ist bekannt, dass alle SAC-Komponenten in definierter Reihenfolge an das Kinetochor rekrutiert werden, um den *Checkpoint* zu aktivieren. Insbesondere der Initiator MPS1 ist essentiell; fehlt diese Kinase, kann SAC nicht assemblieren.

In *Arabidopsis* hingegen fanden die beiden MPS1 während des gesamten Zellzyklus am Kinetochor. Aber: Auch ohne MPS1 fanden sich die meisten SAC-Komponenten pünktlich am Kinetochor ein. „Wir haben gesehen, dass sich der Aufbau des *Spindle Checkpoint* unterscheidet – dass also bestimmte Komponenten,



Shinichiro Komaki
Foto: Privat

die in Tieren interagieren, dies in der Pflanze nicht tun und umgekehrt“, resümiert Schnittger die Beobachtungen von Lokalisierungs- und Interaktionsstudien. Und er ergänzt: „Es gibt auch in *Arabidopsis* eine schrittweise Rekrutierung der einzelnen Komponenten, allerdings ist die Reihenfolge verändert. Die biochemische Struktur und Architektur sind also pflanzen-

spezifisch. Was das für funktionale Konsequenzen hat, wissen wir allerdings momentan noch nicht.“

Warum aber zeigen Pflanzen all diese Unterschiede in einem Prozess, von dem man aufgrund seiner Wichtigkeit doch eher eine Konservierung erwarten würde? Schnittger gibt zu Bedenken, dass alle Ansätze zur Beantwortung dieser Frage bisher reine Spekulation seien. „Möglicherweise birgt die Verdopplung eines Genoms großes Potential für die Evolution eines Organismus“, so Schnittger. Es sei bekannt, dass es bei Samenpflanzen im Laufe ihrer Entstehungsgeschichte immer wieder zu Genomduplikationen gekommen ist – und vermutlich noch immer kommt. So hätten Pflanzen immer zwei oder mehr Gene zur Auswahl, die innerhalb relativ kurzer Evolutions-Zeiträume neue Funktionen einnehmen könnten. Dies erlaube ihnen unter Umständen, sehr schnell auf veränderte Umweltbedingungen und Stress zu reagieren.

Eine weitere These: „Wenn Zellen lange in einer Metaphase liegen, in der die Chromosomen kondensiert sind und es nicht zur Genexpression kommt, sind sie in ihrer Funktion gelähmt. Eine zügige Rückkehr zum physiologisch aktiven Zustand ist eventuell von Vorteil für die Zellfunktion, aber auch für den Organismus“, mutmaßt Schnittger.

Der nächste logische Schritt, so Schnittger, sei nun, sich den SAC in der Meiose anzuschauen.

Sigrid März

See the essential.

Optical filters precisely matched to your application

► Interdisciplinary expertise and 25 years of experience!



AHF ANALYSENTECHNIK

AHF analysentechnik AG
info@ahf.de

► Visit us at www.ahf.de

Anhänge zum Ankurbeln

MÜNCHEN: Das Anhängen von kurzkettigen Fettsäuren an Histone aktiviert die Genexpression. Dies zeigten Münchner Helmholtz-Forscher mit internationalen Kollegen am Beispiel der Propion- und Buttersäure. Deren Verfügbarkeit könnte folglich die Genregulation an den Stoffwechsel einer Zelle koppeln.

Das Erbgut einer Zelle ist eine hoch geordnete Angelegenheit. Eng besetzt mit Proteinen entsteht aus der fadenförmigen DNA ein komplex aufgebautes Chromatin. Längst hat sich herumgesprochen, dass dieses nicht einfach nur eine „passive Verpackung“ für die DNA darstellt, sondern einen wesentlichen Einfluss auf die Genaktivität ausübt – etwa indem es die Zugänglichkeit von Promotoren für die RNA-Polymerase reguliert.

Insbesondere die Histone spielen hierbei eine wichtige Rolle. Jeweils zwei der vier kleinsten basischen Proteine – H2A, H2B, H3 und H4 – bilden zusammen Oktamere, um die sich der DNA-Doppelstrang windet. Dadurch ergibt sich das Bild von Perlen auf einer Schnur.

Durch das posttranslationale Anhängen von chemischen Gruppen an die Histone lässt sich die Chromatinstruktur und damit auch die Genexpression verändern. Dies ist das Kerngebiet der Epigenetik, für die sich Robert Schneider vom Helmholtz Zentrum München schon seit seiner Postdoktorandenzeit in Cambridge bei dem Krebsforscher Tony Kouzarides interes-

siert. Nach Stationen in Freiburg und im französischen Strasbourg hat Schneider kürzlich die Leitung des Helmholtz-Instituts für Funktionelle Epigenetik übernommen und beschäftigt sich dort unter anderem mit neuen Histon-Modifikationen sowie der Verbindung von Epigenetik und zellulärem Stoffwechsel.

Histone mit Fettschwanz

Inzwischen ist eine Vielzahl an Histon-Modifikationen bekannt. Am besten untersucht sind Anhängsel aus Acetyl- und Methylgruppen. Die größte strukturelle Ähnlichkeit zu einer Acetylgruppe weisen Propionyl- und Butyrylgruppen auf, deren Kettenlänge jeweils um ein Kohlenstoffatom zunimmt. Zwar weiß man seit gut zehn Jahren, dass diese Ketten an Histone angehängt werden – doch wozu dies gut ist, konnte Schneiders Team erst jetzt in einer internationalen Zusammenarbeit aufklären (*Nat. Struct. Mol. Bio.*; doi: 10.1038/nsmb.3490).

„Man weiß, dass sich Histone, die entweder eine, zwei oder drei Methylgruppen am glei-

chen Lysin tragen, funktionell unterscheiden. Unsere Grundidee war, dass dies bei den kurzkettigen Fettsäuren genauso sein könnte“, erklärt Schneider. „Wir wollten herausfinden, ob die Ketten jeweils durch verschiedene Enzyme angehängt und erkannt werden – und ob sie sich in ihrer Funktion unterscheiden.“

Histon-Modifikationen werden durch molekulare „Leseköpfe“ (*Reader*) erkannt, die daraufhin die Genexpression verändern – etwa durch eine Destabilisierung oder ein Verschieben von Nukleosomen, den DNA-umwickelten Histon-Oktameren. Zur Erklärung des Zusammenspiels von Histon-Markierungen und Leseköpfen gibt es seit einiger Zeit ein interessantes Konzept – den sogenannten Histon-Code. Dieses besagt, dass sich aus der Gesamtheit aller Markierungen der Histone auf einem Gen dessen Aktivität vorhersagen lassen sollte – so als wenn das Gen eine Art Strichcode aus Histon-Modifikationen tragen würde.

„Die Realität ist allerdings viel komplexer“, relativiert Schneider. „Es gibt viele Diskussionen über das Wort ‚Code‘, aber im Grunde be-



Foto: iStock / tripero

schreibt es den Sachverhalt ganz gut.“ Um den Strichcode zu lesen, muss man aber wissen, was die einzelnen Modifikationen überhaupt in der Zelle bewirken.

Die beiden kurzkettigen Fettsäuren interessieren die Forscher besonders, da sie aus dem Lipid-Stoffwechsel stammen und somit die Epigenetik an den Stoffwechsel koppeln könnten. Für ihre Untersuchungen konzentrierten sich die Forscher auf das am besten erforschte Histonprotein H3, das darüber hinaus den längsten „Schwanz“ trägt: endständige Abschnitte der Peptidkette, die aus dem globulären Kern des Histons herausragen. In diesem Schwanz befindet sich an Position 14 die Aminosäure Lysin, deren Acetylierung bekanntlich zu einer Aktivierung der Genexpression führt.

Die Epigenetiker wollten wissen, ob längere Kohlenstoffketten an dieser Stelle das Gleiche bewirken. Zuerst zeigten sie, dass die Acylgruppen tatsächlich enzymatisch – also nicht zufällig – angehängt wurden, und zwar durch verschiedene Histon-Acetyltransferasen, die auch Acetylgruppen übertragen. Ihre Gegenspieler sind die Histon-Deacetylasen, die offensichtlich ebenfalls nicht nur Acetyl-, sondern auch Acylgruppen mit einer längeren Kette entfernen können.

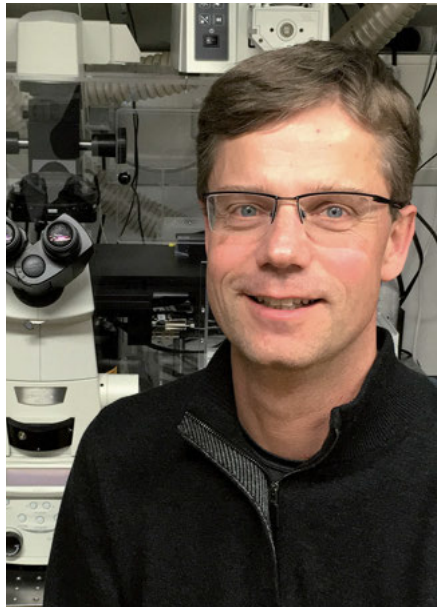
Strichcode des Hungers?

„Die Rolle der Histon-Deacetylasen lässt sich allerdings nur schwer untersuchen, da eine große Redundanz vorliegt und das Herunterregulieren einer Enzymvariante immer das Expressionsmuster der anderen verändert. Wir konnten deshalb nur mit wenig spezifischen chemischen Inhibitoren arbeiten“, erläutert Schneider.

Da die zelluläre Verfügbarkeit von Propionyl-CoA und Butyryl-CoA mit großer Wahrscheinlichkeit die Modifikationsrate der Histone reguliert, vermuteten die Wissenschaftler, dass das Acylierungsmuster vom Ernährungszustand der Zellen abhängt. Sie bestimmten deshalb das genomweite Propionylierungs- und Butyrylierungsmuster in Leberzellen von Mäusen, die entweder nach zwölf Stunden ohne Nahrung wieder gefressen hatten – oder länger fasteten. Dabei fiel auf, dass sich die Acylierungen vor allem im Promotorbereich aktiver Gene befanden.

„Je mehr dieser Modifikationen die Gene trugen, desto aktiver waren sie“, fasst Schneider zusammen. „Dies galt vor allem für Gene mit allen drei Markierungen – Acetylierung, Propionylierung und Butyrylierung.“

Tatsächlich trug ein Großteil der aktiven Gene sowohl acetylierte als auch propionylierte Histone. Dabei unterschied sich das Acylierungsmuster zwischen gefütterten und fastenden Mäusen. So wird offensichtlich vor allem



Robert Schneider
Foto: Larissa Tetsch

bei letzteren der Lipidabbau epigenetisch angekurbelt. Gene, deren Histone alle drei Modifikationen aufwiesen, kodierten außerdem oft für Transkriptionsfaktoren oder sogenannte *Remodeller*, die Nukleosomen verschieben können.

Schneider sieht darin einen Anpassungsprozess: „Die Transkriptionsfaktoren müssen hoch reguliert werden, um sich an das neue Genexpressionsmuster in der Zelle anzupassen und die Gene abzulesen, die durch die Modifikationen aktiviert werden.“

Extraschub für die Genexpression

Offensichtlich interagieren sowohl acetylierte als auch propionylierte Histone mit einem solchen *Remodeller* – und zwar über Untereinheiten mit einer sogenannten Bromodomäne (der Name verweist auf ein Taufliegen-Gen und hat nichts mit dem Element Brom zu tun). Passend zu diesem Ergebnis verringerte eine Hemmung dieser molekularen Leseköpfe die Genaktivität, selbst wenn die Propionylreste an den Histonen weiterhin vorhanden waren.

Butyryliertes Histon H3 wurde dagegen von den *Remodeller*-Untereinheiten nicht gebunden. „Wir stellen uns vor, dass acetyliertes und propionyliertes H3 den *Remodeller* rekrutieren, butyryliertes ihn dagegen wieder vom Chromatin ablöst, sodass ein Kreislauf entsteht“, verdeutlicht Schneider. „Wir können diesen Vorgang jedoch experimentell noch nicht zeitlich auflösen.“

Den Beweis, dass die propionylierten Histone die Transkription verstärken, erbrachten die Forscher letztlich mit einem ausgeklügelten *In-vitro*-System. Dieses könne im Gegensatz zu *In-vivo*-Ansätzen nicht nur Korrelationen aufzeigen, sondern eine ursächliche Erklärung bieten, so Schneider. Dazu wurden Histone oh-

ne Modifikationen mit rekonstituiertem Chromatin, einem für die Transkription von Chromatin notwendigen Aktivator und einem Extrakt, der sowohl die RNA-Polymerase als auch Histon-Acetyltransferasen enthält, zusammengegeben. „Da passiert erst einmal nichts“, erklärt Schneider den Ansatz. „Wenn man aber Acetyl-CoA hinzugibt, werden die Histone acetyliert, und es kommt zur Transkription. Wir konnten jetzt zeigen, dass dies genauso gut funktioniert, wenn wir Propionyl-CoA statt Acetyl-CoA hinzugeben.“

Ob die Häufigkeit der Markierungen mit der Verfügbarkeit von Propionyl- und Butyryl-CoA korreliert, lässt sich allerdings aus den Daten noch nicht ableiten. „Die Menge der Acyl-CoAs kann man zwar in der Zelle messen, nicht aber in bestimmten Regionen im Zellkern“, schildert Schneider das Problem. „Dazu bräuchten wir einen Sensor, der bislang nicht existiert. Hinzu kommt, dass die Verbindungen im Zellkern wohl hergestellt und wieder abgebaut werden können. Wir kennen also immer nur die globale, und nicht die lokale Verfügbarkeit von Propionyl- und Butyryl-CoA.“

Einen Hinweis auf diesen Zusammenhang liefert jedoch ein Tiermodell. Der entsprechenden Maus fehlt das Enzym Propionyl-CoA-Carboxylase, die den Abbau von Propionyl-CoA katalysiert. Der Enzymmangel – und das dadurch ausgelöste Überangebot an Propionyl-CoA – führt zu einer verstärkten Propionylierung der H3-Histone in Leberzellen.

Volkskrankheiten im Visier

Auch bei Menschen gibt es diesen Enzymdefekt, der unbehandelt schnell zum Tod der betroffenen Kinder führt. Natürlich würde Schneiders Team am liebsten Leber- oder Fettzellen dieser Patienten untersuchen, doch da die Krankheit selten auftritt, ist Probenmaterial rar.

Stattdessen arbeiten die Forscher vorerst mit den Labormäusen. „Das Besondere dabei ist, dass man an der Maus eine Gentherapie durchführen kann“, erzählt Schneider begeistert. „Sie produziert dann die menschliche Enzymvariante, deren Gen man beliebig verändern kann. Man kann dann überprüfen, an welchen Genen der Maus sich das Acylierungsmuster verändert.“

Zukünftig möchten Schneider und Co auch Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus und Fettleibigkeit ins Visier nehmen. Dafür befinden sie sich am Helmholtz Zentrum München mit seinem Fokus auf das Zusammenwirken von Genetik, Umweltfaktoren und Lebensstil sicher nicht am falschen Ort. Larissa Tetsch

Das wahre Gewicht der Zelle

BASEL: Wie kann man die Masse einer lebenden Zelle bestimmen? Klar, mit einer Waage. In Basel haben Forscher das jetzt möglich gemacht.

Foto: Martin Oeggerli, micronaut.ch / ETH Zürich / Uni Basel

Haben Sie sich schon mal gefragt, was eine Zelle wiegt? Ehrlich jetzt, wollten Sie das nicht schon lange wissen? Nicht? Finden Sie total uninteressant? Gut, der Meinung kann man sein. Forscher von der ETH Zürich aber wollten es ganz genau wissen und wogen HeLa-Zellen und Mausfibroblasten. Dafür brauchten sie natürlich eine extrem empfindliche Waage. Und so bauten sie sich eine Balkenwaage.

Die Balkenwaage ist ein uraltes Gerät, schon die Pharaonen kannten es. Den Hebelgesetzen folgend kann man damit Massen direkt bestimmen. Das funktioniert mit dem Gramm so gut wie mit einer Tonne, man muss nur die Waage passend zum Gewicht des Wägeguts konstruieren.

Dies im Sinn nahmen die Forscher einen Cantilever als winzig kleinen Balken. Der Cantilever ist ein schmales Plättchen, einseitig befestigt, dessen freies Ende frei schwingen kann. Regt man die Schwingung an und trifft die Eigenfrequenz, verhält sich ein Cantilever wie ein harmonischer Oszillator. Er könnte also unendlich mit immer der gleichen Amplitude und Phase schwingen.

Heftet sich jetzt eine Zelle an den Cantilever, dämpft sie die Schwingung. Das ändert zwar nicht die Frequenz der Eigenresonanz, wohl aber deren Phase. Diese Phasenverschiebung ist der Theorie nach direkt proportional zu der Masse – weshalb sich daraus das Gewicht der Zelle bestimmen lässt.

Klingt einfach, ist es im Detail aber nicht wirklich. Die zündende Idee habe sein Postdoktorand David Martínez-Martín gehabt, erzählt Daniel Müller, Leiter der Arbeitsgruppe Biophysik der ETH Zürich, die in Basel stationiert ist. Und fügt hinzu: „David ist ein begnadeter Physiker.“

Das Problem ist, dass jeder Cantilever eine von seiner Beschaffenheit und Größe abhängige, individuelle Eigenresonanzfrequenz hat. Um diese Frequenz exakt zu treffen und anzuregen, nutzen die Forscher einen blauen 405nm-Laser, dessen Intensität sie in einem Feedback-Modus modulieren können. Damit versetzen sie den Balken in Schwingung. Die Amplitude, also der Ausschlag des Cantilevers an seinem freien Ende, ist mit ein bis fünfzehn Angström winzig. Das ganze System ist extrem empfindlich und schon geringste Störungen beeinflussen die Schwingungen drastisch.

Empfindliche Genauigkeit

Heftet sich nun eine Zelle an das freie Ende des Cantilevers an, ändert sich dessen Verhalten, was die Forscher mit einem Laser und einer Photodiode am freien Ende des Cantilevers messen können. Für die Bestimmung der Masse ist dann noch nötig zu wissen, wo genau sich die Zelle an den Cantilever angeheftet hat. Warum das so ist, wird intuitiv klar, wenn man an eine Wippe auf dem Spielplatz denkt, die auch zwei unterschiedlich schwere Menschen problemlos in Balance bringen können, wenn der leichtere weiter außen sitzt. Daher machen die Forscher das Experiment unter mikroskopischer Kontrolle. „Der Fehler, mit der die Masse der Zelle bestimmt werden kann, hängt somit vom Auflösungslimit des optischen Mikroskops ab“, schreiben die Autoren in ihrem Paper (*Nature* 550: 500-4).

Um Masse in Kilo oder Nanogramm angeben zu können, muss man eine Waage eichen. Die Eichung basiert auf Referenzgewichten, wie etwa das Massennormal für Kilogramm in Paris. „Ein Nanogramm-Massennormal gibt

es leider nicht, sehr schade“, schmunzelt Müller. Um die *Picobalance* zu eichen, mussten er und seine Mitarbeiter daher die Federkonstante des Cantilevers bestimmen. Diese Größe beschreibt die Steifigkeit der Feder. Die Masse ist direkt proportional zu dem Quotienten aus der Federkonstanten und der Frequenz zum Quadrat. Da die Federkonstante leider keine Materialkonstante, sondern von den Materialeigenschaften einer jeden Feder abhängig ist, muss man auch für jeden Cantilever die individuelle Konstante neu bestimmen – und somit liegt darin eine Möglichkeit, gravierende Fehler zu machen.

„Das geht über die Analyse des thermischen Rauschens des Cantilevers – das ist eine Routine, die in den meisten AFM Labs (*Anm. d. Red.: Atomic Force Microscopy*, deutsch: Rasterkraftmikroskop) angewandt wird“, erklärt Müller. Gut, genauer wollen wir das hier nicht ausführen, dazu müsste man mehr von harmonischen Oszillatoren und Lorentz-Fitting verstehen. Die Forscher machten überdies aber auch einen sehr anschaulichen Test: Sie bestimmten mit ihrer *Picobalance* das Gewicht kleiner Siliziumblöcke und maßen diese anschließend im Elektronenmikroskop aus. Die Werte stimmten im Rahmen eines Fehlers von zehn Prozent überein.

Für die Messung beschichteten die Forscher einen Cantilever mit Fibronectin oder Kollagen. Dies sind Proteine aus der extrazellulären Matrix, an die Zellen gerne anhaften. Den funktionalisierten Cantilever senkten sie dann in eine locker mit Zellen gefüllte Petrischale auf dem Tisch eines invertierten Mikroskops, ließen eine oder mehrere Zellen anhaften und machten dann ihre Messungen. Als Untersuchungsobjekte benutzten sie wie eingangs be-

reits erwähnt HeLa-Zellen und Mausfibroblasten, denn die sind auch unter nicht-optimalen Bedingungen noch ziemlich vital. Sie wiegen, wenn sie sich in der Interphase befinden, zwischen eineinhalb und drei Nanogramm.

Zellulärer Jo-Jo-Effekt

Die Zellen stören sich anscheinend nicht an dem Experiment – und da sie dabei in der Kulturflüssigkeit bleiben, kann man auch Langzeituntersuchungen machen. Dabei stellten die Forscher fest, dass die Zellen ihre Masse beständig ändern. Sie identifizierten zwei Rhythmen: einen Zwei-Sekunden-Takt und einen Zwanzig-Sekunden-Takt, wobei die Zellen jeweils zwischen 12 und 15 Picogramm verloren beziehungsweise zulegten. Das entspricht ein bis vier Prozent ihrer Masse.

„Das Gewicht schwankt um einen Mittelwert, wobei Wasser gepumpt wird und auch die Energieproduktion daran beteiligt ist. Vermutlich kontrolliert die Zelle ihre Masse mit einem Feedback-Prinzip“, erklärt Müller. Außerdem infizierten die Forscher Zellen mit Vakziniaviren (VACV) und stellten fest, dass infizierte Zellen nicht mehr wachsen, aber ihr Gewicht mehr als verdoppeln. Anscheinend nutzen die Viren alle Ressourcen, die die Zellen herstellen, für ihre Vermehrung.

Insgesamt waren die Wiege-Ergebnisse also ziemlich überzeugend. So überzeugend, dass die *Picobalance* nun mit Unterstützung der Firma Nanosurf zu einem anwenderfreundlichen Gerät für Multiplex-Messungen entwickelt wird.

Im Übrigen beschäftigen sich die Wissenschaftler um Müller schon lange und auch weiterhin damit, biologische Grenz- und Oberflächen zu charakterisieren, um zu verstehen, wie Zellen irgendwo anhaften, wie sie Verbände und Gewebe bilden können, und wie sie miteinander kommunizieren und extrazelluläre Signale in intrazelluläre Reaktionen umsetzen. Dafür benutzen sie in erster Linie Rasterkraftmikroskope (AFMs). Die Rasterkraftmikrosko-

pie wurde 1986 von Gerd Binnig, Calvin Quate und Christoph Gerber zur Untersuchung von nicht-leitenden Oberflächen entwickelt.

Auch biologische Oberflächen leiten nicht und eignen sich daher für AFM. Allerdings sind sie auch sehr weich, und damit keine optimalen Kandidaten für AFM. Trotzdem versuchte Müller schon seit Mitte der 1990er Jahre herauszufinden, ob und wie man damit Membranproteine analysieren kann. Es gelang, und der Physiker konstatiert: „Als es endlich funktionierte, hatte ich eine Art Alleinstellungsmerkmal erworben. So etwas ist toll für eine wissenschaftliche Karriere.“

Die hat Müller mit der Weiterentwicklung von AFM an Zellen und Molekülen dann ja auch gemacht. Er war erst zwei Jahre am Berliner MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik, dann weitere acht Jahre an der TU Dresden. Dort gründete er 2004 die Firma nAmbition, die Geräte zur automatisierten Einzelmolekülspektroskopie (SMFS) und Rasterkraftmikroskopie verkaufte. 2007 übernahm die in Berlin ansässige JPK Instruments, einer der Investoren von nAmbition, alle Anteile der Firma.

Der AFM-Flüsterer

2010 zog Müller in die Schweiz, wo er als Leiter der *Bionanotechnology* eine rund zwanzigköpfige Arbeitsgruppe hat. „In Dresden hatten wir eine tolle Zeit mit vielen Möglichkeiten, aber die ETH bietet noch mehr. Vor allem weniger, dafür aber effizientere Verwaltung. Auch das Budget ist höher. Und obendrein muss ich weniger Lehre machen als an einer deutschen Uni.“ Das alles hat den Physiker bewogen, Dresden gegen Basel zu tauschen. Und hier erntet er jetzt die Früchte seiner Arbeit: Im Jahr 2017 veröffentlichten er und seine Truppe sechs *Nature*- und ein *Science*-Paper zu mechanischen und strukturellen Eigenschaften von Zellen und Molekülen.

Beispielsweise untersuchten und beschrieben Müllers Mitarbeiter, allen voran Nico Stroh-

meyer, kürzlich die ersten molekularen Ereignisse beim Anhaften einer Zelle an eine Oberfläche (*Nat. Mater.* doi:10.1038/nmat5023). Für die Adhäsion benötigen Zellen Integrine. Diese sitzen in der Zellmembran und binden Moleküle der extrazellulären Matrix. Kaum hat ein Molekül einen Liganden gefunden, bilden Integrine größere Haufen und rekrutieren intrazelluläre Moleküle, die sie mit dem Zytoskelett verbinden.

Schrittweise Annäherung

Strohmeier und Kollegen beschrieben die dabei auftretenden Kräfte und Ereignisse. Die Adhäsion erfolgt demnach in zwei Schritten: Innerhalb von weniger als einer halben Sekunde binden $\alpha 5\beta 1$ -Integrine an Fibronectin und aktivieren dabei unter anderem eine fokale Adhäsionskinase (FAK). Innerhalb von fünf Sekunden steht eine feste Verbindung zwischen dem extrazellulären Fibronectin und dem Zytoskelett. Erhöht sich die Zugkraft, wird auch die Verbindung verstärkt. Übersteigt der Zug zu Beginn der Adhäsion einen bestimmten Wert, kann die Zelle die Verbindung zwischen Fibronectin und Integrinen nicht stabilisieren. Den Untersuchungen von Strohmeier *et al.* zufolge entscheiden $\alpha 5\beta 1$ -Integrine darüber, ob sich ein Adhäsionsfokus bildet oder nicht. Für diese Untersuchungen verwendeten die Basler eine Methode namens AFM-basierte Einzelzell-Kraftspektroskopie.

Auch wenn die AFM schon dreißig Jahre auf dem Buckel hat, hält Müller sie für eine sehr wichtige Methode, die der Biologie noch viele interessante Einsichten beschermen kann. Eines seiner neuesten Reviews (*Nat. Rev. Mater.* 2: 1-13) schloss der 52-Jährige mit den Worten: „Ohne Zweifel haben AFM-basierte Methoden die Nanotechnologie revolutioniert und werden einen ähnlichen Einfluss darauf haben, wie wir biologische Grenzflächen verstehen und nutzen können.“ Da geht also noch was.

Karin Hollricher



Daniel Müller
Foto: Uni Basel /
Peter Schnetz



Stichwort des Monats

Alarmine

Blenden wir zurück in die 1990er: Im US-National Cancer Institute wollen Joost Oppenheim und seine Kollegen in Mausexperimenten zeigen, dass die Injektion von Interleukin-8 (IL-8) neutrophile Granulozyten dazu stimuliert, das Gewebe zu infiltrieren. Sie haben Erfolg. Allerdings machen sie bei ihren Experimenten zusätzlich eine durchaus überraschende Entdeckung: Die ausgelöste Entzündungsreaktion bleibt länger bestehen als erwartet, denn auf die Neutrophilen folgen mononukleäre Zellen. Die Neutrophilen scheinen die anderen Immunzellen angelockt zu haben – wohl über ein Chemokin, wie die Forscher zunächst vermuteten. Die Forscher identifizieren als Verursacher jedoch ein Defensin, das bisher als rein antimikrobielles Molekül galt. Für ein Chemokin ist es jedenfalls zu klein. Bei späteren Untersuchungen stellt sich dann heraus, dass Defensine über die chemotaktische Wirkung hinaus auch Dendritische Zellen aktivieren können (*Science* 286: 525-8). Fast zehn Jahre nach der ersten Entdeckung war somit eine neue Einheit des Immunsystems benannt: die Alarmine (*Curr. Opin. Immunol.* 17(4): 359-65).

Gefahr von innen

Gelangt ein Pathogen in den Organismus, geht das Immunsystem auf die Barrikaden – der Eindringling muss abgewehrt werden. Verantwortlich für dessen Erkennung sind „Pattern Recognition Receptors“ (PRR), die den Krankheitserreger aufgrund bestimmter Moleküle enttarnen: den Pathogen-assoziierten molekularen Mustern (PAMPs). Bei Bakterien sind dies beispielsweise Lipopolysaccharide oder Flagellin, bei Viren meist doppel- oder einzelsträngige DNA. Es folgt eine Abwehrreaktion durch Einheiten des angeborenen und erworbenen Immunsystems.

PRRs können aber nicht nur durch exogene Faktoren aktiviert werden. Und hier kommen die Alarmine ins Spiel: Sie werden als Reaktion auf Verletzungen, Zelltod und Immunprozesse ausgeschüttet und wirken sowohl chemotaktisch als auch aktivierend auf Zellen des

Immunsystems. Sie gehören zur Gruppe der DAMPs (*Damage-Associated Molecular Patterns*), die im Körper eine nicht-infektiöse Entzündung auslösen – teilweise wird der Begriff auch synonym gebraucht. Alarmine sind dabei in der Lage, sowohl das angeborene als auch das adaptive Immunsystem zu aktivieren.

Verteidigung an vorderster Front

Da Alarmine konstitutiv exprimiert werden, stehen sie bei Gefahr umgehend zur Verfügung und gelten als „First Responder“. Sie werden entweder durch Zellschädigung freigesetzt oder aktiv aus der Zelle transportiert. Intrazellulär haben Alarmine ganz verschiedene Funktionen: Sie sind beteiligt an Homöostase, Genexpression, Proliferation und Differenzierung.

Die Alarmin-Familie ist vielfältig: Bekannte Mitglieder sind Chromatin-bindende Moleküle (HMGB1), Interleukine (IL-1 α , IL-33), *Heat-Shock*-Proteine, Harnsäure-Kristalle, ATP und seit kurzem auch α -Synuklein. Werden Alarmine frei, stimulieren sie zunächst das angeborene Immunsystem – und zwar durch chemotaktische Rekrutierung und Aktivierung von Leukozyten, die wiederum andere proinflammatorische Mediatoren ausschütten. Darüber hinaus lösen sie durch die Stimulation Antigen-präsentierender dendritischer Zellen auch eine adaptive Immunantwort von T- und B-Lymphozyten aus.

Zuviel des Guten

Wie bei vielen anderen Faktoren des Immunsystems kann des Guten manchmal allerdings auch zu viel sein: Bei größeren Wunden und Verletzungen lösen Alarmine schon mal einen Zytokinsturm aus. Darüber hinaus spielen sie eine Rolle bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen. Die Alarmin-Level müssen deshalb streng kontrolliert werden. Dies geschieht beispielsweise über den Redoxstatus oder molekulare Regulatoren.

Intensiv erforscht ist die Rolle der Alarmine beispielsweise bei der rheumatoiden Arthritis

(*Nat. Rev. Rheumatol.* 12: 669-83). Die Autoimmunerkrankung ist gekennzeichnet durch eine Entzündung der Gelenkschleimhaut (Synovitis), die zu Gewebe-, Knochen- und Knorpelschäden führt. Die Interaktion von infiltrierenden Immunzellen und hyperproliferierenden lokalen Zellen (Pannus) führt zu einer starken Sekretion von Zytokinen und Alarminen.

Eine wichtige Rolle bei den Entzündungsprozessen spielen dabei Phagozyten-spezifische S-100 Proteine, genauer S-100A8 und S-100A9. Da die Konzentration dieser Alarmine in Serum und Gelenkflüssigkeit in direkter Korrelation zum Grad der Entzündung steht, werden sie als Biomarker klinisch eingesetzt, um Krankheitsaktivität und Therapieverlauf zu beurteilen.

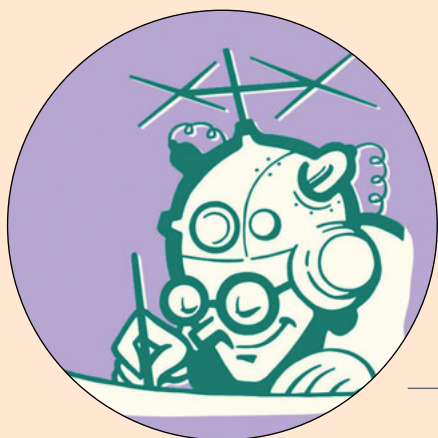
Target und Therapeutikum

Möglicherweise kann man Alarmine aber nicht nur als Biomarker, sondern auch als therapeutische Targets nutzen. Ihr Vorteil ist, dass sie lokal freigesetzt werden und man daher spezifisch am Entzündungsprozess angreifen könnte. Dafür gibt es verschiedene Strategien. Zum einen könnte die Sekretion verhindert werden. Interessanterweise gibt es bereits ein Medikament, das durch Bindung an Mikrotubuli den Sekretionsprozess verhindert: Colchicin. Es wird zur Therapie des Familiären Mittelmeerfiebers eingesetzt, einer Krankheit, bei der hohe Level an S-100 vorliegen – möglicherweise ein Grund für dessen Wirksamkeit.

Neben Verhinderung der Expression oder der Rezeptorinteraktion gibt es einen weiteren Ansatz, die Alarmine therapeutisch zu nutzen: Abhängig von der Konzentration und Expositionsdauer können Alarmine auch anti-inflammatorisch wirken. Könnte man Alarmine also nutzen, um eine Toleranz autoreaktiver Immunzellen herbeizuführen? So vielfältig wie deren Mitglieder scheinen auch die möglichen Einsatzgebiete der Alarmin-Familie zu sein.

Es bleibt also spannend.

Melanie Erzler



Schöne Biologie Vorteilhafte „Ball-Kleider“

Wie Evolution funktioniert, zeigt sich oft am anschaulichsten an besonders ausgefallenen Eigenschaften einzelner Organismen.

Nehmen wir als Beispiel die Zwerg- oder Kleinzikaden (*Cicadellidae*). Diese Insektenfamilie zeichnet sich unter anderem dadurch aus, dass deren 0,2 bis 3 Zentimeter großen Mitglieder die einzigen sind, die sogenannte Brochosomen bilden. Die Evolution „erfand“ solche Brochosomen also erstmals in der Vorfahrenlinie der heutigen Zwergzikaden – und bis heute offenbar nirgendwo anders in der belebten Welt.

Doch was sind Brochosomen? Kurz gesagt sind es 0,2 bis 4 Mikrometer große „Hohl-Bällchen“. Der innere Hohlraum wird dabei von einer Oberfläche umspannt, die sich – fast wie bei alten Leder-Fußbällen – aus fünf- und sechseckigen Protein-Lipid-Einheiten zusammensetzt. Die Zwergzikaden bilden diese Mini-Bällchen im Golgi-Komplex bestimmter Zellen der Malpighischen Gefäße, scheiden sie als eine Art Granulat am Hinterleib aus und verteilen sie mit speziellen Borsten des Hinterbein-Tibien auf Körper und Flügeln.

Da die Brochosomen extrem hydrophob sind, liegt nahe, dass sie die Kleinzikaden vor Wasser schützen. Außerdem soll das „Ball-Kleid“ (Sorry, *der* musste jetzt sein!) verhindern, dass die kleinen Krabbler am Ende rettungslos mit dem von ihnen selbst abgesonderten, zuckrigen Honigtau verkleben.

Schön und gut, aber was lehren uns die Zikaden-Bällchen jetzt über die Evolution? Zunächst einmal: Die Evolution plant nie voraus. Es wird also nicht so gewesen sein, dass die Zwergzikaden-Vorfahren vor dem großen Problem standen, dass sie allzu nass wurden oder an ihrem eigenen Saft verklebten – und dass deren Evolution sie dann deswegen gezielt die Brochosomen entwickeln ließ, um Abhilfe zu schaffen.

Nein, so aktiv „handelt“ die Evolution nicht. Sie handelt *überhaupt nicht*. Evolution beschreibt vielmehr einen komplett selbstlaufenden Prozess – und der geht etwa so:

Durch *zufällige* Mutation entstehen in einer Population verschiedene Varianten. Eine davon sorgt *zufällig* für eine verbesserte oder gar neue Eigenschaft, wodurch die betreffenden Individuen ein latentes Problem, das die gesamte Population mit seiner Umwelt hat, besser bewältigen können. Sie haben also einen gewissen Vorteil erworben. Ist dieser wiederum gegenüber den anderen Individuen der Population groß genug, dann ist die Wahrscheinlichkeit sehr hoch, dass diese Varianten sich auch zahlreicher und stabiler fortpflanzen als ihre somit „überteilten“ Artgenossen. Auf diese Weise breitet sich die vorteilhafte Mutation immer weiter in der Population aus – bis sie nach etlichen Generationen die „alte“ Variante komplett ersetzt hat. Die Mutation ist dann zu hundert Prozent in der Population fixiert – und diese ist damit insgesamt evolutionsgeschichtlich gesehen einen Schritt weiter gekommen.

Was unsere Zwergzikaden angeht, erscheint dieser Prozess allerdings nicht besonders anschaulich, wenn sich die Brochosomenbildung in ihrer Ahnenreihe lediglich deswegen fixieren konnte, weil sie dadurch trockener blieben oder weniger verklebten. Allerdings: Auch wenn dies wohl mitgespielt hat, war es offenbar nicht der Hauptvorteil, den die Brochosomen boten. Denn wie US-Materialforscher (!) gerade in *Nature Communications* beschrieben (8: 1285), überziehen die Zwergzikaden auch ihre Eier mit Brochosomen-Granulat. Der Clou dabei: Die Bällchen absorbieren effektiv das Tageslicht und sorgen damit für eine anti-reflektive Schicht auf den Eiern – sodass sie vor dem jeweiligen Blatt-Hintergrund für potentielle Eierfresser praktisch unsichtbar sind.

Womit schließlich doch auf sehr anschauliche Weise klar sein dürfte, wie sich einstmals stets diejenigen Zikaden-Varianten einen Fortpflanzungsvorteil erwarben, deren Brochosomen wieder ein klein wenig stärker das Licht absorbierten.

Ralf Neumann

Und noch'n Geschenk!



Unsere Leser wissen es schon lange: Wir haben zu viele Tassen im Schrank. Aber Sie können uns helfen. Kaufen Sie bei uns eine

„Rabor-Latte!“

Die Tasse kostet 9,90 Euro inkl. Versand.

Lieferung gegen Rechnung.

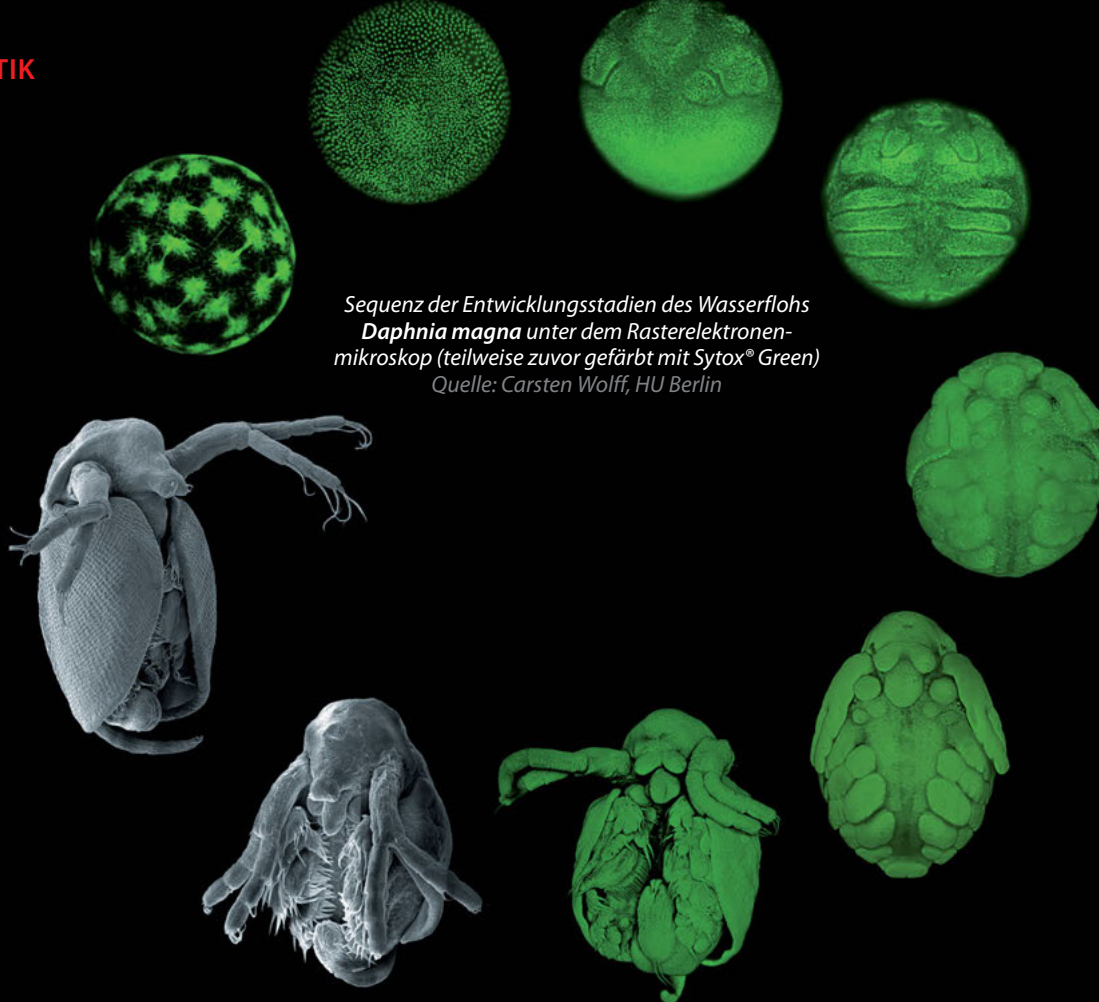
Bestellbar online im LJ-Shop
[www.laborjournal.de/
rubric/shop/shop.lasso](http://www.laborjournal.de/rubric/shop/shop.lasso)

oder per E-Mail an
verlag@laborjournal.de

(bitte mit vollständiger Lieferadresse)

Im Preis gesenkt!





Sequenz der Entwicklungsstadien des Wasserfloh
Daphnia magna unter dem Rasterelektronen-
mikroskop (teilweise zuvor gefärbt mit Sytox® Green)
Quelle: Carsten Wolff, HU Berlin

PUBLIKATIONSANALYSE 2011–2015: ENTWICKLUNGSBIOLOGIE

Ein vielfach differenziertes Feld

Gehirnentwicklung, Stammzellen oder Tumorentstehung: Entwicklungsbiologie ist ein weites Feld und überlappt mit anderen Disziplinen. Zwei Max-Planck-Institute aus Tübingen und Münster haben die Nase vorn.

Schon als Zygote erkennt man im Molchkeim Strukturen, die sich farblich unterscheiden. Hilde Mangold und Hans Spemann transplantieren in den frühen 1920er Jahren verschiedene Regionen des Molchkeims aus unterschiedlichen Entwicklungsstadien hin und her, um schließlich im Molch-Ei einen Organisator zu entdecken, der die Zellen quasi „einnordet“ und auf den richtigen Differenzierungsweg bringt (siehe *Int. J. Dev. Biol.* 45(1): 13-38). Ein halbes Jahrhundert später finden und dokumentieren die Forscher um Christiane Nüsslein-Volhard in akribischer Kleinarbeit Gene, die die Embryonal- und Larvalentwicklung von *Drosophila* mitsteuern (*Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 32: 1-46).

Pioniere wie diese sind Entwicklungsbiologen, wie sie im (Lehr-)Buch stehen. Natürlich gibt es auch heute noch Forscher, die der Entwicklungssteuerung in Tieren und Pflanzen auf der Spur sind. Meist aber mit sehr viel spezifischeren Fragestellungen. Wann und wie differenziert sich ein bestimmter Zelltyp? Welche Signalwege sind dafür relevant? Wird da-

bei Chromatin umorganisiert? Der Archetyp des Entwicklungsbiologen, der Amphibienembryonen und Fliegenlarven unters Binokular legt, ist heutzutage nicht mehr der Regelfall. Vielmehr überschneidet sich die moderne Entwicklungsbiologie mit Genetik und Zellbiologie, und immer mehr rücken Omiken und epigenetische Aspekte in den Fokus. Umgekehrt haben auch andere Disziplinen klassisch entwicklungsbiologische Modellorganismen wie den Zebrafisch für sich entdeckt – die transparenten Embryonen sind eben für alle möglichen Fragestellungen prima geeignet, weil man Zellen leicht markieren und verfolgen kann und dennoch ein lebendes Wirbeltier vor sich hat.

Kategorien-Wirrwarr

Bei jeder Publikationsanalyse gilt es, die passenden Autoren der jeweiligen Disziplin von anderen „Genres“ abzugrenzen. In den meisten Fällen liefern hierbei die Journale, in denen ein Forscher publiziert, zuverlässige Anhaltspunkte

für sein Haupttätigkeitsfeld. Folglich haben wir auch bei den Entwicklungsbiologen vorwiegend nach Wissenschaftlern gesucht, deren Artikel des Öfteren in entwicklungsbiologischen Fachzeitschriften auftauchen.

Unter den meistzitierten Köpfen finden wir dann auch solche Autoren, die regelmäßig in besagter Kategorie veröffentlichen. In absoluten Zahlen vorn ist hier Didier Stainier (10.) vom Max-Planck-Institut (MPI) für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim. Im Analysezeitraum hat er Paper zur Herzregeneration im Zebrafisch, zu *Notch*-Signalen und zur Tumorentstehung publiziert, um nur drei Beispiele zu nennen. Zwanzig dieser Artikel sind in entwicklungsbiologischen Journalen erschienen. In relativen Zahlen betrachtet veröffentlicht Michael Brand (36.) am häufigsten in der Kategorie „Entwicklungsbiologie“: 16 seiner 34 Artikel und damit fast die Hälfte stehen in entsprechenden Fachzeitschriften. Brand erforscht am Biotechnologiezentrum der TU Dresden die Entwicklung und Regeneration des Wirbeltiergehirns.

Doch die Anzahl der Veröffentlichungen in den fachspezifischen Zeitschriften als alleiniges Kriterium erwies sich als wenig zuverlässig. Nehmen wir Thomas Bosch (31.) von der Uni Kiel: Er arbeitet mit Hydra – einem Organismus, der wegen seiner Regenerationsfähigkeit prädestiniert ist für die Entwicklungsbiologie. Der Zoologe möchte mehr wissen über die Stammzellen der Polypen und die Rolle von FoxO bei der Hydra-Entwicklung. Bosch ist außerdem Vorsitzender der Gesellschaft für Entwicklungsbiologie (GfE), hat im Analysezeitraum aber keinen einzigen seiner Artikel in einer Zeitschrift publiziert, die im *Web of Science* als „entwicklungsbiologisch“ kategorisiert ist. Viele weitere Autoren sind ihren Forschungsthemen nach eindeutig der Entwicklungsbiologie zuzuordnen, ohne explizit in entwicklungsbiologischen Journals aufzutauchen. Sechzig Prozent unserer meistzitierten Köpfe haben im einschlägigen Zeitraum weniger als fünf solcher Veröffentlichungen vorzuweisen.

Umgekehrt findet man auf diesem Wege Namen, die nicht in unser aktuelles Ranking gehören. So etwa Karl Schellander – er hat zwölf Mal in entwicklungsbiologischen Zeitschriften publiziert, unter anderem zu regulatorischen microRNAs in Oocyten oder zur Expression von Entwicklungsgenen im Rinderembryo. Das sieht nach einem Entwicklungsbiologen aus! Doch Schellander forscht am Institut für Tierwissenschaften, Tierzucht und Tierhaltung der Uni Bonn. Wir rechnen ihn zu einem Vertreter der Reproduktionsbiologie – eine Kategorie, in der er 34 Artikel vorweist.

Auf den ersten Blick scheint diese Abgrenzung willkürlich, wo doch auch viele Reproduktionsbiologen an Embryogenese forschen und damit Entwicklungsbiologie betreiben. Diese Wissenschaftler arbeiten jedoch meist an Veterinärinstituten und haben die Optimierung der Tierzucht im Hinterkopf, oder sie interessieren sich für Spermien oder Sexualhormone. Sie bilden eine eigene abgrenzbare Community – und deshalb bekommen sie auch ihren eigenen Publikationsvergleich in *Laborjournal*. Also klammern wir die Reproduktionsbiologen hier trotz klarer Schnittmengen aus.

Doch wie erkennt man nun den Entwicklungsbiologen von heute? Vor allem untersuchen Forscher dieser Richtung, wie sich Zellen in einem Organismus verändern, und welche Signale sie dabei empfangen. Es geht um Zelldifferenzierung – oder auch den umgekehrten Schritt: Wie kann man Pluripotenz induzieren? Hier sei der Wahl-Münsteraner Hans Schöler (6.) vom MPI für Molekulare Biomedizin erwähnt, dessen Gruppe auf diesem Gebiet forscht.

Dann gibt es natürlich die klassischen Entwicklungsgene wie etwa *Wingless*, dessen Genprodukt für die Flügelentwicklung in *Drosophila* gebraucht wird. Ein homologes Gen steuert auch im Säuger Prozesse der Embryogenese.

Doch weil den wenigsten Säugetieren Flügel wachsen, hat sich für das Gen heute *Wnt* in der Nomenklatur durchgesetzt. Experte hierfür ist Christof Niehrs (26.) vom Mainzer Institut für Molekularbiologie (IMB). Er arbeitet mit Frosch und Maus und beweist, dass Entwicklungsbiologie und Onkologie nah beieinander liegen können. Denn wenn eine Zelle sich unkontrolliert teilt, ist irgendein Entwicklungsprogramm zur falschen Zeit oder am falschen Ort aktiv.

Bunte Themen

Nun wird sich nicht jeder Forscher als Entwicklungsbiologe bezeichnen, der Veränderungen in Zellen entschlüsselt. So interessieren sich auch Immunologen für die Differenzierung der Leukozyten aus Stammzellen, tauchen in den aktuellen Rankinglisten aber nicht auf. Die Wirkung von Hormonen auf den Organismus kann ebenfalls Wachstum, Regeneration oder Differenzierung beeinflussen, ist aber eher Sache der Endokrinologen. Anders sieht es wiederum aus, wenn es um Hormone in Pflanzen geht. Zumindest kennt das *Web of Science* keine „Phytoendokrinologie“ als Kategorie, und so gelten jene, die die Wirkung von Auxin und Co. erforschen, klassischerweise als Entwicklungsbiologen.

Einer von ihnen ist Jiří Friml (4.) vom *Institute of Science and Technology* (IST) Austria in Klosterneuburg. Weitere Pflanzenforscher, die sich auf die Entwicklungsbiologie spezialisiert haben, sind etwa George Coupland (19.) vom Kölner MPI für Pflanzenzüchtungsforschung, der zu Blütengenen und Blattprimordien publiziert, oder Daniel König (17.), der bis 2015 am MPI für Entwicklungsbiologie Tübingen tätig war – demselben Institut, an dem auch Detlef Weigel (3.) zu Hause ist; Weigel untersucht vor allem Methylome und Transkriptome aus *Arabidopsis*.

Auf der Poleposition steht Joachim Wittbrodt von der Uni Heidelberg; er geht Augen- und Hirnentwicklung am Fischmodell auf den Grund. Auf Platz zwei folgt mit Josef Penninger ein Allrounder, der uns zuletzt im Publikationsvergleich zur Immunologie begegnete. Der Forscher vom IMBA Wien hat den meistzitierten entwicklungsbiologischen Artikel im Analysezeitraum mitverfasst: eine Arbeit über zerebrale Organoiden als Modell für die menschliche Gehirnentwicklung.

Die Top 10 der entsprechenden Artikelliste geben ebenfalls einen Überblick über die bunten Tätigkeitsfelder moderner Entwicklungsbiologen: Etwa zelluläre Signale, die Tumorgenese auslösen können (2.), Moleküle, die das Stadium einer Stammzelle mitbestimmen (6.), oder der Einfluss nichtkodierender RNAs auf den Chromatinstatus bei der Bildung mesodermaler Strukturen (10.).



Als regionale Hotspots fallen zwei Institute ins Auge: Neun der fünfzig meistzitierten Köp-

fe haben im Analysezeitraum am MPI für Entwicklungsbiologie in Tübingen die Pipette geschwungen. Platz zwei unter den entwicklungsbiologischen Hochburgen im deutschsprachigen Raum geht an das MPI für Molekulare Biomedizin in Münster; hier haben oder hatten sieben der meistzitierten Forscher ein Zuhause. Wien taucht immerhin noch fünfmal in der Liste auf, dreimal mit dem Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA).

Heute zeigt sich die Entwicklungsbiologie also weit komplexer und feinteiliger als in Zeiten, als das Dokumentieren von Entwicklungsstadien im Vordergrund stand. Nicht immer kann man die Entwicklungsbiologie klar von anderen Disziplinen trennen.

Kommen wir zuletzt zurück auf eine Forscherin aus den Reihen der Pioniere, die noch immer publiziert und auch in der aktuellen „Köpfe“-Liste steht: Die Nobelpreisträgerin Christiane Nüsslein-Volhard (21.), die kürzlich ihren 75. Geburtstag feierte und auch heute noch in Tübingen mit Zebrafischen arbeitet. Sie und ihre Weggefährten hatten um 1980 die Entwicklungsbiologie untrennbar mit der Genetik verwoben. Damit hatten sie neue Türen geöffnet. Was dahinter liegt, erkunden seither nicht nur Entwicklungsbiologen.

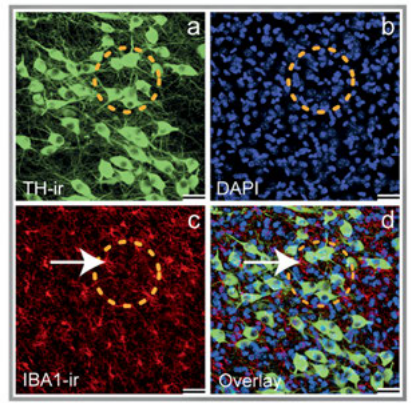
Mario Rembold

OUR EXPERIENCE-YOUR SUCCESS

professional figure service
for your next publication in *medical and life sciences*

- ☆ effective illustrations
- ☆ figure preparation
- ☆ graphical abstracts
- ☆ lettering
- ☆ formatting
- ☆ optimization



Dr. Andreas Schober
info@pfs-artwork.de ☆ www.pfs-artwork.de

Entwicklungsbiologie

Die meistzitierten Originalartikel	Zitate
1. Lancaster, MA; Renner, M;...; Wenzel, D;...; Penninger, JM;...; Knoblich, JA Cerebral organoids model human brain development and microcephaly. <i>NATURE</i> 501(7467): 373-9 (19 SEP 2013)	640
2. Opitz, CA;...; Platten, M [insg. 19 Autoren, darunter 16 aus D, CH] An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. <i>NATURE</i> 478(7368): 197-203 (13 OCT 2011)	515
3. Wossidlo, M;...; Lepikhov, K;...; Zakhartchenko, V; Boiani, M; Arand, J;...; Walter, J 5-Hydroxymethylcytosine in the mammalian zygote is linked with epigenetic reprogramming. <i>NAT COMMUN</i> 2(241) (MAR 2011)	410
4. Schlegelmilch, K;...; Camargo, FD Yap1 Acts Downstream of alpha-Catenin to Control Epidermal Proliferation. <i>CELL</i> 144(5): 782-95 (4 MAR 2011)	409
5. Eppert, K;...; Metzeler, KH;...; Bohlander, SK; Busch, C;...; Dick, JE Stem cell gene expression programs influence clinical outcome in human leukemia. <i>NAT MED</i> 17(9): 1086-93 (SEP 2011)	382
6. Guo, WJ;...; Tischler, V;...; Noske, A; Zurrer-Hardi, U;...; Weinberg, RA Slug and Sox9 Cooperatively Determine the Mammary Stem Cell State. <i>CELL</i> 148(5): 1015-28 (2 MAR 2012)	376
7. Schwitalla, S;...; Greten FR [insg. 22 Koautoren, darunter 13 aus D] Intestinal Tumorigenesis Initiated by Dedifferentiation and Acquisition of Stem-Cell-like Properties. <i>CELL</i> 152(1-2): 25-38 (17 JAN 2013)	374
8. Wilhelm, SM;...; Schütz, G; Thierauch, KH; Zopf, D Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. <i>INT J CANCER</i> 129(1): 245-55 (1 JUL 2011)	361
9. Kiss, EA; Vonarbourg, C; Kopfmann, S; Hobeika, E; Finke, D; Esser, C; Diefenbach, A Natural Aryl Hydrocarbon Receptor Ligands Control Organogenesis of Intestinal Lymphoid Follicles. <i>SCIENCE</i> 334(6062): 1561-5 (16 DEC 2011)	329
10. Grote P; Wittler L;...; Koch F; Währisch S; Beisaw A; Macura K; Bläss G;...; Werber M; Herrmann BG The Tissue-Specific lncRNA Fendrr Is an Essential Regulator of Heart and Body Wall Development in the Mouse. <i>DEV CELL</i> 24(2): 206-14 (28 JAN 2013)	328



Teilweise auch Gehirnentwicklung:
Joachim Wittbrodt (li., 1.), Josef Penninger (re., 2.)



Aus der Genetik-Ecke:
Wolfgang Wurst (li., 5.), Jörn Walter (re., 9.)



Zebrafisch-Experten:
Didier Stainier (li., 10.), Stefan Schulte-Merker (re., 11.)



Gehirn im Visier:
Wieland Huttner (li., 22.), Michael Wegner (re., 37.)

Die meistzitierten Reviews et al.	Zitate
1. Armulik, A; Genove, G; Betsholtz, C Pericytes: Developmental, Physiological, and Pathological Perspectives, Problems, and Promises. <i>DEV CELL</i> 21(2): 193-215 (16 AUG 2011)	667
2. Gherardi, E; Birchmeier, W; Birchmeier, C; Woude, GV Targeting MET in cancer: rationale and progress. <i>NAT REV CANCER</i> 12(2): 89-103 (FEB 2012)	651
3. Spitz, F; Furlong, EEM Transcription factors: from enhancer binding to developmental control. <i>NAT REV GENET</i> 13(9): 613-26 (SEP 2012)	450

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2011 bis 2015 mit mindestens einem Autor mit Adresse im deutschen Sprachraum. Die Zahlen für Zitate und Artikel lieferte die Datenbank „Web of Science“ von Clarivate Analytics (ehemals bei Thomson Reuters). Stichtag war der 17. November 2017. Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2011 und 2015 bevorzugt in Fachblättern zur Entwicklungsbiologie oder arbeiteten an einem Institut dieser Ausrichtung. Reviews, Meeting Abstracts oder Ähnliches zählten nicht. **Wichtig:** Die Datenbanken sind nicht fehlerfrei. Deren „innere“ Fehler können wir in der Regel nicht erkennen. Listen: Mario Rembold

Publikationsanalyse 2011 – 2015 Von Mario Rembold



Kollegen in der Pflanzenforschung:
Detlef Weigel (li., 3.), **Jiří Friml** (re., 4.)



Stammzellen im Fokus:
Hans Schöler (li., 6.), **Magdalena Götz** (re., 8.)



Nochmal Pflanzenentwicklung
Ueli Grossniklaus (li., 15.), **Jürgen Kleine-Vehn** (re., 29.)



Kollegen in Basel:
Martina Konantz (li., 34.), **Markus Affolter** (re., 43.)

Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

	Zitate	Artikel
1. Joachim Wittbrodt , Tierphysiol./ Entw.-biol. Univ. Heidelberg	5.275	35
2. Josef M. Penninger , Inst. f. Mol. Biotechnol. IMBA Wien	4.786	104
3. Detlef Weigel , Mol.-biol. MPI f. Entw.-biol. Tübingen	4.128	84
4. Jiří Friml , Inst. Sci. & Technol. (IST Austria) Klosterneuburg	3.530	84
5. Wolfgang Wurst , Entw.-genet. Helmholtz Zentrum München Neuherberg	2.899	105
6. Hans R. Schöler , Zell- & Entw.-biol. MPI f. Mol. Biomed. Münster	2.422	84
7. Ralf H. Adams , Gewebepathol. & Morphogenet. MPI f. Mol. Biomed. Münster	2.340	63
8. Magdalena Götz , Stammzellforsch. Helmholtz Zentrum & LMU München	2.293	51
9. Jörn Walter , Zentr. f. Human- & Mol.-biol (ZHMB) Univ. Saarbrücken	2.169	31
10. Didier Y. R. Stainier , Entw.-genet. MPI f. Herz- & Lungenforsch. Bad Nauheim	2.003	53
11. Stefan Schulte-Merker , Kardiovask. Organogenese & Regenerat. Univ. Münster	1.717	41
12. Jürgen A. Knoblich , Inst. f. Mol. Biotechnol. IMBA Wien	1.650	27
13. Alexander Stark , Inst. Mol. Pathol. IMP Biozentr. Wien	1.618	21
14. Reinhard Fässler , Molekularmed. MPI f. Biochem. Martinsried	1.553	47
15. Ueli Grossniklaus , Pflanzen- & Mikrobiol. Univ. Zürich	1.534	51
16. Marcos J. Arauzo-Bravo , MPI f. Mol. Biomed. Münster (seit 2014 Univ. San Sebastian)	1.384	56
17. Daniel König , MPI f. Entw.-biol. Tübingen (seit 2015 Univ. Riverside)	1.363	17
18. Julia Arand , ZHMB Univ. Saarbrücken (seit 2013 Stanford Univ.)	1.351	11
19. George Coupland , Entw.-biol. d. Pflanzen MPI f. Pflanzenzüchtungsforsch. Köln	1.339	43
20. Manfred Scharl , Physiol. Chem. Biozentr. Univ. Würzburg	1.197	62
21. Christiane Nüsslein-Volhard , MPI f. Entw.-biol. Tübingen	1.194	18
22. Wieland B. Huttner , MPI f. Mol. Zellbiol. & Genet. Dresden	1.183	32
23. Christa Lanz , Genomzentr. MPI f. Entw.-biol. Tübingen	1.170	20
24. Felix Ott , Mol.-biol. MPI f. Entw.-biol. Tübingen	1.148	11
25. Robert Geisler , Eur. Zebrafisch-Ressourcenzentr. (EZRC) KIT Karlsruhe	1.132	9
26. Christof Niehrs , Inst. f. Mol. Biol. Univ. Mainz	1.127	36
27. Carmen Birchmeier , Max-Delbrück-Centrum (MDC) f. Mol. Med. Berlin	1.070	26
28. Heiko Reutter , Neonatol. Univ.-klin. Bonn	1.046	63
29. Jürgen Kleine-Vehn , Pflanzengenet. & Zellbiol. BOKU Wien	1.035	20
30. Timm Schröder , Biosystemwissenschaften ETH Zürich	1.032	32
31. Thomas C. G. Bosch , Zool. Univ. Kiel	1.010	22
32. Madeline A. Lancaster , Inst. f. Mol. Biotechnol. IMBA Wien (seit 2015 Cambridge)	1.005	6
33. Tewis Bouwmeester , Chemical Biol. & Therapeutics Novartis Basel	998	16
34. Martina Konantz , Stammzellen & Hämatopoese Univ. Basel	995	7
35. Eva Benková , Inst. Sci. & Technol. (IST Austria) Klosterneuburg	981	25
36. Michael Brand , biotec & CRTD TU Dresden	972	34
37. Michael Wegner , Biochem. Univ. Erlangen-Nürnberg	959	40
38. Guangming M. Wu , Zell- u. Entw.-biol. MPI f. Mol. Biomed. Münster	937	23
39. Cris Kuhlemeier , Pflanzenwiss. Univ. Bern	899	22
40. Ralf J. Sommer , MPI f. Entw.-biol. Tübingen	888	56
41. Markus Schmid , MPI f. Entw.-biol. Tübingen	884	16
42. Boris Greber , Hum. Stammzellen & Pluripotenz MPI f. Mol. Biomed. Münster	880	25
43. Markus Affolter , Biozentrum Univ. Basel	848	33
44. Konstantinos Anastasiadis , biotec TU Dresden	848	25
45. Holm Zähres , Anatom. Univ. Bochum	831	19
46. Konrad Basler , Mol. Lebenswiss. Univ. Zürich	816	35
47. Lukas Sommer , Anat. Univ. Zürich	815	27
48. Andreas Kispert , Mol.-biol. Med. Hochsch. Hannover	806	37
49. Gerd Kempermann , Deutsch. Zentr. f. Neurodegenerat. Erkr. DZNE Dresden	799	32
50. Karin Schlegelmilch , Freie Univ. Berlin (seit 2013 Francis Crick Inst. London)	796	5



Kennen Sie den?

Der zurückhaltende Inder

Er war an der Entdeckung des universellen zellulären Energieträgers beteiligt und synthetisierte eines der wichtigsten Krebsmedikamente seiner Zeit.

Der indische Subkontinent birgt Unglaubliches. Der 88-jährige Asket Prahlad Jani etwa hat seit mehr als 75 Jahren weder Nahrung noch Wasser zu sich genommen. Offenbar ernähre er sich photoautotroph und gewinne wie eine Pflanze über Sonnenlicht Energie, so die Hypothese seines Landsmannes, des Mediziners Sudhir Vadilal Shah. Meditation und beharrliches Glauben an Wunder helfe ebenfalls.

Indien hat eine Reihe herausragender Naturwissenschaftler hervorgebracht; Sudhir Vadilal Shah zählt nicht zu ihnen. Ohnehin sortiert man indische Koryphäen meist eher ins Fach der Physik und der Mathematik ein – oder sie sind Schachspieler. Allerdings gab es in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts einen Biomediziner indischer Herkunft, der die Funktion des wichtigsten zellulären Energieträgers entschlüsselte, das erste gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien wirkende Antibiotikum entdeckte, und kurz vor seinem Tod auch noch eines der wichtigsten Krebsmedikamente der 1950er Jahre synthetisierte. Den Namen dieses Mannes haben Sie mit hoher Wahrscheinlichkeit noch nie gehört – und es liegt nicht daran, dass er für europäische Zungen schwer auszusprechen ist.

Hierzulande praktisch unbekannt

Anfangs deutete wenig darauf hin, dass der Gesuchte brillante Talente sein Eigen nennen könnte. Geboren kurz vor der Jahrtausendwende am Golf von Bengalen im südostindischen Bundesstaat Madras, durchlebte er eine traumatische Schulzeit, geprägt vom Tod mehrerer naher Verwandter sowie wiederholt erfolglosen Versuchen, die Abschlussprüfung zu bestehen. Sein Notenschnitt reichte für ein Begabtenstipendium hinten und vorne nicht, und so

musste ihm sein späterer Schwiegervater schon während des Medizinstudiums mit regelmäßigen Geldspritzen unter die Arme greifen. Zu allem Überfluss entdeckte unser junger Student auch noch seine rebellische Seite: Er folgte den Boykott-Aufrufen Mahatma Gandhis und weigerte sich, die an den britisch geprägten Universitäten übliche Chirurgenkleidung zu tragen. Das verantwortliche Kollegium war nicht entzückt und gestand dem widerborstigen Examenkandidaten, der in den schriftlichen Prüfungen durchaus brilliert hatte, nur einen akademischen Grad zweiter Klasse zu – woraufhin sich

unser Mann als Anatomie-Dozent an einer traditionellen Ayurveda-Schule verdingte.

Reich und berühmt wurde er damit natürlich nicht, und sein Mäzen war gezwungen, den bis dahin wenig erfolgreichen Schwiegerfilius auch weiterhin finanziell zu unterstützen – selbst im Ausland, denn unseren Mann zog es mit aller Gewalt nach Übersee. Der 27-Jäh-

rige bestieg ein Schiff mit dem Ziel Boston und ließ die schwangere Gattin in der Heimat zurück. In Harvard holte er das Mediziner-Diplom nach, erwarb sich zunehmend die Hochachtung seiner Fachkollegen und bekam auch endlich das eine oder andere Stipendium zugesprochen.

In den folgenden zwei Jahrzehnten verblüffte unser Mann, den Zeitgenossen als extrem scheu und gehemmt beschreiben und der eigentlich Tropenmediziner werden wollte, mit wissenschaftlichen Volltreffern, die für drei oder vier Forscherleben reichen würden: Am 8. Dezember 1925 etwa übermittelte er zusammen mit einem US-Kollegen dem *Journal of Biological Chemistry* eine kolorimetrische Methode zur Ermittlung des Phosphorgehalts in Geweben und Körperflüssigkeiten. Die gebrauchsfertigen Reagenzien für diesen nach seinen Erfindern benannten Assay-Klassiker stehen bis heute im Katalog von Sigma-Aldrich. In den darauf folgenden Jahren war der Gesuchte an der Entdeckung von Phosphokreatin und Adeno-

sintriphosphat beteiligt. Weil ihm Harvard jedoch eine Dauerstelle verweigerte, wechselte er in die Industrie. Bei den Lederle Laboratories (heute Pfizer) isolierte er als Forschungsdirektor zahlreiche Antibiotika. Er entdeckte das Filariose-Mittel Diethylcarbamazin, das bis heute in der WHO-Liste der „unentbehrlichen Arzneimittel“ geführt wird, und synthetisierte in Zusammenarbeit mit Sydney Farber, dem „Vater der Chemotherapie“, ein bis heute verwendetes Zytostatikum. Wie heißt der Gesuchte?

WK

Na, wer ists?

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

In LJ 10/2017 war Hermann Staudinger gesucht. Gewonnen haben Kurt Pohl (Magdeburg) und Andrea Lehr (Jena).

Auflösung aus LJ 11/2017:

Der gesuchte, emigrierte Goethe-Verfehrer ist der deutsch-amerikanische Biochemiker Otto Meyerhof (1884-1951). Nachdem dieser in seiner Doktorarbeit „Beiträge zur psychologischen Theorie der Geistesstörung“ veröffentlicht und sich eine Zeitlang mit Philosophie und Goethes Methoden der Naturforschung beschäftigt hatte, kam Meyerhof 1910 in Heidelberg mit Otto Warburg zusammen; grundlegende Arbeiten zur Energetik der Zellvorgänge waren die Folge. Für die „Entdeckung des Zusammenhangs zwischen Sauerstoffverbrauch und Milchsäurestoffwechsel im Muskel“ erhielt er 1922 den Nobelpreis; zwischen 1929 und 1936 gelang ihm die Entdeckung der physiologischen Rolle von ATP sowie die Aufklärung der Einzelschritte der Glykolyse (Emden-Meyerhof-Weg).

UNTER DER LUPE: DIETMAR HOPPS BIOTECH-BETEILIGUNGEN

Riskante Hängepartie

Sind die milliardenschweren Investments der Dievini Hopp Biotech Holding ein krachender Misserfolg? Von einst 21 Firmen sind 12 übrig geblieben, und auch bei denen läuft's mehrheitlich nicht rund. Dennoch ist die Lage nicht so rabenschwarz wie behauptet. Schon ein einziger Volltreffer würde alles umkehren.

Neulich war Dietmar Hopp mal wieder ganz groß im *Manager Magazin*. „Deutschlands erste Adresse für Wirtschaftsnachrichten“ zog den Software-Mogul aus der Kurpfalz – oder genauer: dessen Biotech-Beteiligungen – genüsslich durch den Kakao. Unter der Überschrift „Hopp und Ex?“ wurde der Walldorfer Unternehmer als fachfremder Quereinsteiger charakterisiert, der „viel gibt und wenig erntet“. Die 21 Firmen in Hopps milliardenschwerem Startup-Portfolio (beziehungsweise jene zwölf, die nach ebensovielen Jahren noch übrig geblieben sind) seien „subventionsbedürftig wie die heimische Landwirtschaft“, ätzten die Autoren der sich über sechs Seiten erstreckenden Titelgeschichte, die ursprünglich Ende Juli erschienen war und am 8. November, aktualisiert und runderneuert, auf *manager-magazin.de* ein zweites Mal online ging.

Katastrophales Gesamtbild

Die Hamburger Wirtschaftsjournalisten machen für die von ihnen diagnostizierte Hoppsche Misere vor allem das überforderte Beraterteam verantwortlich: Die Biotech-Experten der Dievini Hopp Biotech Holding – das ist die Beteiligungsgesellschaft des Milliardärs – neigten zu „hochfliegenden Plänen“ und „übermäßigem Optimismus“, machten dann aber schwere „Fehler beim Exit“.

Nun ist es ja nichts sensationell Neues, dass es bei der Hopp'schen Beteiligungsfirma nicht immer rund läuft. Bereits im April 2015 stand in *Laborjournal* zu lesen: „Als Berater seiner Biotech-Verwaltungsgesellschaft Dievini hat sich Hopp die üblichen Verdächtigen der mit fachkundigen Köpfen nicht gerade gesegneten Branche ins Boot geholt – man kann darüber streiten, ob er [mit diesen] eine geschickte Wahl getroffen hat. Drei der von Hopp mit vielen Millionen gepöppelten Firmen lassen sich [...] mittlerweile als Totalschaden verbuchen [...] Schätzungsweise 350 Millionen Euro [hat] er bislang mit seinen Biotechfirmen verloren.“

Wir geben zu: Die aktuelle 2017er-Reportage im *Manager Magazin* ist deutlich professioneller bebildert als die damalige im *Laborjournal*: Dietmar Hopp steht im tiefblauen Anzug auf dem satten Grün einer Golfanlage (vermutlich seine eigene in St. Leon-Rot bei Walldorf), die Hände in den Hosentaschen und den Blick gedankenverloren in die Ferne gerichtet. Und



Ohne Dietmar Hopp stünde die deutsche Biotech-Branche deutlich bescheidener da. Doch der biotechnologische Blockbuster aus der Kurpfalz lässt auf sich warten, und der Walldorfer Großinvestor scheint zunehmend ungeduldig zu werden.

Foto: W. Köppelle

der Leser fragt sich alle drei oder vier Absätze entgeistert: Ist Deutschlands einflussreichster Biotech-Mäzen, der in den letzten zwölf Jahren einen zehnstelligen Euro-Betrag in die förderbedürftige Branche gesteckt hat, wirklich solch ein von allen guten Geistern verlassener Dilettant?

Einfach nur geklaut

Man mag vom *Manager Magazin* halten, was man will – doch zumindest die knallige Überschrift haben die Autoren einfach nur geklaut: „Hopp und Ex“ titelte schon sechs Jahre früher, im Januar 2011, die Wochenzeitung *Die Zeit*. Das Thema damals lautete – richtig: Dietmar Hopp. Und auch von den *Zeit*-Autoren wurde der Milliardär aus Walldorf seinerzeit kräftig abgewatscht. Es ging um sein Engagement bei der TSG Hoffenheim; Hopp sei ein, O-Ton, „rücksichtsloser Kapitalist“, dessen Engagement im Profifußball „das Selbstverständnis des deutschen Profifußballs infrage“ stelle und „verbotenerweise“ dessen Regelungen unterlaufe.

Man ahnt: Deutschlands Schickeria-Journalle mag den bodenständigen Diplom-Ingenieur nicht, der seine kurpfälzische Herkunft – das Dreiländereck Rheinland-Pfalz, Hessen und Baden-Württemberg zwischen Mannheim und Heidelberg – nie verleugnet hat. Und diese Abneigung könnte auf Gegenseitigkeit beruhen. Auch Hopp mag keine Journalisten – oder genauer: Er mag jene, die wohlwollend oder gar nicht über ihn schreiben. Besonders gerne liest Hopp vermutlich das, was die Kollegen von der Heidelberger *Rhein-Neckar-Zeitung* schreiben. Die loben den berühmten Sohn ihres Verbreitungsgebiets regelmäßig – etwa, wenn die Dietmar-Hopp-Stiftung in Ebersbach einen Kunstrasenplatz für Nachwuchskicker mitfinanziert, in Meckesheim eine Sport-Begegnungsstätte bauen lässt oder in Sinsheim ein „Klima-Erlebniszentrum“ eröffnet. In 21 Jahren hat der Milliardär über seine Wohltätigkeitsstiftung laut eigenen Angaben mehr als 600 Millionen Euro für gemeinnützige Projekte in Sport, Medizin, Soziales und Bildung ausgegeben – und kritisiert gleichzeitig andere Reiche, die von »



Dietmar Hopp würde wohl gerne nicht immer nur dicke Schecks überreichen, sondern auch mal einen erhalten. Etwa durch den gewinnbringenden Verkauf (im Fachjargon „Exit“ genannt) einer seiner Unternehmensbeteiligungen.

Foto: SmallTownBoy

ihrem Reichtum nichts abgeben wollen. Bei der Einweihung geförderter Einrichtungen ist Hopp meist auch persönlich vor Ort und gibt sich volksnah. Vermutlich ist er es auch.

Gegenüber unbotmäßigen Medien hingegen gebärdet sich Hopp gerne kratzbürstig bis zur Unfreundlichkeit. Der Milliardär kann es sich leisten. Er wird wertgeschätzt von den Menschen zwischen Mannheim und Heidelberg.

Beileibe nicht nur Philanthropie

Hopp könnte es sich auch locker leisten, wenn sein milliardenschweres Biotech-Investment als Totalpleite enden würde. Sein Lebensstandard – mit Ferienhaus an der Côte d'Azur, Privatjet aus kanadischer Produktion sowie eigenem Golfplatz nahe Heidelberg – wäre der gleiche wie zuvor, und er müsste auch sicherlich nie mehr Alteisen oder Weinbergschnecken sammeln, wie früher als Halbwüchsiger in den 1950er Nachkriegsjahren. Laut *Forbes* beträgt Hopps Vermögen acht bis neun Milliarden Euro.

Doch Hopp ist Geld egal – solange er genug davon hat. 2005 begann er – zu einer Zeit, als die deutsche Biotechindustrie nach dem Crash des Neuen Marktes am Boden lag – in regionale Start-ups rund um Heidelberg zu investieren. Warum sich der Nachrichtentechnik-Ingenieur, der 1972 in Weinheim mit vier Arbeitskollegen die SAP GbR gegründet und in zwei Jahrzehnten zum größten europäischen Softwareherstel-

ler gemacht hatte, ausgerechnet die Biotechnologie ausguckte? Das weiß nur Hopp allein.

Die von ihm verbreitete Version lautet wie folgt: Er habe erwartet, dass die Lebenswissenschaften die nächste Großwelle nach der Informationsverarbeitung wären. Dies zumindest gab der inzwischen 77-Jährige vor zwei Jahren der *Deutschen Presse-Agentur (dpa)* zu Protokoll. 500 Millionen Euro habe er ursprünglich investieren wollen, inzwischen sei es mehr als eine Milliarde. Nur die Gebrüder Strüngmann vom Tegernsee, die einst mit dem Verkauf ihres Hexal-Konzerns reich wurden, können Hopp in Sachen Biotech-Engagement das Wasser reichen.

Lähmende Stille bei Apogenix

Der Walldorfer Unternehmer ging dabei nicht einmal ungeschickt vor: Er streute seine Investments und damit das Risiko – und verteilte das Geld auf ursprünglich 21 Firmen, die meisten davon in der Region Rhein-Neckar angesiedelt. Zum Beispiel spendierte Hopp nach eigenen Angaben der Heidelberger Apogenix GmbH seit 2005 mehr als 45 Millionen Euro, um deren Wirkstoff APG101 durch die klinische Phase II zu schleusen. APG101 ist ein Fusionsprotein, bestehend aus der extrazellulären Domäne des CD95-Rezeptors und dem Fc-Teil eines IgG-Antikörpers. Das Protein blockiert den intrazellulären CD95-Signalweg und vermindert dadurch das invasive Zellwachstum und die Migration von Tumorzellen. Es soll unter anderem gegen das Glioblastom, einen bösartigen Hirntumor, zum Einsatz kommen.

Bislang sah es ganz gut aus; im Januar 2014 meldete Apogenix den erfolgreichen Abschluss einer Phase II-Wirksamkeitsstudie: Die zusätzliche Gabe von APG101 habe das Gesamtüberleben strahlentherapierter Krebspatienten „signifikant verlängert“.

Seitdem – und das ist jetzt immerhin schon über drei Jahre her – ist jedoch nicht viel passiert. Zwar gewährte die Zulassungsbehörde EMA im Mai 2017 den begehrten PRIME-Status, für ein [potenzielles] Medikament, das einen wesentlichen therapeutischen Vorteil gegenüber bestehenden Behandlungen bietet – doch noch immer ist kein Co-Investor aus der Pharmaindustrie in Sicht, der die notwendige Phase-III-Studie finanzieren möchte. Somit wird das Ziel, noch 2019 einen Zulassungsantrag für APG101 einzureichen, immer unwahrscheinlicher. Fatal für Hopp, der 92 Prozent der Firmenanteile hält.

Hopp investiert nicht nur in Biotechnologie, auch wenn es nach außen hin oftmals so scheint. Er ist im Immobiliengeschäft und im Profifußball aktiv, und vor rund zehn Jahren wagte er sich aufs schlüpfrige Feld des deutschen Gesundheits- und Krankenversicherungswesens: Hopp beteiligte sich am Walldorfer Software-Entwickler InterComponentWare (ICW) und am Kölner IT-Dienstleister Geteg, um

bei der Einführung der elektronischen Gesundheitskarte (eGK) dabei zu sein. Wären beide Unternehmen bei der entsprechenden Ausschreibung zum Zug gekommen, hätte Geteg als Betreibergesellschaft das elektronische Gesundheitsnetz koordiniert und ICW den wichtigsten Teil der datenvernetzenden und -verschlüsselnden Hardware gestellt – langfristig ein Milliardengeschäft. Allerdings traten die beiden Firmen gegen mächtige Wettbewerber an; unter anderem waren bereits Siemens und die Deutsche Telekom in den Ring gestiegen.

Die eGK wurde jedoch zum „Berliner Flughafen“ des deutschen Gesundheitssystems: ein jahrzehntelanger Rohrkrepierer. Inzwischen betrachten Ärzteverbände und Krankenkassen das Vorhaben als verheerenden Fehlschlag; die *Süddeutsche Zeitung* berichtete im Spätsommer, es gäbe in der Bundesregierung Pläne, das komplette Projekt „nach der Bundestagswahl für gescheitert zu erklären“.

Für Hopp war das Thema eGK bereits Jahre zuvor erledigt: Er sehe dieses Engagement als seinen „größten Flop“ an, der ihn viel Geld gekostet habe, sagte er 2015 zur *dpa*.

Sollte dieses Zitat wirklich so gefallen sein, so würde dies ein interessantes Licht auf eine andere Fehlkalkulation der Hopp'schen Anlageberater werfen. Denn bisher galt die GPC-/Agennix-Pleite als „Worst Case“ im Reich des Biotech-Milliardärs.

Die GPC-/Agennix-Pleite

2006 hatte sich Hopp mit über 36 Millionen Euro am Martinsrieder Krebstherapeutika-Entwickler GPC Biotech beteiligt und diesen Anteil in den folgenden Jahren schrittweise erhöht. Gegenüber dem *Spiegel*-Magazin sagte Hopp damals: „Die Firma ist gut. Ich lasse sie nicht im Stich.“ Er sei ferner davon überzeugt, dass er am Ende mit seinen Investitionen Geld verdienen werde.

Zumindest im Fall von GPC kam es anders. Deren Hoffnungsträger, das Chemotherapeutikum Satraplatin, heilte Prostatakrebs in der entscheidenden Phase-III-Studie nicht besser als das parallel verabreichte Placebo. Schon 2007 stand die Firma vor dem Abgrund, doch die im November 2009 vollzogene Fusion mit der US-Firma Agennix schien die Rettung zu sein. Hopps Dievini Biotech Holding investierte weitere 15 Millionen Euro in die neue Gesellschaft – und mit der rekombinanten Lactoferrin-Variante Talactoferrin hatte man ein vielversprechendes, erst kurz zuvor in die klinische Phase III eingetretenes Lungen- und Nierentumor-Therapeutikum im Köcher.

Doch als im November 2012 das vermeintliche Krebsmedikament Talactoferrin ähnlich bescheidene Ergebnisse lieferte wie einst Satraplatin, zog Hopp, inzwischen zu 65 Prozent an Agennix beteiligt, die Reißleine: Der Groß-

aktionär veranlasste auf der finalen Hauptversammlung im Mai 2013 die unverzügliche Liquidation des deutsch-amerikanischen Desasters. Agennix-Aktien waren zu diesem Zeitpunkt nur noch wenige Cent wert. Zwei Jahre zuvor standen sie bei über vier Euro. Und Hopp war um einige dutzend Millionen Euro ärmer.

Geschrumpftes Portfolio

Ja, das Hopp'sche Biotech-Portfolio ist geschrumpft: Auch die Heidelberger Axaron Bioscience AG gibt's nicht mehr. Das ehemalige Spin-off des BASF-Konzerns war 2005 als neue Hoffnung in der Schlaganfall-Therapie gefeiert worden. Die Idee der Axaron-Forscher war es gewesen, den Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktor (G-CSF) als Neuroprotektivum zu verwenden, um bei unterbrochener Blutversorgung die Gehirnzellen vor dem Absterben zu bewahren.

„Fachleute aus der Schlaganfall-Forschung geben dem Ansatz gute Chancen“, meldete das *Handelsblatt* im August 2005, und auch Hopp fand das Konzept so verlockend, dass er 2006 die Mehrheit an Axaron erwarb, weitere Millionen hineinbutterte und den kurpfälzischen ZNS-Forschungsbetrieb mit den finanziellen Hinterbliebenen der dahinsiechenden, ebenfalls in Heidelberg ansässigen Lion Bioscience AG zusammenkleisterte: Die Sygnis AG war geboren.

Eine teure Niederkunft – deren Hoffnungsträger man zunächst von G-CSF in AX200 umbenannte. Doch auch AX200 scheiterte nach fünf Jahren kläglich. Kurz vor Weihnachten 2011 vermeldete der Sygnis-Nachrichtenticker: „[In der] klinischen Phase-II-Studie zur Behandlung des akuten ischämischen Schlaganfalls [...] zeigte [sich] keine Verbesserung der Symptome im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten.“ und weiter: „Der Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen war klinisch nicht relevant und erreichte keine statistische Signifikanz.“

Es folgte, wen wundert's, eine erneute Fusion, dieses Mal mit der spanischen Biotech-



Die Berater des Milliardärs: Friedrich von Bohlen (links) und Christof Hettich (rechts) betreuen den Hopp'schen Biotechfonds.

Foto: W. Köppelle

firma X-Pol. Das Geschäftsmodell wurde radikal umgeschmissen: Sygnis entwickelt seit her nicht mehr Medikamente zur Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen, sondern versucht sich als Laborzulieferer und bietet im firmeneigenen Web-Shop DNA-Polymerasen feil. Bislang ist's ein Zuschussgeschäft: Der Umsatz im Geschäftsjahr 2016 betrug 1,8 Millionen Euro, der Verlust hingegen 4,4 Millionen Euro.

Die Perlen sind rar gesät

Genug der Debakel – welche vielversprechenden Perlen sind Hopp geblieben?

Über den schmalen Grat zwischen Hoffen und Bangen bei der Curevac AG haben wir bereits an anderer Stelle berichtet (siehe *Laborjournal* 11/2017, Seite 48): Einerseits ging im Januar 2017 eine wichtige Phase-IIb-Studie in die Hose, andererseits investierten neben Hopp auch Bill Gates und zuletzt der US-Konzern Eli Lilly bedeutende Geldbeträge in das 380-Mitarbeiter-Unternehmen aus Tübingen. Ebendort, am schönen Neckar, residiert auch die Immatix AG. Gegründet wie Curevac im Jahr 2000 von Mitarbeitern des Immunologie-Professors Hans-Georg Rammensee, besitzen beide Firmen sogar die gleiche Postadresse: Will sich Dietmar Hopp also nach dem Stand der Biotechdinge erkundigen, so kann er dies in der Tübinger Paul-Ehrlich-Straße 15 recht effizient tun.

Es kann gut sein, dass Hopp dies in letzter Zeit öfter als früher tut. Denn allzu viele Chancen auf einen Hauptgewinn hat er nicht mehr; Immatix ist neben Curevac eine der wenigen verbliebenen Perlen in seiner Biotech-Schatulle. Auch wenn deren Hoffnungsträger IMA901 vor zwei Jahren in einer Phase-III-Studie an Nierenzellkarzinom-Patienten krachend flopte. Man habe, heißt es in Tübingen, seither umgesteuert. Statt Krebsimpfstoffe wolle man nun zusammen mit der US-Firma Amgen T-Zell-spezifische Immuntherapien entwickeln. Im Oktober 2017 öffnete Hopp dafür nochmal sein Portemonnaie und spendierte zusammen mit Amgen und anderen Investoren 49 Millionen Euro.

Ein Volltreffer würde reichen

2012 sagte Hopp dem Wirtschaftsmagazin *Brand1*: „Wir investieren zurzeit in 15 Firmen, und wenn wir zwei bis vier davon zum Erfolg führen können, dann bekomme ich wahrscheinlich mein Geld wieder, vielleicht sogar ein bisschen mehr.“

Derzeit sind's nur noch 12, und er hat sicher unrecht: Es würde sogar eine einzige erfolgreiche Firma reichen – eben jene, die einen biotechnologischen Blockbuster erfolgreich zur Zulassung bringt und damit auf Jahre hinaus Milliardenumsätze einfährt. Ein einziger derartiger Volltreffer würde sämtliche Fehlschläge der letzten zwölf Jahre mehr als aufwiegen.

Das Problem ist nur: Die Zahl der Firmen in Hopps Portfolio und damit auch die Chance auf einen solchen Erfolg schrumpfen mit jedem weiteren Jahr.

Winfried Köppelle

Erratum

In der Einleitung zum Interview mit dem Dresdener Molekularbiologen und Firmengründer Frank Buchholz (*Laborjournal* 11/2017, Seite 49) heißt es:

„Das HI-Virus schleust sein Genom in das menschlicher Zellen ein und entzieht sich so dem Immunsystem. Eine Firma aus Dresden [gemeint war die Eupheria Biotech GmbH] kann diesen Integrationsprozess möglicherweise rückgängig machen. *Laborjournal* sprach mit dem Erfinder der zugrunde liegenden Technologie.“

► Herr Buchholz stellt dazu fest, dass dieses Projekt unabhängig von der Eupheria Biotech GmbH existiert und zusammen mit Joachim Hauber vom Heinrich-Pette-Institut in Hamburg entwickelt werden soll.

Wir bitten das Missverständnis zu entschuldigen. Die Redaktion.



„Es ist ein bisschen wie bei Hase und Igel.“

Hauptgewinn für die Mikrobenjäger der Wuppertaler Aicuris GmbH: Dem US-Kooperationspartner Merck & Co. gelang die erfolgreiche Zulassung eines Virus-hemmenden Medikaments – und die Deutschen kassieren dadurch kräftig ab. Aicuris-Geschäftsführer und -Mitgründer Holger Zimmermann erklärt im Laborjournal-Gespräch, warum er und seine Kollegen 2006 bei der Firmengründung auf ein vermeintlich unzeitgemäßes Auslaufmodell setzten – und welche Details zu beachten sind, wenn man über 100 Millionen Euro und mehr verhandelt.

Laborjournal: Herr Zimmermann, Sie sind Teil des Bayer-Teams, das im März 2006 die Aicuris GmbH gegründet hat – neben Ihrem Management-Kollegen Alexander Birkmann und der Vorsitzenden des Wissenschaftlichen Beirats, Helga Rübsamen-Schaeff, die bis 2015 als CEO fungierte. Gab's noch weitere Mitgründer?

Holger Zimmermann » Wir waren 22 Leute damals, die alle in Wuppertal bei Bayer in der Antiinfektiva-Forschung arbeiteten. Eine reine Forschertruppe – von Frau Rübsamen-Schaeff bis runter zu den Laborleitern und TAs. Inzwischen haben wir uns natürlich noch Fachleute dazugeholt, zum Beispiel für die präklinischen und klinischen Tests – und sind jetzt 55 Leute.

Warum haben Sie damals, als 37-Jähriger eine solch riskante Start-up-Unternehmung gewagt – zu einer Zeit, in der die Entwicklung von Arzneimitteln zur Behandlung von Infektionskrankheiten als wenig gewinnträchtig galt und den meisten Firmen somit eher ein lästiger Klotz am Bein war? Dass der Bayer-Konzern diese Sparte los werden wollte, ist ja ein klarer Hinweis auf die geringe Wertschätzung.

Zimmermann » Ich persönlich war sowohl von den damaligen Bayer-Entwicklungsprojekten als auch von der Antiinfektiva-Stoßrichtung überzeugt. Zudem bin ich von der Ausbildung her Virologe – ich bin ja zu Bayer gegangen, um dort an Antiinfektiva zu forschen – und das Projekt, an dem ich zu der Zeit arbeitete, war hochspannend...

...Sie spielen auf jenes CMV-Projekt an, über das wir uns nachher noch genauer unterhalten werden: einen damals noch experimentellen antiviralen Wirkstoff, der bereits präventiv Infektionen mit dem Cytomegalovirus verhindern kann und der jetzt, 2017, zulassungsreif ist...

Zimmermann » ...Genau, und daher war es für mich nur logisch, das auch weiterzuführen. Nur eben ab 2006 mit den alten Kollegen unter dem neuen Namen „Aicuris“.

Als Mitgründer sollten Sie eigentlich wissen, was „Aicuris“ überhaupt bedeutet und wo-

her der Name kommt. Oder haben Sie damals im Wuppertaler Zoo drei Affen Scrabble spielen lassen?

Zimmermann » Sicher nicht [lacht]; entstanden ist der Name letztlich auf einer Bahnfahrt, auf der wir uns überlegten, wie das Kind denn eigentlich heißen soll. Naja, und es ist ja auch naheliegend, dass Aicuris schlicht „Anti-infective Cures“ bedeutet.

Als ausgebildeter Virologe und Mitgründer einer Firma, die Wirkstoffe gegen Infektionskrankheiten entwickelt müssen Sie das Thema natürlich toll – sprich: vielversprechend und gewinnträchtig – finden. Aber was gibt Ihnen die Gewissheit, dass Sie damit auch Recht haben?

Zimmermann » Was wir hier machen, macht Sinn – weil der medizinische Bedarf dafür extrem hoch ist.

»So eine Entdeckung macht nicht einer allein. Das ist die koordinierte Teamarbeit von vielen Forschern.«

Zu den Antiinfektiva gehören als deren bekannteste Vertreter ja auch die Antibiotika – und die zählt man zu den größten medizinischen Errungenschaften der Menschheit. Schließlich haben Penicillin und dessen Folgepräparate die mittlere Lebenserwartung eines Menschen um zehn Jahre erhöht.

Zimmermann » Der historische Bedarf ist sicherlich unbestritten, aber auch in jüngster Zeit steigt die Notwendigkeit für Antiinfektiva wieder stark an – Stichwort „Antibiotika-Resistenzen“. Immerhin haben wir es ja mit lebenden Organismen zu tun, die es eben nicht mögen, dass man sie jagt... und sich deshalb wehren. Das ist fast wie im klassischen Hase-und-Igel-Spiel: Man versucht, einen Schritt schneller zu sein als die Erreger – oder ihnen zumindest nicht allzusehr hinterherzuhinken, sobald ein Virus oder ein Bakterium Resistenzen entwickelt hat. Der nächste Schritt – und das eigentlich noch größere Ziel – ist allerdings, dass

man über „Cure“ redet, also über eine Heilung latenter Infektionen wie HIV oder Hepatitis. Bei Hepatitis C ist dies ja bereits gelungen: Man kann die Patienten vollständig heilen – und derzeit denkt man in der Branche ja ernsthaft über die komplette Heilung von mit Hepatitis B-infizierten Patienten nach.

Die Gebrüder Strüngmann scheinen die Wichtigkeit der Antiinfektiva-Sparte ähnlich zu sehen wie Sie: Nach dem Verkauf von Hexal an Novartis im Jahr 2005 begannen die beiden ja, ähnlich wie Dietmar Hopp und dessen Beteiligungsgesellschaft Dievini, in die Biotechnologie zu investieren – und ausgerechnet in die eben erst gegründete Firma Aicuris steckten die Strüngmanns 2006 ihre ersten Beteiligungsmillionen. Ein Ritter Schlag für die junge GmbH?

Zimmermann » So würde ich das zumindest interpretieren. Wir sind wirklich sehr gut aufgestellt mit unseren Investoren, die die ganze Zeit an uns geglaubt haben.

Aber ist es nicht auch riskant, vom Wohlwollen eines einzigen Investors – in Ihrem Falle sind's die Mehrheits-Firmeneigner Andreas und Thomas Strüngmann mit ihrer Beteiligungsgesellschaft Santo – abhängig zu sein? Die beiden haben seit 2006 rund 200 Millionen Euro in Aicuris gesteckt – was, wenn sie plötzlich das Interesse verlieren, ihr Geld in andere Projekte stecken wollen und Aicuris zum Beispiel an einen Hedgefonds verkaufen?

Zimmermann » Wir haben ein sehr gutes Verhältnis zueinander und auch eine in Jahren gewachsene Vertrauensbasis. Andererseits ist es natürlich immer ein Risiko, von einem einzigen Geldgeber abhängig zu sein, klar. Bei unseren Investoren allerdings sehe ich es als großen Vorteil an, dass Andreas und Thomas Strüngmann langfristig geprägt sind; ich bezweifle, »

Aicuris-Mitgründer Holger Zimmermann hat 2006 mit 21 Kollegen einen Neuanfang riskiert – und gewonnen.

Foto: BIO.NRW



dass wir da stehen würden, wo wir heute stehen, wenn wir 2006 stattdessen eine klassische *Venture Capital*-Finanzierung gemacht hätten. Bei letzteren ist es doch häufig so, dass man als Firma alle zwei Jahre irgendetwas Vorzeigbares erreichen muss. Und das ist in unserem Geschäft, wo man ja in extrem langen Zyklen denkt, schwierig. Aber die beiden wissen das, weil sie ja aus der selben Branche kommen.

»Ich bezweifle, dass wir da stehen würden, wo wir heute stehen, wenn wir 2006 eine klassische *Venture Capital*-Finanzierung gemacht hätten.«

Wuppertal ist bekannt für seine Schwebelbahn und dafür, Deutschlands „grünste Großstadt“ zu sein – nicht unbedingt jedoch als Eldorado der Biotechnologie. Strenggenommen sitzt Aicuris sogar mitten im biotechnologischen Nirwana, weitab von den Zentren wie Martinsried, Heidelberg oder Berlin. Ein Nachteil?

Zimmermann [lacht] » Also von Nirwana sollte man jetzt nicht unbedingt sprechen – immerhin haben wir hier durch die Bayer AG einen bedeutenden Pharma-Standort. Natürlich steht die Stadt Wuppertal nicht für eine blühende Biotech-Industrie, aber wir haben schon Infrastruktur, die wir nutzen können, etwa den Pharma & Chemistry Park Wuppertal, und Verbände wie BioNRW und so weiter sind hier natürlich auch aktiv. Es sind ja auch gerade mal 50 km bis nach Köln und kaum 50 km nach Düsseldorf. Aber natürlich haben wir hier kein zweites Martinsried mit vielen dutzend Biotech-Startups, da brauchen wir uns nichts vorzumachen.

Als Sie 2006 mit der jungen Aicuris GmbH aus Bayer ausgestiegen sind, wie weit sind Sie damals umgezogen?

Zimmermann » Anfangs gar nicht – wir haben am alten Bayer-Gebäude nur das Türschild geändert. Nach ungefähr einem Jahr sind wir dann innerhalb Wuppertals, vielleicht drei Kilometer weit, von einem Bayer-Standort zu einem anderen umgezogen, weil das ehemalige Antiinfektiva-Gebäude, in dem wir noch als letzte Mieter im dritten von fünf Stockwerken sa-

ßen und forschten, abgerissen wurde. Bis heute ist die Aicuris GmbH in der Friedrich-Ebert-Str. 475 und damit auf einem Bayer-Werksgebäude ansässig. Das liegt auch daran, dass wir in der Übergangsphase ab 2006 mit Bayer zusammengearbeitet haben; und bis heute gibt es immer wieder mal gemeinsame, zeitlich begrenzte Forschungs- oder Entwicklungsprojekte mit unserer ehemaligen Mutterfirma.

Was haben Sie denn damals, 2006, konkret von Bayer als Mitgift mitbekommen – außer guten Wünschen für die Zukunft?

Zimmermann » Das war ein ganzes Portfolio an Projekten, auf dem wir laufend aufbauen konnten – beispielsweise das erwähnte CMV-Projekt, ein Herpes-Projekt, diverse Screening-Projekte zu Hepatitis C, Antibiotika-Projekte. Alles, was Bayer an Frühphasenprojekten hatte, ging damals in unsere junge Firma über.

Kommen wir zum Anlass für dieses Interview: Mitte November wurde die erfolgreiche Marktzulassung des antiviralen Präparats Prevymis (Wirkstoff: Letermovir) in den USA bekanntgegeben. Letermovir stammt eigentlich aus Deutschland, genauer aus Wuppertal: Der „nicht-nukleosidische CMV-Inhibitor“ wurde einst bei Bayer entdeckt, ab 2006 von Aicuris weiterentwickelt und 2012 an den US-Pharmakonzern Merck & Co. auslizenzieren. Das Mittel schützt immungeschwächte Patienten präventiv vor Cytomegalovirus (CMV)-Infektionen samt den dadurch hervorgerufenen Krankheitsbildern.

Zimmermann » Wir konnten die Rechte am damaligen Wirkstoffkandidaten Letermovir damals für eine Vorabzahlung von 110 Millionen Euro an Merck verkaufen...

... Eine ungewöhnlich hohe Summe, damals immerhin die größte Direktzahlung für ein Forschungsprojekt aus der deutschen Biotech-Szene...

Zimmermann » ... Das war auch ein ungewöhnlich tolles Projekt!

»Natürlich haben wir hier in Wuppertal kein zweites Martinsried – da brauchen wir uns nichts vorzumachen.«

Zielgruppe für Letermovir sind wie erwähnt Patienten, deren Immunsystem geschwächt ist – beispielsweise durch Immunsuppressiva, etwa nach einer Transplantation. Diese Personen kommen mit einer für Normalbürger unproblematischen CMV-Infektion nicht klar: Es kommt beispielsweise zu einer Lungenentzündung oder zu Gelbsucht; befällt das Virus die Netzhaut am Auge, droht sogar eine Erblindung. Da CMV in der Bevölkerung weit verbreitet ist, sind zum Beispiel auch HIV-Infizierte hoch gefährdet.

Zimmermann » Vorerst gilt die – in den USA bereits erteilte und in Europa derzeit vorbereitete – Zulassung nur für Stammzell-be-

Die „Alma Mater“ von Aicuris, Helga Ruebsamen-Schaeff, und ihr Nachfolger als CEO, Holger Zimmermann, bei der Verleihung des „Step-Awards 2013“ in der Kategorie „Finanzen“.

Foto: InfraserV Hoechst



ziehungsweise Knochenmark-Transplantationen. Aber natürlich ist das Mittel potenziell für all jene interessant, deren Immunsystem geschwächt ist – also auch für die Empfänger von Spenderorganen, für HIV-Patienten, für Menschen mit angeborener Immunschwäche und so weiter.

Für diese Indikationen müsste Merck dann aber auch neue Zulassungen beantragen, oder?

Zimmermann » Natürlich.

Die Substanz ist ein „nicht-nukleosidischer CMV-Inhibitor“ – was bedeutet das? Wie werden die CMV-Viren auf molekularer Ebene attackiert?

Zimmermann » Der Begriff „nicht-nukleosidisch“ soll ausdrücken, dass Letemovir nicht auf dieselbe Weise funktioniert wie die derzeit verwendeten Medikamente. Diese „nukleosidisch“ wirkenden Inhibitoren bringen die im Zellkern befindliche Polymerase dazu, „falsche“ Bausteine in die DNA einzubauen. Dadurch kommt es bei der Synthese der Virus-DNA zu Kettenabbrüchen. Das Problem dabei ist, dass nukleosidische Inhibitoren nicht nur die virale DNA-Synthese hemmen, sondern auch einen Einfluss auf die zelluläre DNA-Synthese des Patienten haben können – und es somit zu schweren Nebenwirkungen kommt, speziell im Knochenmark. Dort beginnen zum Beispiel die Zellen abzusterben. Man muss daher bislang die Patienten permanent überwachen. Immer dann – und nur dann – wenn sich die CMV-Viren stark vermehren, verabreicht man das Medikament.

Letemovir hingegen greift ein virenspezifisches Enzym an – die virale Terminase. Diese sorgt normalerweise für die korrekte Länge der synthetisierten Virus-DNA: Nach dem Rolling-Circle-Prinzip wird kontinuierlich Virus-DNA synthetisiert, und die Terminase schneidet jeweils bei der richtigen Länge ab. Genau diesen Schritt hemmt Letemovir – und da wir als Menschen kein solches Enzym haben, ist das Präparat sehr gut verträglich und die Nebenwirkungen absolut vernachlässigbar. Selbst die vorbeugende Verabreichung Letemovir schon während der Transplantation ist möglich, damit die Viren gar nicht erst hochkommen – etwas, was mit den bisherigen Präparaten undenkbar ist.

Man sagt, ein Medikament ohne Nebenwirkungen habe meist auch keine Wirkung...

Zimmermann » Letemovir ist aber wirklich sensationell gut von seiner Verträglichkeit her. Wir konnten das für den Fall der prophylaktischen Verabreichung in den Studien anhand des Placebo-Arms gut vergleichen – und wir haben wirklich kaum Unterschiede bei der Verträglichkeit gefunden.

Die in der Zelle entstehenden Virus-DNAs haben also überwiegend die falsche Länge und werden gar nicht mehr in Partikel verpackt?

Zimmermann » Ja, das kann man sogar im Elektronenmikroskop beobachten – es entstehen keine einheitlichen, infektiösen Viruspartikel mehr, sondern jede Menge uneinheitliche Moleküle: DNA, Proteine, aber keine fertig verpackten Viren mehr.

»Man guckt natürlich, was der jeweilige Pharmakonzern zu zahlen bereit ist – aber nicht nur. Man muss sich zudem sicher sein, dass er auch die nötigen Muskeln und die Erfahrung hat, so ein Unterfangen durchzuziehen.«

Wer hat den Wirkstoff eigentlich konkret entdeckt?

Zimmermann » So eine Entdeckung macht nicht einer allein, das geht nur über die koordinierte Teamarbeit von vielen Forschern. Aber ich hatte in der Tat das Glück, von der ersten Stunde an mit dabei gewesen zu sein. Kurz nach der Jahrtausendwende, so um 2002 herum muss das gewesen sein, als unsere aus Biologen und Chemikern bestehende Arbeitsgruppe bei Bayer Letemovir so allmählich erforscht und getestet hat.

Merck/MSD bringt nun also – zunächst in den USA und vielleicht bald auch in Europa – Letemovir auf den Markt, und auf Aicuris wartet zunächst eine Zahlung von 105 Millionen Euro, sowie weitere Meilensteinzahlungen von „bis zu 225 Millionen Euro“. – Was bedeutet dies konkret? Wann erhalten Sie noch wieviel Geld?

Zimmermann » Ein Meilenstein ist die erfolgreiche Zulassung, andere Meilensteine sind bestimmte Umsatzziele beim Verkauf. Und dann sind wir natürlich auch noch prozentual am Umsatz beteiligt.

Wie wahrscheinlich ist eine baldige Zulassung auch in Europa?

Zimmermann » Wir rechnen damit, dass die Europäische Zulassungsbehörde EMA innerhalb der kommenden zwei Monate den Daumen hebt.

Letemovir soll ja sogar Blockbuster-Potenzial besitzen – sprich: mehr als eine Milliarde Dollar Umsatz pro Jahr liefern können.

Zimmermann » Wie bereits erwähnt, ist das Mittel natürlich nicht nur für Stammzellbeziehungsweise Knochenmark-Transplanta-

tionen geeignet, sondern auch für viele weitere immunsupprimierte Patientengruppen, die wir bereits erwähnt haben – zum Beispiel auch anderen Transplantationen, HIV-Infizierten und Intensivpatienten.

Merck/MSD hat, wie angesprochen, vor fünf Jahren die stolze Summe von 110 Millionen Euro investiert, um die Rechte an diesem – damals Wirkstoffkandidaten – zu erwerben. Es war damals sogar die größte Direktzahlung für ein Forschungsprojekt aus der deutschen Biotech-Szene. Warum hatte kein europäisches oder gar deutsches Unternehmen ein solch gutes Näschen?

Zimmermann » Oje, da müsste ich jetzt aus dem Nähkästchen plaudern, und die damaligen Kooperationsverhandlungen sind ja natürlich vertraulich. Aber wir haben damals natürlich mit mehr als einem potenziellen Lizenznehmer gesprochen. Unter dem Strich guckt man natürlich vor allem, was der jeweilige Pharmakonzern zu zahlen bereits ist – aber nicht nur. Man muss sich zudem auch sicher sein, dass der Partner auch die nötigen Muskeln und die Erfahrung hat, so ein Unterfangen durchzuziehen und zum Erfolg zu führen. Da geht's ja nicht um Peanuts, sondern um hunderte Millionen Dollar. Sooo arg viele Firmen, die dafür überhaupt in Frage kommen, gibt es in Deutschland gar nicht. Aus diesem Grund haben wir natürlich neben Merck auch noch mit einigen anderen Konzernen rund um den Globus gesprochen.

Ok, Bayer war natürlich raus. Und dann bleiben wirklich nur noch ganz wenige Kandidaten hierzulande, die ein solches Projekt stemmen könnten und zudem auch noch in der Disziplin „Antiinfektiva“ unterwegs sind.

Zimmermann » Genau. Ein solcher Riese deal erstreckt sich ja über Jahrzehnte. Und man schaut natürlich, welche Firma wirklich international tätig und dabei gut aufgestellt ist, weil man das Präparat ja nicht nur in ein paar Ländern oder auf einen einzigen Kontinent verkaufen möchte.

Man muss also aus der Tatsache, dass die Wahl letztlich auf den US-Riesen Merck/MSD fiel, nicht unbedingt schlussfolgern, dass deutsche und europäische Unternehmer schwerfälliger oder ängstlicher sind als die amerikanische Konkurrenz?

Zimmermann » Nein, ganz sicher nicht. Da ging's um das Komplettpaket, und da hat Merck einfach am besten gepunktet.

Das Interview führte Winfried Köppelle

FIRMENPORTRAIT: EVORION BIOTECHNOLOGIES (MÜNSTER)

Gefangen für die Wissenschaft

Die Kombination von Mikrofluidik und 3D-Zellkultur erlaubt einem Münsteraner Start-up die Analyse tausender Einzelzellen gleichzeitig: eine Chance für die Krebsforschung?

„Vor etwa einem Jahr standen wir noch vor dem Centech und haben gedacht: Wäre das genial, dort ein Labor zu haben.“ Schmunzelnd denkt Sebastian Bühren an die Zeit vor der Firmengründung zurück. Und heute sitzt der frischgebackene Geschäftsführer von Evorion Biotechnologies mit der *Laborjournal*-Reporterin in seinem Büro im Centech – dem „Center for Nanotechnology“ – und berichtet von Prototypen, Mikrochips und Investoren.

Aber der Reihe nach.

Nach dem Molekularbiologie-Studium in Münster und Toronto sowie der Promotion am Münsteraner Max-Planck-Institut für molekulare Biomedizin zog es Sebastian Bühren in die Industrie: erst zum Biotech-Riesen Qiagen, und dann zur Kölner Proteinmultiplexing-Firma Ay-

oxxa. Aber Münster ließ ihn nie ganz los. Bührens Evorion-Mitgründer Hans Kleine-Brüggeney und Robert Weingarten hingegen konnten sich bereits aus Kindertagen und trafen sich zufällig in der Fahrradstadt wieder. Weingarten hatte an der Westfälischen Hochschule Molekularbiologie studiert und wechselte für den Master nach Münster, ebenso wie Kleine-Brüggeney, der seinen Biotechnologie-Bachelor in Aachen erworben hatte. Kleine-Brüggeney hatte während seiner Masterarbeit im Biochemie-Labor von Florian Hofffelder an der Cambridge University die Mikrofluidik kennen und anwenden gelernt. Zurück in Münster verdingte er sich zunächst als Doktorand unter Francisco Goycoolea (Institut für Pflanzen-Biotechnologie), brütete aber – unterstützt von sei-

nem Doktorvater – gleichzeitig an ersten Ideen zur technologischen Anwendung der Mikrofluidik. Er holte Bühren und Weingarten mit ins Boot, und irgendwann wurde ihnen klar: „Unsere Idee hat einen Markt.“

Welche Idee?

Zellen im Autobahn-Kanal

Die von Evorion entwickelte Technologie nennt sich „Droplet-based Microfluidics“. Diese Technik zur Vereinzelung von beispielsweise Zellen aus einer Suspension ist bereits seit etwa zehn Jahren bekannt und in allerlei Anwendungsnuancen publiziert. Ihr Prinzip ist so einfach wie genial: Einer viel befahrenen Autobahn gleich fließen Zellen in wässriger Lösung

Die Evorion-Gründer (von links nach rechts) Robert Weingarten, Hans Kleine-Brüggeney und Sebastian Bühren mit ihrem im Oktober 2017 gewonnenen Sybille-Hahne-Gründerpreis, einem – nun ja – Gründerstein, genauer: Backstein.

Foto: Sigrid März



durch einen engen Kanal. An einer Kreuzung treffen sie auf einen Ölstrom, der von beiden Seiten kommend feinste Tröpfchen der Zellsuspension abschnürt. Wie auf einer Perlenkette aufgereiht schwimmen diese Tropfen im Ölstrom und können danach sortiert oder direkt charakterisiert werden.

Bei Evorion baden die Zellen in Hydrogel, einer dreidimensionalen Struktur aus Biopolymeren, die sich quasi wie ein Superabsorber mit Wasser oder Nährmedium vollsaugt und hernach eine kuschelige Umgebung für Zellen aller Art bietet. Der Vorteil von Hydrogelen: Sowohl biochemische als auch physikalische Eigenschaften können variiert werden, zum Beispiel durch die Zugabe von Wachstumsfaktoren oder die Anpassung von Materialsteifigkeit und Porengröße.

„Wir haben das System dahingehend optimiert, dass wir lediglich eine Zelle pro Hydrogel-Bead haben, und diese sich auch exakt in der Mitte des Kügelchens befindet“, betont Bühren.

Schwimmende Zellpakete

Die etwa achtzig Mikrometer großen Zellpakete schwimmen anschließend auf einem von vielen Kanälen durchzogenen Mikrochip und treffen dort auf kleine, hintereinander angeordnete Silikonfallen. Der Flüssigkeitsstrom zwingt die erste Hydrogelkugel vor die schmale Öffnung des ersten Körbchens und quetscht sie hinein. Dadurch ändern sich die Strömungseigenschaften an dieser ersten Falle, so dass die folgenden Kugeln vorbeihuschen, auf zum nächsten Korb, und so weiter – bis alle Körbe je eine Hydrogelkugel mit genau einer Zelle beherbergen. Diese Sortierung geschieht in Bruchteilen einer Sekunde.

„Ab da haben die Zellen eine fixe Position auf dem Chip, sie bekommen quasi einen Namen“, so Bühren. Auf den kleinsten Chips haben etwa 2.000 Zellen Platz, auf größeren entsprechend mehr. Über Kanäle auf dem Mikrochip können die neuen Bewohner mit Nährmedium versorgt und über etliche Tage kultiviert werden.

Der Prototyp des noch namenlosen Evorion-Gerätes mutet recht futuristisch an. Zig Kabel verbinden diverse Platinen mit Pumpen und weiteren Platinen. Die neugierige *Laborjournal*-Reporterin wird eindringlich gebeten, keines der Kabel zu berühren. Offensichtlich ist das Gründerteam, vorweg Biotechnologe Kleine-Brüggeney, nicht nur firm im Umgang mit Zellen und Hydrogelen, sondern auch im Apparatebau. Die gesamte Elektrotechnik, Steuereinheit, Mikrofluidik und Pumpensysteme sowie die Programmierung der Zellkultur-Prozesse – alles wurde in Eigenregie aufgebaut und vernetzt. Der Mikrochip mit frisch separierten Zellen findet seinen Platz in einer Inkubationskammer mit Temperatur- und Gasregelung. Die

se Kammer passt haargenau in eine Standardmikroskop-Halterung, so dass anschließend jede Zelle automatisiert über Tage beobachtet werden kann.

Was schauen sich die Jungforscher an? Als Beispiel nennt Bühren Morphologie und Proliferationsrate. Geplante On-Chip-Sensoren sollen demnächst überdies biochemische Parameter zeitaufgelöst detektieren – quasi ein Einzelzellsekretom. Interessant wäre eine derartige Anwendung sicherlich in der Krebsforschung, ist sich Bühren sicher. Tumoren sind in der Regel heterogene Zellpopulationen, die aus einzelnen Tumorstammzellen hervorgehen und im Laufe des Wachstums aufgrund hoher Mutationsraten eine Art Evolution durchlaufen. Dementsprechend gleicht keine Subpopulation der anderen. Nach einer Chemotherapie kann es passieren, dass zwar das Gros eines Tumors abstirbt, ein kleines Grüppchen resistenter Zellen jedoch überlebt und anschließend erneut zuschlägt. Ein solches Rezidiv sei oftmals deutlich aggressiver als der Primärtumor, erklärt Bühren die Problematik. Bislang würde in der Tumordiagnostik allerdings nicht zwischen Subpopulationen unterschieden, und diese Lücke könne das Evorion-System schließen.

„Der Vorteil der Technologie ist, dass wir jede Zelle in eine Kugel definierter Größe einschließen. So lange die Zelle sich im Hydrogel wohlfühlt, ist es egal, um welchen Zelltyp es sich handelt“, fasst Bühren zusammen. Ob Primärzellen oder Zelllinien, zirkulierende oder adhärenente Zellen – alles kann in Hydrogel verpackt und analysiert werden.

Sticht eine Zelle aus der Masse heraus, beispielsweise weil sie besonders schnell proliferiert oder einen bestimmten Marker exprimiert, kann sie jederzeit punktgenau vom Chip in ein gängiges Multiwell-Plattenformat überführt und weiter kultiviert werden. „Mittels Transkriptomanalyse oder Gen-Sequenzierung haben wir so die Möglichkeit, phänotypische Parameter mit einem Genotyp zu verlinken“, sagt Bühren.

Preisträger auf Investorensuche

Momentan geht alles Schlag auf Schlag: Die GbR-Gründungsurkunde von Mitte 2017 riecht noch druckfrisch, da wird Evorion Biotechnologies bereits Anfang des kommenden Jahres eine GmbH. Nach einem Exist-Stipendium und einer laufenden NRW-Hochschul-Startup-Förderung sucht die junge Firma jetzt nach Investoren. Vor wenigen Wochen gewannen die Münsteraner Jungunternehmer zudem noch den Sybille-Hahne-Gründungspreis der Uni Münster, der weitere 32.000 Euro in die Firmenkasse spülte. Außer den drei Gründern arbeiten inzwischen zwei Masterstudentinnen und ein HiWi im Centech. Dabei habe das junge Unternehmen vor nicht allzu langer Zeit erst

den Schritt von der Garagentüftelei hin zum richtigen Labor gemacht, so Bühren.

Er, Weingarten und Klein-Brüggeney loben die Infrastruktur des Centech, die der jungen Firma das Leben enorm erleichtere. Nicht nur gut ausgestattete Labore und ausreichend Platz fand das Trio beim Einzug vor; auch einen Reinraum, welcher bei der Fertigung der sensiblen Mikrofluidik-Chips unerlässlich ist. Ohne die Unterstützung der Münsteraner Pflanzen-Biotechnologen Francisco Goycoolea und Bruno Moerschbacher hätte dies so nicht geklappt, betont Bühren: „Sie haben an die Technologie und an uns geglaubt, und sie haben uns hier und an der Uni Münster Türen geöffnet.“

Für die Zukunft strebt Evorion eine weitere Miniaturisierung der Fluidikchips an, um im Hochdurchsatz-Screening tausende Zellen gleichzeitig charakterisieren zu können.

Vision: personalisierte Therapie

„Die Vision, das langfristige Ziel ist es, ein diagnostisch-therapeutisches Werkzeug zu entwickeln, mit dem wir Patienten-spezifisches Probenmaterial auf unserer Plattform analysieren können, um mit diesen Informationen eine personalisierte zellbasierte Therapie zu entwickeln“, erläutert Bühren. Das sei momentan noch aufwändig, ergänzt er, und für solide Tumoren noch weit entfernt von der gentherapeutischen Anwendung am Menschen. Denn im Gegensatz zu zirkulierenden Krebszellen wie bei einer Leukämie ist ein solider Tumor oft durch eine komplexe Extrazellulärmatrix gegen Therapien aller Art geschützt. Für dieses Dilemma gibt es bereits einen Ansatz: Auf einem Mikrochip werden beispielsweise eine Tumor- und eine T-Zelle in ihrer Hydrogelkugel gezielt in räumliche Nähe verfrachtet, so dass eine gemeinsame Grenzfläche und dadurch ein Signalmolekülgradient entsteht. Wandert die T-Zelle nun durch die Matrix zu der anderen Zelle und attackiert sie, ist sie ein geeigneter Kandidat für eine gezielte Krebstherapie.

Zum Schluss betont Bühren: „Wir haben anfangs immer gesagt, wir haben eine Einzelzell-Applikation. Aber das ist so nicht korrekt. Denn Single-Cell heiße: Wir picken uns eine einzelne Zelle aus einer Gruppe und charakterisieren diese losgelöst von ihrer Umgebung. Aber aus unserer Sicht ist oft nicht die einzelne Zelle relevant, sondern die Population auf Einzelzellebene.“

Und das ist ein feiner, aber entscheidender Unterschied.

Sigrid März

» Wer mehr über Evorion Biotechnologies erfahren möchte: Auf www.laborjournal.de erschien am 23. November ein Interview mit Geschäftsführer Sebastian Bühren („Warum heißt Ihre Firma eigentlich Evorion, Herr Bühren?“)



Foto: Penn State University

PRODUKTÜBERSICHT: AUTOMATISCHE NUKLEINSÄURE-EXTRAKTIONSSYSTEME

Clevere Köpfe

In immer mehr Laboren hört man das Surren von Pipettierköpfen, die in DNA-Extraktions-Robotern hin und her flitzen, um dem Laborpersonal die zeitfressende Nukleinsäure-Extraktion abzunehmen. Wer sich die teuren Geräte nicht leisten kann, muss sich jedoch nicht grämen. Für wenig Geld lässt sich ein 3D-Drucker in einen Automaten für die Isolierung von Nukleinsäuren umbauen.

Automatische Nukleinsäure-Extraktionssysteme sind in klinischen Diagnostiklaboren im Dauereinsatz, um die für PCR-basierte Diagnostik-Verfahren nötigen Nukleinsäuren aus Patientenproben oder pathogenen Keimen herauszuholen. Aber auch in vielen akademischen Forschungslaboren übernehmen die Geräte die lästige DNA- oder RNA-Extraktion, etwa bei den zahlreichen im Labor eingesetzten PCR-abhängigen Methoden.

Simpler Aufbau

Nukleinsäure-Extraktoren sind ganz ähnlich aufgebaut wie übliche Liquid Handler. Die wesentlichen Komponenten sind ein Pipettier-Arm, ein Pipettier-Kopf sowie ein Arbeitstisch. Der Pipettier-Arm gleitet an einem Achssystem über dem Arbeitstisch entlang und kann definierte Positionen in der xy-Ebene ansteuern. Auf dem Arm sitzt der Pipettier-Kopf, der sich in der z-Achse auf und ab bewegt.

Je nach Größe und Auslegung des Instruments finden auf dem Arbeitstisch verschiede-

ne automatengängige Mikrotiterplatten sowie zusätzliche Komponenten Platz, wie zum Beispiel Wascheinheiten oder Schüttler.

Was die mechanischen Bauteile sowie die Steuerung angeht, sind Nukleinsäure-Extraktoren relativ schlichte Geräte. Das entscheidende Know-how steckt in den Pipettier-Köpfen – und das lassen sich die Herstellerfirmen fürstlich bezahlen. Zwischen 10.000 und 100.000 Euro muss man berappen, wenn man die Nase von der drögen manuellen Nukleinsäure-Extraktion voll hat und sich einen Extraktions-Apparat anschaffen will.

Bis auf wenige Ausnahmen nutzen diese magnetische Beads für die Isolierung der Nukleinsäuren. Das Prinzip der magnetischen Minikügelchen ist genauso simpel wie clever und hat sich seit Jahren in der manuellen wie automatischen Nukleinsäure-Extraktion bewährt: Kleine magnetische Partikel, etwa aus dem Eisenoxid Magnetit, werden mit einer Oberfläche überzogen, die Nukleinsäuren bindet. Die Beschichtung besteht zumeist aus Silica, Glas oder vernetzten Polyvinylalkoholen

und ist häufig mit zusätzlichen chemischen Gruppen funktionalisiert, etwa mit Oligo(dT) für die Isolation von mRNA.

Der Extraktionsprozess selbst läuft immer nach dem gleichen Schema ab: Lyse der Zellen, Binden der Nukleinsäuren an die Oberfläche der Beads, Waschen der magnetisch fixierten Bead-Nukleinsäure-Komplexe in den Reaktionsgefäßen oder Pipettenspitzen – und zu guter Letzt, die Elution der Nukleinsäuren von den festgehaltenen Beads.

Verschiedene Lösungen

Für die Automation der magnetischen Fixierung haben sich die Hersteller der Extraktions-Geräte recht unterschiedliche Konstruktionen einfallen lassen. Im einfachsten Fall bauen sie einen plattenförmigen Permanentmagneten ein, der sich den Pipettenspitzen des Pipettierkopfs annähert, sobald die magnetischen Beads während der Waschschriffe sowie der Elution in den Spitzen gehalten werden sollen.

Diese Technik ist zwar einfach umzusetzen, hat aber Schwächen. So werden die von dem Permanentmagneten zurückgehaltenen Komplexe aus Beads, Nukleinsäuren sowie anhaftenden Verunreinigungen während des Waschens nicht gründlich resuspendiert. Unerwünschte Substanzen, wie zum Beispiel Proteine, können hierdurch in den Komplexen eingeschlossen bleiben und werden nicht entfernt.

Rotierende Stäbe

Um dies zu verhindern, entwickelten trickreiche Ingenieure einen Nukleinsäure-Extraktor mit elektromagnetischer Spule und einem Pipettierkopf mit dünnen Metallstäben. Die in austauschbaren Plastikhülsen steckenden Stäbe tauchen durch die kreisförmige Spulenöffnung in die Reaktionsgefäße ein, die auf einem Drehteller unter der Spule angeordnet sind. Fließt Strom durch die Spule, werden insbesondere die Spitzen der Stäbe magnetisiert. Die Beads haften an den Stabspitzen und wer-

den für die Waschschriffe in neue Gefäße übertragen. Dort angekommen wird die Stromzufuhr der Spule unterbrochen, wodurch sich die Beads von den Spitzen lösen. Gleichzeitig fangen die Stäbe an sanft zu rotieren und resuspendieren die Komplexe aus Beads und Nukleinsäuren wie kleine Rührwerke. Für die Elution der Nukleinsäuren wird der Elektromagnet wieder eingeschaltet, die Stäbe heben sich aus den Waschgefäßen und tauchen schließlich in der Elutionslösung ein, die die Nukleinsäuren von den festgehaltenen Beads ablöst.

Einfache Umrüstung

Falls Ihrer Gruppe das nötige Kleingeld für diesen cleveren Nukleinsäure-Extraktor fehlt, können Sie ein ganz ähnlich funktionierendes Gerät auch mithilfe eines 3D-Druckers selbst zusammenbasteln. Nein, der Extraktor samt Stab-Kopf und Drehkarussell wird nicht einfach mit dem 3D-Drucker gedruckt. So weit ist die Drucktechnik dann doch noch

nicht. Aber man kann tatsächlich einen billigen Allerwelts-3D-Drucker in einen brauchbaren Nukleinsäure-Extraktor umfunktionieren. Wie das geht, beschreibt eine Gruppe von Wissenschaftlern der Johns Hopkins University und des texanischen Start-ups AI Bioscience in einem im letzten Jahr erschienenen *PLoS ONE*-Paper (11 (6): e0158502).

Was zunächst etwas verrückt klingt, ist bei näherer Betrachtung alles andere als abwegig: Ähnlich wie Nukleinsäure-Extraktionsgeräte haben auch 3D-Drucker einen Kopf, der über ein Achssystem sehr präzise und schnell vorgegebene Positionen auf einer Arbeitsfläche ansteuert.

Mit sehr einfachen Mitteln modelte die amerikanische Gruppe den Druckkopf, der ursprünglich geschmolzenes Plastik an definierten Positionen verteilt, in einen Kopf mit magnetischen Stäben für die Nukleinsäure-Extraktion mit Beads um. Dazu entfernte sie die Extrusionsdüse und tauschte sie gegen das Außenteil einer laborüblichen zehn Milliliter Plastikspritze.

Umfunktionierter Druckkopf

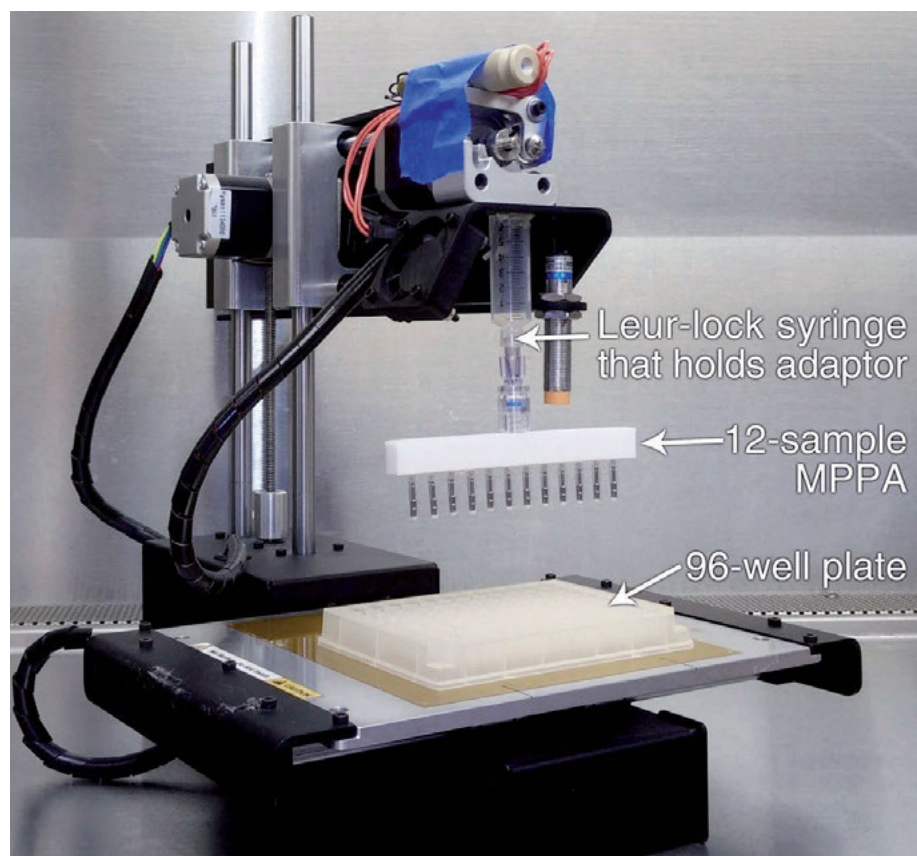
Über ein gängiges Luer-Lock-System montierten die Forscher einen mit dem 3D-Drucker hergestellten Plastikbalken an die Spitze der Spritze. An der Balkenunterseite befestigten sie zwölf magnetische Metallstäbe, die sie durch austauschbare, eng anliegende Plastikhülsen aus 0,1 ml PCR-Tubes vor dem direkten Kontakt mit den Extraktionslösungen schützten – schon war der selbsthergestellte Extraktionskopf mit Magnetstäben fertig.

Als Reaktionsgefäße nutzten die Amerikaner Mikrotiterplatten mit bereits vorgelegten Extraktionslösungen, die sie auf der Arbeitsfläche fixierten. Damit sich der selbstgebastelte Stab-Kopf an die korrekten Positionen der Wells bewegte, mussten sie nur noch das Steuerprogramm des 3D-Druckers hacken und entsprechend anpassen.

Als besonderen Clou baute die Gruppe bei den Waschschriffen, mithilfe der entsprechenden Programmierung, eine kurze Schüttelphase ein, um die Reinigung der Bead-Nukleinsäure-Komplexe zu verbessern. Da die Arbeitsfläche in 3D-Druckern, wie auch im Fall des hier verwendeten Druckers, meist beheizbar ist, lässt sich auch die für die Elution übliche Erhöhung der Temperatur ganz einfach einstellen.

Und als ob das noch nicht genug wäre, kann man mit dem frisierten 3D-Drucker die extrahierte DNA auch gleich noch amplifizieren. Die Details dazu, sowie die Ergebnisse verschiedener Extraktions-Experimente, finden Sie in der Original-Publikation.

Harald Zähringer



3D-Drucker haben alles, was man für einen Nukleinsäure-Extraktions-Automaten braucht: ein präzises Achssystem, einen Kopf, der magnetische Stäbe aufnimmt, einen Arbeitstisch, auf dem man Mikrotiterplatten und andere Reaktionsgefäße fixieren kann, sowie last but not least eine programmierbare Steuerung. Entsprechend einfach ist der Umbau vom 3D-Drucker zum Nukleinsäure-Extraktor.

Foto: AI Bioscience

Automatische Nukleinsäure-Extraktionssysteme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	DURCHSATZ PROBENVOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Analytik Jena Jena www.analytik-jena.de Kontakt: Jana Felbel Tel. +49 3641 779505 jana.felbel@analytik-jena.de	InnuPure C16 touch	1–16 Proben parallel 200–1.000 µl, Kit-abhängig	Einfache und zeitsparende Handhabung, flexibel einsetzbar Verschiedene Extraktionsmethoden Gekoppelte Magnet-/Heizfunktion Präzises Pipettiersystem erlaubt Elutionsvolumen zwischen 20 und 500 µl Optionale UV-Lampe zur Dekontamination, Barcode-Reader, geschlossene Front sowie Spitzen mit Aerosolfiltern	18.500,–
Beckman Coulter Eurocenter Nyon, Schweiz www.beckmancoulter.de Kontakt: Antonia Konzwald Tel. +49 2151 333729 akonczwald@beckman.com	Biomek i7 Automated Genomics Workstation	96/384 Proben 0,5–1.200 µl (Mehrkanal-Kopf) und 0,5–5.000 µl (Span-8)	Großes Reagenzien-Portfolio 45 Deckpositionen Multiple Wahlmöglichkeiten zwischen Mehrkanal-Kopf (96/384) und Span-8-Pipettieren Zwei unabhängige 360°-rotierende Greifer mit versetzten Fingern On-Board-Kameras zur Videoaufzeichnung und Live-Service (optional), Orbital Shaker, Peltiers, Spitzen-Wascher, Barcode-Reading, On-Deck-Thermocycler (optional)	Auf Anfrage
	Biomek i5 Automated Genomics Workstation	96/384 Proben 0,5–1.200 µl (Mehrkanal-Kopf) und 0,5–5.000 µl (Span-8)	Großes Reagenzien-Portfolio 25 Deckpositionen Multikanal-Kopf (96/384) oder Span-8-Pipettierer mit unabhängigem, 360°-rotierendem Greifer mit versetzten Fingern On-Board-Kameras zur Videoaufzeichnung und Live-Service (optional), Orbital Shaker und 96 Kanal Spitzen-Wascher, Barcode-Reading, On-Deck-Thermocycler (optional)	Auf Anfrage
	Biomek NXP Automated Genomics Workstation	96/384 Proben 0,5–220 µl (Mehrkanal-Kopf) und 0,5–5.000 µl (Span-8)	Großes Reagenzien-Portfolio 15 Deckpositionen Multikanal-Kopf (96/384) oder Span-8-Pipettierer mit Greifer Barcode-Reading, On-Deck-Thermocycler (optional)	Auf Anfrage
	Biomek 4000 Automated Genomics Workstation	96 Proben 1–1.000 µl	Großes Reagenzien-Portfolio Einfache Icon-basierte Software 12 Deckpositionen Mehrere austauschbare Einzel- und Achtkanal-Pipettierwerkzeuge und Greifer Barcode-Reading, On-Deck-Thermocycler (optional)	Auf Anfrage
BTS Biotech Trade & Service Kraichtal www.bts-biotech.com Kontakt: Frank Sehlmeier Tel. +49 7250 33 13 400 value@bts-biotech.com Hersteller: Bioneer, Südkorea	ExiPrep 16 Plus Automated DNA/RNA Extraction System	Bis zu 16 Proben parallel Verschiedene Probenvolumen, wie z.B.: 1 x 10 ⁶ Zellen, 25 mg Gewebe, 100 mg Pflanzenmaterial	Einfach zu bedienendes Instrument mit integrierten Protokollen Walk-Away-Automatisierung, Kontaminationsschutz und UV-Sterilisation Kombiniertes Heiz- und Magnetblock erleichtert die Elution	18.900,–
Hamilton Germany Martinsried www.hamiltonrobotics.com Kontakt: Jörg Katzenberger Tel. +49 89 2488 04 804 infoservice@hamiltonrobotics.com	Genomic Starlet	Bis zu 96 Proben 1–1.000 µl	System kann verschiedene Kits verarbeiten Hohe Prozesssicherheit durch Barcode- und Sample-Tracking Einfache Bedienung durch personalisierte Menüs Extraktion aus verschiedensten Ausgangsmaterialien: Bakterielle oder Säugerzellen, Gewebe, Blut, Pflanzen etc.	Auf Anfrage
	Microlab Nimbus	Bis zu 96 Proben 1–1.000 µl	Offene Plattform, nicht an bestimmte Kits gebunden Kompaktes System für die Laborbank Höchste Prozesssicherheit	Auf Anfrage
LGC Genomics Berlin www.lgcgroup.com/genomics Kontakt: Tel. +49 30 5304 2200 genomics@lgcgroup.com	oKtopure	4.000 Proben/8 h (8 x 96 Extraktionen parallel)	Optimiert für Sbeadex DNA-Extraktionskits Wiederverwendbare Spitzen Höchste DNA-Qualität für alle Applikationen Flexible und optimierbare Protokolle für Pflanzen- und Tierproben	130.000,–
	Genespin	20.000 Proben/8 h (96- oder 384-Format)	Optimiert für Kleargene Kits Säulen-basierte DNA-Aufreinigung Protokolle für Pflanzen- und Tiergewebeproben Hohe DNA-Qualität	130.000,–
LTF Labortechnik Wasserburg www.labortechnik.com Kontakt: Andreas Frömer Kontakt: Tel. +49 8382 98520 andreas.froemer@labortechnik.com	PSS magLEAD 6gC PSS magLEAD 12gC	1–6 Proben 1–12 Proben 200, 400 oder 1.000 µl; Elutionsvolumen 50, 100 oder 200 µl	Ca. 25 Minuten pro DNA/RNA-Extraktion Gleiches Protokoll/Reagenzienkartusche für alle Anwendungen (Vollblut, Serum, Plasma, Urin, Sputum, Stuhl, CSF, Abstrichputzer) Steril verpackte Reagenzien- und Verbrauchsmaterial-Kits CE/IVD-zertifiziert Integrierte UV-Dekontaminationslampe	12.000,– 19.000,–
	PSS magLEAD 5 bL	1–5 Proben 5 ml; Elutionsvolumen 1 ml	Vollblut (ccf-DNA/Liquid Biopsy-Anwendungen in Entwicklung) 100–200 mg DNA/RNA-Ausbeute in 1 ml Elutionsvolumen Weniger als 1,5 h pro Extraktionszyklus Adaptierbares Gestell für Standard-Tubes mit 13, 17 und 30 mm Durchmesser	20.900,–
	PSS geneLEAD XII plus	1–12 Proben 200 µl & 400 µl; Elutionsvolumen 50, 100 oder 200 µl	Ca. 25 Minuten pro DNA/RNA-Extraktion Vollautomat aus Extraktor und integriertem PCR-Cycler (6 Kanäle) Bis zu 12 unterschiedliche Cyclerprotokolle/Probenmaterialien im selben Lauf Kontaminationsschutz durch vorgefüllte Reagenzien und lineare Abarbeitung Geeignet für Veterinär- und Pflanzenzell-Analyse	95.000,–

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	DURCHSATZ PROBENVOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
MP Biomedicals Eschwege www.mpbio.com Kontakt: Tel. +49 0800 426 67 337 custserv.de@mpbio.com	MPure-12 Extraktionsystem	Bis zu 12 Proben parallel Gewebe: 10–25 mg, Blut: 200 µl, Zellen in Kultur: bis zu 5 x 10 ⁶ Zellen, Stuhl: 25 mg, Urin: 5–50 ml, Bakteriensuspension: bis zu 10 ⁹ Bakterien; Forensische Proben: 10–25 mg; Pflanzenmaterial (GMO): bis zu 100 mg	Magnetic-Bead-Technologie erlaubt schnelle und effiziente Aufreinigung von DNA und RNA Prozesszeit unter 45 Minuten Spezielles Design der Magnetkammer und des Geräts minimiert Kreuzkontaminationen Barcode-Reader UV-Lampe zur Dekontamination der Prozesskammer zwischen den Läufen	14.140,-
nal von minden Regensburg www.nal-vonminden.com Kontakt: Tel. +49 941 290100 info@nal-vonminden.com	Lucio M-12 Autoextraktor	12 Proben ~ (50 min) 10–1.000 µl abhängig vom Extraktionskit	Magnetic-Bead-Technologie Vollautomatisiert Beladungszeit: 5 Minuten Einfache Bedienung mittels Barcode-Scanner Fünf verschiedene Extraktionskits für unterschiedlichste Probenmaterialien	17.900,-
Nippon Genetics Europe Düren www.nippongenetics.eu Kontakt: Oliver Schwarz Tel. +49 2421 554960 info@nippongenetics.de	MagCore Super	1–16 Proben Abhängig vom Startmaterial; bis 1.200 µl	Eingebautes Photometer zur DNA/RNA-Quantifizierung und Bestimmung der Reinheit Spezielles Spitzen- und Kartuschen-Design für optimale Ausbeute und Reinheit Ready-To-Run-Programme vorinstalliert UV-Lampe zur Dekontamination integriert IVD-konform	Auf Anfrage
	MagCore HF16 Plus	1–16 Proben Abhängig vom Startmaterial; bis 1.200 µl	Vorgefüllte Kartuschen mit magnetischen Beads Spezielles Spitzen- und Kartuschen-Design für optimale Ausbeute und Reinheit Ready-To-Run-Programme vorinstalliert UV-Lampe zur Dekontamination integriert IVD-konform	Auf Anfrage
PerkinElmer Chemagen Technologie Baesweiler www.chemagen.com Kontakt: Tel. +49 2401 805500 pm.chemagen@perkinelmer.com	Chemagic 360	1–96 Proben parallel 10 µl – 10 ml	Extraktion mit magnetischen Beads Keine Kreuzkontaminationen Sanfte und effiziente Resuspendierung Barcode-Lesegerät	Auf Anfrage
	Chemagic MSM I	96 Proben in 15 Minuten / bis 4000 Proben pro Tag 10 µl – 10 ml	Extraktion mit magnetischen Beads Austauschbare Stab-Köpfe	Auf Anfrage
	Chemagic Prepito	1–12 Proben in 30 Minuten Bis zu 1.000 µl	Extraktion mit magnetischen Beads Barcode-Lesegerät Kompaktes Benchtop-Gerät Verwendung von Standard-Plastikware	Auf Anfrage
	Chemagic Prime	1–192 Proben pro Lauf 10 µl – 10 ml	Extraktion mit magnetischen Beads Automatisiertes Barcode-Lesegerät Zahlreiche Plattenformate Integriertes Liquidhandling	Auf Anfrage
Promega Mannheim www.promega.com Kontakt: Tanja López Tel. +49 621 8501 288 Tanja.lopez@promega.com	Maxwell RSC Instrument	Bis zu 16 Proben in ca. 30 bis 60 Minuten (ggf. zuzüglich Probenvorbereitung) Abhängig vom Probentyp	Magnetpartikel-basiert, kein Flüssigkeitstransport Vorgefüllte Kartuschen für verschiedenste Probentypen Kostenlose Methoden und Updates Probennachverfolgung mit optionalem Barcode-Scanner und LIMS-Integration, kompatibel mit Portal-Software Inklusive Tablet-PC, Quantus-Fluorometer und UV-Dekontamination	25.800,-
	Maxwell RSC 48 Instrument	Bis zu 48 Proben in ca. 30 bis 60 Minuten (ggf. zuzüglich Probenvorbereitung) Abhängig vom Probentyp	Magnetpartikel-basiert, kein Flüssigkeitstransport Vorgefüllte Kartuschen für verschiedenste Probentypen Kostenlose Methoden und Updates Probennachverfolgung mit optionalem Barcode-Scanner und LIMS-Integration für mehrere RSC-Geräte und Maxprep mit Portal-Software Inklusive Tablet-PC, Barcode-Scanner und UV-Dekontamination Set-Up-Kontrolle minimiert manuelle Fehler	38.900,-
	Maxwell FSC Instrument (Forensik-Gerät)	Bis zu 16 Proben in ca. 30 Minuten (zuzüglich Probenvorbereitung) Abhängig vom Probentyp	Magnetpartikel-basiert, kein Flüssigkeitstransport Vorgefüllte Kartuschen für verschiedene forensische Spurenproben Gedeckelte Ausbeute zur Minimierung von Verdünnungsschritten für die STR-Analyse Probennachverfolgung mit optionalem Barcode-Scanner und LIMS-Integration Inklusive Tablet-PC und UV-Dekontamination	24.800,-
	Maxwell 16 IVD Instrument	Bis zu 16 Proben in ca. 30 bis 60 Minuten (ggf. zuzüglich Probenvorbereitung) Abhängig vom Probentyp	Magnetpartikel-basiert Vorgefüllte Kartuschen für verschiedene diagnostische Probentypen CE-IVD-zertifiziert, inklusive Barcode-Scanner Probennachverfolgung mit optionalem Barcode-Scanner und LIMS-Integration Inklusive Tablet-PC und UV-Dekontamination	29.500,-
Qiagen Hilden www.qiagen.com Kontakt: Tel. +49 2103 29 12400 (DE) Tel. +43 0800 28 1011 (AT) Tel. +41 55 254 2212 (CH) orders-de@qiagen.com orders-at@qiagen.com info-qlc@qiagen.com	QIAcube	Bis zu 12 Proben (20–200 mg oder 200–400 µl)	Automatisierung der Standard Qiagen Mini Spin Kits 160 vorprogrammierte Protokolle zum Download Auch für anspruchsvolle Proben (z.B. Liquid Biopsies, FFPE) und Anwendungen (z.B. Mikrobiomstudien) geeignet Minimaler Platzverbrauch Individuell angepasste Protokolle verfügbar	Auf Anfrage
	QIAcube HT	24–96 Proben (Bis zu 300 mg oder 400 µl)	Silica-Membran-basierte Aufreinigung von Nukleinsäuren (96-Well-Format) Direkte Inbetriebnahme durch vorinstallierte Protokolle Sauberes Arbeiten durch UV-Lampe, HEPA-Filter und Überdruck Ökonomischer Verbrauch durch Wiederverbenutzung von Spitzen Minimaler Platzverbrauch	Auf Anfrage
	EZ1 Advanced XL	Bis zu 14 Proben (200–400 µl)	Magnetic-Bead-basierte Aufreinigung von Nukleinsäuren Auch für anspruchsvolle Anwendungen geeignet (z.B. Forensik, Molekulare Diagnostik) Sauberes Arbeiten durch UV-Lampe	Auf Anfrage

Produktübersicht: Automatische Nukleinsäure-Extraktionssysteme

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	DURCHSATZ PROBENVOLUMEN	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS IN EURO
Qiagen (Fortsetzung, Kontakt siehe Seite 49)	QIASymphony SP/AS	24–96 Proben, kontinuierliches Beladen möglich (1 ml, < 4 ml mit Zusatzprotokoll)	Magnetic-Bead-basierte Nukleinsäure-Aufreinigung (SP) und Probenvorbereitung (AS) Auch für anspruchsvolle Anwendungen (z.B. Forensik, Mikrobiomstudien) und Proben (z.B. Liquid Biopsies, FFPE) Barcode-Lesegerät und LIMS-Kompatibilität Sauberes Arbeiten durch UV-Lampe	Auf Anfrage
	Star Q Punch AS Instrument	96 Proben in weniger als 90 Minuten; bis 384 Proben pro Tag Vorbereitung: 1,2 mm Punch-Proben, im PCR-Reaktionsmix in 96-PCR-Platte überführen	Automatischer Hochdurchsatz für STR-Assay-Setup von forensischen Probenkarten (z.B. FTA-Cards) zur Direktamplifikation Optimale Nachverfolgbarkeit der richtigen Probenzone jeder Probenkarte durch präzises Imaging Vollautomatisiertes Liquidhandling Nachverfolgbarkeit durch Barcode-Lesegerät	Auf Anfrage
	Star Q Swab AS	Bis 384 Proben pro Tag; Vorbereitung: Abstrichupfer müssen lysiert und anschließend ein Aliquot in die PCR Platte überführt werden	Automatischer Hochdurchsatz für STR-Assay-Setup von forensischen Abstrichproben 96 Proben in weniger als 90 Minuten Vollautomatisiertes Liquidhandling Nachverfolgbarkeit durch Barcode-Lesegerät	Auf Anfrage
Roche Diagnostics Mannheim www.roche.de/diagnostics Kontakt: Tel. +49 621 759 8568 mannheim.csc@roche.com	MagNA Pure 96	1–96 Proben pro Stunde	Extraktion mit magnetischen Beads Verschiedene Proben in einem Lauf Keine Kreuzkontaminationen	Auf Anfrage
	MagNA Pure 24	1–24 Proben in 70 Minuten	Extraktion mit magnetischen Beads Barcodierte, vorgefüllte Kassetten	Auf Anfrage
	MagNA Pure LC 2.0	1–32 Proben pro Stunde	Extraktion mit magnetischen Beads Integrierter PC mit Touchscreen	Auf Anfrage
	MagNA Pure Compact	1–8 Proben in 30 Minuten	Extraktion mit magnetischen Beads Kleine Stellfläche	Auf Anfrage
Stratec Molecular Berlin www.molecular.stratec.com Kontakt: Tel. +49 30-9489 2901 molecular@stratec.com	InviGenius Plus	12 Proben parallel Bis zu 4 ml	CE-IVD-Vollautomat, Magnetpartikel-basiert Zielnukleinsäuren: gDNA, bakterielle DNA, zellfreie und zirkulierende DNA, virale Nukleinsäuren Vorinstallierte Protokolle, Menüführung via Touchscreen Direkt vom Primärröhrchen Bediener- und wartungsfreundliches System, geschlossenes Pipettiersystem minimiert Kontaminationsgefahr	29.500,-
Tecan Deutschland Crailsheim www.tecan.com Kontakt: Tel. +49 7951 94170 info-de@tecan.com	Freedom Evo Nap Workstation	1 bis 96 Proben	Flexible Implementierung „Magnetic Bead“-basierter Kits verschiedener Hersteller, Option für Filter-basierte Kits Touchscreen-Bedienung mit TouchTools-Bedienoberfläche Optionale Workflow-Erweiterung um PCR-Setup und/oder Quantitation/Normalisierung mit einem Tecan Multimode-Reader	Auf Anfrage
Thermo Fisher Scientific Langensfeld www.thermofisher.com Kontakt: Tel. 0800 1 536 376 (Hotline) Tel. +49 6184 90 6000 (von außerhalb Deutschlands) info.labequipment.de@thermofisher.com	Thermo Scientific KingFisher Flex	24 oder 96 Proben parallel 20–1.000 µl oder 200–5.000 µl	Offenes System für diverse Kits Vier austauschbare Magnetköpfe für 24- und 96-Well sowie Deepwell- und PCR-Platten Bis 115 °C heizbar Einfache Integration in automatisierte Systeme Optionales Barcode-Lesegerät Leistungsfähige Thermo-Scientific-BindIt-Software zur Erstellung benutzerdefinierter Protokolle	47.057,-
	Thermo Scientific KingFisher Duo Prime	6 oder 12 Proben parallel 50–1.000 µl (96-DW-Platte) oder 200–5.000 µl (24-DW-Platte)	Offenes System für diverse Kits Eingebaute UV-Lampe zur effektiven Dekontamination Kühlbare Elutionsstreifenposition 4°C bis 75°C Optionales Barcode-Lesegerät Leistungsfähige Thermo-Scientific-BindIt-Software zur Erstellung benutzerdefinierter Protokolle	19.989,-
	Thermo Scientific KingFisher mL	15 Proben parallel 50–1.000 µl	Offenes System für diverse Kits Wirtschaftliche Lösung zur einfachen Verarbeitung von bis zu 15 Proben Optionales Barcode-Lesegerät Leistungsfähige Thermo-Scientific-BindIt-Software zur Erstellung benutzerdefinierter Protokolle	14.460,-
	Thermo Scientific KingFisher	24 Proben parallel 20–200 µl	Offenes System für diverse Kits Wirtschaftliche Aufreinigung kleiner Probenvolumina Optionales Barcode-Lesegerät Leistungsfähige Thermo-Scientific-BindIt-Software zur Erstellung benutzerdefinierter Protokolle	14.460,-
	Thermo Scientific KingFisher Presto	24 oder 96 Proben parallel 50–5.000 µl	Offenes System für diverse Kits, einfache Integration in automatisierte Systeme Zwei austauschbare Magnetköpfe für 24- und 96-Deepwell-Platten Heizbar Optionales Barcode-Lesegerät Leistungsfähige Thermo-Scientific-BindIt-Software zur Erstellung benutzerdefinierter Protokolle	33.215,-
VWR International Darmstadt www.vwr.com Kontakt: Thomas Feulner Tel. +49 15114561196 Thomas.feulner@vwr.com Hersteller KingFisher: Thermo Fisher Scientific Hersteller Firefly: Hamilton Bonaduz	KingFisher Flex	24 oder 96 Proben 20–5.000 µl	Niedriges Kontaminationsrisiko Kein ungewollter Flüssigkeitstransfer Minimale Schaum- und Aerosolbildung Up- und Downscaling möglich Hohe Ausbeuten	Ab 47.000,-
	KingFisher Duo Prime	6 oder 12 Proben 50–5.000 µl	Niedriges Kontaminationsrisiko Kein ungewollter Flüssigkeitstransfer Minimale Schaum- und Aerosolbildung Up- und Downscaling möglich Hohe Ausbeuten	Ab 19.900,-
	Firefly Nimbus 96	1 bis 96 Proben Bis 1.000 µl	Pipettieren durch Luftverdrängung CO-RE Technologie gewährleistet ideale Aufnahme der Pipettenspitzen Detektion der Füllstandshöhe Inkl. Heizblock und Schüttler Vorkonfigurierte Programme zur DNA/RNA-Isolation aus unterschiedlichsten Materialien	Auf Anfrage

Ich kenne da einen Trick...

Halterung für Vollblut-Filter

Manchmal reichen kleine Details, um die Arbeit im Labor zu erleichtern. Mit einer neuen Klemmvorrichtung für Vollblut-Filter geht die Leukozyten-Gewinnung aus gebrauchten Blut-Filtern wesentlich einfacher von der Hand.

Als MTLA in der Experimentellen Pädiatrie der Universitätskinderklinik Magdeburg bin ich regelmäßig damit beschäftigt, Vollblut-Filterpräparate aufzuarbeiten. Hierzu verwende ich bereits benutzte Blut-Filter, die zur Leukozytendepletion von Blutkonserven eingesetzt wurden.



Nach der Erstellung der gefilterten Blutkonserven sind die gebrauchten Blut-Filter für die Blutkonserven-Hersteller wertlos. Sie sind jedoch eine wertvolle Quelle zur Gewinnung humaner Leukozyten (bis zu 50×10^7 Zellen), die als Arbeitsmaterial für diverse medizinische Forschungsprojekte dienen.

Wertvoller Abfall

Zur Gewinnung der Zellen werden diese aus den benutzten Blut-Filtern in Gegenrichtung zur ursprünglichen Filtrations-Aufgabe mit Puffer herausgespült und zur weiteren Verwendung in geeignete 50 ml-Zentrifugationsröhrchen abgefüllt. Die Blut-Filter bestehen aus einem Vlies komprimierter Fasern

mit unterschiedlicher Porengröße. Die Leukozyten haften aufgrund ihrer Größe sowie durch Wechselwirkungen mit dem Fasermaterial am Blut-Filter und werden so dem Blut entzogen.

Nach einem Waschschrift erfolgt die Präparation von PBMCs (mononukleäre Zellen) mittels Ficoll-Dichtegradiententrennung. Aus den mononukleären Zellen können sowohl Monozyten als auch T-Helferzellen isoliert werden, um die Immunantwort auf verschiedene Antigene zu untersuchen.

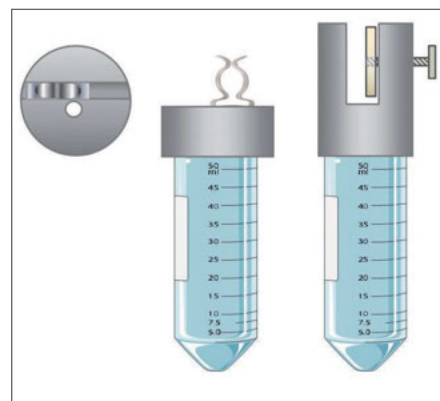
Fehlende Fixierung

Um diesen Vorgang schnell und sicher durchführen zu können, ist ein sicheres Fixieren des Blut-Filters auf der Öffnung des Auffanggefäßes notwendig. Dies war bisher aber nur behelfsmäßig möglich, da es keine kom-



merzielle Haltevorrichtung für die Blut-Filter gibt. Zudem existieren verschiedene Formen von Blut-Filtern, was die entsprechende Fixierung enorm erschwert.

Ich habe mir deshalb eine eigene Haltevorrichtung für Vollblut-Filter ausgedacht. Diese ist an die Deckelgröße der Auffanggefäße angepasst und fixiert die Filter entweder durch eine Federklemme oder eine Schraube (siehe Bilder). Die Halterung erhöht die Effizienz beim Ausspülen der Filter, ist universell einsetzbar und unabhängig von der Filterform. Zudem kann man zwei Blut-Filter gleichzeitig durch-



Mit der neuen Halterung für Vollblut-Filter ist die Gewinnung von Leukozyten aus den gebrauchten Filtern einfacher und effizienter:

Die Filter werden in die Halterungen eingespannt und sind für die Rückspülung sicher fixiert. Sie werden entweder in einen Spannbügel auf dem Deckel des Auffangbehälters gesteckt oder mit einer Schraube auf dem Deckel festgeklemmt.

Fotos: Beatrix Kramer

spülen. Die Halterung ist beim Deutschen Patentamt als Gebrauchsmuster eingetragen; es besteht kein Patentschutz.

Mehr Informationen erhalten Sie auf der Webseite www.leuko-hold.de sowie unter info@leuko-hold.de.

Beatrix Kramer



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!)

Neulich an der Bench (176): Künstliche Zellen

Fast wie im richtigen Leben



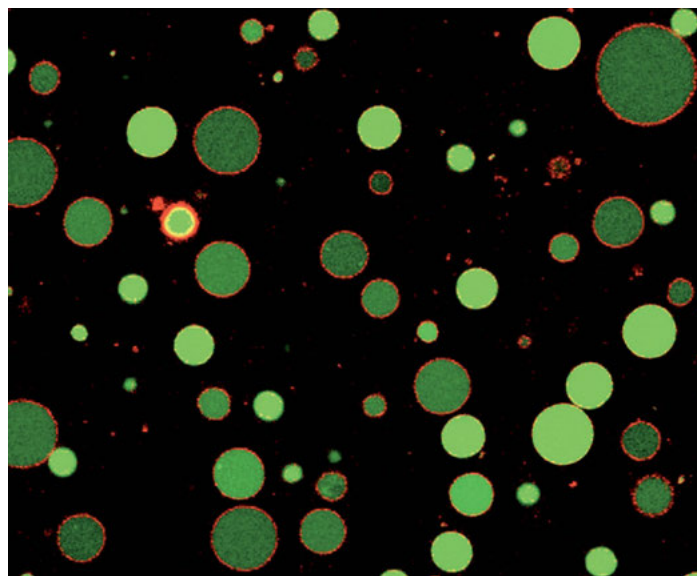
Für die Konstruktion künstlicher Zellen gehen Biowissenschaftler ganz unterschiedliche Wege. Das Ziel ist aber immer das Gleiche: Die artifizialen Zellen sollen Zell-ähnliche Strukturen aufweisen und typische Eigenschaften lebender, natürlicher Zellen besitzen.

Forscher, die versuchen künstliche Zellen oder Protozellen herzustellen, schauen sich vieles von der Natur ab. Schließlich sollen die verwendeten Zell-Bausteine und synthetischen Materialien ähnliche Eigenschaften aufweisen, wie die entsprechenden Biomoleküle in natürlichen Zellen. Es geht aber bei der Herstellung künstlicher Zellen nicht nur um authentische Bausteine, sondern auch um das Nachbilden natürlichen Verhaltens: Zellen teilen sich, senden Signale aus, reagieren auf ihre Umwelt und sind permanent mit Auf- und Abbauprozessen beschäftigt. Synthetische Zellen müssen also wie „molekulare Roboter“ funktionieren, die die gleichen Aufgaben wie natürliche Zellen erfüllen, aber aus künstlichen, synthetischen Komponenten bestehen.

Gemäß dem Chemoton-Modell des theoretischen Biologen Tibor Ganti, müssen synthetische Zellen die Minimalanforderungen an künstliches Leben erfüllen: Danach benötigen sie ein chemisches Begrenzungs- sowie Informationssystem, einen selbstreplizierenden chemischen Motor (Metabolismus), Wachstum und Vermehrung sowie die Fähigkeit, sich an veränderte Umweltbedingungen anzupassen.

Als chemisches Begrenzungssystem favorisieren die meisten Zellkonstrukteure eine Lipid-Doppelschicht in Analogie zu semipermeablen Membranen in natürlichen Zellen. Die Lipid-Schicht muss flexibel und dennoch stabil sein sowie den Im- und Export notwendiger Komponenten zulassen.

Schwierig ist es, einzelne Produktionsräume (Subkompartimente) innerhalb einer synthetischen Zelle abzugrenzen. Das ist spätestens dann nötig, wenn nicht-kompatible Enzymaktivitäten aufeinanderstoßen oder zwei Proteine in der künstlichen Zelle zum Beispiel bei völlig unterschiedlichen pH-Werten arbeiten. Kaskadenartige Synthesewege funktionieren am besten in kettenartig hintereinandergeschalteten Subkompartimenten, die sich einzelne Zwischenstufen weiterreichen. Die Größe und Eigenschaft der weiterzureichenden Substanzen diktiert die Beschaffenheit der Subkomparti-



Große Lipid-Vesikel verwenden Forscher häufig als Ausgangsmaterial für die Konstruktion künstlicher Zellen. Die Vesikel füllen sie mit Enzymen und anderen Makromolekülen, die den Protozellen Leben einhauchen sollen.

Foto: life

ment-Hülle. Die Forscher experimentieren hier vorzugsweise mit Liposomen und Polymerosomen, also Vesikeln aus Fetten oder Polymeren mit unterschiedlicher Dicke und Porengröße. Subkompartimente kommen bisweilen aber auch ganz ohne Begrenzung durch eine Membran aus. Die US-Forscherin Christine Keating verkapselte etwa ein wässriges Zweiphasensystem aus Dextran und Polyethylenglycol in einem Liposom. Die darin eingeschlossenen Makromoleküle „entschieden“ sich je nach Eigenschaft für eine der zwei Phasen, vermischten sich also nicht (*Acc. Chem. Res.* 45(12): 2114-24).

Zellhüllen mit Leben füllen

Kanäle für den gerichteten Transport ausgewählter Moleküle in Subkompartimente einzubauen, ist noch Utopie. Dafür sind die Zellbastler aber schon fleißig dabei, ihre Zellhüllen mit Leben zu füllen. Eine primitive Form synthetischer genetischer Schaltkreisläufe (SGCs) brachten sie zumindest schon in zellfreien Transkription-Translations-Extrakten zum Laufen. Und das nächste Ziel ist auch schon abge-

steckt: Schaltkreisläufe mit Feedback-Mechanismen. Noch handelt es sich hierbei jedoch um Hybrid-Systeme, deren künstliche Komponenten nur in Gegenwart natürlicher (Enzym-)Zusätze funktionieren (*Chem. Phys. Chem.*, 10.1002/cphc.201700982).

Die Gruppe um den Protozell-Spezialisten Jan van Hest von der Radboud University in Nijmegen, Holland, hat sich ganz der Kunstzelle verschrieben. Sie entwickelte eine pfiffige Methode, mit der man His-getaggte Proteine kontrolliert und reversibel in einem Vesikel frei schwimmen lassen oder am „Beckenrand“ verankern kann (*Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 54(33): 9614-17).

Das getaggte Wunschprotein sowie die Alkoholdehydrogenase (ADH) befinden sich hierzu im Vesikel-Lumen, aus dessen Innenwand Nickel-Liganden ragen. Die ADH wandelt extern zugegebenes Isopropanol unter Protonenverbrauch sowie Oxidation von NADH zu NAD⁺ um. Der dadurch steigende pH-Wert treibt die His-Tags dazu, ihre Liganden aufzusuchen. Die Zugabe von Aceton, quasi als Antagonist, führt über die ADH wieder zu einem

sauren Milieu und somit zum Ablösen der His-Tags von den Liganden. Durch erneute Isoopropanol-Zugabe geht das Spiel von vorne los. Ein einfaches Ping-Pong-System, das prinzipiell für beliebige Proteine funktioniert.

Für die Produktion von Zellbestandteilen oder deren Transport benötigt die Zelle eine Energiequelle. In natürlichen Zellen ist dies meist ATP. Künstlichen Zellen einfach in großen Mengen ATP zu verabreichen und das System dann „rattern“ zu lassen, funktioniert aber nicht. Die künstlichen Zellen verheizen das ATP so schnell, dass der Energiehaushalt im Nu zusammenbricht. Die Forscher setzen deshalb auf kontinuierliches Zufüttern von Nährstoffen.

Dabei stießen sie jedoch auf ein Problem: In den Zellen reichern sich giftige Nebenprodukte an. Das Giftproblem ist zwar noch ungelöst, inzwischen haben es Wissenschaftler aber geschafft, Polymersomen mit dem richtigen Enzymsatz und Elektronendonator zu bestücken, um NADPH selbst zu regenerieren (*J. Mater. Chem.* 21(47): 18923-26). Durch Koppeln einer ATP-Synthase an einen Lichtrezeptor, beziehungsweise eine Licht-getriebene Protonenpumpe, könnte man mit Solarenergie also künftig den ATP-Bedarf künstlicher Zellen decken.

Die Frage, ob sich artifizielle Zellen teilen können, ist nüchtern betrachtet eine Sache der Thermodynamik. Wächst eine Kugel, so wird das Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis immer größer. Irgendwann ist die Haut unerträglich straff gespannt. Besteht sie jedoch aus einem flexiblen Material, etwa in Form einer Lipiddoppelschicht, platzt die Kugel nicht, sondern teilt sich in zwei Tochterkugeln. Man muss „nur“ genügend Oberflächen-Bausteine nachliefern. Das geht entweder durch Applikation von außen, oder raffinierter durch Einlagerung von Bausteinen, etwa Phospholipiden aus der Zelleigenen Produktion (*PNAS* 112(27): 8187-92).

Zelleigene Produktion

Wer „Profi“-Zellteiler wie FtsZ-Proteine aus *E. coli* in die Konstruktion der künstlichen Zelle miteinbezieht, erzielt eine bessere Kontrolle der Teilung. Dennoch bleibt ein noch ungelöstes Problem: Dass jeweils die Hälfte des mütterlichen Erbes bei der Teilung artig auf die Tochterzellen übergeht, ist äußerst unwahrscheinlich. Eine annähernd gleichmäßige Aufteilung findet allenfalls bei Membran-verankerten Molekülen statt, solange diese homogen in der Membran der Mutterzelle verteilt sind.

Künstliche Zellen können in einer primitiven Sprache miteinander kommunizieren. So entwickelte die Gruppe des englischen Protozell-Spezialisten Stephen Mann in Bristol, UK, eine künstliche Zelle, die Glukoseoxidase beherbergt. Nach der Zugabe von Glukose gibt diese Wasserstoffperoxid ab, das die Außenhülle einer Nachbarzelle polymerisiert. Dadurch

verändert sich deren Permeabilität, sodass sie bei leichter Erwärmung Substratmoleküle einlässt und umwandelt (*Small* 12(14): 1920-27).

Ein Team um Ryuji Kawano von der Universität Tokio verwendet künstliche Zellen zur autonomen Krebsdiagnose und -therapie (*Nanoscale* 9(42): 16124-7). Das japanische System spürt Lungenkrebszellen auf und legt sie lahm. Das Prinzip ist äußerst clever: Die von den Krebszellen abgegebene microRNA miR20a wird von einer künstlichen Zelle mit entsprechend programmierter DNA erkannt. Die Zelle gibt das Signal an eine künstliche Nachbarzelle weiter und stößt in dieser die Produktion des passenden Antisense-Oligonukleotides zur Krebsbekämpfung an.

Schon länger können künstliche Zellen Vorgänge in natürlichen Zellen beeinflussen. 2009 schuf die Mannschaft von Benjamin Davis von der Universität Oxford ein künstliches Zellsystem, das aus Formaldehyd und Borsäure Zuckerderivate bildet, die in Vibriobakterien Biolumineszenz auslösen (*Nat Chem* 1(5): 377-83).

Eine Gruppe um Joachim Spatz vom MPI für Medizinische Forschung in Heidelberg entwickelte eine clevere Methode für die Massenproduktion robuster künstlicher Zellen, die quasi „möblierbar“ sind (*Nat. Mater.* doi:10.1038/nmat5005). Die Wissenschaftler kombinierten dafür bisherige Materialien und Verfahren des Zellmembranbaus. Als Zellmembran häufig eingesetzte Polymersome bestehen aus amphiphilen Copolymer-Bausteinen. Sie sind widerstandsfähig und biegsam, ihre Permeabilität ist aber kaum kontrollierbar. Biomoleküle lassen sich in ihnen nur schwer einschließen. Für wassereinschließende Lipidhüllen (Unilamellare Vesikel oder Protosomen) gilt so ziemlich das Gegenteil. In einem Gebilde mit Copolymeren als Außen- und wassereinschließender Lipidhülle als Innenwand sind alle guten Eigenschaften vereint: Stabilität, Flexibilität, kontrollierbare Permeabilität und Wohlfühlmilieu für Biomoleküle.

Um dieses Traumhaus zu schaffen, nutzte Spatz' Team perfluorierte Polyether und Polyethylenglycol als Außenwandbausteine, an deren Innenseite Goldnanopartikel haften. In diese kugelförmigen Gebilde hatten sie vorher sogenannte Große Unilamellare Vesikel (GUVs) eingeschleust. Die GUVs kann man sich vorstellen wie tausende Fettaggen, die auf einer Suppe schwimmen. Durch Zugabe von Magnesiumionen verschmelzen die GUVs zu einem einzigen großen Fettagge. Dessen Außenwand aus einer Lipid-Doppelschicht lagert sich an die Copolymer-Innenwand an. Fertig ist ein Tropfen-stabilisierter GUV oder kurz dsGUV.

Um den dsGUVs Leben einzuhauchen, quetschten sie die Forscher durch eine feine Kanüle, in die durch eine rechtwinklig auf die Kanüle treffende Piko-Injektionsnadel Substanzen eingespeist wurden. Nach der Injekti-

on wanderten die dsGUVs am Kanülen-Ende wieder ins Freie. Je nachdem, welche Substanz injiziert wurde, änderte sich das Innenleben der künstlichen Zellen. Bestand die Substanz zum Beispiel aus winzigen Vesikeln mit eingelagerten Transmembran-Proteinen, verschmolzen die Lipid-Doppelschichten von Vesikeln und dsGUV. Die dsGUVs wuchsen hierdurch und integrierten die Membranproteine in die eigene Innenwand.

Anhand von Aktin demonstrierte die Gruppe, dass man auf diese Weise auch nackte, Vesikel-freie Proteine in die künstlichen Zellen einbauen kann. Die injizierten Aktinmoleküle schwammen zunächst in den dsGUVs herum, formierten sich dann aber tatsächlich, wie in natürlichen Zellen, zu Filamenten.

Freisetzung aus Tropfen

Richtig cool ist die Konstruktion, mit der die Gruppe die dsGUVs vereinzelt und gleichzeitig GUVs aus der stabilen äußeren Schale „pellt“. Hierfür pumpen die Forscher die dsGUVs durch einen Mikrofluidik-Kanal in Form einer feinen Glaskapillare. Die dsGUVs zwingen sich wie einzelne Kettenglieder dicht an dicht durch die Kapillare. Auf halber Strecke speist ein hauchdünner Kanal, der im rechten Winkel auf die Kapillare trifft, eine Öl-Detergenz-Lösung ein, nach deren Kontakt sich die Kettenglieder voneinander lösen. Anschließend bremsen winzige Poller, ähnlich einem Wellenbrecher am Meer, die einzelnen aus den Polymertropfen gelösten GUVs ab, um sie letztlich sanft in einen mit einer wässrigen Lösung gefüllten Miniatur-Tank am Apparat-Ende, zu entlassen.

Dass die in eine wässrige, physiologische Phase austretenden GUVs beziehungsweise Protosomen mit ihrer Umgebung interagieren, zeigten die Forscher mithilfe von dsGUVs die mit Integrin beladen waren. Die Integrin-Moleküle sind in die Lipiddoppelschicht der GUVs eingebaut. Werden die GUVs aus den dsGUVs gelöst und auf eine mit BSA-beschichtete Glasoberfläche entlassen, behalten sie ihre Kugelform bei. Ist die Glasoberfläche jedoch mit Fibrinogen benetzt, schmiegen sich die GUVs über die außen freiliegenden Integrin-Domänen an die Fibrinogen-benetzte Glasoberfläche an. Die ursprüngliche Kugelform flacht hierdurch erkennbar ab. Die GUVs behalten ihre Funktionalität also auch nach der Integration von Membranproteinen und der Freisetzung aus den dsGUVs.

Allein aus diesen wenigen Beispielen ergeben sich verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, um künstliche Zellen herzustellen. Man darf also gespannt sein, was sich Biowissenschaftler, die an künstlichen Zellen arbeiten, in Zukunft einfallen lassen, um noch naturnähere Systeme aufzubauen.

Andrea Pitzschke



Foto: Karolinska Institut

Methoden-Special: Einzelzellanalyse

Auch Zellen sind Individuen

Nach Jahrzehnten, in denen alle Zellen eines Gewebes oder Organs für die Analyse in einen Topf geworfen wurden, dämmert es Biowissenschaftlern, dass jede Zelle einzigartig ist und ein individuelles Transkriptom, Epigenom, Proteom oder Metabolom besitzt. Mit verschiedenen Einzelzellanalyse-Methoden versuchen Forscher, die Geheimnisse möglichst vieler Einzelzellen zu lüften.

Mit dem Aufkommen von Technologien zur Einzelzellanalyse wurde schnell klar, dass die Lehrbuch-Kategorisierung von Zelltypen eher grobschlächtig ist. Wie homogen ein Gewebe auch immer erscheinen mag: Es setzt sich aus unterschiedlichen Zellpopulationen zusammen, die erst in ihrer Gesamtheit und über ihre Wechselwirkungen diesen Gewebetyp ausmachen. In Wirklichkeit existieren unzählige (bislang unerkannte) Zelltypen – in geschredderten Blatt-, Nieren- oder Haut-Homogenaten geht deren individueller Charakter jedoch verloren.

Schließt man ein Gewebe zur Analyse des Transkriptoms, Proteoms oder Metaboloms auf, weiß man letztlich nur, wie viele Moleküle einer bestimmten RNA, eines Proteins oder einer Substanz in wie viel Gramm biologischem Material vorliegen. Daraus resultiert das Profil des entsprechenden Gewebes. Wie viel jede einzelne Zelle zu diesem beiträgt, und ob einige wenige Einzelzellen ein bestimmtes Transkript oder einen speziellen Metaboliten beisteuern, verrät dieser gewichtete Durchschnittswert nicht. Genau diese einzelnen Zellen können jedoch entscheidend dafür sein, ob ein Gewebe normal funktioniert oder zu einem Krebsgeschwür entartet.

Für die Vereinzelnung und Isolierung der Zellen wurden verschiedene Techniken entwickelt. Diese reichen von der manuellen Verdünnung über das Sortieren mit dem Durchflusszytometer oder dem Herausschneiden aus Zielregionen mithilfe eines Laserstrahl-Schnitts bis zu Mikrofluidik-basierten Isolationstechniken.

Unabhängig von der Methode ist das Herauslösen der Zellen aus ihrer „vertrauten Umgebung“ ein sehr gravierender Eingriff. Damit die Ergebnisse nicht verfälscht werden, sollten die Zellen von der Vereinzelnung möglichst wenig mitbekommen. Die entsprechenden Verfahren müssen deshalb sehr sanft mit den Zellen umgehen oder sie in Sekundenbruchteilen aus dem Gewebe herausholen.

Schnell und schmerzlos

Hat man ganz bestimmte Zellen einer Zellpopulation im Visier, muss man die Zellen entsprechend markieren, um sie zum Beispiel über die Fluoreszenz-Aktivierte Zellsortierung (FACS) vereinzeln zu können. Alternativ markiert man die Zellen, beziehungsweise Zellbestandteile, etwa mRNA, mit einem Barcode oder sonstigem Label, um sie auseinander zu halten. Da-

mit die Analysen der einzelnen Zellen nicht zu viel Zeit kosten und Unmengen an Mikrotiterplatten verbrauchen, entwickelten Forscher effiziente Techniken zur Massenabfertigung gepoolter Proben. Diese funktionieren in der Regel auch nach der zwischenzeitlichen Vereinzelnung.

So kommen die Zellen etwa bei der CytoSeq-Methode, die eine Gruppe um den Microarray-Pionier Stephen Fodor entwickelte, zunächst einzeln in die Vertiefungen einer 96-Loch-Platte (*Science* 347: 1258367). Dann gibt man je ein Kügelchen hinzu. Auf der Oberfläche der Kügelchen sitzen, wie die Härchen auf einem Kopf, tausende einzelsträngige Oligos mit einer ausgeklügelten Struktur: Als Verankerung auf dem Bead und für das spätere Primer-Annealing dient ein kurzes universelles Stück. Auf dieses folgt ein zufällig zusammengewürfelter Nukleotid-Abschnitt zur Zellmarkierung (Barcode), der auf jedem Kügelchen anders aussieht. Als nächstes schließt sich der sogenannte Unique Molecular Index (UMI) an, der aus einer mRNA Capture-Sequenz besteht, die zu einer bestimmten mRNA-Sequenz passt. Am Ende sitzt schließlich ein Oligo(dT)-Schwanz. Tritt die mRNA einer Einzel-

zelle mit einem Kügelchen in Kontakt, hybridisiert sie über die Capture-Sequenz mit dem passenden Oligo. Da sich die Kügelchen und somit jede Zelle durch den Barcode unterscheiden, kann man den Inhalt der 96-Well-Platte zusammenschütten, um die DNA in einem einzigen Tube zu amplifizieren und zu sequenzieren. Die Sequenzdaten verraten, welches Transkript auf welchem Kügelchen (sprich in welcher Zelle) in welcher Menge vorlag.

Aus statistischer Sicht wirft die Einzelzellanalyse ein Problem auf: Jede Zelle ist eine zu vermessende Probe. Per Definition gibt es also keine biologischen Replikate. Den Analyseergebnissen kann man deshalb nur trauen, wenn man möglichst viele Zellen analysiert. Nur so zeigt sich, ob ein „Ausreißer“ tatsächlich einer ist oder ein neuer, seltener, bisher unbekannter Zelltyp. Hierdurch entstehen Unmengen von Daten, die möglichst effizient verarbeitet und sortiert werden müssen. Die Daten dürfen aber weder der Forscher selbst noch ein Algorithmus verzerren (Bias).

Einzelzell-DNA (scDNA) oder scRNA-basierte Methoden durchlaufen vier grundlegende Schritte: Zellisolierung, Zellsortierung, Generierung einer Bibliothek und anschließende Sequenzierung. Die Sequenzier-Daten zeigen jedoch nur einen Schnappschuss jeder einzelnen Zelle. Ob die Einzelzell-Analyse in ein paar Stunden schon anders aussehen würde, erfährt man nicht. Auch sind die Zellen aus ihrem Kon-

text gerissen, sodass zum Beispiel verborgen bleibt, welche Daten zu ehemaligen „Nachbar-Zellen“ gehören. Inzwischen gibt es aber Ansätze, mit denen Forscher auch diese wertvolle Information aus Einzelzellen herauskitzeln können.

scRNA-Methoden sind derzeit besonders angesagt. Auch hier kämpfen die Experimentatoren mit den besonderen Herausforderungen der Einzelzellanalyse. So sind etwa die Sequenzier-Signale von Einzelzellen ungleich schwächer und werden leichter vom Rauschen des Hintergrundes gestört als bei Proben aus Geweben oder Zellpopulationen. Die teilweise homöopathischen Proben-Mengen müssen massiv amplifiziert werden, um messbare Signale zu erhalten. Entsprechend groß ist das Risiko, dass die Ergebnisse während dieses Prozesses verzerrt werden.

Gefährliche Schieflogen

Vor der Amplifikation steht aber erst einmal das Herausfischen der RNA (capture) und ihr Umschreiben in cDNA. Hier werden sehr seltene Fische beziehungsweise Transkripte gar nicht erst anbeißen. Sie werden nicht transkribiert und können, ganz egal wie viele Amplifikationen folgen, auch nie sequenziert werden. Die Gefahr eines Bias lauert aufgrund der unterschiedlichen Effizienz bei der Umschreibung in cDNA immer im Hintergrund.

Wird Transkript „A“ zweimal effizienter transkribiert als Transkript „B“, gaukelt das Endergebnis, selbst bei identischer Amplifikations-Effizienz, ein falsches Verhältnis der Transkript-Mengen vor. Noch härter schlägt das Bias zu, wenn bereits die Probengewinnung getrennt erfolgt. Dann kommen gleich vier Faktoren zum Zuge, die den Experimentator auf die schiefe Bahn bringen können: Effizienzunterschiede bei Abschluss, RNA-Isolierung, cDNA-Synthese und Amplifikation. Ohne Know-how bei der Kalibrierung und Interpretation der Daten sowie einer gesunden Portion Skepsis gelangt man hier schnell auf eine völlig falsche Fährte.

Es gibt aber einige Tricks, mit denen man zwischen Technik-bedingten und biologisch relevanten Mengen-Änderungen unterscheiden kann. Auf die Methode zurückführende Schwankungen kann man erkennen und korrigieren, indem man „Bulk“-RNA aus nicht-sortierten Zelltypen gewinnt und nach der Verdünnung auf Einzelzell-Konzentration zur Probe hinzufügt. Die verdünnte Bulk-RNA durchläuft als Kontrolle sämtliche Schritte, die auch die Einzelzell-RNA absolviert. Die Verdünnung der Bulk-RNA muss aber äußerst präzise sein, sonst droht schon wieder eine Datenverzerrung.

Ein ähnliches Verfahren umgeht diese Gefahr und setzt zur Normalisierung auf die Zugabe von spike-RNA. Diese stammt aus einem völlig anderen Organismus, sodass die Sequenzdaten klar dem Zielorganismus zuzuordnen

BD FACSMelody™ Zellsortierer

Erleben Sie jetzt die Zukunft der Zellsortierung.

Der neue BD FACSMelody Zellsortierer ist eine Komposition aus technischer Innovation, High Performance -Sortierung und intuitiver Nutzung. Automatisierte Prozesse sorgen für mehr Sicherheit und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Zellsortierung ist nun auch für weniger erfahrene Forscher einfacher anwendbar.

Das System ist individuell konfigurierbar und kann mit 1 bis 3 Lasern, bis zu 9 Farben und 11 Parametern ausgestattet werden.



Wir beraten Sie gerne:
info_bdbiosciences@europe.bd.com



Static.bdbiosciences.com/eu/facsmelody/



sind. Klingt gut? Dafür lauern hier andere Tücken: Die RNA eines fremden Organismus verhält sich mitunter bei der cDNA-Synthese ganz anders als die eigentliche RNA, etwa aufgrund unterschiedlicher Länge oder Struktur. Damit das Problem selbst nicht auch noch variiert, verkaufen Firmen standardisierte spike-RNA mit dem Qualitätssiegel „External RNA Controls Consortium (ERCC).“

Auch beim Amplifikationsschritt gibt es Lösungen, die dem Verzerr-Teufel ein Schnippchen schlagen sollen. Die Multiple Displacement Amplification (MDA) macht sich zum Beispiel als PCR-unabhängige Amplifikations-Methode eine sigma29-DNA-Polymerase zunutze. Das Enzym arbeitet isothermisch bei 30°C und erzeugt ein realitätsnahes Abbild des Genoms. Eine weitere Möglichkeit der linearen Amplifikation ist die MALBAC-Technik (Multiple Annealing And Looping-Based Amplification Cycles). Diese bringt an den im ersten Zyklus generierten Amplifikaten komplementäre 5'- und 3'-Enden an. Als Folge hybridisieren die Enden und stehen nicht mehr als Template zur Verfügung. Hierdurch werden immer nur die ursprünglichen Template-Moleküle kopiert.

Wer in Einzelzellen Genprodukte analysieren will, kann dies mit Einzelzell-Western Blots tun. scWestern Blots funktionieren beinahe wie Miniaturversionen klassischer Western Blots, abgesehen von zwei Abkürzungen bei der Probenvorbereitung und dem Blotting. In die Vertiefungen eines fotoaktiven Gels werden Zellen eingefüllt und dort direkt vor Ort lysiert. Danach legt man ein elektrisches Feld an, das die Proteine anhand ihrer Größe auftrennt. Durch eine anschließende Bestrahlung (Photocapture) stellt man sicher, dass die Proteine an Ort und Stelle bleiben – das Gel wird quasi auf Knopfdruck zur fertig geblotteten Membran. Die Detektion erfolgt schließlich ganz klassisch mit spezifischen Antikörpern.

Einzelzell-Western Blot

Im Gegensatz zu anderen Einzelzell-Protein-Methoden (zum Beispiel Massenzytometrie oder Einzelzell-Barcode-Chips) liefert der scWestern Blot auch das Molekulargewicht der getrennten Proteine, denn wie beim klassischen Western läuft ein Größenstandard mit. Auf entsprechenden Mikrochips mit sehr kurzen Laufstrecken (etwa ein hundertstel eines Standard-Minigels) analysierten Forscher bis zu zwölf Proteine gleichzeitig (Multiplexing) und konnten die Analysezeit auf vier Stunden reduzieren.

Nach Einzelzell-Transkriptomik, -Genomik und -Proteomik liegt der Schritt zur Einzelzell-MultiOmik auf der Hand. Forscher tüfteln bereits daran, aus einzelnen Zellen mehrere Omik-Daten gleichzeitig zu sammeln. Für scRNA und scDNA bietet sich die physika-

lische Trennung und die anschließende separate Weiterverarbeitung bis zur Sequenzanalyse an. Aus der scDNA ließen sich noch weitere Informationen gewinnen: Schließt man zum Beispiel eine Bisulfit-Umwandlung an, erhält man neben Transkriptom und Genom auch das Methylom einer einzelnen Zelle.

Die Einzelzellanalyse funktioniert auch bei Pflanzen. Idan Efroni und Kenneth Birnbaum vom Center for Genomics and Systems Biology der New-York City University listen in einem aktuellen Review die heißesten Fragen der Einzelzell-Omiken in Pflanzen auf (*Genome Biol* 17: 65).

Was passiert zum Beispiel in einzelnen Zellen und deren Nachbarn, wenn sie von einem Pathogen attackiert werden? Wie ver-



Durch Pseudomonas savastanoi verursachte Geschwulste an Olivenbäumen führen zum Absterben von Ästen und Zweigen. Die Einzelzellanalyse könnte dabei helfen, die Wechselwirkung des Pathogens mit den befallenen Pflanzenzellen besser zu verstehen.

Foto: Plant Bacterial Genomics lab

läuft die Attacke in den Zellen einer anfälligen und einer resistenten Pflanze ab? Was geschieht mit verwundetem Gewebe, dessen Zellen den Wundverschluss bewerkstelligen? Differenzieren sich Zellen zuerst, wenn sie sich regenerieren oder gehen sie direkt von Zelltyp A in Zelltyp B über?

Spannende Fragen, die Antworten auf sehr reale Probleme in der Landwirtschaft liefern könnten. Etwa auf die Entstehung und das Wachsen von Gallen (teilweise riesige Geschwulste) bei Obst- oder Olivenbäumen die durch Insekten oder Mikroorganismen verursacht werden.

Das Potenzial der Einzelzellanalyse bei Pflanzen ist offensichtlich, an den entsprechenden Protokollen, dieses auszuschöpfen, hapert es jedoch noch ein wenig. Dabei könnten Pflanzenforscher vieles von Tier-Protokollen abkupfern. Die FACS-Methode ist längst etabliert, sodass auch die Sortierung und Vereinzelung pflanzlicher Zellen im Hochdurchsatz machbar sein sollte. Die Aufbereitung der mRNA bis zum Sequenzschritt verläuft dann analog zu tierischen Proben.

Um so weit zu kommen, ist jedoch ein „Grüner“ Daumen nötig: Die Zellen müssen aus dem jeweiligen Pflanzengewebe gelöst und vereinzel werden. Dazu muss man zunächst die Zell-

wände enzymatisch verdauen. Diese Protoplastierung ist zwar sanft, dauert aber eine ganze Weile. Und sie hinterlässt unweigerlich Spuren im Expressionsmuster der Zellen. Reifere Gewebe mit verhärteten Zellwänden sträuben sich generell gegen den Verdau der Zellwände.

Rekonstruierte Ortskoordinaten

Sind diese Barrieren aber erst einmal überwunden, haben Pflanzenwissenschaftler bereits eine Idee, wie sie aus den dissoziierten Zellen (die ihre Ortskoordinaten im ehemaligen Gewebe verloren haben) den Gewebeaufbau rekonstruieren. Sie nehmen dazu einfach an, dass sich die Expressionsmuster von benachbarten Zellen am ähnlichsten sind und die

Profile sich mit zunehmender Entfernung immer stärker unterscheiden. Mit entsprechenden bioinformatischen Algorithmen, die auf dieser Prämisse basieren, analysieren sie dann die Daten der einzelnen Zellen. Als Krücke dienen bereits bekannte Gewebe-Positionen und Expressionsprofile bestimmter Zelltypen, etwa der Endodermis in Wachstumszonen der Wurzel. Die Software konstruiert anhand dieser Daten ein grobes Gerüst des Gewebes und ergänzt sie mit den zusätzlichen Einzelzelldaten (*Genome Biol* 17: 65).

Trotz des Hypes um die Einzelzellanalyse und der aufkommenden Skepsis gegenüber Daten von Zellpopulationen (Bulk-Data) behalten letztere ihren Wert. Sie können sogar dazu genutzt werden, die Einzelzell-Daten schneller und besser zu verarbeiten und zu interpretieren. Ein entsprechendes bioinformatisches Tool (ddCLONE) für die Analyse von Tumor-Sequenzdaten aus klassischen NGS- und Einzelzell-Sequenzier-Experimenten hat zum Beispiel die Gruppe des kanadischen Krebsforschers Sohrab Shah von der University of British Columbia entwickelt (*Genome Biol.* 18: 44).

Ganz ausgedient hat die Analyse von Zellpopulationen also noch nicht.

Andrea Pitzschke

Neue Produkte

SEQUENZIERUNG

DNA-Fragmentations-system

Name und Hersteller:

NEBNext Ultra II FS DNA Kit von New England Biolabs

Technik: Die Fragmentierung von DNA ist ein vorgeschalteter Arbeitsschritt bei der Herstellung von NGS-Sequenzierbanken und ein kritisches Nadelöhr in punkto Durchsatz, Zuverlässigkeit und Skalierbarkeit. Das enzymatische DNA-Fragmentationssystem (FS) ist in den End-Repair/dA-Tailing-Schritt der NGS-Library-Preparation integriert. Ausgehend von 100 pg bis 0,5 µg Input-DNA entstehen in 2,5 Stunden besonders zuverlässig hoch-qualitative Libraries für die Sequenzierung auf Illumina-Plattformen.



Vorteile: Forscher, die bislang durch mechanische DNA-Fragmentierung oder Transposon-basierte Methoden limitiert waren, profitieren: Deutlich weniger Ausgangsmaterial und ein universelles Protokoll für alle DNA-Typen vereinfachen die Laborroutinen. Der Fragmentations-Prozess ist besonders schnell und zuverlässig sowie sehr leicht skalierbar und automatisierbar.

Mehr Informationen:

Tel. +49 69 30 23140
www.neb-online.de/ultra2fs

ZELLKULTUR

Geviertelte Zellkulturschale

Name und Hersteller:

µ-Dish 35 mm Quad von ibidi

Technik: Die Kulturschale ist die ideale Lösung für Wissenschaftler, die simultane Multiplex-Analysen mit verschiedenen Zelllinien durchführen oder unterschiedliche experimentelle Bedingungen testen wollen. Der Polymer-Coverslip-Boden garantiert brillante Optik für die High-End-Mikroskopie. Weiterhin bietet die Konstruktion mit einem zentralen Zwischenboden (Ph+) exzellente Voraussetzungen für die Phasenkontrast-Mikroskopie. Der Meniskus-Effekt wird vermieden und das homogene Zellwachstum erleichtert.

Vorteile: Durch die geviertelte Konstruktion können Wissenschaftler bis zu vier simultane, individuelle Experimente in einem einzigen Dish durchführen. Außerdem eignet sich die Zellkulturschale sehr gut für Transfektionen, Immunfluoreszenz-Färbungen und Lebendzellmikroskopie.

Mehr Informationen:

Tel. +49 89 520 46 170
www.ibidi.com



LABORAUSSATTUNG

Tragbares pH-Messgerät

Name und Hersteller:

Pro2Go von Mettler Toledo

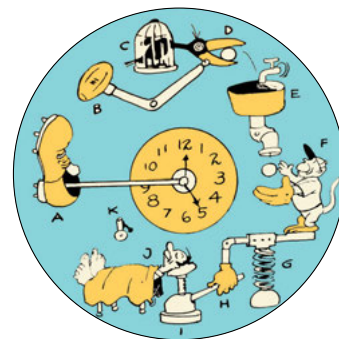


Technik: Das robuste, wasserfeste Messgerät ist sowohl mit analogen als auch mit digitalen pH-/Redox-Sensoren, die über die Intelligent-Sensor-Management (ISM)-Technologie verfügen, kompatibel. Die vorausschauende Sensordiagnostik gibt außerdem an, wenn der angeschlossene Sensor kalibriert oder ausgetaucht werden muss. Die Speicherkapazität des Messgeräts von 2.000 Messungen, die ID-Funktionalität für Nutzer und Proben sowie die Übertragung von Daten auf den PC über eine USB-Schnittstelle ermöglichen ein sicheres Datenmanagement.

Vorteile: Dank der Kompatibilität mit den analogen und ISM-Sensoren können die gleichen Sensoren, die für die Inline-Messung von pH-Wert und Redox-Potenzial verwendet werden, auch mit dem Pro2Go genutzt werden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 641 507 444
www.mt.com/Pro2go



ZELLISOLIERUNG

Hochdurchsatz-Zellseparator

Name und Hersteller:

MultiMACS X von Miltenyi Biotec

Technik: Die Zellmarkierung und -separation erfolgt in dem Gerät mit der MACS-Technologie. Es ermöglicht die parallele Bearbeitung von bis zu 24 Proben, nach 40 Minuten kann mit dem gewünschten isolierten Zelltyp weitergearbeitet werden. Ausgangsmaterial für die Zellseparation können diverse Blutprodukte, mononukleäre Zellen des peripheren Blutes sowie dissoziiertes Gewebe sein.

Vorteile: Durch das optimierte und kompakte Design lässt sich das Instrument in jedes Labor integrieren und kann entweder als Stand-alone-Gerät oder als Modul in einem vollautomatisierten Zellverarbeitungsverfahren verwendet werden.

Mehr Informationen:

Tel. +49 2204 83060
www.miltenyibiotec.com



Gene – genetisch – genen?

Eine lesenswerte Reise durch die Geschichte der Gene mit all ihren faszinierenden Experimenten, falschen Einschätzungen und Fehltritten – bis hin zur modernen Gentechnik und deren praktischen Anwendungen.

Der Heidelberger Wissenschaftspublizist Ernst Peter Fischer ist ein fleißiger Welterklärer. In seinem neuesten Buch *Treffen sich zwei Gene* erklärt er uns, was ein Gen ist. Aber warum eigentlich ein Buch zur Definition des Gens? Seit 64 Jahren kennen wir die Struktur der DNA, seit 14 Jahren die Sequenz des Humangenoms. Und da muss uns jemand darüber aufklären, was ein Gen ist?

Ja, genau. Versuchen Sie sich mal an einer kurzen Antwort. Gar nicht so einfach, oder? Denn „Ein Gen = ein Protein“ ist lange vorbei.

Das Gen hat eine lange Geschichte – angefangen mit Johann Gregor Mendel, der ab 1854 erstmals die Existenz Merkmals-ausprägender Faktoren postulierte, und fortgeführt vom dänischen Botaniker Wilhelm Johannsen, der 1909 den Begriff „Gen“ als Träger der Vererbung einführte. Diese Geschichte erzählt Fischer gewohnt wortgewandt auf 336 Seiten. Erst zerlegt er das Gen gründlich, dann versucht er es wieder zusammen zu setzen. Allerdings gelingt das nicht so recht, was man aber nicht der Unfähigkeit des Autors zurechnen muss. Das moderne Gen ist halt einfach unscharf – wie so vieles in der Biologie, was sie von den scharfen Definitionen und Gesetzen der Physik unterscheidet.

Die Definition der Profis

Machen wir's wie Fischer: Konsultieren wir Wikipedia. Dort steht, dass Anfang 2006 ein 25 Wissenschaftler starker Trupp des Sequence Ontologie Consortiums der Universität Berkeley zwei Tage benötigt hätte, um eine allgemein akzeptierte Definition des Begriffs „Gen“ zu liefern. Die liest sich wie folgt:

A locatable region of genomic sequence, corresponding to a unit of inheritance, which is associated with regulatory regions, transcribed regions and/or other functional sequence regions.

Nun ja, ein bisschen verschwurbelt, aber das hätten Sie und ich wohl auch so ähnlich hinbekommen. Und mal ehrlich: Klingt dieser Geniestreich der Berkeley-Vollprofis wirklich so viel anders als vor zwanzig oder vierzig Jahren?

Das älteste Buch in meinem Regal zu Genen stammt aus dem Jahr 1978, in einer Auflage von 1994, verfasst von Richard Dawkins. Darin schreibt er, es gäbe gar keine allgemein anerkannte Definition eines Gens. Er versucht sich dennoch daran: „Wenn wir wollen, können wir ein einzelnes Gen als eine Sequenz von Nukleotidbuchstaben definieren, die zwi-

schen einem Symbol für „Anfang“ und einem Symbol für „Ende“ liegen und eine Eiweißkette codieren.“ Heute wissen wir, dass zwischen Start und Stop nur der kodierende Bereich liegt; die Kontrollbereiche sitzen außerhalb. Außerdem wurden Gene entdeckt, die nicht für Eiweiße sondern für nicht-translatierte RNAs kodieren. Letzere Erkenntnis hat das ENCODE-Konsortium – die Nachfolge-Organisation des Humangenomprojekts – in seiner Definition berücksichtigt: „A gene is a union of genomic sequences encoding a coherent set of potentially overlapping functional products.“ Das ist zwar korrekt, aber auch ziemlich schwammig.

Das Gen ist halt unscharf

Fischer hat aus seiner sicherlich umfangreichen Bibliothek den Klassiker „Molecular Biology of the Gene“ in der Auflage von 1987 ausgewählt. Daraus zitiert er: „Heute kennt kein Molekularbiologe mehr alle wichtigen Tatsachen über das Gen.“ Das allerdings ist keine Definition, sondern eine Tatsache, die leider auf viele Dinge des modernen Lebens zutrifft. Wer kennt schon alle Tatsachen über sein Mobiltelefon? Fischer hätte deshalb auch noch den zweiten Satz des Vorworts zitieren sollen: „This was not the case in 1965 when the first edition of Molecular Biology of the Gene appeared. Then there were not too many facts to learn.“

Wohl wahr. Je genauer wir hinschauen, desto unschärfer wird das Gen. „Je mehr ich weiß, desto mehr weiß ich, dass ich nichts weiß“, wusste schon Albert Einstein, ganz in der Tradition der antiken Philosophen seit Sokrates. Er sagte die Gravitationswellen schon 1916 vorher; erst hundert Jahre später konnte man sie auch messen.

Ganz ähnlich ist's auch in der Molekularbiologie: Zum schlichten Gen zwischen Start und Stop kamen die Introns, das differenzielle Splicing, weite Sequenzbereiche mit kontrollierender Funktion, überlappende Gene, verschiedene Leserichtungen, genomische Variabilität, die Epigenetik und vieles mehr. Allein um sich das alles mal wieder ins Gedächtnis zu rufen, lohnt es sich, in Fischers Buch zu schmökern – gerade wenn man meint, schon alles über Gene zu wissen. Der Autor findet nämlich immer wieder interessante Gesichtspunkte; er bleibt auch nicht in der Welt der Physik oder Biologie, der Atome und Moleküle verhaftet, sondern schlägt Brücken zu Philosophie, Ethik, Literatur und Geschichte. Und er spart

auch nicht mit Anekdoten, die er mit einer Prise Humor würzt.

Ein Beispiel: „Als das gewohnte und verlässliche Sein des Dings namens Gen gegen ein genetisches Werden in Form eines gerichteten Ablaufs – eines mit Molekülen in Zellen stattfindenden Prozesses – eingetauscht wurde, da tauchte die hübsche Idee auf, das Gen nicht mehr als Substantiv zu verwenden, sondern ein Verb – ein Tätigkeitswort – aus ihm zu machen.“

Im Ernst: Tiere und Pflanzen *genen* – und wir machen mit. Diese Idee schenkte Evelyn Fox Keller vor elf Jahren der Welt. Was bedeutet das? Fischer meint dazu, er müsse da an Martin Heidegger denken, „der das Ende der Philosophie für den Fall kommen sah, dass sich ihre Vertreter verständlich ausdrücken.“ So gesehen ist Fischer mit der Epistemologie des Gens völlig am Ende – denn er drückt sich wirklich verständlich aus. Auch der Laie kann das dargelegte Fachwissen verdauen, Biologen sowieso.

Als großer Fan der Wissenschaft kritisiert Fischer immer wieder wissenschaftliche Ignoranz. Vermutlich deshalb behandelt er auch das Thema Genome Editing mit CRISPR/Cas-Systemen. Denn diese neue Technik sollte man kennen, meint er, bevor man darüber urteile, ob man sie zur Nutzung an Pflanzen (Stichwort: Grüne Gentechnik) und Menschen (Stichwort: Gentherapie) akzeptiere oder ablehne. Verantwortlich handeln könne man nur, wenn man die Wissenschaft kenne oder versuche, sie kennenzulernen, so Fischer.

Und genau damit können Sie, liebe Leser, nun beginnen: Legen Sie Ihre digitale Droge namens Smartphone weg und lesen Sie mal wieder ein Wissenschaftsbuch – das hier vorgestellte, aber auch andere. Sie werden sehen: Das macht mehr Spaß als nervöses Bildschirmwischen im Zehn-Minuten-Takt. *Karin Hollricher*



Ernst Peter Fischer

Treffen sich zwei Gene. Vom Wandel unseres Erbguts und der Natur des Lebens.

Siedler, 2017.
336 Seiten, 25 Euro.



Douglas Adams (1952-2001)

Foto: BBC

KLASSIKER DER WISSENSCHAFTSLITERATUR (13)

Mach's gut und danke für den Fisch!

Der lustigste und gleichzeitig frustrierendste Reisebericht der Welt entstand vor 27 Jahren.

Der Engländer Douglas Adams ist vor allem durch seine vierteilige Trilogie in fünf Bänden *Per Anhalter durch die Galaxis* bekannt geworden. Weniger bekannt, aber nicht weniger lesenswert, ist sein 1990 (1991 auf Deutsch) erschienenes Buch *Die Letzten ihrer Art*, in dem er von seinen Reisen zu den vom Aussterben bedrohten Tierarten berichtet, die er zusammen mit dem Zoologen Mark Carwardine zwischen 1985 und 1989 unternommen hat.

Adams war Autor von skurrilen Weltraumgeschichten und seine Aufgabe – „eine, für die ich absolut qualifiziert bin – bestand darin, ein ungemein unwissender Nicht-Zoologe zu sein, für den alles wie aus heiterem Himmel zu kommen hatte“. Mark Carwardine wiederum ist ein erfahrener und mit allen Wassern gewaschener Zoologe, der beispielsweise einen finnenlosen Schweinswal sofort erkannte. Davon war Adams so beeindruckt, dass er seinen Autorenkollegen fragte, wie er das nur mache – und bekam prompt die fachmännische Antwort „Na, er hatte keine Finne!“.

Mehr Nase als Gehirn

So humorvoll wie von seinen Romanen gewohnt präsentiert Adams auch seine Reiseerlebnisse, die ihn nach Madagaskar, Indonesien, Zaire (das heutige Kongo), Neuseeland, China und Mauritius führen. Nebenbei lernt man, dass die Nasengänge des Nashorns mehr Platz einnehmen als sein Gehirn, der Kiwi ein angriffslustiger Vogel ist („Ein Kiwi [...] prügelt eine Katze in der Regel grün und blau“) und dass die Ziffern auf den Telefonwählscheiben in Neuseeland entgegen dem Uhrzeigersinn nummeriert sind. Wählscheiben? Naja, die im Buch beschriebenen Weltreisen wurden zwischen 1985 und 1989 gemacht. Inzwischen hat wohl selbst die neuseeländische Telekom längst Ziffernblöcke eingeführt. Ob die ebenfalls „andersherum“ sortiert sind, mit einer mittigen Null ganz oben? *Laborjournal*-Leser im südlichen Pazifik, bitte melden!

Im Mittelpunkt der jeweiligen Kapitel stehen aber selbstverständlich die vom Aussterben bedrohten Tiere. Darüber hinaus nimmt

sich Adams stets Erzählzeit für die Menschen, die ihm auf seinen Reisen begegneten. Der in weiten Kreisen als „Kultautor“ geltende Adams war ein genauer Beobachter und hervorragender Erzähler, und so ist das Buch nicht nur zoologische Feldstudie und Reisetagebuch, sondern auch eine an Ideen reichhaltige philosophische Entdeckungsreise. Dabei hat die Thematik nichts von ihrer Aktualität verloren, wie Elizabeth Kolbert erst kürzlich mit ihrem Pulitzer-gepreisten Buch *Das 6. Sterben* bewiesen hat (siehe dazu auch *Laborjournal* 9/2017, Seite 70).

... und wie geht's ihnen heute?

Es sind rund dreißig Jahre vergangen, seitdem Adams und Carwardine ihre im Buch beschriebenen Reisen unternahmen, und es stellt sich natürlich die Frage, wie es im Jahr 2017 um die damals charakterisierten Tiere bestellt ist.

Für den Aye-Aye (*Daubentonia madagascariensis*), eine Lemurenart auf Madagaskar, wird heute angenommen, dass dessen Verbreitungsgebiet größer und die Bedrohung geringer geworden sei. Der Komodowaran (*Varanus komodoensis*) in Indonesien, die mit bis zu drei Metern Länge größte lebende Echse, ist mit einem Bestand zwischen 3.000 und 4.000 Tieren weiterhin gefährdet. Vom südlichen Breitmaulnashorn (*Ceratotherium simum*) gibt es im Kongo mittlerweile wieder mehr Tiere als damals; hingegen scheint das nördliche Breitmaulnashorn in freier Wildbahn tatsächlich ausgestorben zu sein. Lediglich in europäischen Zuchtprogrammen leben noch einige Exemplare.

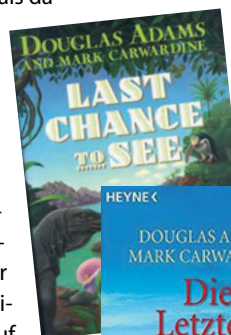
Ebenfalls im Kongo leben weiterhin die bedrohten Berggorillas (*Gorilla beringei beringei*) mit einer Populationsgröße von etwa 880 Tieren bei der letzten Zählung 2012; auch der Roudrigues-Flughund (*Pteropus rodricensis*) auf Madagaskar gilt weiterhin als „stark bedroht“. Vermehrt hat sich erfreulicherweise der Kakapo (*Strigops habroptila*) auf Neuseeland, der „größte, fetteste und flugunfähigste Papagei der Welt“ – von 47 auf 154 Exemplare

re. Der Jangtse-Delphin in China ist hingegen vermutlich ausgestorben. Dessen lateinischen Artnamen brauchen Sie nicht mehr zu lernen.

Während der Rezensent die Informationen über den Zustand der verschiedenen Tierpopulationen aus der Online-Enzyklopädie Wikipedia bezogen hat, wollten Adams und Carwardine dieser Frage bereits vor rund 16 Jahren nachgehen und dafür wieder zu den damaligen Reisezielen aufbrechen. Leider ereilte Adams zu der Zeit das Schicksal des Jangtse-Delphins: Er ist 2001 ausgestorben. Seinen Fans in aller Welt ist das einerlei – die einen glauben fest an Adams' triumphale Rückkehr und Teil sechs der „Anhalter“-Trilogie, die anderen tragen ihm zum Gedenken an jedem 25. Mai feierlich ein Handtuch mit sich herum oder wickeln es sich als Turban um den Kopf.

Einstweilen müssen wir uns aber mit den leider viel zu wenigen Romanen von Adams begnügen (jüngst um die drei *Doctor-Who*-Drehbücher in Romanform erweitert), sowie dem Wörterbuch *Der tiefere Sinn des Lebens* und eben mit *Die Letzten ihrer Art* – ein noch immer eher unbeachteter Klassiker, der einerseits unglaublich humorvoll ist, andererseits aber auch sehr nachdenklich stimmt. Ein Buch zum Immer-wieder-lesen – wie alle Werke von Douglas Adams.

Daniel Weber



Douglas Adams & Mark Carwardine

Die Letzten ihrer Art: Eine Reise zu den aussterbenden Tieren unserer Erde

(im Original erschienen 1990 als *Last Chance to See* bei Pan Books)

Heyne, 1992. 272 Seiten, 11 Euro (Taschenbuch), 25 Euro (Hörbuch).



Kongresse, Tagungen, Symposia

2018

26.1.–27.1. Hamburg
34th Annual Meeting of the German Association for the Study of the Liver (GASL), Info: www.gasl.de/?q=content/jahrestagung-2018

30.1.–31.1. Frankfurt/M.
Dechema Conference on Advances in Chemical Biology, Info: <http://dechema.de/en/ChemBio2018.html>

5.2.–7.2. Bonn
PRINTEGER European Conference on Research Integrity: Why Research Integrity Matters to You, Info: <https://printeger.eu/about-the-conference>

5.2.–7.2. Potsdam
„PLANT 2030“ Status Seminar 2018, Info: www.pflanzenforschung.de/de/plant-2030/termine

11.2.–14.2. Wien (AT)
19. Jahrestagung der Gesellschaft für Biologische Systematik (GfBS), Info: <http://gfbs.univie.ac.at>

12.2.–13.2. Lausanne (CH)
Metabolism and Signaling in the Life Sciences – LS2 Annual Meeting 2018, Info: <https://annual-meeting.ls2.ch>

14.2.–15.2. Düsseldorf
The European Biopolymer Summit 2018, Info: www.wplgroup.com/aci/event/biopolymer-conference-europe

14.2.–16.2. Hannover
Lost in the Maze? Navigating Evidence and Ethics in Translational Neuroscience – Herrenhausen Conference, Info: www.volkswagenstiftung.de/veranstaltungskalender.html

16.2.–17.2. Hamburg
Norddeutsche Hormon- und Stoffwechselfrage, Info: www.endokrinologie.net/veranstaltungen.php

19.2.–21.2. Bochum
70. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM), Info: www.dghm-kongress.de

21.2.–24.2. Berlin
33. Deutscher Krebskongress, Info: www.dkk2018.de/home.html

21.2.–24.2. Frankfurt/M.
Leopoldina Symposium on Earth Surface Shaping by Biotic Processes, Info: www.leopoldina.org/de/veranstaltungen/veranstaltung/event/2506

22.2.–23.2. Wien (AT)
International Symposium on Measuring and Modelling Cell Migration, Info: www.mm.rwth-aachen.de

26.2.–27.2. Berlin
Young Scientists' Forum, Info: <http://zellbiologie.de/dgz-young-scientists-2018>

26.2.–1.3. Göttingen
3rd German Pharm-Tox Summit: A Joint Meeting – 84th Annual Meeting of the German Society for Experimental and Clinical Pharmacology and Toxicology (DGPT) and 20th Annual Meeting of the Association of Clinical Pharmacology (VKIpha), Info: www.gpts-kongress.de

27.2.–2.3. Bielefeld
Beyond the Diffraction Limit – 2nd International Conference On Nanoscopy, Info: www.icon-europe.org

28.2.–2.3. Wernigerode
German Plant Breeding Conference: Leveraging the Value of Genomic Information, Info: www.pflanzenforschung.de/de/plant-2030/termine

5.3.–6.3. Frankfurt/M.
Dechema-Frühjahrstagung der Biotechnologen, Info: http://dechema.de/FJTBio_2018.html

8.3. Darmstadt
New Innovative Trends in Early Drug Discovery and Sample Management – ELRIG-Forum 2018 (Europäische Laborroboter-Interessens-Gemeinschaft), Info: www.elrig.de

8.3.–9.3. Halle (Saale)
6th Halle Conference on Recombinant Proteins, Info: www.biochemtech.uni-halle.de/halle_conference

11.3.–14.3. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Tissue Self-Organisation – Challenging the Systems, Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-01

13.3.–14.3. Berlin
Open Science Conference 2018, Info: www.open-science-conference.eu

14.3.–16.3. Bonn
61. Deutscher Kongress für Endokrinologie, Info: www.dge2018.de

14.3.–16.3. Marburg
International Conference on Spatio-temporal Organization of Bacterial Cells, Info: www.trr174.eventbrite.com

14.3.–17.3. Münster
29. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik gemeinsam mit der Österreichischen Gesellschaft für Humangenetik und der Schweizerischen Gesellschaft für Medizinische Genetik, Info: www.gfhev.de/de/kongress/index.htm

14.3.–17.3. Würzburg
28th Annual Meeting of the Society for Virology, Info: www.virology-meeting.de

19.3.–22.3. Jena
7th International Conference on Microbial Communication (MiCom 2018), Info: www.micom.uni-jena.de

21.3.–24.3. Berlin
8th Annual Meeting of the German Society for Parasitology, Info: www.parasitology-meeting.de

22.3.–24.3. Mosbach
69th Mosbacher Kolloquium: Synthetic Biology – From Understanding to Application, Info: www.mosbacher-kolloquium.org

10.4.–13.4. München
Analytica 2018 – 26. Internationale Fachmesse für Labortechnik, Analytik, Biotechnologie und Analytica Conference, Info: www.analytica.de

11.4.–15.4. Sölden (AT)
20th International Neuroscience Winter Conference, Info: www.winterneuroscience.org/2018

15.4.–18.4. Wolfsburg
Jahrestagung 2018 der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM), Info: www.vaam-kongress.de

15.4.–19.4. Hannover
Pushing the Limits to Healthspan and Longevity, Info: www.keystonesymposia.org/18D3

16.4.–18.4. Wien (AT)
5th International Symposium on Microbial Sulfur Metabolism (ISMSM-5), Info: <http://sulfurmicrobes2018.univie.ac.at>

19.4.–20.4. Heidelberg
EMBL Conference: European Conference of Life Science Funders and Foundations, Info: www.embl.de/training/events/2018/LSF18-01

25.4.–27.4. Heidelberg
EMBL Conference: The Epitranscriptome, Info: www.embl.de/training/events/2018/ETC18-01

2.5.–4.5. Dresden
Adult Neurogenesis Meeting 2018, Info: www.abcam.com/events/adult-neurogenesis-2018

5.5.–8.5. Hamburg
Translating Translation: From Basic Mechanisms to Molecular Medicine – 38th Blankenese Conference, Info: www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese-conferences

7.5.–10.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: DNA Replication – From Basic Biology to Disease, Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-02

10.5.–11.5. Frankfurt/M.
12th International Conference on Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Info: <http://tissuescience.euroscicon.com>

10.5.–12.5. Frankfurt/M.
22nd International Conference on Immunology and Evolution of Infectious Diseases, Info: <http://immunology-infectious-diseases.euroscicon.com>

10.5.–12.5. Frankfurt/M.
27th International Conference on Oncology Research & Cancer Stem Cells, Info: <https://oncologyresearch.conferenceseries.com>

10.5.–12.5. Frankfurt/M.
23rd World Congress on Clinical and Vaccine Immunology: Systems Immunology for Improved Vaccines, *Info: <http://immunology.euroscicon.com>*

14.5.–17.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Cellular Mechanisms Driven by Liquid Phase Separation, *Info: www.embl.de/training/events/2018/CHB18-01*

15.5.–17.5. Mainz
16th Anniversary Symposium of the Association for Cancer Immunotherapy (CIMT 2018), *Info: www.cimt.eu/meetings*

16.5.–19.5. Göttingen
11th Molecular Biology of Hearing and Deafness Conference, *Info: www.auditory-neuroscience.uni-goettingen.de/news.html*

21.5.–23.5. Wien (AT)
16th International Pharmaceutical Microbiology and Biotechnology Conference, *Info: <https://pharmaceuticalmicrobiology.conferenceseries.com/>*

23.5.–30.5. Heidelberg
EMBL Conference: BioMalPar XIV – Biology and Pathology of the Malaria Parasite, *Info: www.embl.de/training/events/2018/BMP18-01*

24.5.–26.5. Berlin
102. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Pathologie, *Info: www.pathologie-kongress.com*

26.5.–1.6. Les Diablerets
Gordon Research Seminar and Conference on NOX Family NADPH Oxidases, *Info: www.grc.org/programs.aspx?id=14988*

27.5.–30.5. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Microtubules – From Atoms to Complex Systems, *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-04*

2.6.–8.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Environmental Endocrine Disruptors, *Info: www.grc.org/programs.aspx?id=12744*

3.6.–5.6. Heidelberg
EMBO | EMBL Symposium: Biological Oscillators – Design, Mechanism, Function, *Info: www.embo-embl-symposia.org/symposia/2018/EES18-05*

3.6.–6.6. Gatersleben
6th International Meeting on Plant Genome Stability and Change, *Info: www.ipk-gatersleben.de/meetings/plant-genome-stability-and-change*

4.6.–8.6. Hannover
One Million Genomes: From Discovery to Health, *Info: www.keystonesymposia.org/18G1*

5.6.–7.6. Freiburg
Dechema Conference on 3D Cell Culture 2018, *Info: http://dechema.de/en/3DCC_2018-p-20061890.html*

7.6.–9.6. Heidelberg
EMBL Conference on Hematopoietic Stem Cells: From the Embryo to the Aging Organism, *Info: www.embl.de/training/events/2018/EHT18-01*

8.6.–9.6. Düsseldorf
2nd International Symposium for Molecular Medicine (ISMM 2018), *Info: <http://momi.de/en/symposium-2018>*

10.6.–14.6. Aachen
15th International Symposium on Dendritic Cells, *Info: www.dc-2018.com*

10.6.–15.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Conference on Connecting Volatiles and the Climate System from Leaf to Planet, *Info: www.grc.org/biogenic-hydrocarbons-and-the-atmosphere-conference/2018*

11.6.–14.6. Berlin
19th International Conference on Bacilli & Gram-Positive Bacteria, *Info: www.bacillus-2017.de*

11.6.–15.6. Frankfurt/M.
Achema 2018 – Weltforum und Internationale Leitmesse der Prozessindustrie, *Info: www.achema.de*

16.6.–22.6. Les Diablerets (CH)
Gordon Research Seminar and Conference on Transglutaminases in Human Disease Processes, *Info: www.grc.org/programs.aspx?id=14565*

38th Blankenese Conference

Translating Translation From Basic Mechanisms to Molecular Medicine

May 5th to 8th, 2018 – Hamburg-Blankenese, Germany

Organizing Committee:

Kent Duncan, Gaia Novarino, Wolfgang Meyerhof, Dietmar Richter

Topics:

Local translation in synaptic function and disease; non-canonical translation; specialized ribosomes, RNA modifications, tRNA regulation; therapeutically targeting translation; neurodevelopmental disorders

Confirmed Speakers

Susan **Ackerman**, La Jolla
 Nenad **Ban**, Zurich
 Maria **Barna**, Stanford
 Nancy **Bonini**, Philadelphia
 Don **Cleveland**, La Jolla
 Kent **Duncan**, Hamburg
 Matthias **Hentze**, Heidelberg
 Zoya **Ignatova**, Hamburg
 Nicholas **Ingolia**, Berkeley
 Jeff **Kieft**, Aurora
 Eric **Klann**, New York
 Adrian **Krainer**, Cold Spring Harbor
 Anders **Lund**, Copenhagen
 Giovanna **Mallucci**, Cambridge

Gaia **Novarino**, Vienna
 Emily **Osterweil**, Edinburgh
 Yitzhak **Pilpel**, Rehovot
 Nikolaus **Rajewsky**, Berlin
 Laura **Ranum**, Gainesville
 Davide **Ruggero**, San Francisco
 Peter **Scheiffele**, Basel
 Robert **Schneider**, New York
 Christopher **Shaw**, London
 Nahum **Sonenberg**, Montreal
 Henri **Tiedge**, New York
 Daniel **Wilson**, Hamburg
 Xiang-Lei **Yang**, La Jolla
 Ada **Yonath**, Rehovot

Call for Abstracts

You are invited to submit one page abstracts for poster presentations. A number of abstracts will be selected for oral presentations. Deadline for submissions: February 23rd, 2018. For registration, stipends etc see <http://www.zmnh.uni-hamburg.de/blankenese-conferences>

The conference is funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft - Projektnummer 400443619.

Workshops

2018

25.1.–26.1. Hamburg
Liver-Gut-Microbiome Interactions – Workshop of the German Association for the Study of the Liver (GASL), *Info: www.falk-foundation-symposia.org*

25.1.–28.1. Saas Fee (CH)
16th Immunology Winter School on Basic Immunology Research in Allergy and Clinical Immunology, *Info: <http://scientific.eaaci.org/ws2018>*

5.3.–7.3. Wernigerode
International Workshop on Membrane Models for Biophysics, *Info: <http://dgfb-membranes.uni-halle.de>*

15.3.–17.3. Potsdam
7th Translational Immunology School (TIS), *Info: <http://web.dgfi.org/translational-school/2018/index.html>*

18.3.–21.3. Heidelberg
EMBO Workshop: Microglia 2018, *Info: www.embl.de/training/events/2018*

18.3.–23.3. Ettal
14th Spring School on Immunology, *Info: <http://web.dgfi.org/spring-school>*

8.4.–11.4. Les Diablerets (CH)
EMBO Workshop: Perspectives on Skin Cancer Prevention, *Info: <http://meetings.embo.org/event/18-skin-cancer>*

15.4.–17.4. Heidelberg
EMBO Workshop: Integrating Systems Biology – From Networks to Mechanisms to Models, *Info: www.embl.de/training/events/2018/ISB18-01*

22.4.–26.4. Ascona (CH)
9th International Ascona Workshop on Cardiomyocyte Biology, *Info: www.cardioascona.ch*

10.6.–14.6. Ascona (CH)
Workshop on Bacterial Persistence and Antimicrobial Therapy, *Info: www.biozentrum.unibas.ch/bpat2018*

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

1.2.–2.2. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Immunpräzipitation,
 Info: www.lab-academy.de

6.2.–7.2. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Assaydevelopment für ELISA,
 Info: www.lab-academy.de

13.3.–14.3. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs SDS-PAGE, Info:
www.promocell-academy.com

13.3.–14.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: ELISA,
 Info: www.lab-academy.de

15.3.–16.3. Heidelberg
Promocell Academy: Labor-Kompaktkurs Western Blot,
 Info: www.promocell-academy.com

15.3.–16.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Western Blot, Info: www.lab-academy.de

19.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Antikörper, Info: www.lab-academy.de

20.3.–21.3. München
Lab-Academy-Intensivkurs: Spezielle und angewandte Immunologie, Info: www.lab-academy.de

Führungstraining 2018/2019 „Young Leaders in Science“

Im April 2018 startet wieder das Führungstraining „Young Leaders in Science“, das die Schering-Stiftung in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Wissenschaftsmanagement e.V. entwickelt hat. Bewerben können sich junge LebenswissenschaftlerInnen, die eine Arbeitsgruppe leiten oder vor der Übernahme von Personalverantwortung und Leitungsaufgaben stehen. In fünf Modulen werden die Teilnehmer in die Grundlagen von Teamführung, Mitarbeiterauswahl, Medientraining, Wissenschafskommunikation und Projektmanagement eingeführt. Bewerbungsschluss ist am 31.1.2018. Mehr Info unter: www.scheringstiftung.de

BIOCHEMIE UND IMMUNOLOGIE

22.3.–23.3. München
Lab-Academy-Grundkurs: Proteinbiochemie und Proteinanalytik,
 Info: www.lab-academy.de

12.4.–13.4. Heidelberg
Promocell Academy: Proteinreinigungs- und Analysemethoden,
 Info: www.promocell-academy.com

12.4.–13.4. München
Lab-Academy-Grundkurs: Allgemeine Immunologie,
 Info: www.lab-academy.de

BIOTECHNOLOGIE

13.2.–14.2. Heidelberg
Promocell Academy: Industrielle Zellkulturtechnik, Info:
www.promocell-academy.com

15.2.–16.2. Heidelberg
Promocell Academy: Prozesstechnik für Zellkultur-Bioreaktoren,
 Info: www.promocell-academy.com

26.3.–21.12. Berlin
CQ-Weiterbildung: Labormethoden der Biotechnologie, Info: www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

22.1. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs für die Qualitätskontrolle,
 Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

22.1.–24.1. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Intensivkurs HPLC – Basiswissen für die Qualitätskontrolle, Troubleshooting und Methodenoptimierung, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

23.1.–24.1. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Troubleshooting und Methodenentwicklung, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

5.2. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen Massenspektrometrie, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

5.2.–7.2. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Intensivkurs Massenspektrometrie – MS-Grundlagen, LC-MS-Kopplungstechniken und Interpretation von Massenspektren, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

6.2. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: LC-MS-Kopplungstechniken, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

6.2.–7.2. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Aufbaukurs Massenspektrometrie – LC-MS-Kopplungstechniken und Interpretation von Massenspektren, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

7.2. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Interpretation v. Massenspektren, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

10.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Basiskurs für die Qualitätskontrolle, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

10.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen Massenspektrometrie, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

10.4.–11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Grundlagen der Massenspektrometrie & moderne Anwendungen, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: Massenspektrometrie für Anwender – Moderne MS-Techniken, Info: www.dr-bichlmeier.de/seminare-2018-analytik

11.4. München
Dr.-Bichlmeier-Seminar: HPLC-Troubleshooting und Methodenentwicklung, Info: www.dr-bichlmeier.de

IN SILICO

11.3.–16.3. Heidelberg
EMBL Course: Analysis and Integration of Transcriptome and Proteome Data, Info: www.embl.de/training/events/2018/PRO18-01

MIKROBIOLOGIE

5.2.–7.2. Heidelberg
Promocell Academy: Basiskurs Mikrobiologie und Einführung in die Qualitätskontrolle,
 Info: www.promocell-academy.com

19.2.–20.2. Freising
Bio-M-Praxiskurs: Grundlagen der Fermentation – Qualität in der biotechnologischen Produktion, Info:
www.bio-m.org/fermentation2018

27.2.–28.2. München
Lab-Academy-Grundkurs: Mikrobiologie, Info: www.lab-academy.de

7.3.–8.3. München
Lab-Academy-Fortbildung: Mikrobielle Qualitätskontrolle,
 Info: www.lab-academy.de

20.3.–23.3. München
Lab-Academy-Fortbildung: Mikrobiologie, Info: www.lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

12.1. Berlin
Akademie Gläsernes Labor: CRISPR-CAS: Grundlagen und praktische Anwendung, Info:
www.glaesernes-labor-akademie.de

18.1.–19.1. München
Lab-Academy-Kurs: Molekularbiologie Update, Info: www.lab-academy.de

22.1.–3.2. München
Lab-Academy-Fortbildung: Fachkraft Molekularbiologie,
 Info: www.lab-academy.de

30.1.–2.2. Heidelberg
Promocell Academy: Molecular Biology Basic Course (Englisch),
 Info: www.promocell-academy.com

MOLEKULARBIOLOGIE

6.2.–7.2. München

Lab-Academy-Grundkurs: Realtime-PCR, *Info: www.lab-academy.de*

8.2.–9.2. Heidelberg

Promocell Academy: PCR Basic Course (Englisch), *Info: www.promocell-academy.com*

19.2.–20.2. Heidelberg

Promocell Academy: Cloning Strategies (Englisch), *Info: www.promocell-academy.com*

20.2.–23.2. Heidelberg

Promocell Academy: Basiskurs Molekularbiologie, *Info: www.promocell-academy.com*

21.2.–23.2. Heidelberg

Promocell Academy: RNA Interferenz, *Info: www.promocell-academy.com*

22.2.–23.2. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Genome Editing, *Info: www.lab-academy.de*

26.2.–27.2. Heidelberg

Promocell Academy: PCR- und Primer-Design, *Info: www.promocell-academy.com*

26.2.–28.2. München

Lab-Academy-Grundkurs: Molekularbiologie, *Info: www.lab-academy.de*

26.2.–17.8. Berlin

CQ-Weiterbildung: Labormethoden der Molekularbiologie und Zellkultur, *Info: www.cq-bildung.de/bildung/biotech-life-sciences*

27.2.–1.3. Erlangen

Dechema-Kurs: Protein-Ligand Docking/Virtual Screening f. Einsteiger, *Info: <http://dechema-dfi.de/docking.html>*

1.3.–2.3. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Next-Generation-Sequencing, *Info: www.lab-academy.de*

5.3.–6.3. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Validierung bioanalytischer Methoden, *Info: www.lab-academy.de*

6.3.–7.3. Heidelberg

Promocell Academy: PCR-Basiskurs, *Info: www.promocell-academy.com*

MOLEKULARBIOLOGIE

8.3.–9.3. Heidelberg

Promocell Academy: PCR in der Gen-Diagnostik, *Info: www.promocell-academy.com*

13.3.–14.3. München

Lab-Academy-Grundkurs: PCR-Basiswissen für die Praxis, *Info: www.lab-academy.de*

20.3.–23.3. Heidelberg

EMBL Course: RNA Sequencing Library Preparation – How Low Can You Go?, *Info: www.embl.de/training/events/2018/NEB18-01*

22.3.–23.3. Heidelberg

Promocell Academy: Laborkurs Multiplex PCR, *Info: www.promocell-academy.com*

10.4.–11.4. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Klonierungstechniken, *Info: www.lab-academy.de*

10.4.–11.4. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Sequenzauflklärung und Sequenzanalyse, *Info: www.lab-academy.de*

12.4. München

Klinkner-Seminar: Automation in der Genomanalyse (Messspecial analytica), *Info: www.klinkner.de*

16.4.–17.4. Heidelberg

Promocell Academy: Laborkurs DNA-Sequenzierung, *Info: www.promocell-academy.com*

16.4.–20.4. München

Lab-Academy-Fortbildung: Molekularbiologie, *Info: www.lab-academy.de*

18.4.–20.4. Heidelberg

EMBL Course: Next Generation Sequencing – Whole Genome Sequencing Library Preparation, *Info: www.embl.de/training/events/2018/ILL18-01*

19.4.–20.4. München

Lab-Academy-Intensivkurs: PCR, *Info: www.lab-academy.de*

24.4.–27.4. Heidelberg

EMBL Course: Next Generation Sequencing – RNA Sequencing Library Preparation, *Info: www.embl.de/training/events/2018/ILL18-02*

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

10.1.–12.1. Bergisch-Gladbach

MACS Academy: CliniMACS Prodigy TCT User Training, *Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx*

17.1.–19.1. Heidelberg

EMBL Course: Brillouin Microscopy – Emerging Tool for Probing Mechanical Properties of Living Cells, *Info: www.embl.de/training/events/2018/BRI18-01*

30.1.–2.2. Heidelberg

Promocell Academy: Cell Culture Basic Course (Englisch), *Info: www.promocell-academy.com*

31.1.–1.2. Bergisch-Gladbach

MACS Academy: T Cell Flow Cytometry – Analyzing Antigen-Specific T Cells Extra- and Intracellularly, *Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx*

5.2.–7.2. Bergisch-Gladbach

MACS Academy: CliniMACS Prodigy TCT User Training, *Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx*

5.2.–7.2. Heidelberg

Promocell Academy: Quality Management in Cell Culture Labs (Englisch), *Info: www.promocell-academy.com*

6.2.–7.2. Martinsried

Ibidi Lab Course: Cell Cultivation under Perfusion and Live Cell Imaging, *Info: <https://ibidi.com/content/39-practical-courses>*

14.2.–16.2. Heidelberg

Promocell Academy: Cell Culture Troubleshooting (Englisch), *Info: www.promocell-academy.com*

15.2.–16.2. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Primärzellkultur, *Info: www.lab-academy.de*

19.2.–21.2. München

Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur, *Info: www.lab-academy.de*

21.2.–22.2. Martinsried

Ibidi Laborkurs: Chemotaxis und Videomikroskopie, *Info: <https://ibidi.com/content/39-practical-courses>*

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

26.2. Heidelberg

Promocell Academy: Mycoplasmen-Nachweis, Prävention und Eliminierung, *Info: www.promocell-academy.com*

27.2.–28.2. Heidelberg

Lab-Academy-Grundkurs: Zellkultur für Fachfremde, *Info: www.promocell-academy.com*

27.2.–2.3. Bergisch-Gladbach

MACS Academy: MACSQuant Instrument Training, *Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/macs-academy.aspx*

1.3.–2.3. Heidelberg

Promocell Academy: Durchflusszytometrie, *Info: www.promocell-academy.com*

1.3.–2.3. Heidelberg

Promocell Academy: Induzierte pluripotente Stammzellen – Maßgeschneiderte Zellmodelle, *Info: www.promocell-academy.com*

1.3.–2.3. München

Lab-Academy-Grundkurs: Immunfluoreszenz, *Info: www.lab-academy.de*

4.3.–9.3. Heidelberg

EMBO Practical Course: Techniques for Mammary Gland Research, *Info: www.embl.de/training/events/2018/MAM18-01*

5.3.–6.3. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Optimierung der Zellkultur nach GCCP, *Info: www.lab-academy.de*

6.3.–8.3. Berlin

Picoquant Training: 10th European Short Course on "Time-resolved Microscopy and Correlation Spectroscopy", *Info: www.picoquant.com/events/details/microscopy-course*

7.3.–9.3. Heidelberg

Promocell Academy: Zellkultur Bioassays, *Info: www.promocell-academy.com*

7.3.–9.3. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Assays in der Zellkultur, *Info: www.lab-academy.de*

ZELLBIOLOGIE UND MIKROSKOPIE

9.3. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Optimierung der Fluoreszenzmikroskopie,
Info: www.lab-academy.de

12.3.–15.3. Heidelberg

Promocell Academy: Basiskurs Zellkultur,
Info: www.promocell-academy.com

15.3.–16.3. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Pflanzenzellkultur,
Info: www.lab-academy.de

20.3.–21.3. Martinsried

Ibidi Laborkurs: Zellkultur unter Flussbedingungen mit Lebendzellmikroskopie, Info: <https://ibidi.com/content/39-practical-courses>

21.3.–23.3. Heidelberg

Promocell Academy: Zellkultur Troubleshooting, Info: www.promocell-academy.com

26.3.–27.3. München

Lab-Academy-Intensivkurs: Viraler Gentransfer,
Info: www.lab-academy.de

26.3.–29.3. Bergisch-Gladbach

MACS Academy: MACSQuant Analyzer Instrument Training, Info: www.miltenyibiotec.com/en/support/mac-academy.aspx

27.3.–29.3. Heidelberg

Promocell Academy: Angiogenese-Modelle, Info: www.promocell-academy.com

8.4.–14.4. Heidelberg

EMBO Practical Course: Extracellular Vesicles – From Biology to Biomedical Applications,
Info: www.embl.de/training/events/2018/EX018-01

10.4.–11.4. Heidelberg

Eppendorf/EMBL-Seminar: Transgenic Animals – Micromanipulation Techniques, Info: www.eppendorf.com/DE-de/service-support/eppendorf-training-center

10.4.–13.4. Heidelberg

Promocell Academy: Laborkurs Allgemeine Zellkultur,
Info: www.promocell-academy.com

RANDGEBIETE

29.1.–30.1. Würzburg

AGGE-Kurs Stuhlparasiten: Mikroskopie und Diagnostik von Gewebe- und Darmparasiten,
Info: www.agge-akademie.de

29.1.–16.2. Hamburg

Medizin in den Tropen, Kurs des Bernhard-Nocht-Instituts für Tropenmedizin,
Info: www.bnitm.de/lehre/kurse

31.1.–2.2. Würzburg

AGGE-Seminar: Malaria und andere Blutparasiten,
Info: www.agge-akademie.de

10.3. Tübingen

AGGE-Kurs: Malaria-Diagnostik,
Info: www.agge-akademie.de

23.3.–24.3. München

Intensivkurs Neuroanatomie / Munich Brain Course, Info: www.intensivkurs-neuroanatomie.de

16.4.–17.4. Würzburg

AGGE-Kurs Stuhlparasiten: Mikroskopie und Diagnostik von Gewebe- und Darmparasiten,
Info: www.agge-akademie.de

18.4.–20.4. Würzburg

AGGE-Seminar: Malaria und andere Blutparasiten, Info: www.agge-akademie.de

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

8.1.–10.1. Leimen

EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

15.1.–17.1. Leimen

EMBO Laboratory Leadership Course: Negotiation, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

15.1.–18.1. Leimen

EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

29.1. Bonn

DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur, Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

2.2. Bonn

DHV-Seminar: Bewerbung auf eine Professur an medizinischen Fakultäten, Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

5.2.–7.2. Leimen

EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

6.2. Mannheim

DHV-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten,
Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

12.2.–15.2. Leimen

EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

15.2. Mannheim

DHV-Seminar: Karriere und Berufung – Wie werde ich Professor/Professorin?, Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

26.2. Berlin

Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren,
Info: www.klinkner.de

26.2.–28.2. Leimen

EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

SONSTIGE VERANSTALTUNGEN

27.2.–28.2. Berlin

DHV-Seminar: Humor in der Lehre,
Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

5.3.–7.3. Leimen

EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

12.3.–15.3. Leimen

EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Group Leaders, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#group-leaders>

15.3. Mannheim

DHV-Seminar: Drittmittelwerbung und -verwaltung,
Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

15.3.–16.3. Bonn

DHV-Seminar: Bewerbung und Berufung für Natur- und Ingenieurwissenschaftler, Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

22.3.–23.3. Bonn

DHV-Seminar: Rhetorik in der Lehre,
Info: www.hochschulverband.de/cms1/termine.html

9.4.–11.4. Leimen

EMBO Laboratory Management Course: Laboratory Leadership for Postdocs, Info: <http://lab-management.embo.org/dates#postdocs>

10.4. München

Klinkner-Seminar: Exakt pipettieren und Pipetten richtig kalibrieren (Messspecial analytica),
Info: www.klinkner.de

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungsveranstaltungen etc. finden Sie auf unserer Homepage unter dem Stichwort „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen, Schulungs- bzw. Kurslisten oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Kurse veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Merzhauser Straße 177, 79100 Freiburg
E-Mail: verlag@laborjournal.de

Vorträge, Seminare, Kolloquien

AACHEN

Dienstag, 23. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Physiologie, Bibliothek, 6. OG, neben D4, Raum 28, R. J. Kittel, Würzburg: **The synaptic active zone and mechanosensation – Is there a link?**

Dienstag, 30. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Physiologie, Bibliothek, 6. OG, neben D4, Raum 28, R. G. Castro, Jülich: **Chloride/proton exchangers function in vesicle trafficking and exocytosis**

BASEL

Freitag, 15. Dezember 2017

12:15 Uhr, Seminar, Biozentrum, Klingelbergstr. 70, SR 103, C. Kohler: **An indirect gene therapy approach for autosomal dominant optic atrophy**

15:15 Uhr, Seminar, Biozentrum, Klingelbergstr. 50-70, PZ Hörsaal 1, U. Jenal: **From cell polarity to bacterial virulence control**

BERLIN

Dienstag, 19. Dezember 2017

9:15 Uhr, Seminar, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charitéplatz 1, EG, SR 1+2, C. L. Tran, Berlin: **The role of circular RNA in T helper lymphocytes**

Dienstag, 9. Januar 2018

9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charitéplatz 1, EG, SR 1+2, K. Pollok, Berlin: **The chronically inflamed central nervous system provides niches for long-lived plasma cells**

Mittwoch, 10. Januar 2018

9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Dendrit 2+3, Robert-Rössle-Str. 10, A. Eulalio, Würzburg: **Unravelling the role of microRNAs in bacterial infection by systems biology approaches**

17:00 Uhr, Kolloquium, CBF, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Hindenburgdamm 30, Eingang West, I. Kolassa, Ulm: **Biomolekulare Spuren von traumatischem Stress – Kann Psychotherapie sie modifizieren?**

Freitag, 12. Januar 2018

11:00 Uhr, Seminar, MDC.C Dendrit 2+3, Robert-Rössle-Str. 10, S. Lorenz, Würzburg: **Conformational regulation of the ubiquitin ligase HUWE1**

12:30 Uhr, Kolloquium, Biochemie, Thielallee 63, Lise-Meitner-Hörsaal, S. Pöpsel, Berkeley: **Visualization of chromatin engagement by polycomb repressive complex 2**

Dienstag, 16. Januar 2018

9:15 Uhr, Seminar, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Charitéplatz 1, EG, SR 1+2, C. Giesecke, Berlin: **A novel method to determine background, signal-to-noise, and dynamic range of a flow cytometer**

Mittwoch, 17. Januar 2018

9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Dendrit 2+3, Robert-Rössle-Str. 10, M. Helm, Mainz: **A lipophilic RNA modification containing a thioacetal structure**

17:00 Uhr, Kolloquium, CBF, Klinik f. Psychiatrie & Psychotherapie, Hindenburgdamm 30, Eingang West, V. Spormaker, München: **Rapid eye movement sleep and the emotional brain: Relevance for posttraumatic stress disorder**

Freitag, 19. Januar 2018

12:30 Uhr, Kolloquium, Biochemie, Thielallee 63, Lise-Meitner-Hörsaal, C. Hackenberger, Berlin: **The power of chemoselectivity: Functional protein- and antibody-conjugates for proteomic and pharmacological research**

Dienstag, 23. Januar 2018

9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charitéplatz 1, EG, SR 1+2, P. Shen, Berlin: **Role of TLR signaling in the pathogenesis of Osteoarthritis**

Mittwoch, 24. Januar 2018

9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Dendrit 2+3, Robert-Rössle-Str. 10, S. Alberti, Dresden: **Organizing living matter: the emerging role of phase transitions in cell biology and disease**

Dienstag, 30. Januar 2018

9:15 Uhr, Seminar, DRFZ, Charitéplatz 1, EG, SR 1+2, E. Mohr, Berlin: **CXCR3 on B cells: a mere ornament or a functional asset?**

Mittwoch, 31. Januar 2018

9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Dendrit 2+3, Robert-Rössle-Str. 10, S. Leidel, Münster: **When cells become dyslexic – Connecting RNA and protein quality control**

17:00 Uhr, Kolloquium, CBF, Klinik für Psychiatrie & Psychotherapie, Hindenburgdamm 30, Eingang West, I. Slot, Potsdam: **Interkulturelle Kompetenz und Wissenschaft**

Mittwoch, 7. Februar 2018

9:30 Uhr, Seminar, MDC.C Dendrit 2+3, Robert-Rössle-Str. 10, R. Jansen, Tübingen: **Identifying RNA-specific binding proteins by RNA-BioID**

Freitag, 9. Februar 2018

12:30 Uhr, Kolloquium, Biochemie, Thielallee 63, Lise-Meitner-Hörsaal, S. Hedtrich, Berlin: **Intercellular crosstalk between adipocytes and connective tissue**

BERN

Mittwoch, 20. Dezember 2017

14:00 Uhr, Seminar, Inselspital, INO F-703, I. Arnold, Zürich: **Eosinophils suppress Th1 responses and restrict bacterially induced gastrointestinal inflammation**

Freitag, 19. Januar 2018

12:15 Uhr, Seminar, Institut für Pharmakologie, SR INO-F 703, D. Hoessli, Karatschi: **Modulation of resistance to tyrosine kinase inhibitors**

BONN

Freitag, 15. Dezember 2017

12:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Zelluläre und Molekulare Botanik (IZMB), Nußallee 4, Hörsaal, R. Hell, Heidelberg: **A new player in drought stress signaling: Stomata regulation by sulfates**

Montag, 18. Dezember 2017

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Zoologie, Poppelsdorfer Schloss, Hörsaal, D. Taylor, New Albany: **Phylogenetic analysis of water lilies in Deep Time: What do leaves tell us about evolution?**

17:15 Uhr, Kolloquium, Pharmazeutisches Institut, Gerhard-Domagk-Str. 3, Hörsaal 2, R. Schmid, Leicester: **Molecular modeling of purine P2X receptors – ATP-gated ion channels**

Donnerstag, 11. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Hochschule Bonn-Rhein-Sieg, Rheinbach, Von-Liebig-Str. 20, A. Korwitz-Reichelt/D. Tsortouktzidis Macheroudis, Bonn: **Characterization of D-glycerate kinase, an enzyme in fructose and serine metabolism/Acylpeptide hydrolase: Peptide metabolism and pharmacogenetics**

Montag, 15. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Zoologie, Poppelsdorfer Schloss, Hörsaal, G. Christa, Aveiro: **Evolution and photophysiology of functional kleptoplasty in sea slugs (Gastropoda, Mollusca)**

Montag, 22. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Zoologie, Poppelsdorfer Schloss, Hörsaal, W. Antonin, Aachen: **How cells reform their nucleus – studies in cells and test tubes**

Mittwoch, 24. Januar 2018

20:15 Uhr, Vortrag, Pharmazeutisches Institut, Gerhard-Domagk-Str. 3, Hörsaal 1, S. Siebenand, Eschborn: **Innovationen 2017**

Montag, 29. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Pharmazeutisches Institut, Gerhard-Domagk-Str. 3, Hörsaal 2, J. Marco-Contelles, Madrid: **Multi-target-directed-ligands for Alzheimer's disease**

BRAUNSCHWEIG

Donnerstag, 11. Januar 2018

15:00 Uhr, Kolloquium, Institut für Geoökologie, Langer Kamp 19c, Hörsaal LK 19c.2, **M. Beyer**, Braunschweig: **Isodrones – Resolving the mystery of deep roots**

17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Spielmannstr. 7, Hörsaal 046, **K. Warnhoff**, Boston: ***C. elegans* eats *E. coli*: Interkingdom transfer of molybdenum cofactor**

Donnerstag, 18. Januar 2018

15:00 Uhr, Kolloquium, Institut für Geoökologie, Langer Kamp 19c, Hörsaal LK 19c.2, **J. Hahn**, Koblenz-Landau: **Lebensraum Grundwasser und Biodiversität**

17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Spielmannstr. 7, Hörsaal 046, **A. van der Sar**, Amsterdam: **Mycobacterial meningitis, insights from the zebrafish**

Donnerstag, 25. Januar 2018

15:00 Uhr, Kolloquium, Institut für Geoökologie, Langer Kamp 19c, Hörsaal LK 19c.2, **A. G. Bravo**, Barcelona: **Building bridges between biogeochemistry and microbial ecology to understand the fate of mercury in aquatic ecosystems**

17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Spielmannstr. 7, Hörsaal 046, **F. Narberhaus**, Bochum: **Bacterial RNA thermometers and membrane lipid biosynthesis**

Donnerstag, 1. Februar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Biozentrum, Spielmannstr. 7, Hörsaal 046, **M. Sixt**, Klosterneuburg: **Molecular control of leukocyte migration**

ERLANGEN

Dienstag, 19. Dezember 2017

17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Institut, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, **G. Wirnsberger**, Wien: **Genetics and regulation of anti-fungal immune responses – Towards immunotherapy for an infectious disease?**

Dienstag, 9. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Institut, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, **S. Vermeire**, Leuven: **Novel therapeutic opportunities in IBD and where to place them**

Dienstag, 16. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Institut, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, **I. Dikic**, Frankfurt: **Catalysis and inhibition of phosphoribosyl-dependent ubiquitination**

Dienstag, 23. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Institut, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, **B. Ludewig**, St. Gallen: **Stromal cell – Innate lymphoid cell interaction**

Dienstag, 6. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Mikrobiologisches Institut, Wasserturmstr. 3/5, 1. OG, SR, **U. Ködel**, München: **Mechanisms of pathogen recognition & immune activation in pneumococcal meningitis**

FRANKFURT

Dienstag, 19. Dezember 2017

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Molekulare Biowissenschaften, Biozentrum, Campus Riedberg, Raum NU 260/3.13, **L. Dietzel**, Frankfurt/M.: **Abiotic stress signals in photosynthetic acclimation responses: from gene expression networks to molecular function**

Mittwoch, 20. Dezember 2017

15:30 Uhr, Seminar, Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, Hörsaal, **J. Moscat**, La Jolla: **Signaling integration by the autophagy adaptor p62 in the tumor microenvironment**

Donnerstag, 11. Januar 2018

15:30 Uhr, Seminar, Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, Hörsaal, **M. Gunzer**, Duisburg-Essen: **The impact of infection and inflammation analyzed on single cell, organ and organismal level**

Donnerstag, 1. Februar 2018

15:30 Uhr, Seminar, Georg-Speyer-Haus, Paul-Ehrlich-Str. 42-44, Hörsaal, **R. Schneider-Kramann**, Rotterdam: **Dissecting the cellular and molecular mechanisms in the pathogenesis of bone marrow fibrosis**

FREIBURG

Montag, 18. Dezember 2017

19:00 Uhr, Vortrag (Wege zur Erforschung des Gehirns), Universität, Biologie, Schänzlestraße 1, GHS, **B. Grothe**, München: **Das hörende Gehirn**

20:15 Uhr, Vortrag, Universität, KG I, Hörsaal 1010, **A. Reif**, Freiburg:

Zurück zum wilden Rhein? Auenrenaturierung am Oberrhein

Montag, 15. Januar 2018

19:00 Uhr, Vortrag (Wege z. Erforschung des Gehirns), Universität, Biologie, Schänzlestr. 1, GHS, **O. Müller**, Freiburg: **Philosophische Wege zum Gehirn**



Vielzellige Pilze müssen sich rund um die Uhr gegen Nahrungskonkurrenten, Parasiten und Fressfeinde zur Wehr setzen. Um dennoch überleben zu können, entwickelten sie ein ausgeklügeltes chemisches Abwehrsystem, das ihre Feinde in Schach hält. Zu diesen Verteidigungs-Effektoren zählen zum Beispiel Penicillin und Cyclosporin, die in der Humanmedizin als Wirkstoffe dienen. Welche weiteren Verteidigungs-Effektoren vielzellige Pilze einsetzen, und wie man diese nutzen könnte, erläutert Markus Künzler am 9. Januar in Göttingen.

20:15 Uhr, Vortrag, Universität, KG I, Hörsaal 1010, **K. Bartels**, Zürich: **Physis – natura – Natur: Die Prägung unseres Naturbegriffs in der Aristotelischen Zoologie**

Donnerstag, 18. Januar 2018

13:00 Uhr, Seminar, MPI-IE, Stübeweg 51, Hörsaal, **M. Bühler**, Basel: **Sequence-specific targeting of chromatin regulators**

Dienstag, 23. Januar 2018

18:15 Uhr, Kolloquium, Kollegengebäude II, Audimax, Hörsaal, **A. Lange**, Wien: **Die Evolution des Menschen – Unsere (nicht-) biologische Zukunft**

Mittwoch, 24. Januar 2018

13:00 Uhr, Vortrag, Universität, KG I, Hörsaal 1015, **G. Vollmer**, Braunschweig: **Wieso können wir die Welt erkennen? Grundzüge der Evolutionären Erkenntnistheorie**

Montag, 29. Januar 2018

19:00 Uhr, Vortrag (Wege zur Erforschung des Gehirns), Universität, Biologie, Schänzlestraße 1, GHS, **A. Lüthi**, Basel: **Keine Panik – Wie das Gehirn lernt, die Angst zu kontrollieren**

GÖTTINGEN

Dienstag, 9. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Mikrobiologie und Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06, **M. Künzler**, Zürich: **Circular proteins and peptides as fungal defence effectors against bacteria and nematodes**

Mittwoch, 10. Januar 2018

16:15 Uhr, Kolloquium, Abteilung für Allgemeine Pflanzenpathologie und Pflanzenschutz, L07/0.111, **A. Mehl**: **Molecular aspects of fungicide resistance**

16:15 Uhr, Kolloquium, Hygiene-Institut, Kreuzberggring 57, Forum, **D. Dekker**, Hamburg: **Epidemiological studies on selected infectious diseases in Ghana**

Dienstag, 16. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Mikrobiologie und Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06, **I. Hänelt**, Frankfurt: **Allosteric regulation of bacterial potassium ion transporters**

Mittwoch, 17. Januar 2018

13:30 Uhr, Seminar, MPI BPC, Faßberg, AI Geb., GSR, **M. Herbert**, Newcastle: **Regulation of mitochondrial disease and molecular links between female ageing and chromosome segregation**

Mittwoch, 24. Januar 2018

16:15 Uhr, Kolloquium, Hygiene-Institut, Kreuzberggring 57, Forum,
M. Meissner, München: The role of actin in apicomplexa: Back on track?

16:15 Uhr, Kolloquium, Abteilung für Allgemeine Pflanzenpathologie und Pflanzenschutz, L07/0.111,
R. Splivallo, Frankfurt: Microbial volatiles: An agricultural and foodborne perspective

Donnerstag, 25. Januar 2018

13:00 Uhr, Seminar, MPI BPC, Faßberg, Tower IV, 2. OG, SR, K. Duderstadt, München: **Imaging the coordination dynamics of single replisomes**

Dienstag, 30. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Mikrobiologie & Genetik, Grisebachstr. 8, EG, HS MN06, S. Vuilleumier, Straßburg: **Blindspots of microbial biodegradation of chlorinated solvents revisited: The dichlormethane case**

Mittwoch, 7. Februar 2018

13:30 Uhr, Seminar, MPI BPC, Faßberg, Al Geb., GSR, A. Baffet, Paris: **Cell biology of mammalian neurogenesis**

GREIFSWALD

Montag, 18. Dezember 2017

16:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Biochemie, Felix-Hausdorff-Str. 4, HS II, V. A. Hernández, Uppsala: **The role of coenzyme Q10 in the mechanical stability of lipid membranes**

Donnerstag, 11. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Universität, Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 15a, Hörsaal Ost, P. Schmid, Greifswald-Riems: **Innovation in der Tiergesundheits-industrie-Impfstoffforschung, von der Idee zum Produkt**

Donnerstag, 18. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Universität, Friedrich-Ludwig-Jahn-Str. 15a, Hörsaal Ost, H. Slevogt, Jena: **Sensor and effector functions of host-pathogen interactions in airway epithelium**

Donnerstag, 18. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Uni, F.-Ludwig-Jahn-Str. 15a, Hörsaal Ost, P. Van-damme, Gent: **Burkholderia cepacia: Two decades of biodiversity research**

HAMBURG

Montag, 18. Dezember 2017

17:15 Uhr, Seminar, Institut für Biochemie, FB Chemie, HS D, P. Dersch, Hannover: **Regrogramming of *Yersinia* virulence gene expression upon host contact**

Montag, 15. Januar 2018

17:15 Uhr, Seminar, Institut für Biochemie, FB Chemie, Hörsaal D, T. Günther-Pomorski, Bonn: **Molecular dissection of membrane transporters**

Montag, 29. Januar 2018

17:15 Uhr, Seminar, Institut für Biochemie, FB Chemie, Hörsaal D, M. Graf: **Antimicrobial peptide apidaecin traps release factors on the ribosome**

HANNOVER

Dienstag, 19. Dezember 2017

16:15 Uhr, Seminar, TiHo, Klinik für Rinder, Richard-Götze-Haus, Bischofs-holer Damm 15, Demo-Halle, S. Ermel: **Pflanzlicher Zelltod im Pansen**

Dienstag, 9. Januar 2018

16:15 Uhr, Kolloquium, MHH, Institut für Versuchstierkunde, Carl-Neuberg-Str. 1, HS Q (J6), P. Reinhold, Jena: **Großtiere als Versuchstiere – Chancen und Limitationen**

Dienstag, 6. Februar 2018

16:15 Uhr, Kolloquium, MHH, Institut für Versuchstierkunde, Carl-Neuberg-Str. 1, HS Q (J6), D. Merhof, Aachen: **Objektivierbarkeit der Belastungs-einstufung bei Mäusen durch Methoden der Bild- und Videoanalyse**

HEIDELBERG

Montag, 18. Dezember 2017

18:00 Uhr, Seminar, Print Media Academy, Kurfürsten-Anlage 52-60, E. Heard, Paris: **Dynamic genome and epigenomes: How mosaic are we?**

Mittwoch, 10. Januar 2018

13:00 Uhr, Seminar, IZN, Im Neuenheimer Feld 306, Hörsaal 2, S. Becker: **Pain and quality of life in patients with mitochondrial diseases**

Mittwoch, 17. Januar 2018

16:00 Uhr, Seminar, NCT, Im Neuenheimer Feld 460, U. Haberkorn, Heidelberg: **Nuklearmedizin – jenseits von Schilddrüse und NET**

16:30 Uhr, Kolloquium, Institut für Humangenetik, Im Neuenheimer Feld 366, 4. OG, R 413, A. Schweickert: **Human Serotonin type 3 receptor subunits: Regulators of Wnt signaling?**

Mittwoch, 24. Januar 2018

13:00 Uhr, Seminar, IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2, C. Thiel, Heidelberg: **Glycosylation in health and disease**

Donnerstag, 25. Januar 2018

16:00 Uhr, Kolloquium, ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001, D. Higgs, Oxford: **Switching genes on and off in haematopoiesis**

Mittwoch, 31. Januar 2018

13:00 Uhr, Seminar, IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2, L. M. de la Prida, Madrid: **Deep-superficial organization of hippocampal microcircuits in health and disease**

Mittwoch, 7. Februar 2018

13:00 Uhr, Seminar, IZN, Im Neuenheimer Feld 306, HS 2, C. Bold: **Regulation of proliferation and AQP4 expression by GABA A receptors in adult neural precursors**

Donnerstag, 8. Februar 2018

16:00 Uhr, Kolloquium, ZMBH, Im Neuenheimer Feld 282, EG, SR 001, U. Maier, Marburg: **Protein transport meets biotechnology**

INNSBRUCK

Freitag, 15. Dezember 2017

16:00 Uhr, Seminar, CCB, Biozentrum, Innrain 80, 1. OG, Raum M.01.490, M. Haschka: **Controlling the BH3-only protein Noxa for cell death and survival**

Donnerstag, 21. Dezember 2017

17:15 Uhr, Vortrag, Mikrobiologie, Technikerstr. 25d, Bauteil 5, 1. OG, SR 0/501, M. Schmoll, Wien: **Light regulation of cellulase metabolism and sexual development in *Trichoderma reesei***

IMPRESSUM

Laborjournal
24. Jahrgang | Heft 12/2017

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer †
und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,50 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Merzhauser Straße 177
D-79100 Freiburg
Fax: +49-761-35738
www.laborjournal.de

Druck & Lithos:

Hofmann Infocom GmbH
Emmericher Str. 10
90411 Nürnberg

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
Fax. +49-761-3 57 38
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Winfried Köppelle,
Ulrich Sillmann

Redaktion:

Zentrale: Tel. +49-761-28 68 93
Chefredakteur: Ralf Neumann
Tel. +49-761-29 25 884
Kai Herfort (-28 68 69)
Winfried Köppelle (-29 25 882)
Harald Zähringer (-29 25 886)
E-Mail: redaktion@laborjournal.de

Titelbild:

© Jeremy@iStock und dimapf@iStock,
Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

Ulrich Dirnagl, Julia Eckhoff, Rafael Florés,
Kathleen Gransalke, Karin Hollricher,
Sigrid März, Juliet Merz, Andrea Pitzschke,
Mario Rembold, Chris Schlag, Larissa
Tetsch, Annette Tietz, Hans Zauner

Bankverbindung:

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

INNSBRUCK

Mittwoch, 10. Januar 2018

8:15 Uhr, Vortrag, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Anichstr. 35, **R. Paus**, Manchester: **Lichen planopilaris as model autoimmune stem cell disease**

Freitag, 12. Januar 2018

16:00 Uhr, Seminar, Centrum für Chemie und Biomedizin (CCB), Biozentrum, Innrain 80, 1. OG, Raum M.01.490, **S. Herzog**: **With a little help from my friend – Coregulated processing of a polycistronic micro RNA cluster**

Freitag, 19. Januar 2018

16:00 Uhr, Seminar, CCB, Biozentrum, Innrain 80, 1. OG, Raum M.01.490, **O. Schmidt**: **Membrane stress response pathways**

Mittwoch, 24. Januar 2018

8:15 Uhr, Vortrag, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Anichstr. 35, **J. Brunner**, Innsbruck: **Neues aus der Autoinflammationsecke**

17:00 Uhr, Kolloquium, Institut für Botanik, Sternwartestr. 15, Hörsaal A, **M. Grube**, Graz: **What lichens can tell us about symbiotic organisation**

Freitag, 26. Januar 2018

16:00 Uhr, Seminar, CCB, Biozentrum, Innrain 80, 1. OG, Raum M.01.490, **G. Shivalingaiah**: **About neurofibromin**

JENA

Dienstag, 23. Januar 2018

18:00 Uhr, Kolloquium, Universität, Am Planetarium 1, Hörsaal, **A. Grossman**, Stanford: **Symbiodinium – from culture to endosymbiotic life style**

KAISERSLAUTERN

Montag, 15. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Biologie, Gebäude 42, Hörsaal 110, **S. Sigrist**, Berlin: **From proteins to behavior: Shedding light on synapse organization**

Montag, 5. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Biologie, Gebäude 42, Hörsaal 110, **T. Friedl**, Göttingen: **From Antarctic soils to rock surfaces in Chile: Changes in terrestrial microalgae communities along environmental gradients and phylogenies to assess microalgal distribution patterns**

KARLSRUHE

Montag, 18. Dezember 2017

17:30 Uhr, Kolloquium, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Fritz-Haber-Weg 2-6, Criegee-Hörsaal, **K. Heime**, Göttingen: **Secretion, sex and virulence – A conserved stress response as signal hub in pathogenic fungi**

Montag, 15. Januar 2018

17:30 Uhr, Kolloquium, KIT, Fritz-Haber-Weg 2-6, Criegee-Hörsaal, **E. Stoeckli**, Zürich: **Morphogens can explain the link between intellectual disability and ciliopathies**

Montag, 22. Januar 2018

17:30 Uhr, Vortrag, KIT, Fritz-Haber-Weg 2-6, Criegee-Hörsaal, **A.-K. Kaster**, Karlsruhe: **Auf der Jagd nach neuen Mikroorganismen**

Montag, 29. Januar 2018

17:30 Uhr, Kolloquium, KIT, Fritz-Haber-Weg 2-6, Criegee-Hörsaal, **J. Paz-Ares**, Madrid: **Phosphate starvation signaling in plants. Cross-talks with defense and drought signaling**

Montag, 5. Februar 2018

17:30 Uhr, Kolloquium, KIT, Fritz-Haber-Weg 2-6, Criegee-Hörsaal, **F. Baluška**: **Visually guided behavior of roots: From negative phototropism to skototropism**

KASSEL

Donnerstag, 21. Dezember 2017

17:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Biologie, Heinrich-Plett-Str. 40, SR 3139, **F. Libersat**, Beersheba: **Lessons in mind control: Trends in research on the mechanisms behind parasite-host behavioral manipulation**

KIEL

Mittwoch, 10. Januar 2018

16:30 Uhr, Seminar, Rechtsmedizin, Arnold-Heller-Str.12, Eingang Hospitalstr, Hörsaal, **A. Seidel**, Großhansdorf: **Welche Expositionsquellen sind relevant für die PAK-Belastung der Bevölkerung?**

Mittwoch, 17. Januar 2018

16:30 Uhr, Seminar, Rechtsmedizin, Arnold-Heller-Str.12, Eingang Hospitalstr, Hörsaal, **H.-J. Martin**, Kiel: **Biologische Kampfstoffe im Vergleich zu chemischen Kampfstoffen**



Das Haarnadel-Ribozym ist eine kleine katalytische RNA. Je nach Struktur des Ribozym-Substrat-Komplexes und den lokalen Bedingungen arbeitet es als Schneid- oder Ligations-Werkzeug. Das ist natürlich ein gefundenes Fressen für Biowissenschaftler. Um die gewünschte Funktion zu erhalten, muss man nur die Struktur des Ribozyms entsprechend „tunen“. Wie man Haarnadel-Ribozyme konstruiert, die verschiedene Aufgaben bei der Prozessierung von RNA übernehmen können, erklärt **Sabine Müller** am 16. Januar in Konstanz.

KONSTANZ

Dienstag, 9. Januar 2018

15:15 Uhr, Vortrag, FB Biologie, Raum A 704, **M. Sattler**, München: **Unraveling biomolecular recognition and dynamics in solution using NMR-spectroscopy and integrative structural biology**

Dienstag, 16. Januar 2018

15:15 Uhr, Vortrag, FB Biologie, Raum A 704, **S. Müller**, Greifswald: **A ribozyme with multiple functions – Molecular gymnastics of a small RNA**

Mittwoch, 24. Januar 2018

16:30 Uhr, Seminar, Rechtsmedizin, Arnold-Heller-Str.12, Eingang Hospitalstr, Hörsaal, **P. Fürst**, Münster: **Von Dioxinen bis Fipronil – Unerwünschte Schadstoffe in der Nahrung**

KÖLN

Mittwoch, 10. Januar 2018

15:00 Uhr, Kolloquium, Institut für Biochemie, Zülpicherstr. 47, Raum 170, **F. I. Schmidt**, Bonn: **Alpaca nanobodies as tools to study the cell biology of the immune system and infection**

Mittwoch, 24. Januar 2018

15:00 Uhr, Kolloquium, Institut für Biochemie, Zülpicherstr. 47, Raum 170, **D. Schwarzer**, Tübingen: **Peptide-based probes for lysine deacetylases**

LANGEN

Dienstag, 19. Dezember 2017

14:15 Uhr, Kolloquium, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51-59, HS, **B. Lepenies**, Hannover: **C-type lectin receptors as targets for immune modulation – From glycan arrays to their role *in vivo***

LEIPZIG

Dienstag, 9. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Institut für Biochemie, Brüderstr. 34, Beckmann-Hörsaal, **J. Weigand**, Darmstadt: **The dark matter of mRNAs: Searching for cis-regulatory elements in untranslated regions**

Dienstag, 23. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Institut für Biochemie, Brüderstr. 34, Beckmann-Hörsaal, **L. Renner**, Dresden: **Engineering bacteria cells: Bacterial cell shape regulation under mechanical stress**

LÜBECK

Dienstag, 23. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Center for Structural and Cell Biology in Medicine (CSCM), Ratzeburger Allee 160, Raum V1, **N. Arnberg**, Umeå: **Adenovirus receptors: implications for tropism, treatment and targeting**

MARBURG

Donnerstag, 21. Dezember 2017

18:15 Uhr, Vortrag, Forschungszentrum Deutscher Sprachatlas, Pilgrimstein 16, HS 001, **U. Noppeney**, Birmingham: **Multisensory integration and recalibration within the cortical hierarchy**

Dienstag, 16. Januar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Klinikum, Baldingerstr., Hörsaal I, **S. Coldewey**, Jena: **Organversagen in der Sepsis – vom Labor zur Klinik**

Montag, 22. Januar 2018

18:15 Uhr, Vortrag, Forschungszentrum Deutscher Sprachatlas, Pilgrimstein 16, Hörsaal 001, **T. Münte**, Lübeck: **Neuropsychological aspects of Parkinson's disease**

Dienstag, 23. Januar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Klinikum, Baldingerstr., Hörsaal I, **A. Weyland**, Oldenburg: **Intraoperative Hypotension – welche Relevanz hat der Blutdruck?**

Montag, 29. Januar 2018

13:15 Uhr, Seminar, SFB 987, MPI für terrestrische Mikrobiologie, Karl-von-Frisch-Str. 10, Hörsaal, **J. Gescher / G. Reintjes**, Karlsruhe / Bremen: **Microbe-electrode-interactions / Visualizing and quantifying the self-fish uptake of high molecular weight polysaccharides by marine bacteria**

Mittwoch, 31. Januar 2018

16:15 Uhr, Vortrag, FB Psychologie, Gutenbergstr. 18, Dekanatssaal, **U. Meyer**, Zürich: **Prenatal infection and long-term brain pathology: From models and mechanisms to transgenerational effects**

Dienstag, 6. Februar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Klinikum Lahnberge, Hörsaal I, **S. Russo**, Wuppertal: **Anästhesiologie: Klinisch-wissenschaftliches Update Laryngmaske – Riten und Mythen**

MÜNCHEN

Freitag, 15. Dezember 2017

9:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, SR N 02.017, **S. Hauk**, München: **Protein sequencing**

14:00 Uhr, Seminar, MPIB, Martinsried, Molekular Med., SR i 8/10, **R. Thünaier**, Freiburg: **The *P. aeruginosa* lectin LecB manipulates integrin trafficking and disturbs epithelial polarity and wound healing**

Dienstag, 19. Dezember 2017

11:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, T-Geb., KHS, **P. J. Keller**, Ashburn: **Dissecting embryonic development by high-resolution, whole-animal imaging**

Mittwoch, 20. Dezember 2017

11:30 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, MPIB, Conti SR K 208/209, **S. Pöpsel**, Berkeley: **Visualization of chromatin engagement by polycomb repressive complex 2**

18:30 Uhr, Seminar, LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2-4, Hörsaal B01.019, **C. Koch**, Seattle: **Consciousness and its physical basis**

Donnerstag, 21. Dezember 2017

10:30 Uhr, Seminar, LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2-4, Hörsaal D00.003, **C. Koch**, Seattle: **Big science, team science and open science in the service of neuroscience**

Montag, 8. Januar 2018

18:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, GHS B00.019, **P. Anikeva**: **Electronic, optical and magnetic tools to study the nervous system**

Dienstag, 9. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2-4, Hörsaal B01.019, **B. Schulman**, Martinsried: **Posing a contortionist E3 ligase for stepwise regulation of cell division**

Mittwoch, 10. Januar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Biocenter, G00.001, **T. Cordes**: **Tools and applications of dynamic structural biology: Mechanisms of active membrane transport**

Donnerstag, 11. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, Hörsaal 12, **K. Tsuda**, Köln: **Phytohormone signaling networks in plant-microbe interactions**

Dienstag, 16. Januar 2018

17:15 Uhr, Seminar, LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2-4, Hörsaal B01.019, **A. Jäschke**, Heidelberg: **Chemical biology of RNA – New epitranscriptomic modifications and novel imaging approaches**

Mittwoch, 17. Januar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Biocenter, G00.001, **S. Grath**: **Evolution of DNA methylation**

Donnerstag, 18. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, Hörsaal 12, **W. Tanner**, Regensburg: **Serendipity paved the way – Five decades of discoveries within, across and beyond the plasma membrane**

Dienstag, 23. Januar 2018

17:15 Uhr, Seminar, LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2-4, Hörsaal B01.019, **A. N. Lupa**, Tübingen: **A hybrid approach to the study of two-component signal transduction**

Donnerstag, 25. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, Hörsaal 12, **C. Melnyk**, Uppsala: **When two make one: Understanding how plants graft**

Dienstag, 30. Januar 2018

17:15 Uhr, Seminar, LMU Biozentrum, Martinsried, Großhaderner Str. 2-4, Hörsaal B01.019, **A. Kapanidis**, Oxford: **Molecular cinematography of gene transcription**

Donnerstag, 1. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, Hörsaal 12, **B. Müller**, Zürich: **Following the tracks of cytokinin signaling to uncover regulated transport and an epigenetic self-healing mechanism**

Freitag, 2. Februar 2018

12:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, B00.019, **O. Hamant**, Lyon: **Mechanical signals in morphogenesis**

Montag, 5. Februar 2018

18:00 Uhr, Seminar, Campus Martinsried, BMC, GHS B00.019, **V. Emiliani**, Paris: **Temporally precise single-cell resolution optogenetics**

Donnerstag, 8. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 924, WZW, Emil-Ramann-Str. 2, Hörsaal 12, **D. Chamovitz**, Tel Aviv: **Indole-3-carbinol: A novel phytohormone linking herbivory, auxin and autophagy**

MÜNSTER

Donnerstag, 11. Januar 2018

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, **M. Krahn**: **Cell polarity in health and disease**

Dienstag, 16. Januar 2018

11:15 Uhr, Vortrag, JKI, Toppheideweg 88, Bibliothek, **A. Schlötterburg**: **Können Prädatoren beim Feldmaus-Management helfen?**

18:00 Uhr, Vortrag, Klinik f. Psychiatrie & Psychotherapie, Albert-Schweitzer-Campus 1, Geb. A9, **H.-J. Trappe**, Bochum: **Einfluss unterschiedlicher Musikstile auf das Herz-Kreislaufsystem**

Kommt zum Science Slam!

13.12.2017: Hamburg
14.12.2017: Karlsruhe
02.02.2018: Burgkirchen
15.02.2018: Hamburg
21.02.2018: Köln
22.02.2018: Berlin

Mehr Infos unter
www.scienceslam.de



MÜNSTER

Donnerstag, 18. Januar 2018

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, **F. Muttach: Chemo-enzymatic labeling of the mRNA 5'-cap**

17:15 Uhr, Vortrag, Chemisches Institut, Wilhelm-Klemm-Str. 6, Hörsaalgebäude, Hörsaal C2, **A. Hirsch, Saarbrücken: Exploring hit-identification strategies for anti-infective development**

Montag, 22. Januar 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Chemisches Institut, Wilhelm-Klemm-Str. 6, Hörsaalgeb., Hörsaal C2, **G. Hummer, Frankfurt: Molecular simulations of membrane dynamics, sensing, and remodelling**

Mittwoch, 24. Januar 2018

17:15 Uhr, Vortrag, Chemisches Institut, Wilhelm-Klemm-Str. 6, Hörsaalgeb., Hörsaal C2, **J. Codee, Leiden: Understanding and controlling glycosylation reactions**

Donnerstag, 25. Januar 2018

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, **H. L. LAVORATO: Annexin A5 on male fertility**

Donnerstag, 1. Februar 2018

12:00 Uhr, Vortrag, Uniklinik, Ebene 05 Ost, Konferenzraum 403, **N. Diaz & G. de Luxán: Coronary EphB4 protects the heart from hypertrophy and worse. Two points of view**

16:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Domagkstr. 10, Hörsaal, **A. Norrby-Teglund, Stockholm: Severe S. aureus infections of human lung and skin: Determinants of tissue pathology**

PLÖN

Donnerstag, 25. Januar 2018

15:00 Uhr, Seminar, MPI für Evolutionsbiologie, August-Thienemann-Str. 2, HS, **A. Graham, Princeton: Why do immune systems harm their bearers? From parasite resistance to lupus susceptibility**

Dienstag, 6. Februar 2018

19:00 Uhr, Vortrag, MPI f. Evolutionsbiologie, August-Thienemann-Str. 2, Hörsaal, **D. Semmann: Evolution und das menschliche Kooperationsverhalten**

POTSDAM

Mittwoch, 24. Januar 2018

14:00 Uhr, Seminar, MPI für Pflanzenphysiologie, Golm, Am Mühlenberg 1, Zentralgeb., SR, **J. W. S. Brown, Dundee: The dynamic impact of alternative splicing in the cold temperature response of Arabidopsis**

REGENSBURG

Donnerstag, 18. Januar 2018

14:00 Uhr, Kolloquium, Biochemie-Zentrum, H 53, **A. Pivarcsi, Stockholm: Investigation of the role of regulatory RNAs in skin cancer**

SALZBURG

Donnerstag, 18. Januar 2018

12:30 Uhr, Billroth-Kolloquium, Universität, Billrothstr. 11, SR, **J. Dunlop, Salzburg: The role of 3D geometry on tissue growth**

TÜBINGEN

Montag, 18. Dezember 2017

17:00 Uhr, Kolloquium, Interfaculty Institute of Biochemistry (IFIB), Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, **Y. Schwab, Heidelberg: Towards a quantitative description of sub-cellular phenotypes by correlative light and electron microscopy**

18:00 Uhr, Kolloquium, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Otfried-Müller-Str. 27, Raum 2.310, **S. Herlitze, Bochum: Optogenetic control of GPCR pathways in mouse brain**

Mittwoch, 20. Dezember 2017

17:00 Uhr, Kolloquium, Crona-Kliniken, Hoppe-Seyler-Str. 3, Raum B-04-221, **A. Quintana, Barcelona: Dissecting neuronal susceptibility to mitochondrial disease**

Montag, 8. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Interfaculty Institute of Biochemistry (IFIB), Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, **D. Fiedler, Berlin: Elucidating the functions of inositol pyrophosphate messengers with chemical tools**

Donnerstag, 11. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 766, Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin (IMIT), Biologie, Auf der Morgenstelle 28, Hörsaal 3N12, **P. Schönheit, Kiel: Glycolysis at the boiling point**

Montag, 15. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, **B. Kornmann, Zürich: Organelle contact sites: What are they, what are they good for, and how can they be bad**

18:00 Uhr, Kolloquium, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Otfried-Müller-Str. 27, Raum 2.310, **K. Kuchenbecker, Stuttgart: Haptic intelligence**

Mittwoch, 17. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Crona-Kliniken, Hoppe-Seyler-Str. 3, Raum B-04-221, **U. Herrlinger, Bonn: Lomustin und Temozolomid bei neu diagnostiziertem MGMT-methyliertem Glioblastom (CeTeG-Studie)**

Donnerstag, 18. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 766, Med. Mikrobiologie, Elfriede-Aulhorn-Str. 6, SR, **C. Steinem, Göttingen: Transport across lipid bilayers: How model membranes contribute to our current understanding**

Montag, 22. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, **D. Krappmann, München: Lymphocyte signaling and activation by the CARMA1-BCL10-MALT1 signalosome**

Mittwoch, 24. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Crona-Kliniken, Hoppe-Seyler-Str. 3, Raum B-04-221, **Q. Huys, Zürich: Computational psychiatry as a bridge from neuroscience to clinical applications**

Donnerstag, 25. Januar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Neuroscience Center „Blauer Turm“, Heinrich-Hoffman-Str. 7, EG, SR, **H. Prokisch, München: Mitochondrial genetics**

Montag, 29. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, **M. Schindler, Tübingen: Targeting viral immune evasion – the achilles heel of HIV-1?**

Donnerstag, 1. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 766, Medizinische Mikrobiologie, Elfriede-Aulhorn-Str. 6, SR, **N. Morgner, Frankfurt: LILBID-mass spectrometry: Interrogating non-covalent complexes**

Montag, 5. Februar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, IFIB, Hoppe-Seyler-Str. 4, KHS, **F. Heyd, Berlin: Alternative splicing and the early secretory pathway: Bioinformatics meets cell biology**

Mittwoch, 7. Februar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Crona-Kliniken, Hoppe-Seyler-Str. 3, Raum B-04-221, **M. van den Bent, Rotterdam: EGFR-Targeted therapies in glioblastoma**

18:00 Uhr, Kolloquium, Hertie-Institut für klinische Hirnforschung, Otfried-Müller-Str. 27, Raum 2.310, **A. Bogadh, Bethesda: A novel node in the superior temporal cortex for the control of spatial attention in monkeys**

Donnerstag, 8. Februar 2018

17:15 Uhr, Kolloquium, Neuroscience Center „Blauer Turm“, Heinrich-Hoffman-Str. 7, EG, SR, **J. Vogt, Mainz: Bioactive lipid signaling at central synapses: A role for cortical information processing**

17:15 Uhr, Kolloquium, SFB 766, IMIT, Biologie, Auf der Morgenstelle 28, Hörsaal 3N12, **A. Sinz, Halle: The power of cross-linking/mass spectrometry for structural proteomics**

WIEN

Freitag, 15. Dezember 2017

11:00 Uhr, Seminar, IMBA, Bohr-Gasse 3, Hörsaal, **J. Rhodes, Oxford: Does Scc2/Nipbl do more than load cohesin onto chromosomes?**

Dienstag, 19. Dezember 2017

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, **J. Blumenstiel: Evolution of off-target effects of piRNA silencing.**

Dienstag, 9. Januar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, **J.-M. Marin, Montpellier: Inferring demographic histories from genomic polymorphism data**

Dienstag, 16. Januar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, J. Akey, Princeton: **Interpreting patterns of human genomic diversity: From archaic admixture to recent relaxation of functional constraints**

Dienstag, 23. Januar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, H. Colinet, Rennes: **Complexity of cold tolerance plasticity mechanisms in *Drosophila* flies**

Donnerstag, 25. Januar 2018

14:00 Uhr, Seminar, IMBA, Bohr-Gasse 3, Hörsaal A&B, VBC5, G. Goobes, Tel Aviv: **Solid state NMR in biomineralization and bone formation**

Dienstag, 30. Januar 2018

17:00 Uhr, Seminar, Vetmed, Veterinärplatz 1, Geb. NA, 2. OG, SR, H. Stocker, Zürich: **Another kind of population genetics: How clonal populations of tumor suppressor-deficient cells perform within a growing epithelium**

WÜRZBURG**Montag, 18. Dezember 2017**

16:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Virologie & Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Hörsaal, M. Feuerer, Heidelberg: **Regulatory T cells in tissues**

17:15 Uhr, Seminar, Institut für Anorganische Chemie, Hubland Süd, Geb. C3, Hörsaal C, M. Schlaf, Guelph: **Homogeneous catalyst systems for the hydrodeoxygenation of sugar-derived substrates. Insights into the principles, opportunities and challenges of catalyst design**

Weitere Vorträge finden Sie auf unserer Homepage unter dem Stichwort „Termine“. Gerne können Sie Ihre Veranstaltungshinweise an die Mailadresse „kalender@laborjournal-online.de“ schicken. Oder Sie tragen die Vorträge, Seminare etc. selbst auf unserer Website ein. Die Veröffentlichung ist kostenlos. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen berücksichtigen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind.

» www.laborjournal.de

Dienstag, 19. Dezember 2017

17:00 Uhr, Kolloquium, Institute for Molecular Infection Biology (IMIB), Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004, R. Müller, Saarbrücken: **Basic microbiology, chemistry & synthetic biotechnology to identify and characterize antibiotics from microbes**

17:00 Uhr, Vortrag, Biozentrum, Hörsaal A101, D. Ehler, Berlin: **Wildtiere in Berlin – Die Großstadt als neuer Lebensraum**



Die Bewegung von Muskeln wird durch die Freisetzung von Calcium ausgelöst, das die Wechselwirkung zwischen Aktin- und Myosin-Filamenten kontrolliert. Tc-Toxin-Komplexe pathogener Bakterien attackieren nach der Infektion F-Aktin, die Hauptkomponente von Muskeln und Cytoskelett. Um an ihr Ziel zu gelangen, durchlöchern sie die Membran der Wirtszelle und bilden Kanäle, durch die toxische Enzyme eintreten können. Wie Wissenschaftler die Mechanismen der Attacke mit der Cryo-Elektronenmikroskopie untersuchen, und welche Details sie dabei aufgedeckt haben, erklärt Stefan Raunser am 31. Januar in Würzburg.

Montag, 8. Januar 2018

16:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Virologie und Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Hörsaal, S. Becker, Marburg: **Transcription and replication of filoviruses**

Dienstag, 9. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Institute for Molecular Infection Biology (IMIB), Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004, M. Simon, Saarbrücken: **Small RNA pathways in *Paramecium*: Environmental RNAi by bacterial RNA and non-Mendelian inheritance of gene expression patterns**

Mittwoch, 10. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Biozentrum, Hörsaal A101, O. Sansom, Glasgow: **Using GEMM models to stratify colon cancer therapy**

Montag, 15. Januar 2018

16:15 Uhr, Kolloquium, Institut für Virologie & Immunbiologie, Versbacher Str. 7, Hörsaal, W. Schamel, Freiburg: **Mechanisms of abTCR and gdTCR activation: From signalling to new cancer immunotherapy concepts**

Dienstag, 16. Januar 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Biozentrum, Hörsaal A101, B. Schmidt, Neuchâtel: **Amphibiensterben – Können wir den Bestandsrückgang stoppen?**

17:00 Uhr, Kolloquium, Institute for Molecular Infection Biology (IMIB), Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004, D. Sanglard, Lausanne: **A journey through fungal cell functions by antifungal drug resistance mechanisms**

Dienstag, 6. Februar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, IMIB, Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004, R. Lavigne, Leuven: **Hijacking *Pseudomonas*: Using phages to develop new antibacterial design strategies and biotechnological applications**

ZÜRICH**Freitag, 15. Dezember 2017**

16:00 Uhr, Kolloquium, INI, Winterthurerstr. 190, Raum Y35 F51, T. Oertner, Hamburg: **Imaging quantal information transmission at Schaffer collateral synapses**

Montag, 18. Dezember 2017

12:30 Uhr, Seminar, Institut für Hirnforschung, Irchel, Winterthurerstr. 190, Hörsaal 35F32, A. Herz, München: **The many ways to read from grid cells**

16:15 Uhr, Kolloquium, Kinderspital, Steinwiesstr. 75, Hörsaal, M. Schmugge, Zürich: **Gerinnungsdiagnostik und Thrombozytenfunktion bei Neugeborenen**

Dienstag, 19. Dezember 2017

8:30 Uhr, Seminar, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y17-H-05, E. Neumann: **γ1-containing GABAA receptors in spinal pain control and analgesia**

Mittwoch, 20. Dezember 2017

11:15 Uhr, Seminar, Pflanzen- und Mikrobiologie, Zollikerstr. 107, GHS, A. Wehrli: **Host induced gene silencing in *Blumeria graminis* enhance resistance in bread wheat**

11:15 Uhr, Seminar, Pflanzen- und Mikrobiologie, Zollikerstr. 107, GHS, S. Schudel: **Mapping and identification of the AvrPm17 by QTL analysis**

16:15 Uhr, Seminar, Irchel, Winterthurerstr. 190, SR, Y42 G53, A. von Eckardstein, Zürich: **High density lipoproteins – Evolved for host defense but targeted for treatment of lifestyle diseases**

17:00 Uhr, Seminar, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Irchel, Winterthurerstr. 190, Raum Y17-H-05, M. Greter, Zürich: **Development and function of tissue macrophages**

Dienstag, 23. Januar 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Biozentrum, Hörsaal A101, F. Carius, Bonn: **Biosphärenreservate – Modellregionen für Wildereibekämpfung in Afrika**

Mittwoch, 24. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Biozentrum, Hubland Süd, B1, Hörsaal A101, A. Gottschalk, Frankfurt: **Optogenetic analysis of neuropeptide signaling in *Caenorhabditis elegans* locomotion**

Dienstag, 30. Januar 2018

17:00 Uhr, Vortrag, Biozentrum, Hörsaal A101, A. Müllner, Frankfurt: **Saving wildlife and wild places – Die internationale Naturschutzarbeit der Zoologischen Gesellschaft Frankfurt**

17:00 Uhr, Kolloquium, IMIB, Josef-Schneider-Str. 2, Geb. D15, Raum 01.002-004, K. Forchhammer, Tübingen: **Prepared for awakening: The resuscitation program of a dormant cyanobacterium**

Mittwoch, 31. Januar 2018

17:00 Uhr, Kolloquium, Biozentrum, Hubland Süd, B1, Raum A101, S. Raunser, Dortmund: **The power of cryo-EM to elucidate biological mechanisms**

Stellenanzeigen



Wir sind ein wachsendes Freiburger Unternehmen, das Testsysteme für die Infektionsserologie und Autoimmundiagnostik entwickelt, produziert und vertreibt.

Zur Verstärkung unseres Teams suchen wir zum baldmöglichen Zeitpunkt eine/n

MTA/PTA/CTA/BTA

für die Produktion und Entwicklung von Immunassays in Vollzeit (auch Teilzeit möglich)

Wünschenswert sind Erfahrungen mit serologischen Verfahren, Zellkultur und Proteinreinigung.

Wir bieten einen vielseitigen und interessanten Arbeitsplatz im kleinen, sympathischen Team. Haben wir Ihr Interesse geweckt? Dann freuen wir uns auf Ihre aussagekräftige Bewerbung an:

Frau Dr. Christiane Rasiah, **ravo Diagnostika GmbH**,
Oltmannsstr. 5, 79100 Freiburg, E-Mail: ch.rasiah@ravo.de
Internet: www.ravo.de

Liestal (Schweiz)

Histopathologie CRO (AnaPath Services GmbH) sucht **Mitarbeiter für Labor, Büro, Pathologie**. AnaPath Services ist ein privates Schweizer Auftragsforschungsunternehmen, spezialisiert auf Histopathologie (Nekropsie, Histotechnik, Pathologie, IHC, Spezial Techniken). Wir suchen neue Kollegen für das Labor, Vertragswesen, Kundenkontakt Pathologie. Details sind auf unserer homepage unter „NEWS“ nachzulesen.

Kontakt: Jürgen Laufs (juergen.laufs@safety-alliance.net), Hammerweg 49, 4410 Liestal, Schweiz, Web: www.anapath.ch/news

Haben Sie eine journalistische Ader und möchten bei

LABOR JOURNAL
mitarbeiten?



Wir suchen Artikel-schreiber (freie Mitarbeit) für Wirtschaft- und Biotech-Themen.

Kontakt:
redaktion@laborjournal.de



Sie suchen einen neuen Job?

Stellenangebote auf www.laborjournal.de

Bitte beachten Sie auch unseren Online-Stellenmarkt, wo Sie noch mehr Job-Angebote finden (www.laborjournal.de/rubric/markt/stellen_liste.lasso?typus=3) bzw. über www.laborjournal.de. Wie in der Printausgabe können Sie auch dort gestaltete Anzeigen (im PDF-Format bzw. als HTML-Datei) oder reine Textanzeigen aufgeben. Wenn Sie den Anzeigenschluss nicht gerade verpasst haben, empfehlen wir Ihnen aber nach wie vor Anzeigen in der gedruckten Ausgabe – Sie erreichen mehr potentielle Bewerber.
Achtung: Wenn Sie eine gestaltete Printanzeige aufgeben, ist eine vierwöchige Aufschaltung auf unserem Online-Stellenmarkt ist inklusive!

ANZEIGENSCHLUSSTERMINE IM SERVICETEIL

Ausgabe 1/2-2018 (erscheint am 5.2.2018)	22.1.2018
Ausgabe 3-2018 (erscheint am 5.3.2018)	19.2.2018
Ausgabe 4-2018 (erscheint am 3.4.2018)	16.3.2018
Ausgabe 5-2018 (erscheint am 9.5.2018)	23.4.2018
Ausgabe 6-2018 (erscheint am 5.6.2018)	22.5.2018
Ausgabe 7/8-2018 (erscheint am 10.7.2018)	25.6.2018

Da wir im Serviceteil möglichst aktuell sein wollen, gilt hier ein besonderer Anzeigenschluss. Stellen- und Kongressanzeigen nehmen wir bis kurz vor Druckbeginn an. Aus technischen Gründen können wir leider keine genauen Termine nennen. In der Praxis wird es am einfachsten sein, Sie rufen uns an (0761-2925885) oder Sie schicken uns eine E-Mail („stellen@laborjournal.de“).



FRIEDRICH-SCHILLER-
UNIVERSITÄT
JENA

Zum 15. Januar 2018 oder später ist am Institut für Allgemeine Botanik und Pflanzenphysiologie der Friedrich-Schiller-Universität Jena eine Stelle als

Wissenschaftliche/r Mitarbeiter/in

(50% TV-L E13; Doktorand/in)

zu besetzen. Die Stelle ist zunächst auf 3 Jahre befristet.

Der Schwerpunkt der Forschungsaktivitäten soll in der Aufklärung des molekularen Mechanismus von Licht-, Temperatur- und circadian gesteuerten Signalwegen in der einzellige Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* liegen (Detailinformationen unter: http://www.botanik.uni-jena.de/Professur_fuer_Allgemeine_Botanik.html).

Als Qualifikation wird ein abgeschlossenes Hochschulstudium (Diplom/Master) in Biologie, Biochemie oder einer verwandten Fachrichtung vorausgesetzt. Der/die Bewerber/in sollte hoch motiviert arbeiten, Interesse an molekularbiologischen, biochemischen und proteomrelevanten Fragestellungen haben und mit der Anzucht von Mikroorganismen vertraut sein. Vorkenntnisse hierzu werden erwartet.

Bitte senden Sie ihre vollständigen Bewerbungsunterlagen bevorzugt als PDF-Datei bis zum **31. Dezember 2017** an Frau Prof. Dr. Maria Mittag, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Allgemeine Botanik und Pflanzenphysiologie, Am Planetarium 1, D-07743 Jena bzw. an „M.Mittag@uni-jena.de“.

ANZEIGEN IM SERVICETEIL

Wenn Sie eine Stellen- oder Kongressanzeige schalten wollen, erreichen Sie uns per E-Mail (stellen@laborjournal.de), telefonisch (0761-2925885) oder per Fax (0761-35738).

Preise für Stellen- und Kongressanzeigen

Anzeigen mit Logo und Rahmen (Grundpreis s/w)

Format	Breite x Höhe in mm	s/w	farbig
1/1 Seite	185 x 260	€ 1.950,-	€ 2.950,-
1/2 Seite	90 x 260 oder 185 x 130	€ 1.040,-	€ 1.750,-
1/3 Seite	90 x 195	€ 830,-	€ 1.390,-
1/4 Seite	90 x 130	€ 590,-	€ 990,-
1/6 Seite	90 x 100	€ 480,-	€ 780,-
1/8 Seite	90 x 65	€ 380,-	€ 630,-
Millimeterpreise*	90 mm breit	€ 4,80	€ 7,80
	185 mm breit	€ 9,60	€ 15,60

Fließtextanzeigen (ohne Rahmen und Logo): € 12,-/Zeile (ca. 65 Zeichen)

Alle Printanzeigen mit Rahmen und Logo erscheinen zusätzlich kostenlos auf unserem Online-Stellenmarkt! Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns einen Text und die erforderlichen Bilddateien zuschicken.

* Gilt für Stellen- und Kongressanzeigen; buchbar ab 100 mm Höhe.



Klinikum rechts der Isar
Technische Universität München



Das Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München widmet sich mit 1.161 Betten und rund 5.500 Mitarbeitern der Krankenversorgung, der Forschung und der Lehre. Jährlich profitieren rund 60.000 Patienten von der stationären und rund 240.000 Patienten von der ambulanten Betreuung. Das Klinikum ist ein Haus der Supra-Maximalversorgung, das das gesamte Spektrum moderner Medizin abdeckt. Seit 2003 ist das Klinikum rechts der Isar eine Anstalt des öffentlichen Rechts des Freistaats Bayern.

Die **Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II** am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München sucht zum 01.01.2018 eine/n

Technische/n Mitarbeiter/in - Biologielaboranten/in / BTA / MTA / CTA

für die translationale Krebsforschung in Vollzeit. Die Stelle ist zunächst für ein Jahr befristet, mit Option auf Verlängerung.

Ihre Aufgaben:

- Umgang mit Mäusen (Narkose, Injektion, Mauskolonienmanagement)
- Anfertigung von Gewebeschnitten und immunhistochemische Färbungen
- Durchführung von biochemischen und molekularbiologischen Arbeitstechniken (z.B. ELISA, Western Blot, qPCR)
- allgemeine Aufgaben der Labororganisation inklusive des Bestellwesens
- Durchführung von Versuchen mit Tumorzellen in der Zellkultur
- Datendokumentation und -auswertung

Ihre Qualifikation:

- abgeschlossene Ausbildung als Biologielaborant/in, BTA/CTA/MTA oder vergleichbare Ausbildung
- Kenntnisse in molekularbiologischen Arbeitstechniken
- Tierversuchstechniken im Rahmen der Ausbildung (z.B. Narkose) und Bereitschaft mit Versuchstieren (Mäusen) zu arbeiten sind Voraussetzung
- experimentelle Erfahrung in der Kultivierung von Zelllinien
- Selbstständige, gewissenhafte und präzise Arbeitsweise
- ausgeprägte Teamfähigkeit
- hohes Maß an Flexibilität und Zuverlässigkeit

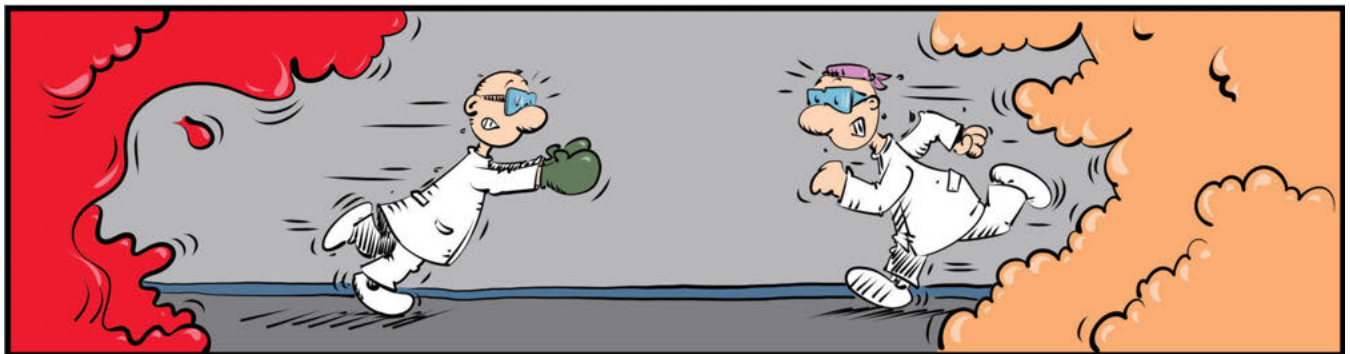
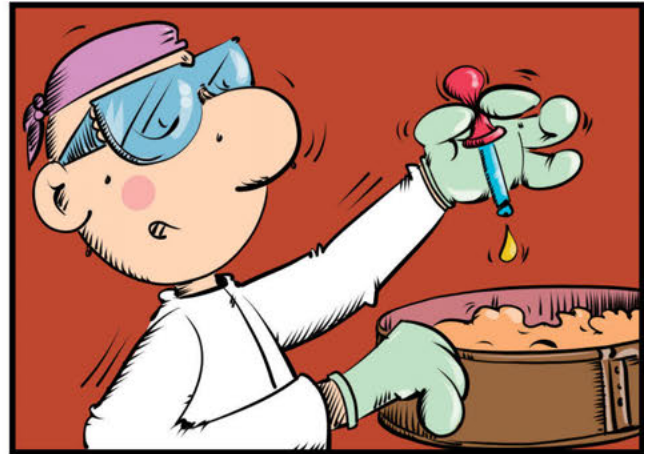
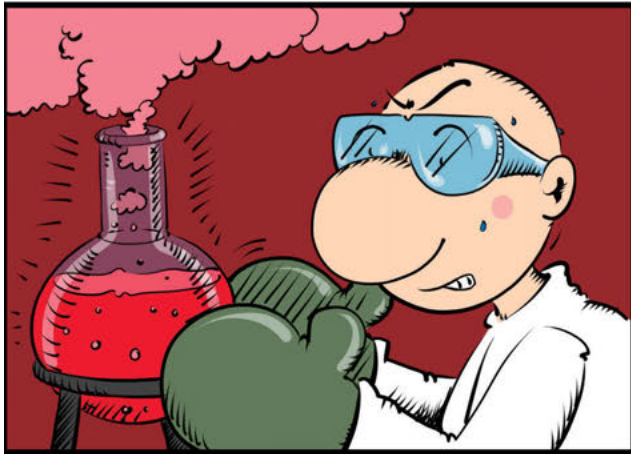
Unser Angebot:

- wir bieten Ihnen eine interessante und abwechslungsreiche Aufgabenstellung in einem motivierten interdisziplinären Team
- die Beschäftigung erfolgt zunächst für ein Jahr befristet

Die Vergütung erfolgt nach TV-L. Die Hochschule strebt eine Erhöhung des Frauenanteils an. Schwerbehinderte Bewerberinnen und Bewerber werden bei ansonsten im Wesentlichen gleicher Eignung bevorzugt berücksichtigt.

Sollten Sie an einer Mitarbeit in unserem Team interessiert sein, senden Sie bitte Ihre aussagekräftige Bewerbung per E-Mail an: gvfigura@tum.de

PD Dr. med. Guido von Figura
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
Klinikum rechts der Isar
Ismaninger Str. 22
81675 München



**Die Experten
an Ihrer
Seite.**

Life Science



**135 Jahre Erfahrung
und Kompetenz**

Wir sind die Experten für Life Science, Laborbedarf und Chemikalien. Lassen Sie sich von einem breiten Sortiment, hohen Qualitätsstandards und einer gründlichen Beratung durch unsere erfahrenen Experten überzeugen.

Bestellen Sie unter:
Tel. 0800 5699000 · www.carlroth.com



You'll be thrilled to pieces.

NEBNext® Ultra™ II FS DNA Library Prep Kit – mit neuem, integrierten Fragmentation System

Benötigen Sie eine schnellere und zuverlässigere Lösung für Ihre DNA-Fragmentierung und NGS-Library-Konstruktion?

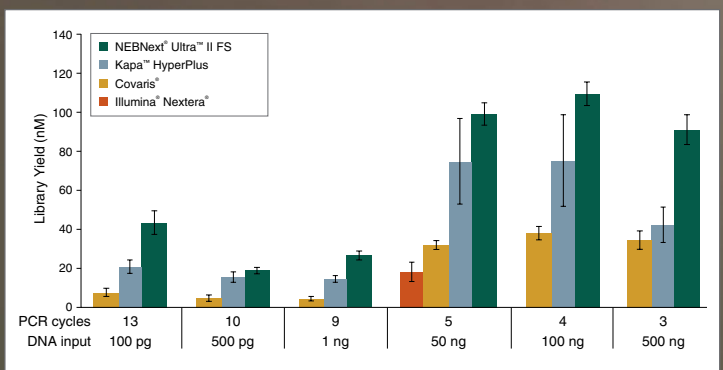
Nutzen Sie das NEBNext Ultra II FS DNA Library Prep Kit: Die innovative enzymatische DNA-Fragmentierung ist hier integriert in den End-Repair/dA-Tailing Schritt. Sie erhalten damit extrem schnell und zuverlässig höhere Library-Ausbeuten und -Qualitäten. Ausgehend von einer variablen Inputmenge von nur 100 pg bis zu 0,5 µg DNA erlaubt das Kit den Einsatz eines einfachen, universellen Protokolls für jede Input-DNA.

Das NEBNext Ultra II FS DNA Library Prep Kit ist extrem flexibel und einfach skalierbar bei unerreichter Effizienz und Qualität.

Überzeugen Sie sich!

Besuchen Sie www.neb-online.de/Ultra2FS und fordern Sie noch heute Ihr Testmuster an.

Das NEBNext Ultra II FS DNA Library Kit produziert höchste Library-Mengen



Alle Libraries wurden aus humaner NA19240 gDNA mit der angegebenen Ausgangsmenge und Anzahl der PCR-Zyklen hergestellt. Im Falle von NEBNext Ultra II FS wurde für 20 min. fragmentiert. Bei Kapa HyperPlus Banken wurde die Input-DNA mit 3× Beads vor der Konstruktion wie vom Hersteller empfohlen aufgereinigt und für 20 min. fragmentiert. Illumina empfiehlt ausschließlich 50 ng Input für Nextera, sodass nur 50 ng Input-DNA für diese Experimente genutzt werden konnte. Die DNA-Mengen für „Covaris“ Libraries wurden in 1× TE Puffer auf ~200 bp mit einem Covaris Instrument geschert und anschließend die Libraries mit dem NEBNext Ultra II DNA Library Prep Kit (NEB #E7645) erstellt. Die Fehlerbalken zeigen die Standardabweichung von durchschnittlich 3–6 Replikaten, die von zwei unabhängigen Anwendern durchgeführt wurden.