

LABOR JOURNAL

Magazin für Medizin- und Biowissenschaften

9/2024



Mikrobielle
Biotechnologie

Die Tausendsassas

CORONA
Kontroverse
abgebügelt

VERTEIDIGUNG
Wissenschaftsfreiheit
unter Druck

TA ALS PROBANDIN
Die Milchschnitten-
Studie



Unser 10.000 € Gewinnspiel

Gewinnen Sie die preisgekrönte FastGene® FAS-X!

ERLEBEN SIE DIE ZUKUNFT DER SICHEREN GEL-DOKUMENTATION IN IHREM LABOR.

Ausgezeichnet mit dem Deutschen Innovationspreis 2024, setzt die FastGene® FAS-X mit ihrer einzigartigen Sicherheitstechnologie und benutzerfreundlichen Oberfläche neue Maßstäbe für Gel-Dokumentationssysteme! Nehmen Sie noch heute an unserem LinkedIn FAS-X-Gewinnspiel in drei einfachen Schritten teil ([folgen](#), [liken](#) & [teilen](#)) und bringen Sie Innovation in Ihr Labor.

FOLGEN SIE DEM LINK ODER SCANNEN SIE DEN QR-CODE!

 **FastGene® FAS-X**



Liebe Leserinnen und Leser!

Der Katalog beschrieb das Hotelzimmer so: ruhige Lage, Strandnähe, Meerblick, Kingsize-Bett, Balkon. Die Realität aber: eine Bruchbude mit einem durchgelegenen und knarrenden Bett von tatsächlich stattlicher Größe – die jedoch die statischen Probleme dieser bettgewordenen Hängematte nicht ausgleichen konnte. Dafür gab es den Meerblick – wenn man sich nur weit genug aus dem Klo-Fenster lehnte. Auch ein Balkon war tatsächlich da: Er gewährte einen unverstellten Blick auf den Innenhof des Hotels mit seinen mediterranen Lagerstätten für Abfall und leere Flaschen. Tagsüber pusteten drei erschreckend große Ventilatoren dröhnend die Küchenabluft des Hotels in den Innenhof – bis Mitternacht; dann war tatsächlich Ruhe. Feierabend in der Hotelküche.

Auch der Strand war nicht weit. Was sind schon 1.500 Meter? Nun, das kommt darauf an: 1.500 Meter in Flip-Flops bei 30 Grad Celsius im Schatten durch eine ebenso baumlose wie triste, von einem Bauträger hingerülpte Ferienhaussiedlung mit stacheldrahtgesicherten Grundstücken zu durchqueren, dehnt diese Strecke ungemein.

Aber so richtig gelogen hatte das Hotel nicht. Die Bilder, die beim Lesen des Angebotes im Kopf entstanden, waren eben nur andere. Selbst schuld? Die Katalogbeschreibung war schließlich sprachlich nur etwas – sagen wir – geschönt worden.

Auch geschönt, eben nur anders, hatte die Fluggesellschaft: Billigflug zum Urlaubsort – aber nur, wenn man nichts auf die Reise mitnahm. Sollte der Koffer mitfliegen, kostete es ein kleines Vermögen. Die Zeiten, da freundliches Boardpersonal kostenlos Getränke reichte, waren ohnehin längst vergangen. In letzter Konsequenz wird es im Flieger bald nur noch Stehplätze geben und man darf Badekleidung tragen. Für alles weitere: Aufpreis. Aber eigentlich wollten wir sowieso nicht mehr fliegen – wegen CO₂ gell?

Endlich ist der Urlaub vorbei; ab in die Redaktion und erstmal nachschauen, was alles so passiert ist. Schließlich blieb das Handy im Urlaub ausgeschaltet. Hmm, „Gefangenenaustausch zwischen Russland und den USA“ lautet eine Überschrift. Da denkt man doch gleich an den Kalten Krieg und den Austausch von enttarnten Spionen in Trenchcoats mit hochgeklappten Krägen bei Nacht und Nebel – Nebel ist dabei ganz wichtig – auf der Glienicker Brücke zwischen Berlin und Brandenburg.

Wenn man aber weiterliest und -denkt, wird schnell klar, dass es sich hier um vom

Kriegsverbrecher Putin angeordnete und durch gleichgeschaltete Gerichte exekutierte Geiselnahmen von Journalisten und Regimekritikern handelt, mit dem Zweck, seine im Westen gefangenen Spione und Auftragskiller freizupressen – also ein völlig asymmetrischer Erpressungshandel.

„Gefangenenaustausch“ ist zwar nicht gelogen, aber es beschönigt. Wer den Ausdruck für dieses Ereignis benutzt, übernimmt damit wahrscheinlich den russischen Neusprech. „Spezialoperation“ anstatt Krieg.

Wir wühlen uns weiter durch die Presse: Die Iraner haben einen gemäßigten Präsidenten gewählt: Massud Peseschkian heißt er. Schade nur, dass auch mit dem „gemäßigten“ Präsidenten weiterhin Frauen unterdrückt, Regimegegner eingesperrt und die Vernichtung Israels wohl vorbereitet wird.

Noch ein Artikel: Das Verfassungsgericht hat das „Sondervermögen“, das für den Klima-Doppelwumms eingeplant war, einkassiert. Ist ein „Sondervermögen“ nicht einfach ein zusätzliches Schuldenmachen?



Kurzum: Die Welt ist voller sprachlicher Nebelkerzen, und es werden immer mehr. Es geht dabei vordergründig um Verharmlosung – Beispiel „Nullwachstum“ anstatt „Stillstand“ – oder um Aufhübschung – Beispiel „Facility Manager“ anstatt „Hausmeister“. Dahinter aber steht der Versuch, unser Denken zu beeinflussen.

Freundlich besetzte Wörter unseres Kulturraumes werden dazu benutzt, zu verharmlosen oder zu beschönigen. „Vermögen“ weckt schließlich positivere Assoziationen als „Schulden“; „Wachstum“ ist bei uns freundlicher konnotiert als „Stillstand“.

Wer aber hat ein Interesse daran, zu vertuschen und zu beschönigen? Die Werbewirtschaftler – Beispiel „Meerblick“ –, die PR-Manager und Pressesprecherinnen – Beispiel „Nullwachstum“ – und natürlich die Diktatoren – Beispiel „Spezialoperation“.

Die Idee dahinter: Wer es schafft, die sprachlichen Ausdrücke für sein Handeln mit positiv konnotierten Begriffen zu belegen und die negativen damit zu verdrängen, kann damit das Denken und Fühlen der Menschen beeinflussen. Denn wir können nichts denken, was wir nicht sagen können.

Extremes Beispiel: die Nazis. Sie sprachen von der „Endlösung der Judenfrage“ anstatt von der „Ermordung möglichst aller Juden im industriellen Maßstab“. Dieser Sprachgebrauch verharmloste nicht nur den Massenmord, sondern implizierte zugleich, dass es selbstverständlich eine „Judenfrage“ gäbe, für die sie eine „Lösung“ hätten. Das Wort „Konzentrationslager“ vernebelte ebenfalls den wahren Zweck der Todesmaschinerie. Die mit solchen Wortschöpfungen gespickte Propaganda wurde den Deutschen täglich per Volksempfänger und Presse eingetrichtert. Neusprech war ein wichtiger Baustein der Nazi-Propaganda. Deren Resultat wiederum ist uns bekannt: Tausende beteiligten sich aktiv und ohne Gewissensbisse am Massenmord in den KZs; Millionen wussten davon. Schlecht geschlafen haben sie deswegen nicht.

„Hey Chef, wann kommt eigentlich unsere Raumpflegerin wieder mal?“

Schon wieder eine Nebelkerze. Der Alltag kommt mit Macht zurück.

„Sag mal, wir hatten doch neulich noch einen Praktikanten. Wo ist der denn hin?“

„Gestern in den Urlaub gefahren.“

„Und wohin?“

„Ich glaube, er wollte nach Rio fliegen. Badeurlaub. Und was von Nasen-Haien hat er auch gesagt.“

„Hat er denn seinen Newsletter vorher noch geschrieben? Ich hatte ihm extra ein paar Tiergeschichten hingelegt.“

„Ja, hat er. Aber die beste hat er vergessen – die mit dem schwulen Pinguinpärchen im Aquarium von Sydney. Der eine ist gestorben, und als der andere ihn dann tot aufgefunden hat, hat er angefangen zu singen, und dann sind alle anderen Pinguine dazugekommen und haben auch gesungen.“

„Gott, wie traurig!“

„Ja, vielleicht zu traurig.“

„Aber auch schön, irgendwie.“

Später im Supermarkt: „Verehrte Kunden, wir schließen Kasse drei für Sie!“

Hört das denn nie auf?

Die Redaktion



NACHRICHTEN



- 8 Das besondere Foto: „Plaque-Zwinkerer“/
Comic: Forscher Ernst
- 10 Fokussiert:
Inkubiert /
Projektfizierte Forschung
- 11 Frisch gepreist

HINTERGRUND



- 12 Corona-Pandemie: Der
Untergang der wissen-
schaftlichen Kontroverse
- 14 **Wissenschaftsfreiheit:**
Was bedeutet sie?
Wodurch ist sie bedroht?

SERIEN



- 18 Wissenschaftsnarr (67):
Wissenschaftsfreiheit als
Freibrief für schlechte
Forschung?
- 21 Erlebnisse einer TA (172):
Die Milchschnitten-
Studie
- 47 Wirkstoff des Monats (44):
Delandistrogen moxe-
parvovec (SRP-9001)

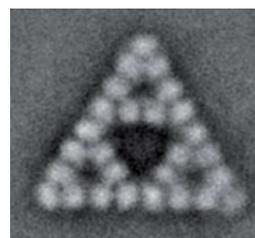
JOURNAL-CLUB



- 22 Journal Club kompakt
- 23 Schöne Biologie:
Sinnlos bunte Krebsse
- 24 **Proteinkuriosum in**
Marburg: Enzymfraktale
– Unfall der Evolution?
- 26 Frontotemporale Demenz
in München: Gezielte
Gentherapie
- 28 Stichwort des Monats:
Kryokonservierung



Forschung und Lehre sind frei, finden aber trotzdem ihre Grenzen. Was bedeutet das konkret? Und ist diese Freiheit auch im deutschsprachigen Raum bedroht? **Ab Seite 14.**

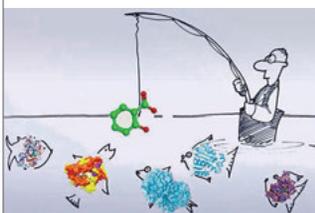


Fraktale entstehen nach einfachen mathematischen Regeln und resultieren doch in außergewöhnlicher Komplexität. Für natürliche Biomoleküle waren sie unbekannt – bisher. **Ab Seite 24.**

„ Unser Titelthema: Mikrobielle Biotechnologie

Schon seit vielen Jahren produzieren Mikroorganismen mit gentechnischer Unterstützung nützliche Substanzen. Zuletzt brachten raffinierte Methoden der synthetischen Biologie neuen Schwung in die mikrobielle Biotechnologie. Damit wurde es möglich, auch kompliziertere Synthesewege in Bakterien, Hefen oder Algen zu integrieren. Mehr ab Seite 34.

STATISTIK



30 Publikationsanalyse:
Pharmakologie

SPECIAL



Mikrobielle Biotechnologie

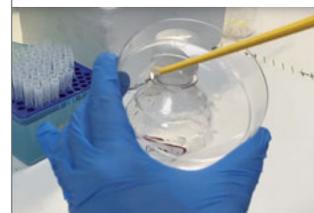
- 34 Winzige Alleskönner
- 37 Mikroorganismen auf Plastikdiät
- 40 Mikroben als elektrische Energiekonverter
- 44 Firmenporträt: Insempra, Martinsried – Bioproduktion von Kunststoff-Alternativen

WIRTSCHAFT



- 46 Lebe wohl, Metamizol! – Schmerzmittel Novalgine verliert womöglich seine Zulassung
- 48 Biotech-Standort: In und um Wien – Gründen in Österreich (Teil 1)
- 52 Produktübersicht: Einzelzell-Sequenzierungs-Kits
- 57 Neue Produkte

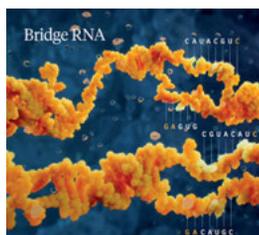
METHODEN



- 58 Neulich an der Bench: Genome-Editing mit Transposasen
- 60 Tipps und Tricks: Biochemische Zellfraktionierung in Eigenregie

SONSTIGES & SERVICE

- 23 Impressum
- 29 Preisrätsel: Die Dynamik-Kanutin
- 62 Kongresse
- 63 Fortbildungen
- 65 Stellenmarkt
- 66 Comic: Die „Lab-Files“ von Chris Schlag



Transposons gelten als ziemlich egoistische DNA-Elemente. Eine Familie dieser springenden Gene verwendet offensichtlich nicht-codierende RNA, um die Zielsequenzen zu finden. Daraus könnte man ein Genome-Editing-Tool basteln. Ab Seite 58.

www.laborjournal.de



@Lab_Journal



laborjournal@
mstdn.science



@laborjournal.
bsky.social



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



ALWAYS

PERFECT FIT



Immer das richtige Teil zur Hand? Mit dem **3D-Druck** sind Ihnen keine Grenzen gesetzt.

Ein **perfect fit** ist auch **unser Service** und **unsere Produktauswahl**.

Innovation startet mit dem richtigen Partner.



Mehr unter:
www.carlroth.com





Reichen Sie bis zum 27. September spannende Kooperationsmomente im Labor bei gewinnen@carlroth.de ein und gewinnen Sie tolle Preise. Mehr dazu unter carlroth.blog.

Plaque-Zwinkerer

Wie so oft kontrollierte Karen Wagner vom Institut für Virologie der Medizinischen Hochschule Hannover ihre Fibroblasten, um zu schauen, wie weit ihre Virusplaques inzwischen sind – und wurde dabei von diesem zwinkernden Kerl angelacht. Sie selbst musste dabei direkt an „Krümel“ von Nils Holgersson denken. Doch sicherlich sind auch andere Assoziationen möglich ...

Forscher Ernst

von Rafael Florés





**FLEXIBEL.
KOMPAKT.
UNKOMPLIZIERT.**

VANTastar®

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

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



www.bmglabtech.com

BMG LABTECH
The Microplate Reader Company

Inkubiert

Reviews sind eine gute Sache. Neue Erkenntnisse in das Big Picture zu integrieren sowie dieses entsprechend zu modifizieren und im Überblick zu präsentieren, ist wertvoll und wichtig. Reviews werden aber auch zunehmend zu einem Problem.

Ein Grund dafür sind die immer gewaltigeren Fluten an Forschungsinformationen. Diese haben längst dafür gesorgt, dass eine gründliche Durchsicht der für einen Review relevanten Literatur zeitlich kaum zu bewältigen ist. Die Folge davon: Immer mehr Reviews bleiben lückenhaft und bieten ein unvollständiges oder – schlimmer noch – ein einseitiges Bild des Big Picture.

Einige Studien zu diesem Thema belegen dies bereits. Und stellen beispielsweise fest, dass Review-Autoren solche inhaltlichen Lücken öfter nicht ganz wahrheitsgemäß durch Formulierungen verschleiern wie etwa „Few empirical studies exist ...“ oder „... the evidence is limited and mixed.“ (siehe etwa tinyurl.com/593tbyue).

Die Gretchenfrage lautet indes: Entstehen solche Lücken wahllos, eben weil man gar nicht alles zum Thema sichten kann oder will? Oder nutzen einige Autoren dieses Defizit gar selektiv, indem sie bewusst unliebsame Erkenntnisse der Konkurrenz einseitig aus den Reviews ausblenden, um die eigenen Hypothesen in hellerem Glanz erstrahlen zu lassen? Und sich selbst als Experten natürlich mit?

„Wenn sowieso klar ist, dass ich nicht alles zum Thema erfassen kann, warum dann nicht genau die Dinge weglassen, die mir nicht in den Kram passen?“ Keine Frage, solch ein Gedanke – ob mehr oder weniger bewusst – kann verlockend sein. Zumal von Editoren und Gutachtern wenig Gegenwind zu erwarten ist. Weder die einen noch die anderen schlagen sich die Zeit um die Ohren, um die Referenzlisten von Reviews zu prüfen – schon gar nicht daraufhin, ob darin womöglich Arbeiten fehlen könnten.

Und auch sonst bleibt das Risiko gering – wie der folgende Kommentar auf Retraction Watch illustriert: „Wer Ergebnisse falsch berichtet, wird des Betrugs bezichtigt und oft bestraft, aber ich habe noch nie von einem Forscher gehört, der die Literatur falsch referiert hat und mit irgendwelchen Konsequenzen rechnen musste.“

Dabei stellt ersterer nur seine eigenen Ergebnisse falsch dar, ein zweifelhaft selektiver Review dagegen die von Dutzenden anderer.

Ralf Neumann

Fokussiert

Forschungsförderung

Projektifizierte Forschung

Passt die Organisationsform „Projekt“ überhaupt zu dem, was Grundlagenforschung leisten soll? Oder negativer ausgedrückt: Wird sie dadurch nicht sogar eher behindert?

Viele Forscherinnen und Forscher sehen es offenbar so. Beispielsweise veröffentlichte die niederländische Wissenschaftsphilosophin Stephanie Meirmans gerade die Ergebnisse einer Umfrage zum Thema Forschungsförderung (*Sci. Eng. Ethics* 30: 6) – und fasst darin unter anderem zusammen:

„Viele dieser [...] Aspekte fallen unter den Begriff der durch das Fördersystem induzierten ‚Projektifizierung‘ von Forschung [...] Die Forschenden wiesen darauf hin, dass aus dieser Art von Förderung eine vorhersehbare, kurz-sichtige, langweilige und von Moden geleitete Wissenschaft resultieren könnte. Darin sahen sie ein großes Problem. Denn auch nach ihren eigenen Erfahrungen mache die ‚Projektifizierung‘ der Forschung es immer schwieriger, Wissenschaft von echter Bedeutung zu betreiben – sich also in wirklich Unbekanntes zu stürzen oder große Themen anzugehen, die einen langen Atem zur Reifung benötigen.“



Foto: Olivier Le Moal @ AdobeStock

„Projektifizierung“ also. Andere Quellen nennen es „Projektivismus“ oder „Projektitis“.

Neu sind solche Bedenken natürlich nicht. Schließlich gibt es viele Beispiele, wie echte Durchbruch-Entdeckungen entweder als unvermutete „Kollateralschäden“ eines Projekts oder gänzlich ungeplant zustande kamen. Nehmen wir etwa den Fall des US-Biologen Victor Ambros. Der hatte sich in den frühen 1980ern in eine *Caenorhabditis*-Mutante mit Namen „bag of worms“ verguckt, die gut als Vorlage für einen schlechten Horrorfilm dienen könnte. Wegen fehlender Vulva unfähig, die selbst befruchteten Eier abzulegen, schlüpft der Nachwuchs im mutanten Wurm selbst und frisst ihn von innen auf. Lange Jahre irrte Ambros im Dunkeln, bis er das mutierte Gen 1993 endlich auf Wurmchromosom 2 stellte. Er nannte es lin-4 – und hatte damit völlig ungeahnt weitaus Größeres entdeckt

als „nur“ das Steuern eines Entwicklungsprozesses: lin-4 codierte nämlich nicht für ein Protein, sondern für die hiermit erste bekannte MicroRNA (miRNA) überhaupt.

Ambros hatte folglich das Glück des Tüchtigen, indem ihn ein Projekt mit begrenztem Erkenntnisziel unvermutet in unbekanntes Terrain vorstießen ließ, in dem ungleich größere Erkenntnisse auf ihn warteten. Und glücklicherweise war er schlau genug, dies zu erkennen. Eines war dieser Durchbruch jedoch niemals: von vornherein projektierbar.

Nehmen wir noch ein Beispiel: die Entdeckung des Schneckengifts Omega-Conotoxin. Dahinter steckte zunächst überhaupt kein Projekt, vielmehr resultierte es aus Langeweile. Anfang der 1970er mussten der DNA-Forscher Baldomero Olivera und die Biochemikerin Lourdes Cruz wegen plötzlichen Mangels an Laborausstattung ihre Projekte unterbrechen. Also beschlossen sie, stattdessen unweit ihres philippinischen Instituts Kegelschnecken zu sammeln und deren Gifte zu untersuchen. Bekannt war, dass die Schnecken mit ihrem Rüssel kleine Fische harpunieren und mit ihrem Gift in Sekunden lähmen. Cruz und Olivera erschien dies als nette Nebenbeschäftigung zur Überbrückung ihrer Wartezeit. Eines der Gifte, das Omega-Conotoxin der Kegelschnecke *Conus geographicus*, erwies sich in der Folge als Durchbruch-Entdeckung: Dadurch dass es spezifisch N-Typ-Calcium-Kanäle des Nervensystems lahmlegt, wurde es zu einem wichtigen Werkzeug zur Entschlüsselung zentraler Prozesse des Nervensystems. Zugleich lieferte es die Basis zur Entwicklung von hochwirksamen und weithin eingesetzten Schmerzmitteln wie etwa Ziconotid.

Projektmittel gab es dafür allerdings erst, als Cruz und Olivera mit ihrem Team die Struktur und Wirkungsweise des Omega-Conotoxins bereits im Rahmen ihrer „Nebenbeschäftigung aus Langeweile“ aufgeklärt hatten. Da war allerdings längst grundsätzlich klar, was man mit der Entschlüsselung der weiteren Details noch bekommen würde.

Letzteres ist schließlich genau die Art Wissenschaft, die projektierbar ist. Explorative Grundlagenforschung hingegen, die in wirklich unbekanntes Gebiet vordringt, hat zwar zugegebenermaßen ein hohes Risiko zu scheitern – in der Organisationsform „Projekt“ dürfte sie jedoch viel seltener gedeihen, als es uns lieb sein kann.

Ralf Neumann

Frisch gepreist

» **Benjamin F. Cravatt** vom Scripps Research Institute in La Jolla, USA, erhält den **Heinrich-Wieland-Preis der Boehringer Ingelheim Stiftung**. Wieder einmal wird damit vor allem die Entwicklung einer experimentellen Methode gewürdigt – im Fall von Cravatt das Activity-based Protein Profiling, kurz ABPP. Dabei handelt es sich um eine chemoproteomische Technologie, bei der kleine Molekülsonden als Activity-based Probes (ABPs) eingesetzt werden, um selektiv und kovalent an die aktiven Stellen von Proteinen zu binden. Die derart markierten Proteine können daraufhin nicht nur von allen anderen Proteinen in der Zelle unterschieden, sondern auch von ihren eigenen inaktiven Kopien separiert und spezifisch untersucht werden. Nach diversen Vorarbeiten auch anderer Gruppen etablierte Cravatt mit seinem Team die Technik vor knapp zwanzig Jahren endgültig, sodass sie seitdem auch quantitativ in umfassenden Proteomproben eingesetzt werden kann. Der Heinrich-Wieland-Preis ist in diesem Jahr erstmals mit 250.000 Euro dotiert.

» Am 1. Oktober nimmt **Andreas Marx** den mit 7.500 Euro dotierten **Albrecht-Kossel-Preis der Gesellschaft Deutscher Chemiker (GDCh)** entgegen. Ab 2004 leitete Marx den Lehrstuhl für Organische Chemie und Zelluläre Chemie der Universität Konstanz, im August wechselte er ins Präsidentenamt der Universität Jena.



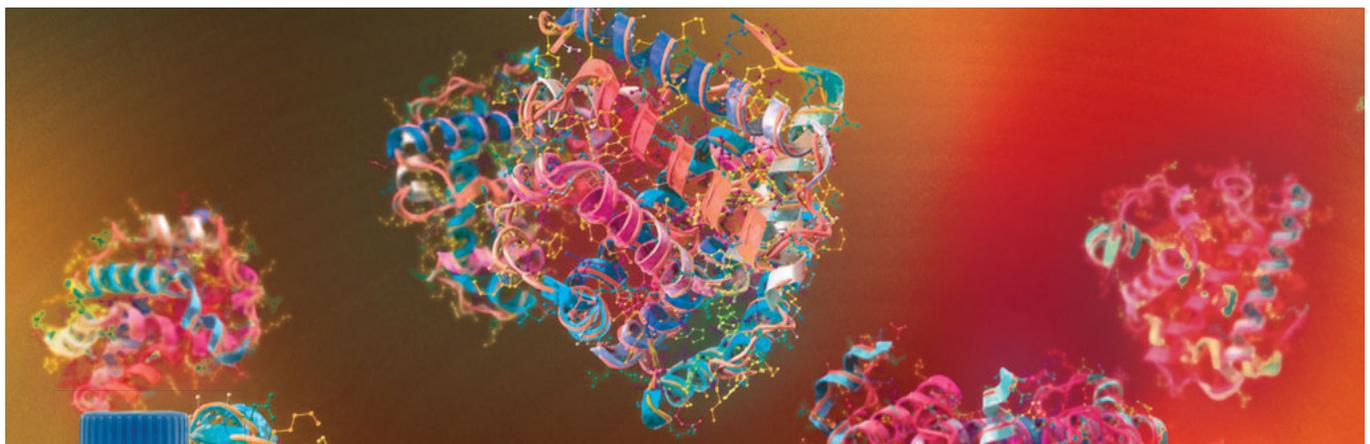
Andreas Marx

Im Zentrum der Arbeiten von Marx und Co. stand bislang die Biochemie der DNA. So entwickelte seine Gruppe unter anderem DNA-Polymerasen, die chemisch modifizierte Nucleotide erkennen und einbauen können – ebenso wie Methoden, um gezielt epigenetische Modifikationen in DNA einzuführen oder zu entfernen. Zudem ermöglichte sie mit optimierten DNA-Polymerasen die Einzelmolekül-Sequenzierung in Echtzeit und verbesserte die PCR-Technik durch die Verwendung chemisch modifizierter Primer und Polymerasen.

» Die **Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina** ehrt den Biochemiker **Roger Goody** mit der **Cothenius-Medaille** für sein Lebenswerk. Der gebürtige Engländer habilitierte sich 1983 an der Universität Heidelberg, arbeitete dort 1990 als außerplanmäßiger Professor und wurde 1993 als Direktor an das Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie in Dortmund berufen. Dort leitete er bis zu seiner Emeritierung 2013 die Abteilung Physikalische Biochemie.

Das Hauptinteresse von Goody und seinem Team galt insbesondere der Steuerung des Vesikeltransports von Proteinen und Lipiden zwischen Zellorganellen durch GTPasen. Dabei entschlüsselte es unter anderem die regulative Rolle der Rab-GTPasen bei Vesikelbildung und -transport bis hin zur Fusion mit ihrem Zielorganell. Defekte in einem solchen Rab-Protein liegen unter anderem – wie Goody *et al.* ebenfalls fanden – der genetisch bedingten Augenkrankheit Choroideremie zugrunde, bei der die Betroffenen schon im Kindesalter nachtblind werden und vielfach später ganz erblinden.

-m-



Unlock the potential of high-affinity purification with Strep-Tactin®XT



- › High yields even for low abundant and challenging proteins
- › Compatibility with various buffer conditions
- › Reuse up to 100 times without compromising performance

Discover more outstanding properties of Strep-Tactin®XT

● ● ● [iba-lifesciences.com](https://www.iba-lifesciences.com)

Kontroverse oder Nichts

VON TOBIAS STRAUB, MÜNCHEN

Über das Zerschneiden eines Kernelements des wissenschaftlichen Prozesses in der Corona-Pandemie.

Der wissenschaftliche Prozess, so wird uns gelehrt, verläuft in klaren Phasen: Beobachtung, Hypothesenformulierung, experimentelles Design, Datenerhebung und schließlich die Interpretation (gerne auch noch das Reproduzieren). Doch diese saubere Theorie blendet oft einen essenziellen Bestandteil aus, den ich rückblickend als das Herzstück meiner wissenschaftlichen Laufbahn bezeichnen würde: die kontroverse Diskussion.

In vollgepackten Seminarräumen, umgeben von Kolleginnen und Kollegen, präsentieren wir unsere Ideen, frischen Daten und gewagten Interpretationen. Dort entbrennen die wirklichen wissenschaftlichen Schlachten: Herausforderndes Hinterfragen, skeptische Einwände und inspirierende Vorschläge bringen viele Ideen und Projekte auf den richtigen Weg. Sie verbessern Studiendesigns, triggern bessere Datenerhebung und erzwingen ein Überdenken der Dateninterpretation. Konsens ist nur dann erreicht, wenn kein Widerspruch mehr besteht – und das kommt selten vor.

»Die Kunst liegt darin, die Energie von Kontroversen in produktive Bahnen zu lenken und Einwände professionell, kompetent und konstruktiv vorzutragen. Ein solches Klima entsteht nicht von selbst.«

Und seien wir ehrlich: Emotionen und negative, ja sogar kompetitive Energien spielen dabei eine nicht unerhebliche Rolle. Erfahrene Postdocs, die um ihre Deutungshoheit ringen, und junge Gruppenleiter, die um Aufmerksamkeit buhlen. Neid und Missgunst? Auch das gehört dazu. Doch die wahre Kunst liegt darin, diese Energie in produktive Bahnen zu lenken und Einwände professionell, kompetent und konstruktiv vorzutragen. Ein solches Klima entsteht nicht von selbst; es erfordert das Zusammenspiel vieler Charaktere und ist schwer zu erzwingen.

Auf Konferenzen hingegen, wo die Anzahl der Teilnehmer die Interaktion begrenzt, finden solche intensiven Debatten meist nur im kleinen Kreis während der Pausen oder im Rahmen der



Poster-Sessions statt. Womöglich ist das zu lange Festhalten einer Community an Hypothesen und Modellen wie zum Beispiel der Amyloidhypothese bei Alzheimer der Tatsache geschuldet, dass auf großer Bühne Kontroverse nahezu nicht stattfindet [1]. Auf medialer Ebene ist harter wissenschaftlicher Diskurs zudem ausgeschlossen – und so bleibt dieser faszinierende Prozess für die breite Öffentlichkeit weitgehend unsichtbar.

Dann kam die Corona-Pandemie, die große Bewährungsprobe für die Wissenschaft: Das Virus verstehen, seine Verbreitung erfassen, die Klinik meistern, das Gesundheitsmanagement optimieren. Auf den Schultern der Experten lastete ein unglaublicher Druck, innerhalb kürzester Zeit Antworten zu liefern. Jeder Wissenschaftler, der bereits mehr als einen wissenschaftlichen Hype-Cycle durchlebt hat, weiß jedoch: Schneller Erkenntnisgewinn ist schwer, nachhaltige Ergebnisse sind unwahrscheinlich, und zweifelsfreie Fakten sind schlichtweg unmöglich zu generieren.

Doch in diesem Moment wurde die Kontroverse im wissenschaftlichen Prozess massiv unterdrückt. Warum? Vielleicht, um den politischen Akteuren einfache Antworten zu liefern, um die Kommunikation zu vereinfachen und das Management zu beschleunigen. Vielleicht auch, weil es für einige Wissenschaftler bequemer war, die eigene Deutungshoheit zu sichern, schnelle Fördermittel abzugreifen und im Rampenlicht zu stehen.

Statt sich in den produktiven, kontroversen Diskurs zu begeben, versuchte man, die Zweifler mundtot zu machen – mit Unterstützung von Politik und Medien. Die Krönung dieser Entwicklung war die mehr oder weniger offene Forderung nach Einschränkung der wissenschaftlichen Meinungsfreiheit durch die reichweitenstärksten Protagonisten aus Wissenschaft und Wissenschaftskommunikation [2][3]. Sicherlich gab es in dieser Zeit jede Menge parawissenschaftliche Theorien, doch wurden diese nur allzu gerne als Strohmännchen



Zum Autor

Tobias Straub ist seit 2012 Leiter der Bioinformatik am Bio-medicinischen Centrum der Universität München.

herangezogen, um jede Form von Widerspruch oder alternativer Interpretation zu verteufeln.

Letztendlich wurden pandemierelevante wissenschaftliche Fraktionen in „Gut“ und „Böse“ getrennt (siehe etwa John Snow Memorandum [4] versus Great Barrington Declaration [5]), anstatt die Energie dieser Auseinandersetzungen für den Erkenntnisgewinn zu nutzen. Nicht überraschend stellten sich Hypothesen, die anfangs als Verschwörungstheorien oder Irrlehren deklariert wurden, später als valide Alternativen heraus – wie etwa der Laborursprung des Virus [6] oder der Immunschutz durch Infektion [7].

»Wissenschaftlicher Fortschritt braucht konstruktiven Zweifel und Widerspruch. Ein gemeinsames Gegeneinander muss als Teil der wissenschaftlichen Kultur gepflegt werden.«

Leider hat die Öffentlichkeit davon wenig mitbekommen. Der Bedeutung von Kontroverse nicht bewusst, wurde diese nur zu leicht ins Boot geholt. Sie stimmte ein in einen Chor, der nahezu jede Form des Zweifels als rechtsextremes Gedankengut klassifizierte. Die wissenschaftliche Gemeinschaft wurde so von innen und außen gespalten.

Dass damit die Qualität der wissenschaftlichen Statements, die ohne vorangegangene Revision durch interne Kontroverse an die Öffentlichkeit weitergereicht wurden, meist keinen höheren Standards gerecht wurde, kam nicht überraschend. Dabei sind Kompetenzüberschreitungen, schlechte und fehlende Datenbasis, pure Spekulation, vorschnelle Konklusion, reines Geschichtenerzählen und apodiktische Aussagen allesamt Probleme, die im Austausch mit Peers eigentlich schnell korrigiert werden – sofern ihnen Zweifel und Hinterfragen nicht abgesprochen werden.

Da sich Wissenschaftsjournalisten und -kommunikatoren sowie leider auch die wissenschaftlichen Organisationen (unter anderem DFG, MPG, Helmholtz-Gemeinschaft, Leopoldina) in der Pandemie nicht gerade dadurch ausgezeichnet haben, Kontroversen wertzuschätzen und zu beschützen, kann die Heilung offenbar nur von innen heraus stattfinden. Wissenschaftlicher Fortschritt braucht konstruktiven Zweifel und Widerspruch. Ein gemeinsames Gegeneinander muss als Teil der wissenschaftlichen Kultur gepflegt wie auch als integraler Bestandteil des wissenschaftlichen Prozesses akzeptiert und in die Öffentlichkeit kommuniziert werden.

Referenzen

- [1] „The Hyper-Focus on the Amyloid Hypothesis for Treating Alzheimer’s May Have Slowed Progress Toward a Cure“, *The New York Times*, tinyurl.com/5ven75v2.
- [2] „Das seltsame Verhältnis des Herrn Drosten zur Meinungsfreiheit“, *BZ Berlin*, tinyurl.com/mrx53s46.
- [3] *MaiThink X*, ZDF, tinyurl.com/yaf7mptu.
- [4] *John Snow Memorandum*, tinyurl.com/y2cw8zyb.
- [5] *Great Barrington Declaration*, tinyurl.com/2nsmcxyt.
- [6] „COVID Lab Leak Hypothesis“, *The New York Times*, tinyurl.com/4s8bj3j7.
- [7] „Immunschutz durch Infektion“, *Bastian Barucker Blog*, tinyurl.com/mrym6hsn.



Düsseldorf, Germany
11–14 November 2024

Member of  MEDICAlliance

Gemeinsam die
ZUKUNFT
erleben



und die Welt der
MEDIZINTECHNIK
entdecken.

WISSENSCHAFTSFREIHEIT

„Freiheiten wollen verteidigt werden“

Forschung und Lehre sind frei, finden aber trotzdem ihre Grenzen. Was bedeutet das konkret? Und ist diese Freiheit auch im deutschsprachigen Raum bedroht?

„Kunst und Wissenschaft, Forschung und Lehre sind frei“, stellt das deutsche Grundgesetz in Artikel 5 Absatz 3 klar. Nun gibt es in der Wissenschaft konkurrierende Hypothesen und Modelle; die „Suche nach der Wahrheit“ ist also auch mit einem Ringen um die besseren Argumente und überzeugenderen Belege verbunden. Gerade bei den sozial- und gesellschaftswissenschaftlichen Disziplinen bekommen akademische Publikationen schnell eine politische Dimension, und dann bleiben Debatten nicht mehr allein innerhalb einer Fachcommunity. Auch die Naturwissenschaften sind davon nicht frei, wenn wir etwa an die Frage denken, wie viele biologische Geschlechter es gibt. Oder blicken wir zurück in die Pandemiejahre, als selbst Virologen, Mathematikerinnen und Immunologen heftigen Gegenwind aus den sozialen Medien ertragen mussten.

Kann man überhaupt noch frei und unbefangenen seiner Arbeit nachgehen, wenn man von Teilen der Gesellschaft so missgünstig beäugt wird? Das Grundgesetz sichert auch jedem Bürger das Recht auf freie Meinungsäußerung zu – und jeder Bürger, ob Wissenschaftlerin oder nicht, muss somit auch damit rechnen, kritisiert zu werden. Stattdessen ist die verfassungsmäßig garantierte Forschungs- und Lehrfreiheit vor allen Dingen zu verstehen als Schutzrecht gegenüber staatlichen Ein-

griffen. Hierzu ein konkretes Beispiel aus der jüngeren Vergangenheit.

Verfassungswidrige Ermittlung?

Für ein Forschungsprojekt zur islamistischen Radikalisierung im Justizvollzug hatte man inhaftierte Personen befragt und die Gespräche aufgezeichnet. Zugesichert wurde den Interviewten Vertraulichkeit und dass sie „deswegen keine Probleme bekommen“ würden, solange es nicht um geplante Straftaten gehe. Dennoch erwirkten später Ermittler die Herausgabe der Protokolle und Audio-Dateien. Das Oberlandesgericht München sah das Vorgehen der Ermittlungsbehörden für gerechtfertigt an. Dagegen legte der für die Studie verantwortliche Professor eines Psychologie-Instituts eine Verfassungsbeschwerde ein.

Aus formalen Gründen – eine Frist war verstrichen – konnte das Bundesverfassungsgericht die Beschwerde zwar nicht für eine Entscheidung annehmen. Dennoch verfasste das Gericht im vergangenen Jahr eine ausführliche Stellungnahme und äußerte „erhebliche Bedenken hinsichtlich der Verfassungsmäßigkeit“. Die Forschungsfreiheit umfasse auch die Erhebung und Vertraulichkeit von Daten. Gerade im kriminalistischen Dunkelfeld könnten

aussagekräftige sensible Daten oftmals nur unter der Bedingung von Vertraulichkeit erhoben werden. Weiter heißt es: „Die vertrauliche Datenerhebung gehört zur geschützten wissenschaftlichen Methode. Die staatlich erzwungene Preisgabe von Forschungsdaten hebt die Vertraulichkeit auf und erschwert oder verunmöglicht insbesondere Forschungen, die [...] auf vertrauliche Datenerhebungen angewiesen sind.“ Auch die Bedingungen für zukünftige Forschungsprojekte dieser Art könnten so verschlechtert werden (1 BvR 2219/20). Die Forschungsfreiheit geht also sehr weit: Selbst die Verfolgung von Straftaten muss in einigen Fällen hinter ihr zurückstehen.

Nicht bis zum Verfassungsgericht, aber in die Medien schaffte es folgender Fall: Im Mai dieses Jahres kam es zu pro-palästinensischen Protesten an der TU Berlin. Die Demonstrierenden hatten ein Protestcamp auf dem Campus errichtet, das anschließend durch die Polizei aufgelöst wurde. In einem „Statement von Lehrenden an Berliner Universitäten“ appellierten fast 400 Dozentinnen und Dozenten der TU an die Berliner Universitätsleitungen, künftig von Polizeieinsätzen gegen die Demonstrierenden abzusehen. „Unabhängig davon, ob wir mit den konkreten Forderungen des Protestcamps einverstanden sind, stellen wir uns vor unsere Studierenden“, heißt es in

Illustr.: Slowlifetrader @AdobeStock



dem offenen Brief. Dass es auch zu antisemitischen Äußerungen und Gewaltaufrufen durch Protestierende gekommen sein soll, thematisiert der Brief nicht.

Förderungssanktionen

Wenig überraschend sahen sich die Unterzeichner massiver Kritik ausgesetzt, auch aus den Reihen politischer Entscheidungsträger. So weit, so normal. Dann aber wurde bekannt, dass das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) habe prüfen wollen, ob man Fördermittel wieder streichen könnte, die den Unterzeichnern des Briefs zuvor gewährt worden waren. Zur Prüfung kam es letztlich nicht; dennoch hagelte es im Nachhinein scharfe Kritik, diesmal aus den Reihen der Wissenschaft und der Opposition.

Allerdings haben wir Artikel 5 (3) in der Einleitung nur unvollständig zitiert. Es folgt auf die Garantie der Freiheit von Kunst, Wissenschaft, Forschung und Lehre nämlich noch ein zweiter Satz: „Die Freiheit der Lehre entbindet nicht von der Treue zur Verfassung.“ Haben sich die solidarischen Lehrenden durch ihre Unterschrift mit verfassungsfeindlichen Positionen gemein gemacht? „Wenn Forscher in einer verfassungsfeindlichen Richtung unterwegs sind, dann kann das natürlich auch förderrechtliche Konsequenzen haben“, bestätigt Stefan Huster, Direktor des Instituts für Sozial- und Gesundheitsrecht der Ruhr-Universität Bochum. Den diskutierten offenen Brief sieht er in diesem Punkt aber als unproblematisch an. „Darin hat sich ja eigentlich niemand inhaltlich zum Anliegen dieser protestierenden Studierenden geäußert, sondern die Unterzeichner haben lediglich gefordert, möglichst auf die Polizei zu verzichten, und dafür habe ich ein gewisses Verständnis.“

Zugleich stellt Huster aber klar: „Ich fand diesen Brief extrem unglücklich formuliert, ich selber hätte ihn nicht unterschrieben.“ Eine Uni dürfe natürlich nicht tatenlos bleiben, wenn Studenten jüdische Kommilitonen aus der Uni drängen, und auch keine anderen gewaltsamen Übergriffe in Kauf nehmen. „In dem offenen Brief aber steht beim besten Willen nichts Verfassungsfeindliches drin“, analysiert Huster weiter und zeigt sich erstaunt darüber, dass man beim BMBF überhaupt auf die Idee kommen konnte, förderrechtliche Konsequenzen zu prüfen. „Wenn die Vergabe von Fördermitteln nicht mehr orientiert ist an wissenschaftlicher Exzellenz und Plausibilität, sondern an politischer Opportunität, dann ist das ein ganz eindeutiger Verstoß gegen Wissenschaftsfreiheit.“

Anders aussehen kann die Sache bei privaten Förderern. „Eine Stiftung, die sich gegen gesellschaftliche Ungleichheit engagiert,

wird sicher niemanden fördern, der darin überhaupt kein Problem sieht“, nennt Huster ein Beispiel. „Oft gehen solche Förderer ja auch proaktiv auf Wissenschaftler zu, die bestimmte Themen erforschen; von daher hat die private Förderung natürlich einen viel größeren Spielraum als Institutionen, die öffentliche Gelder vergeben.“

Die Wissenschaftsfreiheit in Artikel 5 ist ohne ausdrückliche Schranken gewährt. Dennoch ist klar: Niemand darf einfach so Menschen Gefahren aussetzen, nur weil er sich auf die Forschungsfreiheit beruft. „Diese Freiheit findet ihre Grenzen dort, wo sie mit anderen Rechtsgütern von Verfassungsrang kollidiert“, erläutert Huster. Das bedeutet jedoch, dass man für jede Einschränkung einen „Aufhänger“ im Grundgesetz finden muss. Das Recht auf körperliche Unversehrtheit zählt dazu, oder die Garantie des Eigentums. „Dann ist der Gesetzgeber in der Lage, diese Grenzen in Form weiterer Gesetze nachzuzeichnen.“

Einen solchen Ankerpunkt in der Verfassung zu finden, kann herausfordernd sein. Huster nennt ein Beispiel: „Tierschutz war lange Zeit nicht im Grundgesetz verankert, und es war heikel, Tierversuche einzuschränken. Es gab dann Hilfskonstruktionen wie das Argument, Menschen könnten mittelbar gegen ihre eigene Würde verstoßen, wenn sie Tiere unangemessen behandeln.“ Erst als 2002 auch der Tierschutz ins Grundgesetz aufgenommen wurde, konnte man das Tierschutzgesetz als eine jener „Nachzeichnungen“ heranziehen, um auch Tierversuche auf juristisch stabilem Fundament zu regulieren.

Empfindungen als Maßstab?

Schwierig wird es überall dort, wo individuelles subjektives Empfinden sich individuell stark unterscheidet und objektive Kriterien schwer mit den Grundrechten abgleichbar sind. Beispiele sind die Forschung mit menschlichen embryonalen Stammzellen oder die menschliche Eizellspende. „Da haben wir es nicht mit klar benennbaren Rechtsgütern zu tun, und es stellt sich die Frage, welches Gut dabei geschützt werden soll“, wirft Huster ein. Argumentiert man über die Menschenwürde, müsste man auch einzelne Zellen mit einem Menschen gleichsetzen. „Zum Klonen findet man in der juristischen Literatur manchmal die Aussage, dass man damit die Würde des Menschen als Gattung verletze“, erklärt Huster weiter. Andererseits zeigt sich, dass Verbote in Deutschland oder innerhalb der EU oft durch Kooperationen mit dem Ausland umgangen werden können. Für menschliche embryonale Stammzellen gibt es sogar einen Stichtag – davor gewonnene Zellen darf man auch hierzulande im Labor nutzen.

Huster findet unseren Umgang mit diesen Herausforderungen teilweise heuchlerisch, denn solange sich andere „die Finger schmutzig machen“, sei es ja offenbar in Ordnung, wenn die deutsche Forschung davon profitiert. Ehrlicher fände er es, sich von vornherein für die freiheitlichste Regulierung zu entscheiden, die noch mit dem Grundgesetz vereinbar ist. „In einer pluralistischen Gesellschaft sollte man etwas nicht nur wegen einer Ideologie oder Empfindung verbieten“, rät Huster und ist sich sicher, dass sich durch den internationalen Wettbewerb auch hierzulande liberalere Regelungen durchsetzen werden.

Tragen Forschende aber auch unabhängig vom Wortlaut der Verfassung eine Verantwortung? In einem Artikel aus dem vergangenen Jahr geht der Philosoph Tim Henning von der Uni Mainz der Frage auf den Grund, inwiefern schon allein eine wissenschaftliche Hypothese moralisch problematisch sein kann (*Erkenntnis*, doi.org/gttkgm). Zunächst einmal können formulierte Aussagen ja entweder wahr oder falsch sein (und für die Mathematikerinnen mag es noch die Kategorie „nicht entscheidbar“ geben). Die Frage nach Wahrheit im streng wissenschaftlichen Sinne ist aber unabhängig von ethischen und moralischen Erwägungen oder gesellschaftlichen Wertvorstellungen. Wenn alle geologischen und kosmologischen Daten darauf hindeuten, dass die Erde älter ist als wenige tausend Jahre, mag das den einen oder anderen evangelikalen Christen verärgern, aber hätte man solche Daten zurückhalten sollen, um nicht die Gefühle religiöser Menschen zu verletzen?

Kosten des Irrtums

Henning widmet sich in seinem Paper exemplarisch einer bewusst provokanten These: „Schwarze Menschen haben genetisch bedingt durchschnittlich einen geringeren IQ.“ Er zitiert auch Autoren, die genau jene These zum Teil noch bis in die 1990er-Jahre vertreten hatten. Auf der rein sachlichen Ebene könnte man sich darauf ausruhen, dass diese Aussage ja durch Daten überprüfbar ist – und dann stellt sie sich früher oder später als falsch heraus. So ist eben der Umgang mit wissenschaftlichen Hypothesen.

Henning allerdings setzt dieser puren Logik auch etwas entgegen, das er als „Kosten des Irrtums“ bezeichnet. Und hier müsse man dann eben sehr wohl gesellschaftliche Folgen in Betracht ziehen. Henning führt aus, dass alle Menschen unabhängig von ihrer Hautfarbe gleiche Chancen bekommen sollten, räumt zugleich aber ein, dass es auch in einer gerechten Gesellschaft angeborene Unterschiede bei verschiedenen Fähigkeiten gibt. Wie man mit dem zweiten Punkt umgeht, sei in der Ge-

rechtigkeitstheorie umstritten. Bei einem direkten Zusammenhang zwischen Hautfarbe und IQ könnte man aber zur Schlussfolgerung gelangen, dass man Menschen doch nicht unabhängig von der Hautfarbe gleiche Chancen und gleiche Einkommen ermöglichen müsse. Allein die Formulierung dieser Hypothese – selbst wenn sie sich später als nicht zutreffend verwerfen lässt – kann schon gesellschaftliche Auswirkungen haben.

fertigen, für bestimmte Hypothesen keine Fördermittel bereitzustellen oder Forschenden hierfür auch öffentliche Plattformen zu verwehren. Trotzdem könne natürlich nicht die Suche nach der Wahrheit verboten sein. Sein Ausweg aus dem Dilemma: Vorher ist abzuwägen, ob es gute Gründe gibt, dass sich eine Hypothese überhaupt als wahr erweisen könnte. Je höher die gesellschaftlichen Kosten des Irrtums sind, desto fundierter muss also die

nächst zwischen „Sex“ und „Gender“. Die Binarität bezieht sie auf die Evolution der Gameten, und da gibt es bei den höher entwickelten Organismen mit sexueller Fortpflanzung eben zwei Typen: Spermien und Eizellen. Der Vortrag war somit unproblematisch und behandelte im Übrigen gar nicht die Frage, ob es Transsexualität oder Menschen mit intergeschlechtlichen Merkmalen gibt.

Andererseits: Auf ihrem Twitter/X-Account fällt Vollbrecht regelmäßig mit provokanten Äußerungen auf, die man durchaus als feindselig auffassen kann gegenüber Menschen, die sich gesellschaftlich nicht in einem binären Geschlechterspektrum abgebildet fühlen oder sich nicht mit ihrem Geburtsgeschlecht identifizieren. Aktuell beteiligte sich Vollbrecht an Hämie gegen die Boxerin Imane Khelif, die laut Geburtsurkunde weiblich ist. Allerdings gehen Gerüchte um, sie sei ein Mann oder intersexuell mit XY-Genotyp. Vollbrecht stieg mit ein in Spekulationen über Hoden, die man auf Fotos von Khelif durch die Kleidung gesehen haben will. Am 15. August twittert Vollbrecht über einen Artikel, der heute noch raus müsse, aber wohl zu polemisch sei. Sie schreibt [sic!]: „Wie nennt man einen Mann mit Gendefekt det sich als etwas ausgibt was er nicht ist um unfair Frauen zu verprügeln im Sport? Betrüger“ – um anschließend in Klammern festzustellen: „Geht nicht durch fürchte ich“. Immerhin warnt Vollbrechts Profilbeschreibung auf X vor Schmähkritik und Satire.



Mit dem Blick von heute kann man feststellen, dass die Studien zu IQ und Hautfarbe methodische Schwächen aufwiesen und wichtige soziale Parameter ignoriert hatten. Wie leicht man ohnehin methodischen Fallstricken erliegen kann, macht Henning in seinem Artikel am Beispiel der Heritabilität der Fingeranzahl deutlich: Zweifellos steuern frühe Entwicklungsgene, dass die meisten Menschen fünf Finger pro Hand haben. Die Unterschiede, die man in der Fingeranzahl beobachtet, sind aber größtenteils auf Verletzungen durch Unfälle zurückzuführen. So könnte man also fälschlicherweise ableiten, dass die Anzahl der Finger stärker durch Umwelteinflüsse als durch genetische Faktoren bestimmt wird.

Eine andere Frage wäre, wie relevant ein möglicher IQ-Unterschied zwischen ethnischen Gruppen im Alltag überhaupt sein könnte. Zum Beispiel sind Männer im Schnitt größer als Frauen. Trotzdem ist der Unterschied zwischen dem größten und kleinsten Mann der Welt viel deutlicher als zwischen dem Durchschnittsmann und der Durchschnittsfrau. Diese größeren Unterschiede innerhalb einer Gruppe als zwischen den Gruppen sind wohl eher die Regel als die Ausnahme, wenn es um komplex regulierte Phänotypen geht.

Henning diskutiert Argumente, die recht-

Erwartung sein, dass die Hypothese zutrifft. Übrigens spielen Kostenanalysen anderswo ja ebenfalls eine Rolle: Teure zeitaufwendige Studien wird man nur dann beginnen, wenn die Hypothese auf stabilen Beinen steht. Ebenso gesellschaftliche Kosten einfließen zu lassen, erscheint also plausibel.

Riskante Geschlechterfragen

Problematisch wird es, wenn Wissenschaft und Lehre sich selbst einschränken – aus Angst vor öffentlicher Kritik. Beispiele für abgesagte Veranstaltungen gibt es. Denken wir an die Biologin Marie-Luise Vollbrecht, die 2022 einen Vortrag über die zwei biologischen Geschlechter an der Humboldt-Universität Berlin halten sollte. Kritiker sehen darin ein transfeindliches Narrativ, sie halten das Konzept von zwei Geschlechtern für unwissenschaftlich. Die Uni sagte den Vortrag aus Sorge vor Protesten ab.

Dass selbst die Frage, wie man in der Biologie ein Geschlecht definiert, nicht trivial ist, hatte Diethard Tautz in der Dezember-Ausgabe des *Laborjournals* diskutiert und schrieb von einer „Illusion der Binarität“. War die Empörung über Vollbrecht also berechtigt? Eine Fassung ihres Vortrags war damals auf YouTube abrufbar, und darin differenziert sie zu-

Solidarität für die Freiheit

Darf man jemanden an einem wissenschaftlich redlichen Vortrag hindern, nur weil er außerhalb der akademischen Welt mit zweifelhaften Aussagen auffällt? „Man muss in der Lage sein, solche Rollen zu trennen“, mahnt der Jurist Hans-Heinrich Trute, Professor für Öffentliches Recht, Medien- und Telekommunikationsrecht an der Universität Hamburg. Er und 13 weitere Autorinnen und Autoren seiner Hochschule haben vor gut zwei Jahren den „Kodex Wissenschaftsfreiheit“ veröffentlicht. Darin formulieren sie in elf Punkten aus, was eigentlich ohnehin durch die Verfassung und geltendes Recht geregelt ist: Wissenschaft ist frei, Forschende tragen Verantwortung und jede Freiheit stößt an Grenzen. „Anlass war der Fall Lucke“, blickt Trute zurück.

Wir erinnern uns: Bernd Lucke war Mitbegründer der AfD und verließ die Partei 2015. Vor fünf Jahren kehrte er an seinen Lehrstuhl an der Uni Hamburg zurück, war aber wegen immenser Proteste und Störungen nicht in der Lage, seine Vorlesung zu halten. „Lucke wurde mindestens an seiner Lehrfreiheit gehindert“, stellt Trute fest. „Das Lehren war erst später unter Polizeischutz möglich. Da war manche

Zögerlichkeit zu beobachten, Luckes Position zu verteidigen, auch wenn man sie vielleicht selbst nicht teilt.“ Trute verlangt von Forschenden sehr wohl ein dickes Fell und betont, dass scharfe Auseinandersetzungen in der Sache keine Einschränkung der Forschung und Lehre sind. Im Fall Lucke sei es aber nicht um Meinungsäußerungen und Diskussionen gegangen, sondern schlicht um Nötigung.

Auch wenn in diesem Fall nicht der Staat, sondern Bürger oder Studierende in die Lehrfreiheit eingriffen, so steht der Staat dennoch in der Pflicht, Grundrechte auch gegen Verletzungen durch Dritte zu verteidigen. Erste Verteidigungslinie wäre hier die Universität als öffentliche Institution. Wissenschaftler und Lehrende müssen mit Kritik leben, so stellt es auch der Kodex klar. Aber selbst die schärfsten Kritiker sollten miteinander solidarisch sein, wenn die Freiheit von Forschung und Lehre angegriffen wird. „Freiheiten wollen immer verteidigt und in Anspruch genommen werden, sonst gehen sie irgendwann verloren“, warnt Trute.

Akademische Freiheit weltweit

Es gibt aber auch positive Nachrichten: Im internationalen Vergleich steht Deutschland in Sachen Forschungsfreiheit sehr gut da. Auskunft dazu gibt der Academic Freedom Index (AFI), der weltweit für 179 Regionen und Länder erhoben wird (*academic-freedom-index.net*). Maßgeblich an der Erhebung beteiligt ist die Universität Erlangen, und am aktuellen Update 2024 mitgeschrieben hat von dort Lars Lott, Politikwissenschaftler am Institut für Politische Wissenschaft. Fünf Fragen mit einem Antwortkatalog werden dabei an Expertinnen und Experten weltweit herausgegeben und später ausgewertet. „Wissenschaftsfreiheit kann man nicht mit einem Zentimetermaß messen“, stellt Lott klar und verweist auf die Unsicherheitsintervalle, die in den Publikationen angegeben sind. Als Länder-Ranking ist der AFI wegen dieser überlappenden Intervalle nicht gedacht, stattdessen teilen die Autoren die Welt in fünf verschiedene „Freiheitskategorien“ ein, die sich aus den Quintilen ergeben.

Bis 2006 nahm die Wissenschaftsfreiheit auf der Welt zu – es konnten im besagten Jahr 26,1 Prozent der Weltbevölkerung praktisch völlig frei forschen, und nur 4,5 Prozent lebten in Ländern ohne akademische Freiheit. 2023 lag dieser Wert für Unfreiheit aber wieder bei rund 45 Prozent, wie im Jahre 1973. Fast die halbe Welt hat also keine Freiheit in Forschung und Lehre. Das bedeutet aber nicht, dass die Hälfte aller Staaten unfrei forscht. Lott ordnet die Zahlen ein: „Wenn jedes Land unabhängig von der Größe und Bevölkerungszahl gleich

zählt, dann ist die Wissenschaftsfreiheit seit 2006 kaum zurückgegangen. Betrachten wir aber jede Person, die davon betroffen ist, zählen also jeden einzelnen Rechteinhaber, dann entfallen auf Indien natürlich deutlich mehr Menschen als auf die Seychellen. Und das bedeutet, dass die Wissenschaftsfreiheit für den mittleren Weltbürger heute deutlich geringer ist als noch vor zwanzig Jahren.“

Polarisierung als Gefahr

Länder mit großer gesellschaftlicher Polarisierung könnten besonders anfällig sein für einen Rückgang von Forschungsfreiheit, resümiert das aktuelle AFI-Update. Besorgniserregend fällt auf, dass sich auch in einzelnen westlichen Ländern der AFI verringert hat, Lott nennt Großbritannien und einige Staaten der USA. „In Florida zum Beispiel sind einzelne Lehrinhalte verboten worden, und über den Tenure-Track-Mechanismus ist es in den USA relativ einfach, unliebsame Personen aus der Wissenschaft zu drängen, indem man ihnen keine dauerhafte Beschäftigung gibt.“ Auch die Ankündigungen von Einschränkungen können laut Lott dazu führen, dass Forschende ein Thema im „vorauselenden Gehorsam“ nicht anfassen – selbst wenn die Gesetzesänderung dann gar nicht kommt.

Polarisierung beobachten wir auch in Deutschland, und wie erwähnt, führt das zu Ausladungen oder abgebrochenen Vorlesungen. Cancel Culture und Deplatforming könnten also auch hierzulande die akademische Welt zurechtstutzen. Hierzu aber kann der AFI keine Zahlen liefern. Lott ergänzt: „Ich würde den Befund, dass es in Deutschland immer mehr Veranstaltungsabbrüche gibt, erst einmal durch Zahlen untermauert sehen wollen.“ Dass es auch hierzulande diesbezüglich ein Problem geben könnte, streitet Lott nicht ab. Es fehlt aber eine objektive und über die Zeit vergleichbare Erhebung, um Trends abzuleiten oder die Relevanz bestimmter Vorkommnisse objektiv einzuordnen.

Plädoyer für doppelte Zumutung

Der Demokratieforscher Richard Traummüller von der Universität Mannheim sorgt sich um die Dynamik an Forschungsstätten, die durch solche Ausladungen von Forschenden oder massives Stören von Veranstaltungen ausgelöst werden wird. Wenn sich Wissenschaftler nämlich gewissermaßen selbst zensurieren und Forschungsergebnisse aus Sorge vor persönlichen Konsequenzen nicht veröffentlichen oder heiße Themen gar nicht erst angehen, dann würde das der Wissenschaft schaden und die Datenlage verzerren. Anekdotisch nennt Traummüller Beispiele aus sei-

nem Umfeld: „Das reicht vom Nachwuchsforscher, der darum bat, als Autor vom Papier genommen zu werden, da er aufgrund des Ergebnisses um seine anstehende Festanstellung fürchtete, bis hin zum altgedienten Professor, der gewisse Themen in der Vorlesung auslöst, um sich Ärger mit den Studierenden zu ersparen.“ Auch persönlich sah sich Traummüller schon in der Situation, zurückrudern zu müssen: „Ich selbst habe einmal ein Papier aus dem Reviewprozess zurückgezogen, weil der Editorin die möglichen politischen Implikationen des Befundes nicht gepasst haben.“

Was die Öffentlichkeit an Aufregung mitbekommt, so befürchtet Traummüller, könnte dabei nur die Spitze eines Eisbergs sein, wenn durch Selbstzensur bestimmte Themen gar nicht erst nach außen dringen. Für eine groß angelegte und vom BMBF geförderte Studierendenbefragung konnte Traummüller ein paar Fragen beisteuern und hat erste Ergebnisse dazu bereits vorab ausgewertet. Demnach halten 19 Prozent der Studierenden ihre Meinung zurück. Dabei bekennt sich Traummüller sehr wohl zu einer Diskussionskultur, bei der die eigene Meinung auch angegriffen werden kann. Schließlich gehöre scharfe Kritik zur Wissenschaft dazu, und das müsse man aushalten. „Allerdings muss man sachliche, inhaltliche Kritik, die selbst einer wissenschaftlichen Logik folgt, unterscheiden von persönlichen Angriffen und moralisch-politischer Abwertung, die oftmals weltanschaulich oder politisch motiviert sind.“

Weiter warnt Traummüller, dass sich auch für diejenigen, die sich auf der moralisch guten Seite sehen, der Wind drehen kann, so wie man es aktuell rund um die Proteste zum Israel-Gaza-Konflikt mitbekomme. „Jetzt sehen sich sogenannte progressive und insbesondere post-koloniale Forscher mit dem Vorwurf des Antisemitismus konfrontiert, fühlen sich unter Druck gesetzt und in ihrer akademischen Freiheit bedroht. Zum Teil klagen nun die selben Personen, die noch vor ein, zwei Jahren keine Gefahr für die Wissenschaftsfreiheit sehen wollten oder sich sogar aktiv gegen diese gewendet haben.“ Traummüller plädiert daher für eine „doppelte Zumutung“: Tolerant sein gegenüber Positionen, die einem selbst widerstreben, aber auch mutig sein, für die eigene Meinung einzustehen. „Die Dinge können sich so schnell ändern, und dann ist man auf einmal selbst auf Wissenschaftsfreiheit angewiesen.“

Übrigens hat auch unser „Wissenschaftsnarr“ sich im aktuellen Heft in die Wissenschaftsfreiheit vertieft. Er sieht vor allem die Forschenden selbst in der Verantwortung, gute Wissenschaft zu betreiben. Neugierig geworden? Dann blättern Sie einfach weiter ...

Mario Rembold



Einsichten eines Wissenschaftsnarren (67)

Wissenschaftsfreiheit als Freibrief für schlechte Forschung?

Wissenschaftsfreiheit fordert auch Verantwortung für kompetente, transparente und relevante Forschung ein – quasi als Bringschuld.

„Kunst und Wissenschaft, Forschung und Lehre sind frei. Die Freiheit der Lehre entbindet nicht von der Treue zur Verfassung“.

Fünfundsiebzig Jahre Grundgesetz (GG) inklusive Artikel 5 (3)! Und alle reden von Wissenschaftsfreiheit sowie deren akuter Gefährdung. Bei der Jahresversammlung der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) unterstrich Präsidentin Katja Becker soeben ausdrücklich „die Bedeutung und den Wert der Wissenschaftsfreiheit, die von allen Akteuren im deutschen Wissenschaftssystem gemeinsam getragen und gelebt werden muss“.

So manche im Bundesforschungsministerium (BMBF) hatten das wohl nicht mitbekommen: Zeitgleich prüften sie die Sanktionierung

von „verwirrten Gestalten“ durch Förderentzug. Damit gemeint waren Wissenschaftler, die in einem Protestbrief die Räumung eines propalästinensischen Camps an der FU Berlin kritisiert hatten. Daneben freute man sich über die mit einer derartigen Maßnahme zu erreichende Selbstzensur beim Rest der deutschen Forscher (Zitate und weiterführende Literatur unter <https://dirnagl.com/lj/>).

Das weckte Assoziationen zu Ungarn, wo die von der Akademie der Wissenschaften betriebenen Forschungsinstitute einem neuen Träger unterstellt werden, bei dem Regierungsvertreter das Sagen haben. Oder zu den USA, wo die Heritage Foundation mit dem „Project 2025“ ein 922-seitiges Skript für die Zeit der zweiten Präsidentschaft von Donald Trump veröffentlicht hat. Darunter auch den „Schedule F“ – einen Präsidialerlass, den Trump in seiner ersten Amtszeit nicht voll umsetzen konnte, am Tag seiner Inauguration aber wieder einsetzen will. Staatsbeamten, die als illoyal gegenüber dem Präsidenten wahrgenommen werden, wird darin der Schutz entzogen, sie können entlassen werden, und bei Einstellungen werden sie zu Loyaltätsbekundungen gegenüber dem Präsidenten ermutigt. Beamte der National Institutes of Health, der Food and Drug Administration, der Centers for Disease Control, der Environmental Protection Agency *et cetera* können so gefügig gemacht werden – oder eben gegen willigere Kollegen ausgetauscht. Mit absehbaren Folgen für die Wissenschaft und die Wissenschaftler dieser Institutionen.

Auch die AfD macht sich Sorgen um die Wissenschaftsfreiheit in Deutschland. In einer aktuellen Anfrage an den Bundestag kritisiert sie die Verwendung des „Academic Freedom Index“ – einer systematischen, weltweiten Erhebung zur Wissenschaftsfreiheit durch die Bundesregierung –, auch weil dieser „keine Einschränkungen erfasst, die von akademischen Akteuren ausgehen“. Auffallend an der Fürsorge der AfD um die Wissenschaftsfreiheit ist der Kontrast zur bisher einzigen wissenschaftspolitischen Forderung dieser Partei, nämlich Lehrstühle für Gender Studies abzuschaffen.

Noch bemerkenswerter aber ist, dass sich nicht nur die AfD, sondern auch das BMBF Sorgen um die Gesinnung deutscher Wissenschaftler macht, die Artikel 5 (3) GG missbrauchen könnten. Und sogar manch gewöhnlicher Wissenschaftler argumentiert des Öfteren mit dem Grundgesetz – insbesondere dann, wenn er verdächtigt wird, Ergebnisse manipuliert oder gar gefälscht zu haben.

»Lassen Sie uns über die Verantwortung reden, gute und relevante Forschung zu machen.«

Nicht nur das Bejubeln der verfassungsrechtlich garantierten Freiheit der Wissenschaft, sondern auch deren Instrumentalisierung feiert also fröhliche Urstände.

Wird damit der Verweis auf Wissenschaftsfreiheit zum rhetorischen Trick, mit dessen Hilfe sich Wissenschaftler ihrer gesellschaftlichen Verantwortung entziehen können, wie Torsten Wilholt es in „Die Freiheit der Forschung: Begründungen und Begrenzungen“ formuliert? Dies ist eine der Fragen, denen auch Lucia Reuter in ihrer Dissertation „Wissenschaftsfreiheit oder Narrenfreiheit – Biomedizinische Forschung zwischen Freiheit und Verantwortung“ nachgeht. Die Müh(l)en eines Promotionsverfahrens an der Charité mahlen aber leider sehr, sehr langsam, deshalb konnte sie die Arbeit noch nicht verteidigen beziehungsweise publizieren.

Informiert und inspiriert durch diese Dissertation und weil das Thema derzeit so aktuell ist, lädt der Narr Sie deshalb zu einem kurzen Exkurs ein. Und zwar konkret zu einem Aspekt, der in der gegenwärtigen Diskussion um die Forschungsfreiheit und deren Gefährdung sträflich vernachlässigt wird – nämlich der Idee, dass mit Freiheit auch Verantwortung verbunden ist. Quasi als Bringschuld.

„Aus Freiheit erwächst Verantwortung“, so Bundespräsident Frank-Walter Steinmeier in einer Rede zur Forschungsfreiheit bei der diesjährigen Tagung der Humboldt-Stiftung. Er



Foto: BIH/Thomas Rafalzyk

Ulrich Dirnagl

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

meinte aber nicht die Verantwortung zur Einhaltung methodischer Qualitätsstandards zur Vermeidung fragwürdiger Forschungspraktiken – und damit von Forschungsmüll und Ressourcenverschwendung. Oder die Verantwortung der Wissenschaftler gegenüber der sie alimentierenden Gesellschaft, effizient und transparent zu forschen. Steinmeier – wie auch andere Festredner bei den Feierlichkeiten zum Jubiläum des Grundgesetzes – wollte vielmehr darauf hinaus, „dass Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sich als Bürgerinnen und Bürger für Freiheit, Demokratie und Rechtsstaatlichkeit einsetzen“.

Lassen Sie uns hier aber über die Verantwortung reden, gute und relevante Forschung zu machen. Doch wie kommt man eigentlich von „Freiheit“ – der abstrakten und damit inhaltsleeren Abwesenheit von Zwang, die jegliches Verhalten zu erlauben scheint – zu Verantwortung? Noch dazu im Verfassungsrecht, wo doch im Artikel 5 (3) von Verantwortung gar nichts steht. Vielmehr muss man nur „verfassungstreu“ sein, also Demokrat im Sinne des GG. Lädt der Artikel des GG damit nicht unmittelbar dazu ein, als Freibrief für die Wissenschaft verstanden zu werden – sowie bar jeglicher Rücksichtnahme auf Gesellschaft und wissenschaftliche Standards draufloszuforschen?

Für die Beantwortung dieser Frage ist ein kurzer Primer zur verfassungsrechtlichen Garantie der „Freiheit der Wissenschaft“ hilfreich. Ein Verfassungsartikel, der Forschungsfreiheit garantiert, ist zunächst einmal nichts Besonderes. Viele Verfassungen haben so etwas, auch der Artikel 13 der Charta der Grundrechte der Europäischen Union liest sich wie aus der deutschen Verfassung kopiert. Interessanterweise geht es aber wohl auch ohne, denn Entspre-

chendes fehlt zum Beispiel in den Verfassungen der USA, Kanadas, Englands, der Niederlande oder Irlands. In Deutschland findet sich dagegen die Forschungsfreiheit bereits in der „Paulskirchenverfassung“ von 1849, mit fast identischem Wortlaut wie heute. Man könnte also fast sagen, dass das Ganze eine deutsche Erfindung ist.

»Ist eigentlich auch schlechte Wissenschaft geschützt?«

Auch die Weimarer Verfassung hatte danach einen Forschungsfreiheitsartikel. Der ging aber mitsamt der Verfassung über Bord, unter aktiver Beteiligung eines substantiellen Teils der deutschen Professorenschaft. Man denke nur an Philipp Lenards „Deutsche Physik“, an „Die Verfassung der Freiheit“ (1935) des Staatsrechtlers Carl Schmitt oder an Gerhard Wagners „Neue Deutsche Heilkunde“ – wobei Letztere (nicht nur) im noch heute gültigen Heilpraktikergesetz von 1939 geistert. Angesichts des Track Records der Wissenschaft im Dritten Reich kam es 1948 beim Verfassungskonvent sogar zu Diskussionen, ob man deren Akteuren überhaupt noch „Freiheit der Forschung“ zugestehen sollte. Was den in allen anderen Ländern unüblichen (Zu-)Satz zur Verfassungstreue begründet.

Aber worum geht es eigentlich, wenn der Staat Forschungsfreiheit gewährt? Zunächst ist das ein Abwehrrecht, es schützt alle selbstständig wissenschaftlich Tätigen vor Eingriffen des Staates, der Kirchen und auch der Öffentlichkeit. Es gewährt Wissenschaftlern Freiheit in der Wahl der Themen, der Methoden, der Zu-

gänge und der Publikation. Interessanterweise – und das ist vielen Wissenschaftlern gar nicht bewusst – handelt es sich bei Artikel 5 (3) GG aber auch um ein Gewährleistungsrecht: Der Staat muss Wissenschaft ermöglichen, er verpflichtet sich selbst zur Förderung der Wissenschaft. Er muss für die Finanzierung und Infrastruktur sorgen – und das erstreckt sich nicht nur auf Individuen, sondern auch auf die Institutionen wie Universitäten oder außeruniversitäre Forschungsinstitute. Aber freuen Sie sich nicht zu früh: Ihre Verstetigung als Postdoc oder Professor, die Bewilligung des nächsten DFG-Antrages oder einfach nur die Reparatur eines Gerätes der Grundausstattung Ihres Institutes können Sie damit trotzdem nicht vor dem Verfassungsgericht erstreiten – denn im GG geht es ums Prinzipielle!

Natürlich ist die Freiheit, die uns Wissenschaftlern zugestanden wird, nicht grenzenlos. Sie endet klar dort, wo sie andere (Grund)Rechte einschränkt, wie zum Beispiel Menschenrechte, Tierschutz oder Persönlichkeitsrechte.

Aber wie ist es eigentlich mit schlechter Wissenschaft, ist die auch geschützt? Und wie ist es mit der Verantwortung der Wissenschaft gegenüber der Gesellschaft? Gewährt die Verfassung in diesen Dingen Narrenfreiheit?

Laut Bundesverfassungsgericht ist Wissenschaft im Sinne von Artikel 5 (3) GG jede Tätigkeit, die „nach Inhalt und Form als ernsthafter planmäßiger Versuch zur Ermittlung der Wahrheit anzusehen ist“. Und weiter: „Die Wissenschaftsfreiheit schützt daher auch Mindermeinungen sowie Forschungsansätze und -ergebnisse, die sich als irrig oder fehlerhaft erweisen“. Dagegen schützt Artikel 5 (3) GG Forschung nicht, wenn sie lediglich den Anschein einer wissenschaftlichen Vorgehensweise be-

SAVE THE DATE



34th Annual Meeting of the Society for Virology

4–7 March 2025 | Hamburg

www.virology-meeting.de

PLEASE NOTE: The abstract deadline will be on **1 DECEMBER 2024!**

sitzt oder wissenschaftliche Standards deutlich verfehlt (BVerfGE 90, 1 – 21).

Damit ist klar, dass derjenige, der Wissenschaftsbetrug begeht, nicht Schutz unter dem Schirm der Verfassung suchen kann. Aber was ist mit den viel häufigeren fragwürdigen Forschungspraktiken? Outcome Switching, Hypothesizing after the results are known (HARKING) oder p-Hacking? Was ist mit Studien, die verzerrte Ergebnisse liefern, da sie nicht verblindet oder randomisiert waren, oder Studien ohne Aussagekraft wegen zu geringer statistischer Power, Verschweigen von methodisch kompetenten Null-Resultaten und ähnlich Zweifelhaftem? Muss man dies alles nicht schon zum wissenschaftlichen Standard zählen, einfach weil es in vielen, insbesondere biomedizinischen Disziplinen inzwischen weithin Praxis ist? Aber halt, das Lehrbuch sagt: Ein Standard ist eine festgelegte, allgemein anerkannte und einheitliche Richtlinie oder Norm, die als Maßstab oder Referenz für ein bestimmtes Vorgehen, eine Methode oder einen Prozess dient. Er bietet eine strukturierte und konsistente Herangehensweise, um Qualität, Effizienz und Vergleichbarkeit in einem spezifischen Bereich zu gewährleisten. Demnach wären die fragwürdigen wissenschaftlichen Praktiken alle keine richtige Wissenschaft – ein Urteil, dem sich der Narr natürlich vorbehaltlos anschließen kann.

»Man erwartet Forschung zum allgemeinen Nutzen.«

Verfassungs- (und sonstwie) rechtlich relevant ist das aber trotzdem nicht, denn wer würde entscheiden, was eine „deutliche Verfehlung von Standards“ ist? Außerdem urteilte das Bundesverfassungsgericht: „Über gute und schlechte Wissenschaft, Wahrheit oder Unwahrheit von Ergebnissen kann nur wissenschaftlich geurteilt werden.“ Das ist natürlich eine gute Nachricht – wäre ja noch schöner, wenn Epistemisches gerichtlich geklärt werden würde. Die schlechte Nachricht ist allerdings, dass die Wissenschaft selbst dazu auch nicht in der Lage scheint.

So bleibt noch die Frage nach der akademischen Verantwortung, methodisch kompetent, transparent und gesellschaftlich relevant zu forschen. Im Gegensatz zum deutschen Grundgesetz, das die akademische Verantwortung nicht ausdrücklich mit der akademischen Freiheit verbindet, erkennt internationales Recht das Recht der Allgemeinheit auf die Nutzung wissenschaftlicher Erkenntnisse an (UN International Covenant on Economic, Social and Cultural Rights, Artikel 15 (1)(b)) – und legt damit nahe, dass die Wissen-

schaft verpflichtet ist, Forschung im Interesse des Gemeinwohls durchzuführen. Die UNESCO bringt den grundlegenden Zusammenhang zwischen akademischer Freiheit und Verantwortung so auf den Punkt: „Die Ausübung von Rechten bringt besondere Pflichten und Verantwortungen mit sich. [...] Die akademische Freiheit beinhaltet die Pflicht, diese Freiheit in einer Weise zu nutzen, die mit der wissenschaftlichen Verpflichtung vereinbar ist, die Forschung auf eine ehrliche Suche nach der Wahrheit zu gründen. Lehre, Forschung und wissenschaftliche Arbeit sollten in voller Übereinstimmung mit ethischen und professionellen Standards durchgeführt werden und sollten, wo angemessen, auf zeitgenössische Probleme der Gesellschaft reagieren.“

Von der Allgemeinheit alimentierte Wissenschaftler sind also frei darin, ihre Forschungsfragen, Themen und Methoden unabhängig zu wählen. Gleichzeitig erwarten Gesellschaft und Fördergeber, dass Forschung zum allgemeinen Nutzen beiträgt und die von ihr zur Verfügung gestellten Ressourcen effizient eingesetzt werden. Das gilt nicht nur, aber insbesondere für die biomedizinische Forschung. Akademische Freiheit und Verantwortung sind also eng miteinander verknüpft. Diese Verantwortung beinhaltet, dass Wissenschaftler hohe professionelle Standards einhalten, ihre Methoden kompetent anwenden und neues Wissen schaffen, das auch die Bedürfnisse und Interessen der Gesellschaft berücksichtigt.

Verweise auf Rechtsnormen oder gar das Grundgesetz taugen demnach nicht dazu, Fragen nach Qualität, Robustheit, Transparenz und gesellschaftlicher Relevanz von Forschung zurückzuweisen. Noch weniger ist das Grundgesetz umgekehrt dazu geeignet, professionelle Standards für die Forschung oder gute wissenschaftliche Praxis zu dekretieren und zu sanktionieren.

Im Prinzip könnten nationale oder besser internationale wissenschaftliche Gesellschaften oder Akademien solche Standards festlegen und über ihre Einhaltung wachen. Ärzte, Architekten, Apotheker, ... – die Liste der akademischen Berufe, die professionelle Standards einfordern, ist lang. Um sie praktizieren zu dürfen, bedarf es einer Lizenzierung und regelmäßigen Überprüfung, um sicherzustellen, dass die Praktizierenden die erforderlichen Qualifikationen und Fähigkeiten besitzen. Für Wissenschaftler gibt es das nicht; Wissenschaft ist ja auch keine Profession. Einige zarte Versuche einer formalen Professionalisierung gibt es zwar (in England beispielsweise das Science Council), diese konnten sich bisher aber nicht durchsetzen. Befürchtungen, dass etwas Derartiges zu weiterer Bürokratisierung und administrativen Wasserköpfen führt, sind vermutlich berechtigt.

Und was ist mit wissenschaftlichen Normen wie zum Beispiel Mertons Universalismus, Kommunismus, Uneigennützigkeit und institutionalisierter Skeptizismus? Kaum ein Wissenschaftler könnte sie aufsagen! Oder mit Ordnungen und Kodizes wie etwa dem Kodex der DFG? Letztere sind für Wissenschaftler zwar verpflichtend, man unterschreibt sie sogar mit dem Arbeitsvertrag. Die meisten Wissenschaftler wissen aber gar nicht, was drinsteht. Gelehrt sowie abge- beziehungsweise überprüft wird da gar nichts – und sanktioniert sowieso nur in den seltensten Fällen und bei ganz gravierenden Verstößen.

»Und wieder werden Stimmen laut, die einen Angriff auf die Forschungsfreiheit wittern.«

Wie kann man trotzdem ohne Eingriff in Artikel 5 (3) GG sicherstellen, dass Wissenschaftler verantwortlich forschen – das heißt, gemäß hoher professioneller Standards, transparent, effizient und relevant? Indem man die teils auch Domänen- und Methoden-spezifischen Standards bereits strukturiert im Studium lehrt und prüft. Und indem man deren Einhaltung zur Bedingung von Forschungsförderung macht – was man auch stichprobenartig nach Projektabschluss auditiert.

Vielleicht am wichtigsten aber ist, dass man akademische Karrieren (Verstetigung, Berufung *et cetera*) nicht nur von fragwürdigen oder schlicht ungeeigneten Metriken abhängig macht (zum Beispiel Journal-Impact-Faktor, Zitierzahlen oder Summe der Drittmittel), sondern von der Einhaltung eben dieser professionellen Standards (beispielsweise Methoden zur Verminderung von Bias, Präregistrierung), von Transparenz (Stichworte Open Access, Open Data, Veröffentlichung von Nullresultaten) und zumindest in der klinischen Forschung vom Einbeziehen von Patienten und Angehörigen in den Forschungsprozess.

Eigentlich ist das alles recht gradlinig und keine Rocket Science. Aber unter die wohlfeilen Einwände der Pragmatiker („Ist doch sehr aufwändig, und irgendwie funktioniert das System doch ...“) mischen sich da gleich wieder die Stimmen derer, die einen Angriff auf die Forschungsfreiheit wittern. Sollten Sie dazugehören: Ziehen Sie nicht über Los, setzen Sie die Lektüre am Anfang des Artikels fort!

Der Wissenschaftsnarr dankt Lucia Reuter und Klaus-Ferdinand Gärditz für wertvolle Anregungen und Diskussionen. Weiterführende Literatur und Links finden sich wie immer unter: <http://dirnagl.com/lj>.



Erlebnisse einer TA

Die Milchschnitten-Studie

Zwölf Uhr, Mittagszeit. Wie immer versammeln sich hungrige Labormenschen zur Mittagsrunde in der Küche, bei der auch hin und wieder neue Süßwarenprodukte auf den Mittagstisch drapiert und zum Austesten freigegeben werden. Geforscht wird eben in jeder freien Minute. Und abgesehen davon: Wer will schon blind der Werbung vertrauen.

Forschungsobjekt heute: eine neue Variante der Milchschnitte. Freudiges Raunen erfüllt den Speiseraum. Nach den ersten Kostproben beginnt sofort die Fragerunde. „Gut, wo kann man das Zeug kaufen? Wie teuer ist das? ...“

Meine Entzückung hält sich jedoch definitiv in Grenzen. Kindheitstrauma lässt grüßen. Meinen Mitmenschen bleibt das natürlich nicht verborgen – und schon geht's los:

„Ute, magst du keine Milchschnitten?“

„Doch, aber ich vertrage sie nicht“, erkläre ich mich. „Die letzten habe ich als Kind gegessen, und sie kamen gleich immer wieder retour. Seitdem traue ich mich nicht mehr dran!“

Ungebremster Forscherdrang

Das war ein Fehler! Sofort springt das erste Forscherhirn an und will eine Mittagsrunden-Milchschnitten-Studie auf die Beine stellen – mit mir als Hauptprobandin. Schließlich sei es doch total wichtig zu wissen, ob ich die Schnitte heute immer noch nicht vertrage. Angefixt von dieser Aussage laufen die anderen Mittagstrundenhirne sofort auf Hochtouren und lassen ihren Ideen freien Lauf.

Das Ende vom Lied: Ich soll unter standardisierten Bedingungen eine Milchschnitte essen. Und das Ganze soll dann als Milchschnitten-Studie verwurstet werden.

Wie im Labor üblich werden mindestens drei Testrunden angesetzt. Diese un-

terliegen einem immer gleichen Versuchsablauf: Chargennummer, Uhrzeit, Tag, Raum, Temperatur, Wetter, ... – all das wird in der Standard Operating Procedure festgehalten. Als Bewertungssystem müssen der lächelnde, der unangenehme und der kotzende Smiley herhalten. Der Rest der Mittagsrunde meldet sich selbstlos als Vergleichskontrollgruppe.

Die Studienergebnisse sollen dann im Laborseminar präsentiert, anschließend zu einem ordentlichen Paper zusammengeschrieben und wahrscheinlich in einem Journal mit einem Impact-Faktor von 0,0001 eingereicht werden. Die Ehre der Erstautorschaft gebührt mir, und der Rest darf sich um die Plätze kloppen. Weiterführende Projekte stehen auch schon auf dem Zettel: Etwa Versuchsreihen mit Milchschnitten-Imitaten oder ähnlichen Süßwaren-Produkten und so weiter.

Als meine Sonnenschein-Kollegin noch Magen-Darm-Tee brühen will, wird es mir dann doch zu wild. Es ist an der Zeit, die euphorischen Schnittenforscher aus ihrer blühenden Phantasie zu reißen, indem ich ein klares Veto in die Küchenarbeitsrunde werfe und dieses gleich mit den Worten untermauere: „Leute, eure experimentelle Planung ist wirklich vorzüglich, aber das Risiko von persönlichen Folgeschäden sollte nicht vernachlässigt werden. Die physischen Risiken sind nicht kalkulierbar und von den psychischen Schäden wollen wir gar nicht erst anfangen. Das ist wirklich zu heikel. Sorry, da geht das TA-Wohl klar vor den Forscherdrang!“, erkläre ich schmunzelnd.

Unter Protest wird meine Erklärung erstmal akzeptiert, aber noch scheint die Nummer nicht vom Tisch. Man strebt erstmal weitere Recherchen zu diesem Thema an. Die dann hoffentlich bald im Laboralltag versanden.

Ute Ipe

N
LABORJOURNAL
Newsletter

Neuigkeiten
Meinungen
Lustige Zeichnungen
E-Paper
Stellenanzeigen

Sogar
Clark Kennt
den
Laborjournal-
Newsletter

Der ist gar
nicht so
bad, man!



laborjournal.de

KI & Co.

» Pigmente lassen Pfauenfedern und Schmetterlingsflügel schillern. Einige Bakterien erzeugen solche Interferenzeffekte indes ganz ohne Pigmente, indem sie sich periodisch in einem Hexagonal-Gitter anordnen. Ein Team des Exzellenzclusters „Balance of the Microverse“ um **Bas E. Dutilh** vom **Institut für Biodiversität der Friedrich-Schiller-Universität Jena** sequenzierte die DNA von 87 farbigen und 30 farblosen Bakterienstämmen und identifizierte die für das Farbspiel verantwortlichen Gene im Pterin-, Porphyrin-, Kohlenhydrat-, Methionin- und Acetolactat-Stoffwechsel. Mithilfe maschinellen Lernens analysierten sie anschließend 250.000 Bakteriengenome und 14.000 Umweltproben und fanden die farbverantwortlichen Gene vor allem in gramnegativen Bakterien des Meerwassers, nicht aber in den Lebensräumen mehrzelliger Organismen. In Tiefseebakterien kommen sie hingegen vor (PNAS. doi.org/m8wv). Hat das Farbspiel also keine evolutionäre Funktion, sondern ist nur ein Nebeneffekt der Koloniebildung?

» Bei der Parkinson-Krankheit degenerieren dopaminerge Neurone. Ein Mangel an Dopamin resultiert in den charakteristischen Bewegungsstörungen. Auf der Suche nach Biomarkern für die Pathogenese validierten Neurologen der **Universitätsmedizin Göttingen (UMG)** und der **Paracelsus-Elena-Klinik Kassel** mithilfe eines maschinellen Lernmodells einen Multiplex-Massenspektrometrie-Assay an knapp über 200 Blutproben von Parkinson-Patienten, von Personen im Anfangsstadium der Erkrankung ohne motorische Einschränkungen und von gesunden Kontrollen. Basierend auf acht Markerproteinen, die mit Entzündungs- und Abbauprozessen in Verbindung stehen, erkannte das Testverfahren alle Parkinson-Patienten. Auch für vier Fünftel der „prä-motorischen Personen“ prognostizierte es eine Parkinson-Erkrankung bis zu sieben Jahre im Voraus (Nat Commun. doi.org/m8bv). Die Hoffnung: Durch eine frühzeitige Medikamentengabe lässt sich der Krankheitsverlauf verzögern, wenn nicht gar verhindern. Natürlich will das Team um Letztautorin **Brit Mollenhauer** das Testverfahren nun für die klinische Anwendung weiterentwickeln. -HM-

Erlangen/Nürnberg

Hydrogel statt Herzschrittmacher

Ein Herzinfarkt ist nicht nur akut lebensbedrohlich, sondern birgt auch langfristig Gesundheitsrisiken: Das entstandene Narbengewebe leitet elektrische Signale schlechter weiter als gesundes Gewebe. In der Folge schlagen die Herzmuskelzellen nicht mehr im Takt. Die Hälfte aller Betroffenen stirbt an Herzrhythmusstörungen. Zur Vorbeugung werden Herzschrittmacher implantiert, die das Herz bei Kammerflimmern mit einem Elektroschock wieder in den normalen Sinusrhythmus versetzen. Das Grundproblem der Herzrhythmusstörungen beheben sie aber nicht.

Anders das Hydrogel aus der Arbeitsgruppe von **Felix Engel** von der **Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU)**:

Es besteht aus Kollagen als Trägersubstanz und einem Polythiophen-Polystyrolsulfonat (PEDOT:PSS) als Konduktor. In das Narbengewebe injiziert, erhöht es dessen elektrische Leitfähigkeit – die Herzmuskelzellen können wieder besser miteinander kommunizieren. Ventrikuläre Tachykardien, also Kammerflimmern, in infarzierten Mäuseherzen senkt es auf das Niveau gesunder Herzen. Kombiniert mit humanen induzierten pluripotenten Stammzell (hiPSC)-Kardiomyozyten könnte es Herzen sogar remuskularisieren und deren Schäden so rückgängig machen (*Adv Matter*. doi.org/m8bj). Noch ist allerdings unklar, wie das Immunsystem auf das Hydrogel reagiert.

-HM-

Stechlin/Potsdam

Plastikfressende Pilze

Kunststoffe verbleiben jahrzehntelang in der Umwelt, da Boden- und Gewässerbakterien sie nur langsam abbauen. Forschende um **Hans-Peter Grossart** am **Leibniz-Institut für Gewässerökologie und Binnenfischerei (IGB)** und der **Universität Potsdam** identifizierten in Süßgewässern Pilzstämme, die Polyurethan, Polyethylen und Reifenkautschuk zersetzen – erstaunlicherweise ohne Vorbehandlung der Kunststoffe und ohne Zugabe von

Zuckern als Energiequelle. Insbesondere die Gattungen *Fusarium*, *Penicillium*, *Botryotinia* und *Trichoderma* passen ihre Morphologie an das Wachstum auf Polymeren als Kohlenstoffquelle an und degradieren das Plastik – am liebsten Polyurethan – über verschiedene Zwischenstufen bis hin zu CO₂ (*Sci. Total Environ*. doi.org/m8bb). Könnten also Pilze die Plasticsphäre im Rahmen großtechnischer Recyclingkonzepte beeinflussen?

-HM-

Düsseldorf

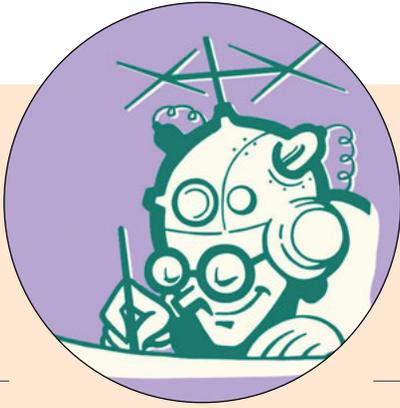
Clevere Dinos?

Wie schlau war *Tyrannosaurus rex*? Im vergangenen Jahr postulierte eine US-Forschungsgruppe anhand von Computertomographien fossiler Hirnschalen, dass Theropoden wie *T. rex* und *Allosaurus* kognitiv mit Makaken und Pavianen mithalten konnten – dank ihrer außergewöhnlich hohen Anzahl an Neuronen im Großhirn (*J Comp Neurol*. doi.org/grmqcr). Ein internationales Team aus der Paläontologie, Verhaltensforschung und Neurologie um Erstautor **Kai R. Caspar** vom **Institut für Zellbiologie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf** widerspricht (*Anat Rec*. doi.org/m8bq): Nicht nur überschätzten die US-Forscher die Größe der Dinosaurierhirne und damit die Anzahl an Neuronen um das Zwei- bis Zehnfache. Auch liefert eine Skalierung von Neuronenanzahl und -dichte anhand von Gehirnmasse, Körpermasse und Verwandtschaftsverhältnissen keine verlässlichen Hinweise auf Intelligenz.



Illustr. Abi/AdobeStock

Mehrere Beweislinien müssten integriert werden: Skelettanatomie, Knochenhistologie, Verhaltensstudien an lebenden Verwandten und Spurenfossilien. *T. rex* Neuroanatomie und Verhaltensflexibilität ähnelten wohl eher denjenigen heutiger Krokodile. Andererseits fehlen der Jurassic-Park-Reihe vielleicht gerade noch hyperintelligente Raubsaurier ... -HM-



Schöne Biologie

Sinnlos bunte Krebse

Es gibt Sätze, die werden so oft *benutzt*, dass deren Wirkung sich inzwischen *abgenutzt* hat. In den Life Sciences besteht diese Gefahr insbesondere für den Satz „Nichts in der Biologie ergibt Sinn, außer im Lichte der Evolution“. Im Jahr 1974 wählte der in der heutigen Ukraine geborene Genetiker Theodosius Dobzhansky ihn als Titel für einen Essay – seitdem wurde er sicherlich zigtausendfach zitiert. Was wiederum kaum verwundert, da er doch herrlich prägnant ausdrückt, was als eine Haupterrungenschaft der Evolutionstheorie gelten kann: Erst durch sie wurde die Biologie in die Lage versetzt, nicht nur zu fragen, *wie* etwas beschaffen ist und *wie* es funktioniert, sondern vielmehr, *warum* etwas überhaupt in der vorliegenden Form und Funktion existiert – oder anders gefragt: *zu welchem Zweck*.

Womit wir beim Thema Anpassung oder Adaptation wären. Denn grundsätzlich entwickeln und verbessern die evolutionären Linien der Organismen ihre spezifischen Strukturen, Eigenschaften und Fähigkeiten stetig weiter, um sich zumindest hinreichend an die mannigfachen Herausforderungen ihrer jeweiligen Lebensumwelt anzupassen – und um damit letztlich ihren Fortpflanzungserfolg zu optimieren.

Doch etablieren sich in der Evolution tatsächlich sämtliche Strukturen, Eigenschaften und Fähigkeiten ausnahmslos adaptiv? Entstehen sie immer und überall unter dem Druck der Anpassung als direkte Resultate der natürlichen Selektion?

Schon 1979 räumten Stephen Jay Gould und Richard Lewontin in ihrem Buch „The Spandrels of San Marco and the Panglossian Paradigm“ mit dem Absolutheitsanspruch eines solchen Adaptivismus auf. Stattdessen setzten sie dagegen, dass Evolution mit all ihren Vorgängen und Manifestationen keineswegs ausschließlich durch Anpassung erklärt werden kann. Jede Menge heute sichtbarer Merkmale seien vielmehr entweder zufällig und gänzlich ohne adaptiven Selektionsdruck oder zumindest als reine Nebenprodukte anderer Prozesse entstanden – „im

Lichte der Evolution“ also vollkommen sinnfrei. Als ein Paradebeispiel dafür dienten ihnen unter anderem die männlichen Brustwarzen: Sie mussten aufgrund genetischer Zwänge als Nebenprodukt der Entwicklung von weiblichen Brustwarzen für das Stillen mitentstehen, erfüllen aber keinerlei Funktion oder adaptiven Zweck.

Gut, das leuchtet ein. Ebenso die vielen Beispiele für Strukturen, die ihren ehemals adaptiven Wert schon lange verloren haben, aber als noch nicht eliminierte Rudimente weiterhin mitgeschleppt werden müssen – etwa die Beckenknochen bei Walen und Schlangen oder die Flügel flugunfähiger Vögel wie dem Strauß oder dem Kiwi. Wofür man allerdings nur schwer eindringliche Beispiele findet, sind Merkmale, die einst völlig zufällig entstanden und von Anfang bis heute keinerlei adaptiven Wert hatten. Womöglich, weil es ungleich schwerer zu zeigen ist, dass sich etwas *nicht* als adaptive Antwort entwickelt hat.

Vielleicht ist den beiden Tierökologen Zackary Graham und Dylan Padilla Perez von der Arizona State University dies dennoch gerade gelungen. 400 der 700 bekannten Krebsarten Europas, Australiens und des amerikanischen Kontinents hatten sie sich vorgenommen – und Erstaunliches festgestellt: Krebsarten, die frei unter Wasser leben, sind meist bräunlich gefärbt – während viele semiterrestrische Krebse, die sich tagsüber in Höhlen eingraben und nur nachts im Dunkeln herauskommen, in allen Farben schillern (*Proc. R. Soc. B* 291: doi.org/nd5x). Die braune Färbung der Wasserkrebse entstand sicherlich adaptiv und dient der Tarnung. Doch wozu sind Krebse, um die herum es nahezu immer dunkel ist, so bunt? Als Tarnung oder Signalfärbung können sie die Farben ja wohl kaum eingeführt haben.

Neutraler evolutionärer Zufall statt Anpassung, folgern die Autoren daher – womit die Farben folglich auch „im Lichte der Evolution“ keinen Sinn erfahren. Womöglich hat man ihn aber auch einfach noch nicht erkannt.

Ralf Neumann

IMPRESSUM

Laborjournal 31. Jahrgang | Heft 9/2024

gegründet 1994
von Hanspeter Sailer † und Kai Herfort

ISSN: 1612-8354
Einzelpreis: 3,90 Euro

Verlag und Herausgeber:

Lj-Verlag GmbH & Co. KG
Seitzstraße 8
D-79115 Freiburg
Tel. +49-761-28 68 69
www.laborjournal.de
E-Mail: stellen@laborjournal.de

Druck & Lithos:

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

Anzeigen:

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

Versand/Abo:

Tel. +49-761-28 68 69

Stellenanzeigen:

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

Kalender:

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

Graphik/Bilder/Montagen/Layout:

Kai Herfort, Henrik Müller, Ralf Neumann,
Ulrich Sillmann, Harald Zähringer

Redaktion:

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

Titelbild:

siridhata / Ngstock / lineartestpilot
@AdobeStock — Montage: Kai Herfort

Ständige MitarbeiterInnen:

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

Bankverbindung:

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

Enzymfraktale – Unfall der Evolution?

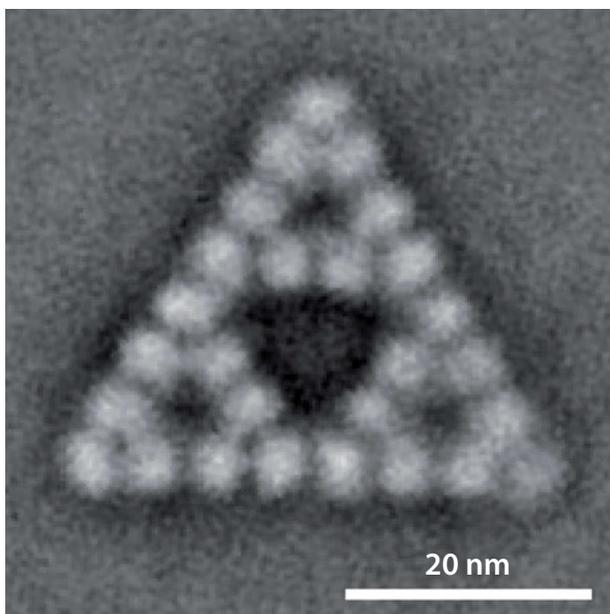
MARBURG: Fraktale entstehen nach einfachen mathematischen Regeln und führen doch zu Strukturen außergewöhnlicher Komplexität und Schönheit. Für natürliche Biomoleküle waren sie unbekannt – bisher.

Besteht ein Objekt aus kleinen Kopien seiner selbst, ist die Rede von Fraktalen. Was nach geometrischer Spielerei klingt, nutzt die Natur vielfach: So verzweigen Blätter ihre Nebenadern nach den gleichen Regeln wie ihre Hauptadern. Lungen verästeln ihre Alveolar-kapillaren ähnlich wie ihre Bronchien. Hirnströme weisen über kurze und lange Zeiträume ähnliche Rhythmen in ihrer Wellenform auf. Tiere durchlaufen ähnliche Abfolgen von Ruhe- und Aktivitätsphasen, unabhängig davon, ob ihr Verhalten über Stunden, Tage oder Wochen betrachtet wird. Allen Beispielen gemein: Die physiologischen Merkmale, Prozesse oder Verhaltensweisen wiederholen sich vom Großen bis ins Kleine in sich selbst.

Tatsächlich sind solche Fraktale überall in der Natur bekannt – mit einer Ausnahme: der mikroskopischen Ebene natürlicher Biomoleküle. Zwar bauen Proteine, Nukleinsäuren und Lipide regelmäßige Strukturen auf; manche formen *in vitro* sogar Kristallgitter; Fraktale bilden sie aber nicht. Warum, ist unklar.

Langweilige Enzyme?

Kein Wunder also, dass Georg Hochberg seinen Augen nicht traute, als er Mitte 2023 die Kryo-Elektronenmikroskopie (EM)-Aufnahmen der Citrat-Synthase von *Synechococcus elongatus* sah: „Das war der verrückteste Moment meiner Wissenschaftskarriere“,



Ungewöhnliche Kryo-Elektronenmikroskopie (EM)-Aufnahme: Citrat-Synthasen komplexieren mit fraktaler Geometrie.

Foto: AG Hochberg

er“, erinnert sich der Forschungsgruppenleiter am Max-Planck-Institut (MPI) für terrestrische Mikrobiologie in Marburg an den plötzlichen Beginn seiner Faszination für Fraktale.

Seit seiner Doktorarbeit von 2010 bis 2015 an der University of Oxford erforscht Hochberg, nach welchen Regeln Proteinkomplexe – vor allem Hitzeschockproteine – oligomerisieren. „Damals nahmen wir unhinterfragt an, dass jede Art von Dynamik für die Funktion von Proteinen wichtig ist. Doch für mich war das irgendwann nicht mehr klar“, erinnert er sich. Ihn interessierte, ob die schillernde Vielfalt der Proteine jeder Zelle tatsächlich das Ergebnis von Jahrtausenden der Feinabstimmung ist – oder auch überflüssige Komplexität widerspiegelt.

Also wechselte Hochberg als Postdoktorand zu Joe Thornton, dessen Labor an der University of Chicago sich ganz den Evolutionsmechanismen von Proteinkomplexen verschrieben hat. Dort suchte er nach einem „möglichst langweiligen Enzymkomplex, der in jedem Organismus den gleichen Job hat“, um dessen Stöchiometrie zwischen Organismen zu vergleichen. Bei den Citrat-Synthasen, die den ersten Schritt im Citratzyklus aller aeroben Lebewesen katalysieren, wurde er fündig. Auf das Cyanobakterium *Synechococcus elongatus* stieß er unterdessen erst, als er 2019 seine eigene MPI-Arbeitsgruppe gründete: „Im Rahmen des Exzellenzclusters

„Microbes for Climate“ setzt der Marburger Campus den Fokus auf die Evolution der CO₂-Fixierungswege in autotrophen Mikroorganismen.“ Es lag für Hochberg also nahe, sich auch die Citrat-Synthasen von Cyanobakterien anzuschauen.

Glücksfall?

Citrat-Synthasen (CS) bilden in Cyanobakterien in der Regel Hexamere aus etwa 90 Kilodalton umfassenden Homodimeren. Doch für die Citrat-Synthase von *S. elongatus* (SeCS) fand Hochbergs Arbeitsgruppe per Massenphotometrie Unerwartetes: 800 Kilodalton schwere Kom-



Foto: Geisel/MPI

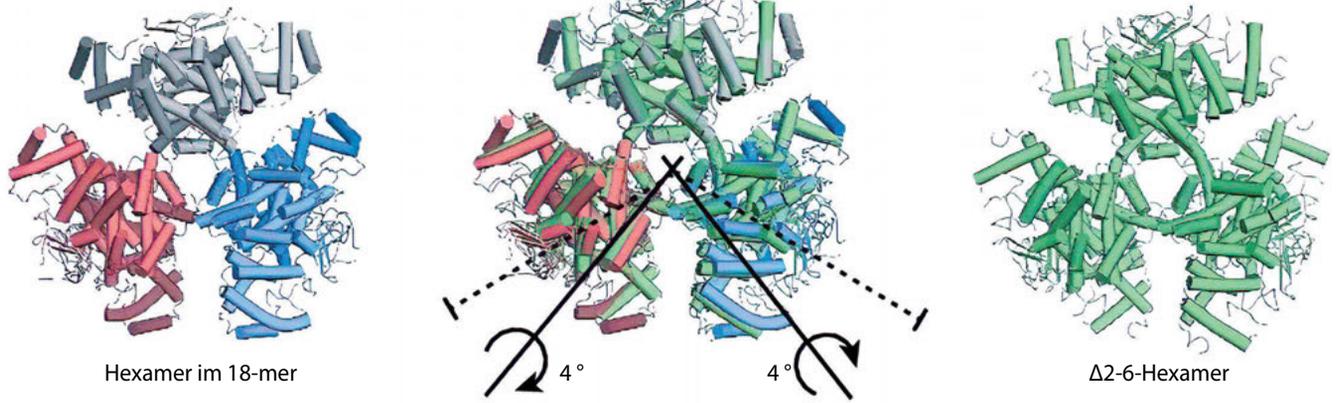
Im August 2024 vom Land Hessen mit einer 2,8 Millionen Euro schweren Loewe-Spitzen-Proffur belohnt: der Evolutionsbiologe Georg Hochberg am Marburger Max-Planck-Institut für terrestrische Mikrobiologie.

plexe aus 18 Untereinheiten. Schon die erste Kryo-EM-Aufnahme verblüffte weiter: Regelmäßige Dreiecke dominierten die EM-Gitter. Je drei Homodimere waren zu Hexameren verbunden, die wiederum trimerisierten. Die entstehende fraktale Geometrie erinnerte an sogenannte Sierpiński-Dreiecke, die in der Geometrie als Beispiele für Selbstähnlichkeit bekannt sind.

Doch wie sind sie in der Proteinwelt möglich? Denn wenn sich Polypeptide selbstorganisieren, ordnen sie sich schließlich genauso wie ihre Nachbarn an. Ihre Wechselwirkungen verlaufen symmetrisch, sodass keine Fraktale, sondern regelmäßige Kristallgitter mit konstanter translationaler Symmetrie entstehen. Für Röntgenkristallographen sind sie die Grundlage der Strukturaufklärung.

Wie also kann SeCS Fraktale aufbauen? „Die Strukturbiologie war furchtbar“, gesteht Hochberg. „Anfangs wollten die meisten SeCS-Dreiecke nicht flach auf den EM-Gittern liegen, erschienen also nur in der Aufsicht – als Striche.“ Erst als Hochbergs Kooperationspartner Jan Schuller, Kryo-EM-Experte und Emmy-Noether-Nachwuchsgruppenleiter an der Philipps-Universität Marburg, die EM-Gitter aus verschiedenen Blickwinkeln abbildete, konnten die Strukturbiologen genügend Daten für eine 3D-Rekonstruktion der SeCS-Komplexe sammeln.

„Dann waren unsere Bildanalysetechniken davon verwirrt, dass kleine Dreiecke Unterstrukturen großer Dreiecke sein können“,



Der konformationelle Abgleich von Hexameren im Citrat-Synthase (CS)-18-mer (links) mit einem mutierten CS-Hexamer, das keine 18-mer bilden kann (rechts), zeigt: Erst eine subtile Rotation von CS-Dimeren um wenige Grad ermöglicht es *Synechococcus elongatus*, Proteinkomplexe mit fraktaler Geometrie ohne sterische Hindernisse aufzubauen. Illustr: Nach Abb. 4 in Nature. doi.org/mq99.

fährt Hochberg fort. Hier half nur Handarbeit: „Meine Doktorandin Franziska Sendker und Jans Doktorand Yat Kei Lo klassifizierten Tausende von Dreiecken manuell – solange bis unsere automatischen Erkennungsalgorithmen wieder funktionierten.“

Fraktale Geheimnisse

Letztendlich gelang es den Marburgern, das fraktale Geheimnis von SeCS zu enträtseln. Hochberg übernimmt: „SeCS-Hexamere enthalten pseudo-symmetrische Schnittstellen. Nur die Amino- und Carboxytermini eines Monomers jedes SeCS-Dimers wechselwirken miteinander.“ Das ist ungewöhnlich. Normalerweise tragen in Multimeren aus Dimeren alle Ketten gleichermaßen zu den Schnittstellen zwischen Proteinuntereinheiten bei. „Doch die Enden der unbeteiligten SeCS-Monomere sind aus dem Komplex herausrotiert und damit sterisch blockiert. Wollten sie interagieren, brächen die Schnittstellen der ersten beiden Proteinketten wieder auseinander“, fasst Hochberg zusammen.

Um aus den SeCS-Hexameren nun 18-mer Sierpiński-Dreiecke aufzubauen, sind weitere Schnittstellen nötig. Der Knackpunkt dabei: Nur die Monomere an Hexamer-Ecken dürfen interagieren – alle anderen Monomere nicht. Mutierten die Evolutionsbiologen SeCSs Glu6 oder His369 oder deletierten dessen N-terminale Aminosäure-Reste ($\Delta 2-6$ SeCS), konnte die Citrat-Synthase zwar noch Hexamere, aber keine Fraktale mehr aufbauen. Das machten sich die Marburger zunutze. Sie verglichen die 3D-Positionen der Dimere im SeCS-18-mer mit denen im $\Delta 2-6$ -SeCS-Hexamer. Ihr Ergebnis: Hexamere rotieren Dimere um vier Grad im Uhrzeigersinn, was ihre lokale Symmetrie auf subtile Weise bricht. Als Folge können sich keine regelmäßigen Kristallgitter ausbilden und Hexamere interagieren in einem 120-Grad-Winkel nur an ihren Spitzen. Wiederum ist es also eine strukturelle Ungleichheit identischer Proteinsequenzen, die die nächste Hierarchieebene der Sierpiński-Dreiecke ermöglicht.

Müssten SeCS-Fraktale dann nicht unendlich wachsen? „Auch 54-mer haben wir gesehen“, sagt Hochberg. „Sie nutzen tatsächlich die gleichen Wechselwirkungen, die schon die Hexamere zu 18-meren verbinden. Wahrscheinlich sind sie aber nur eine Art Kollateralschaden der Symmetrie der 6- und 18-mer, deren Multimerisierung nicht aufzuhalten ist.“ Denn unter physiologischen Proteinkonzentrationen entstehen sie nicht – ebenso wenig wie noch größere Multimere: „Derart große Dreiecke passen gar nicht mehr in die Zelle, werden also biologisch wohl nicht genutzt“, fasst Hochberg zusammen.

Für Fitness unwichtig

Was nützen Zellen die SeCS-Fraktale dann überhaupt? Hochbergs überraschende Antwort: „Nichts – nach allem, was wir wissen.“ In Gegenwart von Oxalacetat, Acetyl-CoA oder Citrat – also den Substraten beziehungsweise dem Reaktionsprodukt von SeCS – zerfallen 18-mer in Hexamere. Laut Hochberg verdrehen die Substrate die SeCS-Dimere gegen den Uhrzeigersinn – also entgegen der Drehrichtung, die sie zu Fraktalen verbindet. Folglich müssten die Hexamere die katalytisch aktive Stöchiometrie darstellen.

Die Marburger Strukturbiologen maßen also die Enzymaktivität von Wildtyp-SeCS im Vergleich zu einer SeCS-Mutante (SeCS L18Q), die keine Fraktale bilden kann. Und tatsächlich erwies sich der Wildtyp als nur halb so aktiv wie die hexamere L18Q-Variante. Stabilisierte Hochbergs Arbeitsgruppe die fraktalen Schnittstellen unterdessen mithilfe von Disulfidbrücken, nahm die Enzymaktivität weiter ab.

Die physiologische Relevanz der SeCS-Fraktale lag für Hochberg somit auf der Hand. „Natürlich vermuteten wir einen Regulationsmechanismus“, sagt er. Der intrazelluläre pH-Wert des Cyanobakteriums schwankt zwischen 7,3 nachts und 8,4 tagsüber. Das war auffällig, denn ein pH-Anstieg von 7,5 auf 9 lässt auch die SeCS-Fraktale in Hexamere zerfallen. Hochbergs Vermutung: „Die zirkadiane pH-Verschiebung hemmt SeCS in der Nacht.

Schließlich fahren Cyanobakterien ihren Citratzyklus nachts komplett runter, da sie als strikt autotrophe Organismen dann schlichtweg keine Energie haben.“

Also verglichen die Marburger die Wachstumskurven des Wildtyps und der hexameren L18Q-Variante unter Dauerlicht, unter einem 12-Stunden-Tag-Nacht-Zyklus sowie unter Stickstoffmangel. Vor allem für Letzteres sind Regulationsmechanismen aus Cyanobakterien bekannt, die Enzyme durch Oligomerisierung abschalten. Doch Unterschiede beobachteten die Marburger nicht. Hochberg fasst zusammen: „Obwohl alles auf einen Regulationsmechanismus hindeutete, sind die SeCS-Fraktale für die Fitness von *S. elongatus* unwichtig. Sie haben keine physiologische Funktion. Entstanden sie vielleicht nur, weil *S. elongatus* seine Citrat-Synthase nachts ohnehin nicht braucht?“ Oder hat Hochbergs Arbeitsgruppe ihre Funktion nur noch nicht gefunden?

Auf der Suche nach einer Antwort charakterisierten die Marburger die CS-Proteine mehrerer Verwandter von *S. elongatus*. Nirgends fanden sie nennenswerte Mengen an 18-meren. Offenbar entwickelten sich die Fraktale nur entlang der direkten Abstammungslinie von *S. elongatus*.

Alles nur Zufall?

Hochbergs Forschung resultiert in einer Grundsatzfrage: Bringt die Natur etwas ohne Nutzen hervor? Für ihn ist die Sache klar: „Warum muss alle Komplexität einen Sinn haben? Wenige Mutationen genühten, um die SeCS-Fraktale entstehen zu lassen. Sie entwickelten sich nur in einer einzigen Cyanobakterienart. So komplex die Sierpiński-Dreiecke auch sind, wahrscheinlich stellen sie nur ein Zufallsprodukt ihrer ungewöhnlichen Symmetrie dar – einen funktionslosen Unfall der Evolution.“ Unsere Intuition, etwas müsse funktionell sein, weil es komplex ist, stellt somit unter Umständen eine Sackgasse dar. Vielleicht ist ein Teil der Komplexität lebender Zellen tatsächlich überflüssig – wenn auch hübsch anzuschauen. Henrik Müller

Mit Viren gegen Demenz

MÜNCHEN: Die Frontotemporale Demenz ist eine extrem belastende Krankheit, die bei vergleichsweise jungen Menschen auftritt und schnell fortschreitet. Zukünftig könnte eine Gentherapie helfen, die ein fehlendes Protein substituiert – und das gezielt im Gehirn.

Für die Erforschung einer seltenen Krankheit sind prominente Patienten ein Glücksfall: Sie ziehen Aufmerksamkeit und oft hohe Summen an Spendengeldern an. Wer verbindet die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) nicht mit dem britischen Physiker Steven Hawking? Oder die Parkinson-Krankheit mit dem „Zurück in die Zukunft“-Darsteller Michael J. Fox? Kürzlich rückte durch den US-amerikanischen Schauspieler Bruce Willis eine weitere, seltene Krankheit in den Fokus der Öffentlichkeit: die Frontotemporale Demenz (FTD). Sie tritt seltener als die Alzheimer-Demenz auf und betrifft tendenziell jüngere Menschen. Christian Haass, Professor an der Ludwig-Maximilians-Universität München und Sprecher des Münchner Standorts des Deutschen Zentrums für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE), erforscht beide Demenzformen. „Im Alter von unter 60 Jahren ist die FTD die zweithäufigste Demenz“, sagt der Biochemiker.



Seit über 25 Jahren forschen sie gemeinsam – erst in Mannheim, seit 1999 in München: Christian Haass (oben) und seine langjährige Mitarbeiterin Anja Capell (rechts). Fotos: LMU

Typischerweise beginnt die Krankheit mit Sprachstörungen, weil Nervenzellen im Stirn- oder Schläfenbereich absterben, die für die Sprachproduktion verantwortlich sind. Andere Verläufe ähneln eher einer ALS mit Muskelschwäche. Auffällig sei, dass die meisten Betroffenen ihre Persönlichkeit stark verändern: „Für die Angehörigen ist das extrem belastend“, weiß Haass. Dennoch wird die FTD – gerade im frühen Stadium – oft mit der häufigeren Alzheimer-Demenz verwechselt. Auch biochemisch gibt es Ähnlichkeiten: Sporadisch auftretende Formen zeigen oft Veränderungen

des Tau-Proteins, wie sie auch für die Alzheimer-Krankheit bekannt sind. „Allerdings fehlen die für Alzheimer charakteristischen Plaques“, sagt der Demenz-Forscher.

Fataler Genverlust

Rund ein Fünftel der FTD-Fälle haben eine genetische Ursache. Dazu gehört auch die Krankheitsform, die Haass mit seinem Team erforscht und die durch den Verlust einer Kopie des *GRN*-Gens gekennzeichnet ist. *GRN* codiert für das sekretorische Protein Progranulin, das in kleine Peptide – die Granuline – zerschnitten wird. Letzteres geschieht vermutlich in den Lysosomen. „Ein kompletter Verlust von *GRN* führt immer zu lysosomalen Defekten“, sagt Haass und merkt an, dass hier aber noch viele Fragen offen sind. Auf jeden Fall führt ein Mangel an Progranulin zu Defiziten im Proteinabbau, sodass sich ähnlich wie bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen toxische Proteinaggregate ablagern, die Nervenzellen absterben lassen. Bei Menschen trägt insbesondere die fehlerhafte Prozessierung und Phosphorylierung



des TAR-DNA-Bindeproteins 43 (TDP-43) zum Krankheitsgeschehen bei. Neben *GRN* können auch weitere Gene defekt sein, beispielsweise das Gen für TDP-43 selbst.

Eine durch einen *GRN*-Verlust verursachte FTD lässt sich glücklicherweise leicht diagnostizieren, wie Haass erklärt: „An allen zehn DZNE-Standorten in Deutschland wird in Blutproben routinemäßig mit einem ELISA auf Progranulin gescreent. Ist dessen Menge deutlich reduziert, können wir von einer FTD ausgehen.“ Dadurch bietet sich diese FTD-Variante als monogenetische Erkrankung für eine

Gentherapie an: „Wenn wir das fehlende Protein einbringen, sollten wir die Krankheit verhindern oder zumindest abschwächen können“, so der Biochemiker. Da neurodegenerative Erkrankungen meist eine komplexe Pathologie und vielschichtige Ursachen haben, ist die *GRN*-vermittelte FTD für die Münchner sozusagen ein Glücksfall. „Wir haben hier die Chance, mit einer Gentherapie relativ schnell in eine klinische Studie zu kommen und am Ende Patienten bestenfalls tatsächlich zu heilen.“

Brain Shuttle

Dennoch ist eine Gentherapie, die ein Protein im Gehirn ersetzen soll, kompliziert: Rekombinante Proteine können die Blut-Hirnschranke nicht überwinden, sodass eine Gentherapie wie beispielsweise ein Adeno-assoziiertes Virus direkt ins Zentralnervensystem gespritzt werden müsste. Dadurch droht nicht nur eine Entzündung des Gehirns, sondern es besteht auch die Gefahr, dass das gebildete Protein nicht am Wirkungsort ankommt, führt Haass aus: „Versuche mit Adeno-assoziierten Viren haben gezeigt, dass sich das rekombinante Protein bevorzugt an der Infektionsstelle und entlang der Liquorbahn ablagert. Das hilft nicht viel, denn das Protein soll ja alle Hirnzellen gleichermaßen erreichen.“

Eine elegante Lösung für dieses Problem hat eine Firma aus San Francisco gefunden. Denali Therapeutics fusioniert Progranulin (PGRN) mit einem Antikörperbestandteil, der den Transferrin-Rezeptor bindet und so die Blut-Hirnschranke überquert. Kombiniert mit einem Adeno-assoziierten Virus ergibt sich für die Münchner ein Therapieansatz, der Patienten kaum belasten sollte: Das Virus wird ins Blut gespritzt und von Leberzellen aufgenommen, wo es sich vermehrt, das rekombinante Protein bildet und ins Blut abgibt. Über Transferrin-vermittelte Transzytose überquert das Fusionsprotein die Blut-Hirnschranke und ist nach einiger Zeit in allen Hirnbereichen von Cortex, Hippocampus, Thalamus bis zum Hirnstamm nachweisbar – und das ohne nennenswerte Nebenwirkungen.

Gentherapie in Mäusen

Für präklinische Untersuchungen fehlte allerdings ein geeignetes Tiermodell. „Das war ein riesiges Problem“, erinnert sich Haass. „Vorhandene Mausmodelle bildeten insbesondere

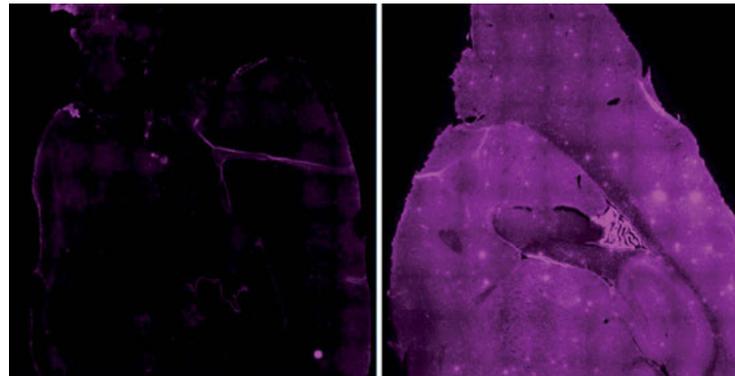
die TDP-43-Pathologie, die für das Verständnis der Krankheit beim Menschen so wichtig ist, nicht ab.“ Da selbst Mäuse mit homozygotem *GRN*-Knockout kaum pathologische TDP-Aggregate entwickeln, musste also ein neues Modell her. Gemeinsam mit Kolleginnen und Kollegen von der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) schaltete die Forschungsgruppe deshalb in PGRN-defizienten Mäusen ein zusätzliches Gen aus: „*TMEM106b* ist ein Risikofaktor für die FTD“, erläutert Haass. „Fehlt es Mäusen, sehen wir eine deutliche Verstärkung aller FTD-relevanten Phänotypen und insbesondere der TDP-Pathologie.“

Mithilfe des neuen Mausmodells konnten die Forscher untersuchen, ob ihre Gentherapie die typischen FTD-Symptome reduziert. Auffällig an den Doppel-Knockout (DKO)-Mäusen ist, dass sie Bewegungs- und Koordinationsstörungen entwickeln. Stupst man sie an, fallen sie leicht um und können nicht mehr selbstständig aufstehen. Auf der sich drehenden Rolle eines Rotarod-Testgeräts können sie sich ebenfalls schlecht halten. Und in der Luft hängend pressen DKO-Mäuse ihre Hinterbeine in charakteristischer Weise zusammen – ein Phänomen, das als Claspings bezeichnet wird. Alle drei Symptome verbesserten sich oder verschwanden, wenn die DKO-Mäuse das Adeno-assoziierte Virus mit integriertem *GRN*-Gen verabreicht bekamen.

Daneben hatte die Gentherapie weitere positive Effekte: „Auch die pathologisch phosphorylierten TDP-Aggregate gingen deutlich zurück“, so Haass. Gleiches gelte für die Menge an ubiquitinylierten Proteinen, die sich bei DKO-Mäusen im Gehirn als Zeichen eines defekten Ubiquitin-Proteasom-Systems ansammeln. Typisch für die FTD sind außerdem eine durch Mikroglia-Zellen vermittelte Neuroinflammation sowie Veränderungen der lysosomalen Aktivität. Beides kann über eine Genexpressionsanalyse nachgewiesen werden. Auch hier zeigte sich ein drastischer Effekt: Das Transkriptom kehrte durch die Behandlung fast wieder in den Grundzustand zurück.

Besonders relevant war natürlich die Frage, ob die Gentherapie tatsächlich das Überleben der Neuronen verbessert. Als Zelltod-Marker werde bei vielen Gehirnerkrankungen

zessiert.“ Gegenwärtig bereiten die Münchner unter Leitung von Haass' langjähriger Mitarbeiterin Anja Capell dazu eine weitere Publikation vor.



Progranulin-Immunfluoreszenz muriner Hirnschnitte ohne (links) und nach (rechts) Adenovirus-vermittelter Expression von PGRN.

Illustr.: Nach Abb. S4 in *Sci Transl Med*. doi.org/ndsd

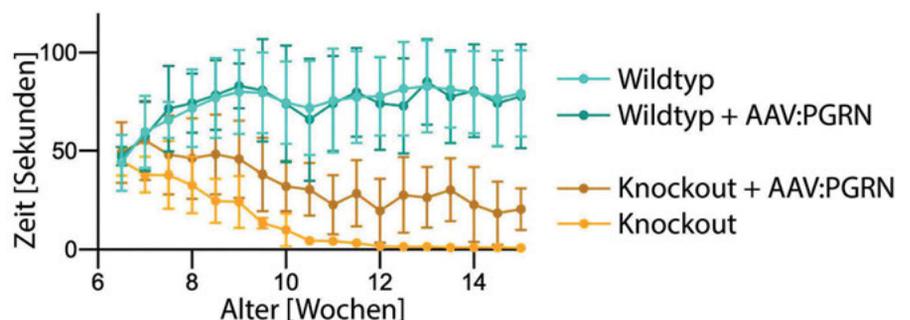
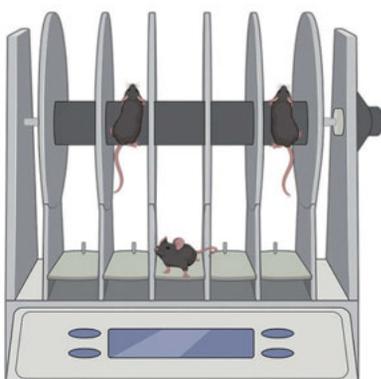
die Menge des Proteins Neurofilament Light Chain (NfL) eingesetzt, erläutert Haass: „Bei den DKO-Mäusen steigt die Menge an NfL über die Zeit massiv an. Mit der Gentherapie lässt sich der Anstieg stoppen und nach 14 Wochen deutet sich an, dass der Wert sogar zurückgeht.“ Zwar mussten die Münchner ihre Tierversuche zu diesem Zeitpunkt aus Tierschutzgründen beenden, doch der Erfolg war eindeutig.

Klinische Studie im Blick

Im Anschluss sollte die Wirksamkeit der Gentherapie an menschlichen Zellen bestätigt werden. Mithilfe von CRISPR/Cas knockten die Forschenden *GRN* und *TMEM106B* also in induzierten pluripotenten Stammzellen aus, differenzierten diese in Mikroglia und kultivierten sie gemeinsam mit Wildtyp-Neuronen. Dieses Zusammenspiel beider Zelltypen war nötig, weil Mikroglia-Zellen zwar besonders viel Progranulin produzieren, die TDP-43-Pathologie aber vor allem in Neuronen auftritt. Noch ist dieser „Crosstalk“ zwar rätselhaft, doch Haass erläutert: „Wir gehen davon aus, dass Mikroglia-Zellen, denen Progranulin fehlt, eine Protease abgeben, die von Neuronen aufgenommen wird und dort TDP-43 pathologisch pro-

Das Wichtigste im Moment: Wie erhofft entwickelten die Neuronen eine TDP-Pathologie und alle Anzeichen von lysosomalen Speichererkrankungen, die sich allesamt durch die Gentherapie umkehren ließen. Von deren Effizienz zeigt sich Haass selbst überrascht: „Ich bin seit über 30 Jahren im Geschäft und habe noch nie erlebt, dass bei einem Projekt wirklich jedes einzelne Experiment funktioniert.“

Ihre präklinischen Daten (*Sci Transl Med*. doi.org/ndsd) machen nun den Weg frei für die Erprobung im Menschen. Zuerst testet Denali Therapeutics, ob rekombinantes PGRN mit dem Brain Shuttle in Patienten die erhoffte Wirkung zeigt. Anschließend könnten in den zehn deutschen DZNE-Zentren, die bereits routinemäßig auf Progranulin-Mangel testen, Probanden für klinische Studien rekrutiert werden. „Am besten wäre es natürlich, Menschen zu finden, die noch keine Symptome zeigen“, so Haass. „Wenn wir Progranulin frühzeitig zuführen, können wir den Ausbruch der Krankheit vielleicht sogar ganz verhindern.“ Dann fährt er fort: „Es war immer mein Traum, als Molekularbiologe eine Therapie zu entwickeln und dann an die Industrie weiterzugeben, um damit Menschen zu helfen.“ Für die FTD ist das nun vielleicht bald Realität. Larissa Tetsch



Ein Rotarod-Test (links) überprüft die Motorik von Versuchstieren, meist Nagern, auf einer rotierenden Rolle. Die Adenovirus (AAV)-vermittelte Expression von PGRN in *GRN*- und *TMEM106B*-Knockout-Mäusen verbessert deren Durchhaltevermögen auf der Rolle (oben).

Illustr.: AG Haass



Stichwort des Monats

Kryokonservierung

Bei Captain America geschieht es aus Versehen, beim Winter Soldier aus Absicht. In Alien, Avatar und Dr. Who machen komplette Schiffsbesatzungen die Erfahrung: eingefroren zu werden. Was trotz der niedrigen Temperaturen ganze Science-Fiction-Plots befeuert, ist in Biolaboren bereits lange Routine. Bakterien bis hin zu Pflanzen- und Säugerzellen werden kryokonserviert. Doch so praktisch ihre Langzeitaufbewahrung ist, so komplex sind die Vorgänge hinter dem Einfrieren und der wunderbaren Wiederbelebung.

Gefahrgut Eis

Die große Herausforderung beim Einfrieren lebender Zellen: Eiskristalle, die sich im Zellinneren bilden und mit ihren scharfen Kanten intrazelluläre Strukturen zerstören. Deshalb müssen Zellen langsam – üblicherweise mit einer Rate von einem Grad Celsius pro Minute – heruntergekühlt werden, sodass nur das die Zellen umgebende Wasser kristallisiert. In ihm gelöste Salze werden dabei nicht mit in die Eiskristalle integriert, und es entsteht ein osmotischer Gradient, der Wasser aus den Zellen zieht, deren intrazelluläre Salzkonzentration erhöht und so eine dortige Kristallbildung verhindert. Ganz risikolos ist das allerdings nicht. Zum einen setzt der Einfriervorgang Zellen unter osmotischen Stress. Zum anderen können auch extrazelluläre Eiskristalle die empfindliche Zellmembran beschädigen.

Dagegen helfen kryoprotektive Agenzien, die Wassermoleküle über Wasserstoffbrückenbindungen „wegfangen“ und das Eiskristallwachstum so beschränken. Dimethylsulfoxid (DMSO) und Glycerol werden am häufigsten als Gefrierschutzmittel eingesetzt, manchmal auch Ethylen- oder Propylenglycol. Ergänzt werden sie gelegentlich durch makromolekulare Stoffe, die nicht in die Zelle eindringen, wie Dextran, Trehalose, Sucrose oder Hydroxyethylstärke.

Paradoxerweise kann ein extrem schnelles Herunterkühlen schonender sein als ein langsamer Einfriervorgang. So hat Wasser in

Flüssigstickstoff keine Zeit, Kristallisationskeime zu bilden. Es friert nicht ein, sondern geht in einen glasartigen Zustand über – es vitrifiziert. Alle physikalischen Prozesse innerhalb von Zellen werden dann schlagartig gestoppt und die Zellen so konserviert. Kryoprotektive Agenzien sind allerdings auch hier nötig – typischerweise in höheren Konzentrationen als beim langsamen Herunterkühlen. Sie setzen den Gefrierpunkt herunter und die Glasübergangstemperatur herauf, sodass die Vitrifizierung mit einer technisch machbaren Kühlrate erfolgen kann.

Gefriergut Zellen

Leider funktioniert all das bisher nur bei kleinen Proben. Bei komplexeren Proben wie etwa Geweben und Organen lassen sich Eiskristalle nicht vermeiden. Wo liegt gegenwärtig die Grenze des Machbaren?

Beispiel Nabelschnurblut: Dessen hämatopoetische Stammzellen können seit mehr als dreißig Jahren transplantiert werden. Dafür lagern Nabelschnurblutbanken gespendetes Blut kryokonserviert ein, bis es benötigt wird. Transplantat-Empfänger sind vorwiegend Kinder, die unter Anämien, Immundefizienzen oder Leukämien leiden. Die Qualität der Präparate genügt selbst nach 29 Jahren Kryokonservierung den hohen Standards für Transplantationen (*Stem Cells Transl. Med.* doi.org/ndjq).

Krebspatienten wiederum greifen auf die Kryokonservierung zurück, um ihre Fertilität trotz Chemo- und Strahlentherapien zu erhalten. So ist ein Einfrieren von Spermien unkompliziert; entsprechende Methoden existieren seit den 1950er-Jahren, und deren Einsatzfeld erstreckt sich von der Humanmedizin bis in die Tierzucht. Bei Nutztieren sind Besamungen mit Tiefkühl sperma heute die Regel.

Technisch schwieriger ist die Konservierung von Eizellen, deren hoher Wassergehalt sie für eine intrazelluläre Eiskristallbildung anfälliger macht. Dennoch können Krebspatientinnen, die noch nicht in der Pubertät sind oder bei denen eine hormonelle Stimu-

lation nicht möglich ist, Ovargewebe einfrieren und sich nach der Krebstherapie transplantieren lassen. Auch frühe Embryonen bis hin zum Blastocystenstadium können im Rahmen der *In-vitro*-Fertilisation bereits routinemäßig kryokonserviert werden. Einfrier- und Auftauprozesse sind sogar so gut etabliert, dass sich Frauen, die sich die Option auf Nachwuchs offenhalten wollen, ihre unbefruchteten Eizellen ohne medizinischen Grund vorsorglich einfrieren lassen können („Social Freezing“).



Kryogener Speicherdewar: Die -196 Grad Celsius des flüssigen Stickstoffs in ihm unterdrücken jegliche Stoffwechselfvorgänge.
Foto: IVF Augsburg

Komplexere Proben wie etwa gespendete Organe müssen unterdessen nach wie vor verworfen werden, wenn sie Transplantat-Empfänger nicht schnell genug erreichen. Und ein Einfrieren ganzer Menschen bleibt komplett der Science-Fiction vorenthalten. Bisher beherrschen nur manche Insekten-, Fisch-, Amphibien- und Reptilienarten dieses Kunststück. Auch sie nutzen dafür Frostschutzmittel wie zum Beispiel Harnstoff, Glucose oder Glycerin. Oder sie produzieren Anti-Freeze-Proteine, die durch ihre spezielle Struktur das Größtenwachstum gebundener Eiskristalle beschränken. Den Weg in die Laborroutine haben derartige Polypeptide aber noch nicht gefunden.

Fazit: Die Natur beherrscht Kryokonservierung weiterhin um einiges besser als wir – sorry, Captain America! *Angela Magin*



Kennen Sie sie?

Die Dynamik-Kanutin

Für ein Jahr nur kam unsere Gesuchte nach Deutschland. Diese Zeit reichte, dass ihr Name in jedem Biostudium fällt.

Damals beschworen Verwandte und Bekannte unsere Gesuchte, dass sie ihren Trip nach Deutschland doch abblasen solle. Kurz zuvor war die Titanic gesunken, und das Vertrauen in Übersee-Schiffsreisen war gegen null gefallen. Doch die Beschworene ließ sich nicht beirren: Sie fuhr trotzdem. Später sollten viele, die sie von Nahem erlebt hatten, rückblickend zu Protokoll geben, dass sie sich generell nicht von dem beeinflussen ließ, was andere ihr einflüsternten. Vielmehr tat sie stets, was sie alleine für richtig hielt.

Geboren wurde sie 33 Jahre zuvor unweit des Ufers eines Sees, an dessen gegenüberliegenden Seite die US-Autoindustrie ihre Heimat hat. Da um sie herum damals nur wenig Besiedelung und viel Natur war, wurden ihr jüngerer Bruder und sie zunächst von der Mutter unterrichtet. Als die Ältere zehn Jahre alt war, zog die Familie knapp 4.000 Kilometer weiter nach Westen, wo sie sieben Jahre lang den Großteil ihres Schulwegs mit dem Kanu zurücklegte. Sehr wahrscheinlich war dies auch ihr bevorzugtes Verkehrsmittel während der folgenden drei Jahre, in denen sie an einer kleinen Dorfschule auf der anderen Seite des Flusses unterrichtete.

Im Alter von 24 Jahren ging unsere Paddlerin wieder den ganzen Weg zurück, um nochmals 300 Kilometer weiter östlich ihres Geburtsorts an der größten Universität ihres Heimatlandes zu studieren. Sechs Jahre darauf schloss sie dort ihr Medizinstudium ab. Nachdem sie zwischendurch während eines Forschungsaufenthalts am Rockefeller Institute for Medical Research in New York gute Ergebnisse mit der Radium-Bestrahlung von Rattentumoren erzielt hatte, erhielt sie dort nochmals vier Jahre später als eine der ersten Frauen ihres Heimatlandes den Doktor für Medizin.

Bereits zum Ende dieser Zeit wie auch weiter darüber hinaus arbeitete sie als For-

schungsstipendiatin im Labor eines US-Chirurgen, der vor allem durch die weltweit erste direkte Bluttransfusion bekannt geworden war. Dort widmete sie sich der Kontrolle von Säure-Base-Reaktionen während der Anästhesie, insbesondere um die Gefahr einer durch chirurgischen Schock ausgelösten Azidose zu vermeiden. Ihr war klar, dass sie dazu mehr über pH-Wert und Puffer lernen musste – und tatsächlich schickte ihr Chef sie bald darauf zu einem „international anerkannten Experten“ nach Berlin. Dieser war vier Jahre älter als unsere Gesuchte, betrieb als Kliniker lediglich ein kleines Labor, war mit seinen Studien zur Säure-Base-Chemie aber dennoch aufgefallen.



Sicherlich lernte der Gast aus Übersee in dieser Zeit auch einiges darüber, ungleich bedeutender sollten jedoch Messungen werden, die die beiden mit einem Eiweißmolekül vornahmen, das hochspezifisch Zuckermoleküle umbaut. Da dieser Umbau eine Änderung des Drehwinkels der Zuckermoleküle bewirkt, konnten sie dessen Dynamik polarimetrisch aufzeichnen. Dies tat das Duo mit einer Serie verschiedener Ausgangsmengen des Startzuckers – und hatte so am Ende genug Daten beisammen, um damit ein quantitatives Modell zu formulieren, das die graphische Darstellung wichtiger Reaktionsparameter erlaubte. Und da deren Mathematik sich nicht nur für den „Zuckerumbauer“, sondern für alle Vertreter dieser riesigen Klasse von Biomolekülen als gültig erwies, gehört sie schon lange zum Standardstoff eines jeden Bio-Grundstudiums.

Damit war jedoch schon Schluss mit Moleküldynamiken und mathematischen Modellen. Wieder zurück über den großen Teich sollte unsere Gesuchte für den Rest ihres Forscherlebens nicht mal annähernd an thematisch ähnlichen Inhalten arbeiten.

Noch eineinhalb weitere Jahre blieb sie bei ihrem Chirurgen-Chef, der im Gegensatz zu ihrem Berliner Gastgeber sämtliche Resultate ihrer gemeinsamen Azidose-Forschung ohne ihren Namen veröffentlichte. Gerade in der Welt der Chirurgen war dies jedoch damals

üblich und kein Ausdruck fehlender Gleichberechtigung – männliche Assistenten und Juniormitarbeiter teilten diese Behandlung. Immerhin wurde unsere Gesuchte in den betreffenden Publikationen meist besonders prominent in den Acknowledgments gewürdigt.

Drei Jahre später erwarb sie, die viele als Multitaskerin charakterisierten, an einer Universität an der Südspitze der Großen Seen einen PhD in Biochemie – mit einer Dissertation über ein blutpathologisches Thema. Danach wechselte sie an eine Universität 450 Kilometer weiter östlich, wo sie erst als Pathologin und später als Kinderärztin arbeitete. Ihre Forschungsthemen reichten in dieser Zeit über Scharlach, Lungenentzündung und Tumorzellen bis hin zu bakteriellen Toxinen. Dabei entwickelte sie unter anderem eine Färbemethode, in der viele den Startschuss zur Enzym-Histochemie sehen. Und kurz darauf führte sie mit adultem und fetalem Hämoglobin die erste elektrophoretische Auftrennung überhaupt durch – fünf Jahre früher als Linus Pauling, der lange als deren „Erfinder“ galt.

Trotz alledem wurde sie erst nach 31 Jahren an ihrer Universität zur Professorin berufen. Ein knappes Jahr später ging sie dort mit siebzig in den Ruhestand. Zurückgekehrt in ihr Heimatland starb sie elf Jahre später rund 100 Kilometer südlich ihres Geburtsorts.

Wie heißt sie?

Ralf Neumann

Na, wer ist's?

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

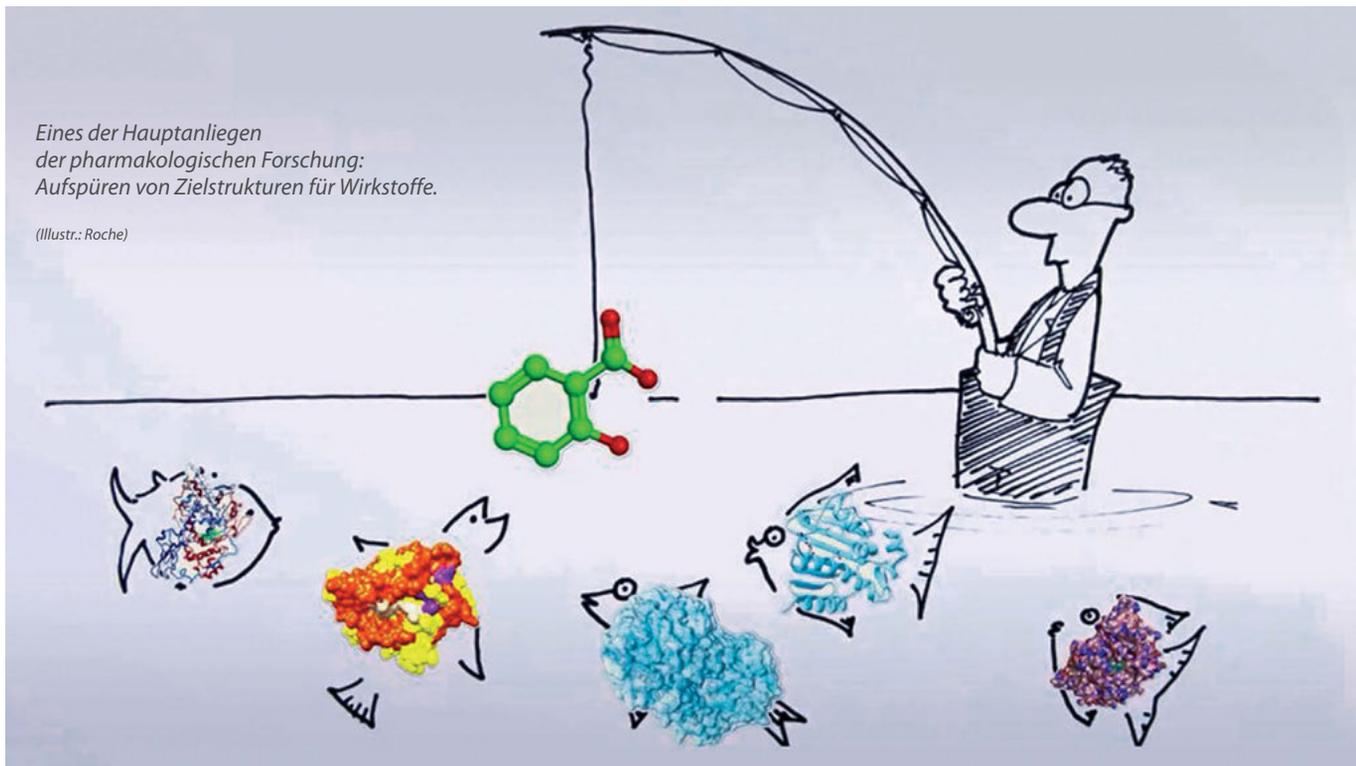
In LJ 5/2024 suchten wir **Maria Gräfin von Linden**. Gewonnen haben **Andrea Menne** (Potsdam) und **Merle Fuchs** (Gera).

Auflösung aus LJ 6/2024:

„Der Kokon-Aufkäufer“ ist **Peter Karlson**, der Struktur und Wirkungsmechanismus des Insektenhormons Ecdyson aufklärte und mit dem Zoologen **Martin Lüscher** den Terminus „Pheromon“ begründete.

Eines der Hauptanliegen
der pharmakologischen Forschung:
Aufspüren von Zielstrukturen für Wirkstoffe.

(Illustr.: Roche)



Publikationsanalyse 2013 – 2022: Pharmakologie

Die bunte Welt der Wirkstoffforschung

Die meistzitierten pharmakologischen Artikel kommen nicht auf üppige Zitierzahlen, überraschen aber mit einer Vielfalt an Forschungsthemen. Das spiegelt sich auch in der „Köpfe“-Liste.

Diesmal schauen wir auf die Erforschung von Substanzen samt deren Wirkung auf den Organismus, und zwar vor dem Hintergrund therapeutischer Anwendungsmöglichkeiten. Die Toxikologie bleibt daher außen vor. Für die meistzitierten „Köpfe“ kamen zunächst einmal Forschende in Frage, die im Analysezeitraum in relevantem Umfang in Journalen publiziert hatten, die das Web of Science der Kategorie „Pharmacology & Pharmacy“ zuordnet. Als alleiniges Suchkriterium hätten wir uns mit diesem Filter aber auf Abwege verirrt, denn man stößt auch auf Namen wie Stefan Schwarz oder Patrice Nordmann, mit dutzenden Veröffentlichungen in Pharmablättern. Aus gutem Grund, denn beide erforschen infektiöse Bakterien und deren Bekämpfung, sodass Themen rund um Antibiotika immer wiederkehren. Beide Namen kommen den treuen Lesenden dieser Rubrik daher vielleicht noch aus unserer letzten Publikationsanalyse bekannt vor: Sie sind Mikrobiologen und interessieren sich mehr für die Erreger als für die Wirkstoffentwicklung.

Andererseits: Unter den Parasitologen fanden wir Namen, die definitiv in diese Liste gehören, weil sie gezielt Wirkstoffe finden möch-

ten. Zwei von ihnen haben es unter die Top-30 geschafft, beide tätig in Basel am Schweizerischen Tropen- und Public-Health-Institut (Swiss TPH): Jennifer Keiser auf Platz 29 und Marcel Kaiser auf 27. Jennifer Keiser hatte mit uns anlässlich unseres letzten Rankings zur Pharmakologie über die Herausforderungen bei der Forschung an Medikamenten gegen Parasiten gesprochen. Die Lebenszyklen vieler Erreger sind kompliziert. So müssen die Baseler im Labor Schnecken als Zwischenwirte halten, um Stadien des Saugwurms *Schistosoma* für Studien im Mausmodell zu bekommen (siehe „In Basel ist der Wurm drin“, laborjournal.de/editorials/1380.php).

Querzitierungen

Dann gibt es Personen mit wenigen Veröffentlichungen in explizit pharmakologischen Fachblättern: Gilles Gasser (22.), bis 2016 an der Uni Zürich und inzwischen in Paris, hatte beispielsweise nur acht „pharmakologische“ Paper unter seinen insgesamt 144 Artikeln. Und mit seiner Arbeit über Metallkomplexe an einem Institut für Chemie gibt er sich auf den ersten Blick auch nicht als Pharmaforscher zu

erkennen. Tatsächlich sind aber Therapeutika Ziel seiner Forschung, vor allem gegen Krebs. Metallverbindungen spielen hierbei eine entscheidende Rolle – Cisplatin etwa.

Auch das Thema „Drug Delivery“ kann sich schon mal hinter Schlagworten wie „Nanopartikel“ verstecken, die man zunächst nicht mit Medikamentenentwicklung in Verbindung bringen würde. In der „Köpfe“-Tabelle dürfte diesbezüglich Werner Weitschies von der Uni Greifswald auf Platz 13 der Meistzitierte sein, der seinen Fokus so klar auf die Aufnahme der Substanzen und der Freisetzung am Zielort legt. Dosierungsformate für die Aufnahme im Magen-Darm-Trakt interessieren ihn, auch molekulares Bioimaging ist Teil seiner Arbeit. Da 89 seiner 113 Artikel aber in Pharma-Zeitschriften erschienen sind, war er für uns leicht auffindbar.

Eine Hürde beim Eindampfen der vielen Treffer auf eine Tabelle mit dreißig Namen bestand diesmal nicht zuletzt darin, dass auch Wissenschaftler mit sehr vielen Publikationen in der Kategorie „Pharmakologie“ auf insgesamt wenige Zitierungen kamen, andere wiederum mit einer übersichtlichen Zahl an Veröffentlichungen über Paper aus anderen Ka-

Tabellen auf der folgenden Doppelseite!

tegorien hohe Zitierzahlen mitbringen. Hans-Jürgen Wörle steht mit über 20.000 Zitierungen souverän auf der Pole-Position, mit klarem Abstand erst folgt Uli Broedl auf Platz 2. Beide erforschten im Analysezeitraum 2013 bis 2022 Diabetestherapien bei Boehringer Ingelheim (Wörle wechselte Ende 2017 zu Nestlé Health Science), beide haben aber vergleichsweise wenige Publikationen in explizit pharmakologischen Zeitschriften: Bei Wörle sind es 25 von 124, bei Broedl 18 von 72. Stefan Offermanns vom Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim, dicht hinter Broedl auf Platz 3 des Siegertreppchens, hat sogar nur 15 Veröffentlichungen in der Web-of-Science-Kategorie „Pharmacology and Pharmacy“.

In Publikationsvergleichen anderer Disziplinen findet man oft hochzitierte Schlüssel-papier – und über deren Autoren fischt man gleich jede Menge Kandidaten mit guten Chancen auf die Top-30-„Köpfe“ ab. Für die aktuelle Publikationsanalyse war das aber kaum hilfreich. Bei den Spitzenreitern Wörle und Broedl kommen etliche Zitate zustande, weil sie klinische Studien zu Empagliflozin bei Typ-2-Diabetes begleitet hatten. In diesen ging es jedoch gar nicht um pharmakologische Erkenntnisse, sondern im meistzitierten Artikel unter ihrer Mitwirkung um die Verringerung des Sterberisikos durch kardiovaskuläre Erkrankungen (*N Engl J Med* 373(22): 2117-28). An diesem mehr als 4.500-mal zitierten Paper haben vor allem Nephrologen und Endokrinologen mitgeschrieben, aber kaum hauptamtliche Pharmakologen.

Keine Überflieger

Ebenso führte die Suche über die Institutsbezeichnung nur teilweise zum Erfolg, zum Beispiel weil sie uns jede Menge Epidemiologen und Statistiker ausspuckt, die aber hier thematisch nicht hineinpassen. Das Risiko, jemanden übersehen zu haben, besteht hier also – vor allem, falls weder Institutsbezeichnung noch die Fachblätter, in denen veröffentlicht wurde, Hinweise erbrachten. Aus diesem Grund haben wir auch nach Namen mit Adressen bei Pharmaunternehmen im deutschsprachigen Raum gefiltert. Aber auch auf diese Weise stößt man nicht immer auf Forschende, die in dieses Ranking passen, sondern mitunter eben auch auf Statistiker, Genomiker oder Bioinformatiker.

Überschneidungen mit anderen Disziplinen lassen sich natürlich trotzdem nicht ganz vermeiden: Die Namen der Diabetesforscher stehen auch in endokrinologischen Zeitschriften, Hans-Uwe Simon (30.) von der Uni Bern publiziert am häufigsten in immunologischen Journalen, und Andreas Reif (4.)

sammelt die meisten Zitate mit genomischen Papern und erforscht an der Uniklinik in Frankfurt am Main psychiatrische Erkrankungen. Aus diesem Grund schaffte er es seinerzeit auch unter die meistzitierten „Köpfe“ der Verhaltensneurowissenschaften (siehe *LJ* 4/2020: 36-39 oder auf *LJ online* unter „Wissen -> Rankings“), kommt dort aber erst auf Platz 29. Speziell bei Reif war sein biografisch neuropsychopharmakologischer Hintergrund ausschlaggebend, ihn hier zu berücksichtigen.

Überhaupt fällt auf, dass die Pharmaforscher im Vergleich zu Immunologinnen, Genetikern oder gar Krebsforschenden eher auf niedrige Zitierzahlen kommen. Ein übermäßig hoher „Zitate-Kontostand“ war eher ein Indiz, dass der Name in eine andere Disziplin gehört.

Thematisch bunt fallen die Artikel rund um die Pharmaforschung aus. Ein „Hyperzitate-Paper“ ist nicht dabei, stattdessen steigen die Zitierzahlen von Platz 10 bis 1 sehr gleichmäßig an – von rund 800 bis auf knapp 2.000 Zitierungen. Allerdings haben wir hierbei klinische Studien weitgehend ausgeklammert, die einfach nur statistisch erheben, wie ein Wirkstoff gegen ein Placebo oder Alternativmedikament abschneidet. Lediglich zwei Artikel mit klinischem Bezug unter Beteiligung menschlicher Probanden haben wir mit einbezogen:

» Da wäre der Artikel auf Platz 10, mit drei Namen aus der „Köpfe“-Tabelle: Wörle und Broedl sowie Tim Heise (26.) vom Profil Institut für Stoffwechselforschung in Neuss. Für dieses untersuchten die Autoren die Effekte einer Hemmung des Natrium-Glucose-Cotransporters 2 (SGLT2) durch Empagliflozin bei 66 Patienten mit Typ-2-Diabetes, wodurch der eigentlich unphysiologische Abtransport der Glucose über den Urin gezielt begünstigt werden soll, um eine Hyperglykämie im Blut zu verhindern. In der Anfang 2014 erschienenen Arbeit hatten die Forscher aber detailliert die physiologischen metabolischen Effekte in unterschiedlichen Abständen nach Nahrungsaufnahme erhoben. Es ging hier also wirklich darum, den Effekt einer Inhibition besser zu verstehen.

» Der andere Artikel mit Ergebnissen aus menschlichen Probanden steht auf Platz 4, und mindestens zwei Namen kennen wir aus der Corona-Zeit: Erstautor Ugur Sahin und Letztautorin Özlem Türeci. Das Paper stammt allerdings bereits aus dem Jahre 2017 und beschreibt den erstmaligen Test eines RNA-Vak-

zins, um Patienten gegen ihr individuelles Melanom zu immunisieren. Zu dieser Zeit hatte wohl noch niemand bei BioNTech geahnt, dass das Konzept nur drei Jahre später ein Licht am Ende des Tunnels einer Pandemie werden könnte.

Sahin und Türeci waren uns dann aber doch zu weit weg von den Kernkriterien für unsere „Köpfe“-Liste: Sie haben vor allem in Onkologie- und Immunologie-Journalen publiziert, und die Anfänge der mRNA-Impfungen fallen wahrscheinlich eher in die molekularbiologische Trickkiste. Natürlich haben sich aber beide ihren Platz in unserem „Corona-Ranking“ gesichert, das Sie online hier nachlesen können: laborjournal.de/editorials/2777.php.

Mäuse und Makrophagen

Worum geht es in den anderen Artikeln? Auf der 1 steht ein Paper zu antiSMASH, einem bioinformatischen Tool zur Suche nach biosynthetischen Genclustern und damit assoziierten Metaboliten. Die Suchmaschine samt Datenbank soll beim Auffinden neuer Antibiotikakandidaten und anderer bioaktiver Moleküle helfen. In weiteren Arbeiten geht es um die Inhibition des Inflammasoms (2.), ein neues Antibiotikum (3.), den Wirkstoff-Transport (6. und 9.) sowie um einen Antikörper gegen Tumore (8.). Aus der „Köpfe“-Tabelle als Autor dabei ist etwa Matthias Schwab (9.) von der Uni Tübingen beim Artikel auf Platz 7, der sich um eine lebensverlängernde Wirkung von Metformin bei Mäusen dreht. Ebenso findet sich der bereits erwähnte Stefan Offermanns auf der Publikation auf Position 5, die einen mikrobiellen Metaboliten und seine Auswirkungen auf Makrophagen behandelt.

Weniger farbenfroh mit nur zehn Prozent fällt dagegen der Frauenanteil unter den meistzitierten „Köpfen“ aus.

Bei den Städten liegt Basel mit vier Nennungen an der Spitze, insgesamt ist die Schweiz siebenmal vertreten. Viermal steht die Pharmafirma Boehringer Ingelheim als Adresse hinter einem Top-30-Autor – einmal mit der Niederlassung Biberach und dreimal mit Ingelheim. Drei der meistzitierten Pharmaforscher waren im Analysezeitraum am HIPS in Saarbrücken aktiv, dem Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland.

Mario Rembold

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

Pharmakologie

Die meistzitierten Originalartikel	Zitate
1. Blin, K; Shaw, S; Steinke, K; Villebro, R; Ziemert, N; Lee, SY; Medema, MH; Weber, T antiSMASH 5.0: updates to the secondary metabolite genome mining pipeline <i>NUCLEIC ACIDS RES</i> 47(W1): W81-7 (2 JUL 2019)	1.969
2. Coll, RC; Monks, BG; Stutz, A; Latz, E; O'Neill, LAJ A small-molecule inhibitor of the NLRP3 inflammasome for the treatment of inflammatory diseases <i>NAT MED</i> 21(3): 248-55 (MAR 2015)	1.856
3. Ling, LL; Schneider, T; Engels, I; Mueller, A; Schäberle, TF; Lewis, K A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance <i>NATURE</i> 517(7535): 455-9 (15 JAN 2015)	1.696
4. Sahin, U; [+49 Ko-Autoren, alle aus D und A] Personalized RNA mutanome vaccines mobilize poly-specific therapeutic immunity against cancer <i>NATURE</i> 547(7662): 222-6 (13 JUL 2017)	1.570
5. Chang, PV; Hao, LM; Offermanns, S; Medzhitov, R The microbial metabolite butyrate regulates intestinal macrophage function via histone deacetylase inhibition <i>PNAS</i> 111(6): 2247-52 (11 FEB 2014)	1.358
6. Gilleron, J; [+19 Ko-Autoren, darunter 12 aus D] Image-based analysis of lipid nanoparticle-mediated siRNA delivery, intracellular trafficking and endosomal escape <i>NAT BIOTECHNOL</i> 31(7): 638-46 (2013 JUL)	1.021
7. Martin-Montalvo, A; Schwab, M; de Cabo, R Metformin improves healthspan and lifespan in mice <i>NAT COMMUN</i> 4: 2192 (JUL 2013)	1.002
8. Ries, CH; [+26 Ko-Autoren, darunter 17 aus CH und D] Targeting Tumor-Associated Macrophages with Anti-CSF-1R Antibody Reveals a Strategy for Cancer Therapy <i>CANCER CELL</i> 25(6): 846-59 (6 JUN 2014)	959
9. Schöttler, S; Becker, G; Winzen, S; Steinbach, T; Mohr, K; Landfester, K; Mailänder, V; Wurm, FR Protein adsorption is required for stealth effect of poly(ethylene glycol)- and poly(phosphoester)-coated nanocarriers <i>NAT NANOTECHNOL</i> 11(4): 372-7 (APR 2016)	939
10. Ferrannini, E; Muscelli, E; Frascerra, S; Baldi, S; Mari, A; Heise, T; Broedl, UC; Woerle, HJ Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients <i>J CLIN INVEST</i> 124(2): 499-508 (FEB 2014)	829



Hans-Jürgen Wörle, Vevey (li., 1.),
Uli C. Broedl, Ingelheim (re., 2.)

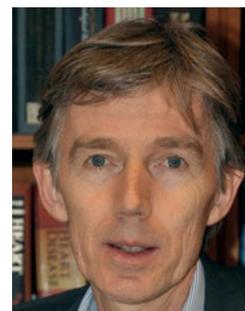


Volker Arolt, Münster (li., 5.),
Rolf Müller, Saarbrücken (re., 6.)



Christa Müller, Bonn (li., 12.),
Werner Weitschies, Greifswald (re., 13.)

Die meistzitierten Reviews et al.	Zitate
1. Zanger, UM; Schwab, M Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation <i>PHARMACOL THERAPEUT</i> 138(1): 103-41 (2013 APR)	2.641
2. Atanasov, AG; Zotchev, SB; Dirsch, VM; Supuran, CT Natural products in drug discovery: advances and opportunities <i>NAT REV DRUG DISCOV</i> 20(3): 200-16 (MAR 2021)	2.084
3. Atanasov, AG; [+18 Ko-Autoren, alle aus A] Discovery and resupply of pharmacologically active plant-derived natural products: A review <i>BIOTECHNOL ADV</i> 33(8): 1582-614 (DEC 2015)	1.615



Thomas Eschenhagen, Hamburg (li., 20),
Tim Heise, Neuss (re., 26.)

Publikationsanalyse 2013 – 2022

Von Mario Rembold



Stefan Offermanns, Bad Nauheim (li., 3.),
Andreas Reif, Frankfurt a.M. (re., 4.)



Matthias Schwab, Tübingen (li., 9.),
Michaela Mattheus, Ingelheim (re., 10.)



Doriano Fabbro, Basel (li., 14),
Andreas Bernkop-Schnürch, Innsbruck (re., 18.)



Oliver Werz, Jena (li., 28.),
Jennifer Keiser, Basel (re., 29.)



Die meistzitierten Köpfe

Zitate | Artikel

1. Hans-Jürgen Wörle , Nestlé Health Sci., Vevey (CH) (bis 2017 Boehringer Ingelheim)	20.730	124
2. Uli C. Broedl , Boehringer Ingelheim & LMU München	16.934	72
3. Stefan Offermanns , MPI f. Herz- & Lungenforsch. Bad Nauheim	16.000	171
4. Andreas Reif , Psychiatr., Psychosom. & Psychoth. Univ.-klin. Frankfurt	15.956	324
5. Volker Arolt , Abtl. Seel. Ges. Univ.-klin. Münster	13.440	231
6. Stefan Knapp , Pharmaz. Chem. Univ. Frankfurt a.M.	13.428	281
7. Rolf Müller , Pharmaz. Forsch. Saarland (HIPS) Saarbrücken	12.505	319
8. Thomas Efferth , Pharmaz. Biol. Univ. Mainz	11.298	414
9. Matthias Schwab , Exp. & klin. Pharmak. & Toxikol. Univ. Tübingen / IKP-Stuttgart	11.228	249
10. Michaela Mattheus , Boehringer Ingelheim, Ingelheim	9.199	38
11. Stefan Hantel , Boehringer Ingelheim, Biberach	8.875	31
12. Christa E. Müller , Pharmazie Univ. Bonn	8.804	247
13. Werner Weitschies , Pharmazie Univ. Greifswald	8.782	113
14. Doriano Fabbro , Cellestia Biotech & PIQUR-Therapeutics Basel	7.959	39
15. Michael Wink , Pharmazie & Mol. Biotechnol. Univ. Heidelberg	7.713	278
16. Twan Lammers , Exp. Mol. Bildgeb. (ExMI) RWTH Aachen	7.662	137
17. Gregor Fuhrmann , Pharmazeut. Biol. Univ. Erlangen (bis 2021 Helmholtz-Inst. Saarland)	7.659	28
18. Andreas Bernkop-Schnürch , Pharmazie Univ. Innsbruck	7.127	251
19. Christian Klein , Roche Innovation Center Zürich	7.124	124
20. Thomas Eschenhagen , Exp. Pharmakol. & Toxikol. UKE Hamburg	6.599	144
21. Matthias E. Liechti , Klin. Pharmakol. & Toxikol. Univ. Basel	6.577	139
22. Gilles Gasser , Chimie ParisTech (bis 2016 Inst. f. Chem. Univ. Zürich)	6.564	144
23. Peter Proksch , Pharmazeut. Biol. & Biotechnol. Univ. Düsseldorf (seit 2019 Ruhestand)	6.325	283
24. Jürgen Bajorath , Life & Medical Sciences-Inst. (LIMES) Univ. Bonn	6.046	270
25. Claus-Michael Lehr , Pharmazeut. Forsch. Saarland (HIPS) Saarbrücken	5.982	167
26. Tim Heise , Profil Inst. f. Stoffwechselforschung Neuss	5.602	88
27. Marcel Kaiser , Swiss Tropical and Public Health Institute Basel	5.480	284
28. Oliver Werz , Pharmazie Univ. Jena	5.460	236
29. Jennifer Keiser , Swiss Tropical and Public Health Institute Basel	5.070	218
30. Hans-Uwe Simon , Pharmakol. Univ. Bern	5.044	104

So entstehen unsere Tabellen

Berücksichtigt wurden Artikel aus den Jahren 2013 bis 2022 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. August 2024.

Die „Köpfe“ publizierten zwischen 2013 und 2022 bevorzugt in Fachblättern zur Pharmakologie – 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

Mikrobielle Biotechnologie



Winzige Alleskönner

Mikroorganismen produzieren schon seit vielen Jahren mit gentechnischer Unterstützung nützliche Substanzen. Neuen Schwung in die mikrobielle Biotechnologie brachten raffinierte Methoden der synthetischen Biologie, die es ermöglichen, auch sehr komplizierte Synthesewege in Bakterien, Hefen oder Algen zu integrieren.

Aspergillus niger, *Corynebacterium glutamicum*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Acetobacter* und *Glucanobacter oxydans* sowie *Penicillium chrysogenum* gehören zu den Protagonisten der industriellen Mikrobiologie. Durch Zufallsmutagenese entwickelten Forschende über Jahrzehnte hinweg sehr effiziente Stämme, die überwiegend Produkte aus dem primären Stoffwechsel dieser Mikroorganismen herstellen. Zitronen- und Essigsäure, Aminosäuren, Ethanol, Aroma- und Duftstoffe, Enzyme sowie Antibiotika stammen heute vielfach von solchen überproduzierenden Stämmen. Die Expression von Synthesewegen in heterolo-

gen, biotechnisch optimierten Mikroorganismen ist im Grunde ein alter Hut. 1978 wurde erstmals Humaninsulin mit *Escherichia coli* hergestellt, 1982 wurde das rekombinante Insulin der Firma Eli Lilly in den USA zugelassen.

Die genetische Information für Insulin, die man in die DNA der Mikroben eingefügt hatte, war vergleichsweise einfach. Die modernen gentechnischen Methoden erlauben es heute, viel kompliziertere Synthesewege mit vielen Genen aus mehreren Organismen in Mikroorganismen einzubauen – und dabei sowohl die Gensequenzen selbst, als auch deren Expression zu optimieren und aufeinander

abzustimmen.

Die synthetische Biologie, die dies nicht nur mit Prokaryoten als Wirtsorganismen, sondern auch mit eukaryotischen und synthetischen Zellen ermöglicht, ist inzwischen fast 25 Jahre alt. Wie so oft wurde der Beginn der synthetischen Biologie von einem großen Hype begleitet, der inzwischen wieder auf dem Boden der Realität angekommen ist. In einem Comments-Artikel in *Nature Communications* zur zweiten Dekade der synthetischen Biologie schreiben die Biotechnologen Fankang Meng und Tom Ellis vom Imperial College Centre for Synthetic Biology in London zum Beispiel: „[...]

was dem Forschungsfeld wirklich geholfen hat, dem Hype gerecht zu werden, war vor allem eine Menge harter technischer Arbeit, mit der wir unser Design und das Verständnis genetischer Komponenten verbesserten. Dazu kamen Innovationen und neue Technologien, die es uns besser als je zuvor ermöglichen, DNA zu schreiben, zu konstruieren, zu bearbeiten und [mit anderen Forschenden] zu teilen“ (*Nature Commun.* 11: 5174).

Forschende produzierten in der letzten Dekade zahlreiche gentechnisch getunte mikrobielle Stämme, die verschiedenste Moleküle herstellen. Doch nur wenige davon schaffen es bis zur industriellen Produktion. Eines der seltenen Erfolgsbeispiele ist Artemisinin. Der Wirkstoff zur Bekämpfung der Malaria-Erkrankung stammt aus dem einjährigen Beifuß (*Artemisia annua*). Seit 2013 produziert der französische Pharmakonzern Sanofi in Italien die Vorstufe Artemisininsäure mit einer gentechnisch angepassten Hefe. Die Säure wird danach mit chemischen Methoden zu dem eigentlichen Wirkstoff umgewandelt. Das Verfahren haben Forschende der US-Firma Amyris zusammen mit Jay D. Keasling von der University of California, Berkeley entwickelt (*Nature* 496: 528-32).

Der Weg zur industriellen Reife ist steinig und meist hapert es an der Produktivität. Die mikrobielle Synthese liefert in der Regel zu wenig Ausbeute und ist daher zu teuer im Vergleich zu etablierten Produktionsmethoden, die auf der chemischen Synthese oder der Isolierung aus natürlichen Quellen basieren. „Die synthetische Biologie kann heute wirklich Fantastisches leisten. An den Universitäten und Forschungsinstituten können wir zeigen, was mit synthetischer Biologie machbar ist, sowohl für die Herstellung von Bulk-Chemikalien auf möglichst nachhaltigem Weg, also ohne Erdöl, als auch bei der Produktion von Spezialchemikalien, die chemisch nicht so einfach zu synthetisieren sind“, sagt Christoph Wittmann vom Institut für Systembiotechnologie an der Universität des Saarlandes.

Zwei Erfolgsmodelle

Zwei Beispiele hierfür sind Vinblastin und QS-21. Vinblastin ist ein Chemotherapeutikum, das seit vielen Jahren zur Behandlung verschiedener Krebserkrankungen zugelassen ist. Es wird derzeit synthetisch hergestellt, da die Ausbeute aus der auf Madagaskar beheimateten Pflanze *Catharanthus roseus* (Madagakar-Immergrün), aus der es erstmals isoliert wurde, gering und die Gewinnung damit zu teuer ist. Doch Vinblastin zählt zu den „versorgungskritischen“ Wirkstoffen – es droht ein Engpass. Jay Keaslings Team programmierte Hefezellen 2022 so um, dass sie die zwei Vor-



Der Systembiotechnologe Christoph Wittmann von der Universität des Saarlandes ist begeistert von den Möglichkeiten der mikrobiellen Biotechnologie

Foto: Universität des Saarlandes

stufen des Moleküls Catharanthin und Vindolin *de novo* synthetisieren (*Nature* 609: 341). Das war eine bravouröse Leistung. Die Forschenden bauten 34 fremde Gene in das Hefe-Genom ein und deletierten weitere Gene. Die Expression anderer Gene regulierten sie herunter oder stimulierten sie. Insgesamt waren Änderungen an 56 Genen nötig, um aus den Metaboliten Geranylpyrophosphat und Tryptophan Catharanthin und Vindolin herzustellen. Der letzte Schritt, eine Oxidation dieser beiden Moleküle zu Vinblastin, sollte eigentlich durch das Enzym Peroxidase 1 erfolgen – doch das wollte in der Hefe einfach nicht arbeiten. Daher sucht man aktuell nach Alternativen, um den Wirkstoff vollständig mikrobiell synthetisieren zu können – für die industrielle Produktion ist die noch immer nötige chemische Kopplung von Catharanthin und Vindolin zu Vinblastin zu teuer.

Seifen-Adjuvans aus Hefe

Dieselbe Arbeitsgruppe brachte Hefen auch die Biosynthese des Moleküls QS-21 bei. Dieses Impfstoff-Adjuvans wird aus dem chilenischen Seifenrindenbaum *Quillaja saponaria* isoliert. Von dem Saponin benötigt man aber mehr als man aus den Bäumen herausholen kann. Die mikrobielle Herstellung wäre eine Option, mehr QS-21 zu gewinnen. Das Team um Keasling und Anne Osbourne vom John Innes Centre in Norwich, UK, verwendete 38 heterologe Enzyme aus sechs Spezies, um den vollständigen Syntheseweg in den Mikroorganismen zu implementieren (*Nat. Chem. Biol.* 20(4): 493-502).

Das sei nicht nur ein Proof-of-Principle, schrieben die Forschenden in ihrem Paper. Die Synthese in Hefe biete auch die Möglich-

keit, strukturelle Varianten von QS-21 für die Wirkstoff-Analyse herzustellen, indem man nur Fragmente von den Mikroben synthetisieren lässt oder andere Enzyme einsetzt.

„Es ist klar: Je teurer ein Produkt ist, desto eher lohnt sich die mikrobielle Synthese“, sagt Wittmann. „Deshalb muss man für die mikrobielle Synthese von günstigen Bulk-Chemikalien mindestens hundert Gramm pro Liter Ausbeute schaffen, bei teureren Spezialchemikalien reichen auch erheblich weniger.“

Seine Arbeitsgruppe manipulierte Mikroorganismen so, dass sie Spezialchemikalien synthetisieren – etwa Ectoin, das man in Cremes, Augentropfen und Lungeninhalations-Sprays zusetzt, Pipecolinsäure, die man im Pflanzenschutz verwenden kann, oder auch Omega-3-Fettsäuren. Letztere werden in der Hefe *Jarovia hippolytica* produziert. Beteiligt an diesem Projekt sind mit den saarländischen Firmen KD Pharma und MyBiotech ein Weltmarktführer für die Herstellung von Omega-3-Fettsäuren sowie ein Spezialist für Fermentationsprozesse.

Der Preis eines Produkts wird aber nicht nur durch die Kosten des Produktionsprozesses bestimmt, sondern auch durch Patentrechte und politische Vorgaben wie beispielsweise die CO₂-Besteuerung. Die nachhaltige Produktion von bislang erdölbasierten Chemikalien aus Abfallstoffen oder -gasen ist daher ebenfalls ein wichtiges Thema für die mikrobielle Biotechnologie.

Alkohol aus Synthesegas

Ein Beispiel hierfür ist die Synthese von Essigsäure und Ethanol durch anaerobe Vergärung von Wasserstoff und Kohlenmonoxid. Dieses Kunststück gelingt acetogenen Bakterien wie beispielsweise *Clostridium carboxidivorans*. Die Substrate sind in Synthesegas enthalten, das bei der Verbrennung unter Sauerstoffmangel entsteht, etwa bei der Stahlproduktion. „Das funktioniert erstaunlich gut“, berichtet Armin Ehrenreich, der am Lehrstuhl für Mikrobiologie der Technischen Universität München in Wolfgang Liebls Gruppe die genetischen Systeme biotechnologisch relevanter Bakterien erforscht. „Dieses auch Gasfermentation genannte biotechnische Verfahren wird bereits großtechnisch genutzt, es gibt Pilotanlagen in China und den USA. Allerdings wäre es natürlich besser, man könnte länger-kettige Kohlenstoffverbindungen erhalten.“

Das geht tatsächlich. Aus dem von *C. carboxidivorans* hergestellten Ethanol und Acetat kann sein Verwandter *C. kluyveri* Hexanoat und in geringen Mengen auch Oktanoat synthetisieren, die dann zu den korrespondierenden Alkoholen reduziert werden können. Die Sache hat aber einen Pferdefuß:



Tobias Erbs Gruppe am MPI für Terrestrische Mikrobiologie in Marburg integrierte den künstlichen CO₂-Fixierungszyklus THETA in *E. coli*.

Foto: MPI für Terrestrische Mikrobiologie

C. kluveri verträgt das im Synthesegas enthaltene Kohlenmonoxid nicht. „Wir kennen den Ort des Problems: Das Gas vergiftet eine Eisen-Hydrogenase. Dieses Enzym wollen wir nun umgehen, um den Stamm Kohlenmonoxid-resistent zu machen“, so Ehrenreich. Dafür war aber zunächst Grundlagenforschung nötig. Die Forschenden mussten erst einmal ein Medium finden, auf dem das Bakterium Kolonien bildet, um Klone picken zu können. Danach mussten sie eine Marker-freie Manipulationstechnik entwickeln. „Wir haben jetzt unsere ersten Klone“, freut sich Ehrenreich, ver-rät aber nicht mehr.

Umgeplanter Calvin-Zyklus

Unter das Stichwort Nachhaltigkeit gehört auch die aus der Botanik stammende Idee, den Calvin-Zyklus in Mikroorganismen „einzupflanzen“, um sie dazu zu bringen, aus Kohlendioxid Kohlenstoffe zu synthetisieren. Große Schritte in diese Richtung gelangen Tobias Erbs Team am Max-Planck-Institut für Terrestrische Mikrobiologie in Marburg. Erbs Mannschaft ent-

warf quasi auf dem Reißbrett zunächst verschiedene synthetische CO₂-Fixierungszyklen mit anderen Enzymen, als sie der biologische Calvin-Zyklus nutzt. CETCH, HOPC und THETA nannte die Gruppe diese neuen Schöpfungen. Mit THETA scheint die CO₂-Fixierung besonders gut zu funktionieren. In einem zellfreien System produziert der THETA-Zyklus aus zwei Molekülen CO₂ ein Molekül Acetyl-CoA, einen zentralen Metaboliten vieler Stoffwechselläufe. An diesem in der Natur nicht vorkommenden Kreislauf sind 17 Enzyme aus neun Organismen beteiligt, darunter die schnellsten bekannten CO₂-fixierenden Moleküle Crotonyl-CoA-Carboxylase/Reduktase und Phosphoenolpyruvat-Carboxylase.

Den Zyklus bauten die Forschenden in *E. coli* ein. Was nicht einfach war, denn alle enzymatischen Schritte müssen zum natürlichen Stoffwechsel des Bakteriums passen, das die Vorstufen in der benötigten Menge bereitstellen muss. Auch dürfen die Produkte der enzymatischen Schritte weder den Stoffwechsel behindern noch den THETA-Kreislauf. Daher teilte Erbs Gruppe den Zyklus in drei Module

auf, die sie einzeln auf ihre Funktionsfähigkeit prüfte (*Nat. Catalysis* 6: 1228-40).

„Dass es dem Team gelang, Teile des THETA-Zyklus in die Realität umzusetzen, ist ein wichtiger Grundsatzbeweis für die synthetische Biologie“, betont Erb in einer Pressemitteilung des Instituts. „Die modulare Umsetzung dieses Zyklus in *E. coli* ebnet den Weg zur Realisierung hochkomplexer, orthogonaler und neuartiger CO₂-Fixierungswege in Zellfabriken. Wir lernen gerade, den zellulären Stoffwechsel komplett neu zu programmieren, um ein synthetisches autotrophes Betriebssystem für die Zelle zu schaffen.“

Erbs Kollege Johannes Rebelein beschäftigt sich derweil am selben Institut mit Nitrogenasen, die molekularen Stickstoff zu Ammoniak reduzieren können – aber auch CO₂ zu Kohlenwasserstoffen. Damit sind sie die einzigen bisher bekannten Biokatalysatoren in der Natur, die CO₂ direkt in nutzbare Kohlenwasserstoffketten umwandeln können. Auch das ist ein spannendes Projekt, das aber noch ganz am Anfang steht.

Karin Hollricher

Mikroorganismen auf Plastikdiät

Plastikmüll, der Meere, Flüsse und Böden verunreinigt, ist eine der größten Plagen der Menschheit. Mikroorganismen, die erdölbasierte Kunststoffe zerlegen, neue bioabbaubare Kunststoffe synthetisieren oder Plastik upcyclen, könnten dabei helfen, dieses immer dringlicher werdende Problem in den Griff zu bekommen.

Wenn man in die Runde fragt, welche Plastikvariante eigentlich die wichtigste ist, kann man sich vor Antworten kaum retten. Sind es die Polyesterfasern in unseren Klamotten? Das Polyethylenterephthalat (PET) in Plastikflaschen? Oder doch Polyvinylchlorid, das als Baumaterial in Fensterrahmen, Laminatböden *et cetera* eingesetzt wird? Statt in der Steinzeit lebt der moderne Mensch in der Kunststoffzeit – jährlich produzieren die Deutschen pro Kopf etwa vierzig Kilogramm Plastikmüll. Zwar hat die EU inzwischen Wegwerf-Produkte aus Plastik größtenteils verboten. Doch nach wie vor ist es schwer, Kunststoffmüll möglichst effizient zu verarbeiten. Nur ein Teil des oft komplexen Plastikmülls kann recycelt werden, und meist führt dies zu einem „Downcycling“: Die aus dem Müllgemisch hergestellten Plastikpellets sind für die Herstellung neuer Produkte weit aus weniger geeignet als die ursprünglichen Ausgangsstoffe. Als Konsequenz benötigen wir immer mehr Rohstoffe und Energie, um den Plastikhunger zu stillen – und die Umwelt wird weiter mit Plastik zugemüllt.

„Kunststoffe sind neben Dünger der größtenteils Produktstrom der Chemieindustrie. Sie ba-

sieren momentan leider noch zum größten Teil auf fossilen Rohstoffen“, berichtet Friederike Nintzel, die an der Universität Cambridge zur Biokatalyse chemischer Prozesse promoviert. „Wir müssen die Abhängigkeit von fossilen Rohstoffen minimieren und eine nachhaltige Kreislaufwirtschaft erreichen“, ist die Forscherin überzeugt.

Könnten Mikroorganismen dazu einen signifikanten Beitrag leisten? Forschende entdecken immer mehr mikrobielle Enzyme, die Kunststoffe zersetzen, und optimieren sie. Gleichzeitig manipulieren sie Bakterien und Pilze so, dass diese neue Kunststoffe herstellen, die biologisch abbaubar sind. „Wir brauchen ein Mosaik an nachhaltigen Technologien, in dem Biotechnologie und auch die Biokatalyse definitiv eine kritische Rolle spielen werden“, erklärt Nintzel. Die beiden Disziplinen könnten auch die Basis für ein effizientes Bio-Upcycling von Kunststoffen sein, mit dem aus wertlosem Plastikmüll wieder hochwertiger Kunststoff entstehen könnte – so zumindest die Grundidee.

„Bio-Upcycling bedeutet einfach, Plastik mittels Biologie in etwas anderes zu konver-

tieren, am besten in etwas von höherem Wert“, erklärt Nick Wierckx, der am Forschungszentrum Jülich die Arbeitsgruppe Mikrobielle Katalyse leitet. „Wir sprechen dabei typischerweise von der Depolymerisation von Kunststoffen und der anschließenden Gewinnung eines neuen Produkts mittels Mikroorganismen. Andererseits wäre auch die Verwendung einer alten Plastikflasche als Blumenvase eine Form von Bio-Upcycling.“

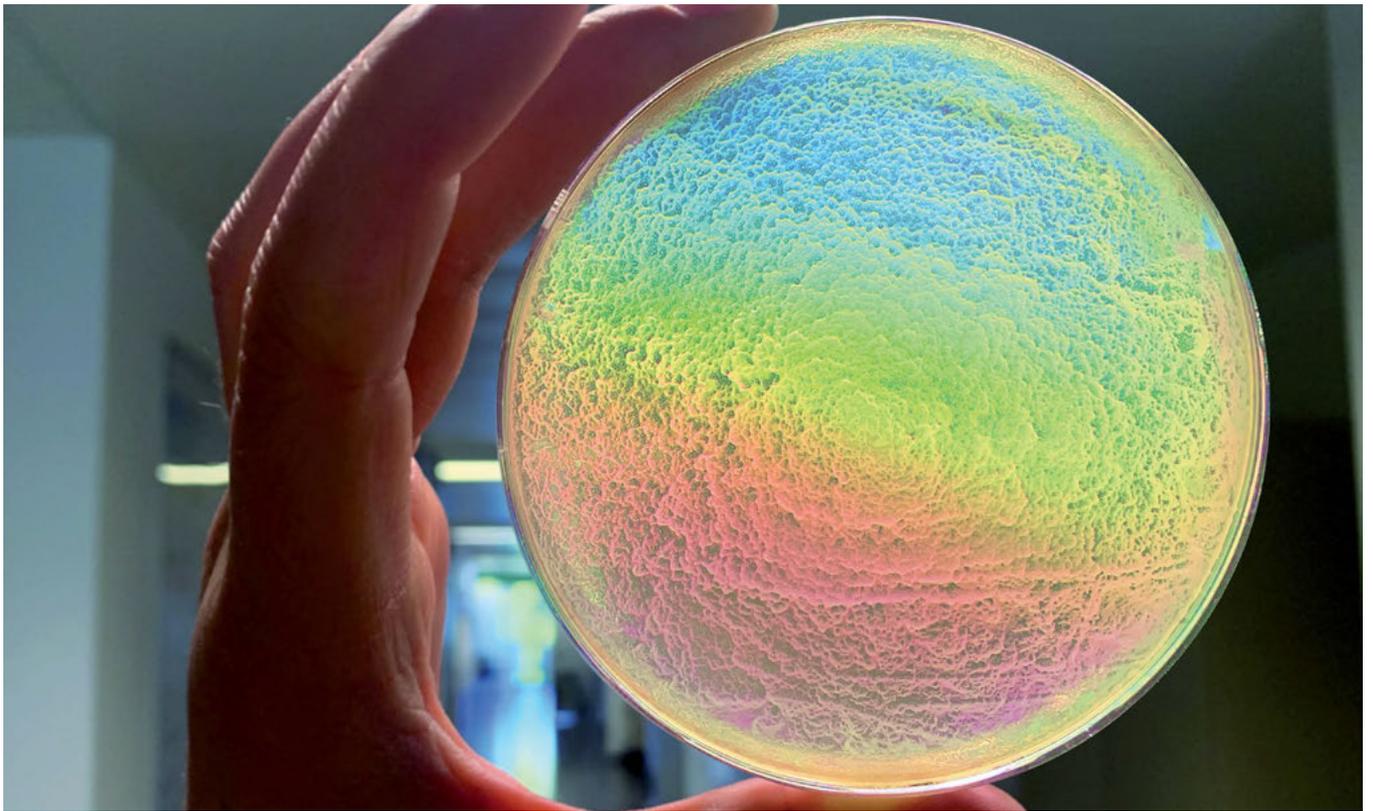
Der Begriff Bio-Upcycling ist also breit gefasst, das mikrobielle Verarbeiten und Upcyclen von Plastikmüll hat aber besonders viel Potenzial. Denn selbst wenn bei der Mülltrennung „nur“ Kunststoffe im gelben Sack landen, ist Kunststoff nicht gleich Kunststoff. Die zahlreichen verschiedenen Sorten lassen sich nur schwer gemeinsam verarbeiten oder gar trennen – ganz zu schweigen von den unzähligen Plastikmischungen.

Die aktuellen Recycling-Methoden erfordern jedoch eine exakte Sortierung des Plastikmülls, was bisher nur mit PET-Pfandflaschen möglich ist, die für die Herstellung neuer PET-Flaschen wiederverwendet werden. „In der Natur liegen Stoffe niemals rein



Netze und andere Ausrüstungsgegenstände von Fischerbooten machen fast dreißig Prozent des Plastikmülls in den Weltmeeren aus. Mit Bioabbaubaren Netzen, die Forschende mithilfe der mikrobiellen Biotechnologie entwickeln, ließe sich ein großer Teil davon vermeiden.

Foto: VIMS



Das auf der Agar-Platte im Licht schillernde Bakterium *Halopseudomonas formensis* zerlegt Polyesterurethan, mit dem zum Beispiel Fischernetze beschichtet sind, mithilfe des Enzyms Hfor_PE-H in seine Einzelteile.

Foto: Stephan Thies IMET

vor. Also brauchen Mikroorganismen keine reinen Ausgangsstoffe, um diese zu verwerten“, macht der Biotechnologe Wierckx Hoffnung. „Die Plastikmischung kann sogar Essensreste oder Papier enthalten, die richtige Mischung aus Enzymen könnte sie dennoch vollständig abbauen.“ In Jülich forschen neben Wierckx sechs weitere Gruppen am Upcycling von Kunststoffen. Gemeinsam mit internationalen Kooperationspartnern arbeiten sie daran, diese nachhaltiger zu verwenden. „Bei der Bearbeitung eines so komplexen Problems brauchen wir Kollegen aus unterschiedlichen Disziplinen, um multidisziplinäre Forschung zu ermöglichen“, so Wierckx. Jedes Spezialgebiet trage zum gemeinsamen Ziel bei.

Wierckx' Gruppe war auch am EU-Projekt Glaukos beteiligt, das nach Lösungen für die Herstellung biologisch abbaubarer Fischernetze suchte. In das Projekt waren neben akademischen Arbeitsgruppen auch Fischereifirmen eingebunden. Jedes Jahr verliert der industrielle Fischfang zahllose Fischernetze, die anschließend im Meer treiben und für viele Organismen zur Todesfalle werden. „Wir wollten Fischernetze herstellen, die etwas besser abbaubar sind“, erläutert Wierckx und ergänzt: „Allerdings auch nicht zu gut, denn ein Fischernetz muss viel aushalten. Aber so, dass es bei einem Verlust den Meeresboden nicht hunderte Jahre verschmutzt, sondern nur ein paar Jahre.“ Jeder Projektpartner spezialisierte sich auf einen Teilaspekt des Pro-

jekts. Das Team von Wierckx war für die Produktion von Itaconat mithilfe des Pilzes *Ustilago cynodontis* verantwortlich. Die Dicarbonsäure Itaconat ist ein wichtiges Monomer für die Herstellung von Kunststoffen (*Biotechnol Biofuels Bioprod.* doi.org/nc53). Inzwischen ist das Projekt abgeschlossen und Wierckx zieht eine positive Bilanz: „Aus Glaukos gingen biologisch abbaubare Beschichtungen hervor, die nun vermarktet werden. Auch das Polymer für die Netze ist vielversprechend und wird noch weiterentwickelt, um es zu kommerzialisieren.“

Nachhaltige Verpackung

Wierckx ist auch bei dem EU-Projekt UPLIFT mit von der Partie, das sich zum Ziel gesetzt hat, die Verpackungen von Getränken und Materialien nachhaltiger zu gestalten – möglichst auf industrieller Ebene. „Die Idee ist, recycel- und biologisch abbaubare Verpackungen von Getränken und Lebensmitteln zu konzipieren“, so Wierckx. Dazu untersuchten die Forschenden unter anderem Biolactat als biologisch abbaubaren Kunststoff (*ChemPlusChem.* doi.org/nc9m) sowie den Abbau von Polyethylen-haltigen Getränkekartons (*Resour. Conserv. Recyc.* doi.org/nc9k).

Aber wie funktioniert die Degradation von Plastik sowie die Herstellung neuer, biologisch abbaubarer Kunststoffe auf molekularer Ebene? Das Team um Wierckx nutzt *Pseudomonas putida*, um beides miteinander zu

verknüpfen. Das nicht-pathogene Bakterium ist aufgrund seiner Toleranz gegenüber den toxischen Aromaten, aus denen Kunststoffe häufig gewonnen werden, besonders geeignet für das Bio-Upcycling. „Wir fangen beim kleinsten Teil an“, beschreibt Wierckx den Prozess im Labor. „Zuerst ernähren wir die Bakterien mit einem Monomer, das bei der Plastikhydrolyse anfällt. Dann mit dem zweiten, dem dritten und so weiter. Da das alles künstliche Materialien sind, müssen wir den Mikroorganismen erst einmal beibringen, sie zu verwerten. Daran arbeiten wir schon seit etwa zehn Jahren. Irgendwann hatten wir genügend Abbauewege, die wir nach und nach verbinden konnten.“

Die Forschenden versetzten *P. putida* zum Beispiel in die Lage, Adipinsäure und andere mittelkettige Dicarboxylate abzubauen, die häufig Bestandteile von Kunststoffen wie Polyamid, Polyester und Polyurethan sind (*Metab. Eng.* doi.org/gjw3c). Um diese in den Speiseplan von *P. putida* einzubinden, integrierte die Gruppe Gene aus *Acinetobacter baylyi* in das Bakterium und ließ es anschließend unter Laborbedingungen evolvieren. Der hieraus resultierende Stamm produzierte Polyhydroxyalkaloate (PHAs), die biologisch abbaubar sind. „Die gewonnenen Polyhydroxyalkaloate sind bereits eine Form von Plastik, die wir in Produkten verwenden könnten“, erläutert Wierckx. „Normalerweise werden sie mit anderen Kunststoffen wie beispielsweise Polylactat gemischt. Das macht das Polylactat

weniger spröde und die Schmelztemperatur verringert sich, was beispielsweise für die Verwindung in einem 3D-Drucker relevant ist.“

Die PHA-Produktion ist ein zusätzlicher Vorteil von *P. putida*: Das Bakterium stellt sie natürlicherweise her, ihre Gewinnung aus dem Organismus ist also naheliegend. Die PHAs dienen als Energiespeicher und werden von dem Bakterium verbraucht, wenn die Nährstoffbedingungen schlecht sind. Wird es ausreichend gefüttert, lassen sich so biologisch abbaubare Kunststoffe gewinnen.

Wie sich der häufig für Plastikflaschen verwendete Kunststoff PET biologisch zerlegen lässt, analysiert Wolfgang Zimmermanns Gruppe an der Universität Leipzig. Die Forschenden untersuchten Kompostproben und entdeckten darin eine Polyester-Hydrolase, die PET ausgesprochen effizient und vor allem vollständig spalten kann. Selbst amorphes PET, an dem viele Organismen scheitern, kann das Enzym restlos auseinandernehmen. Die gewonnene Terephthalsäure verwendete Zimmermanns Team zur Herstellung von neuem PET und schloss so den Kreis vom Recycling zum neuen Produkt (*ChemSusChem*. doi.org/p57qr).

Meist nur für reines Plastik

In den meisten Laboren wachsen die plastikfressenden Mikroben noch auf reinen Plastikmaterialien. Die Forschenden suchen nach Abbaumechanismen für diese Kunststoffe und versuchen sie zu optimieren. Bei PET ist ihnen das schon ganz gut gelungen (*Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.* doi.org/nc9d), und auch über die Depolymerisation von Polyamiden (*Waste Manag.* doi.org/nc9f) und Polyethylen (*Appl. Microbiol. Biotechnol.* doi.org/f52d2p) durch Mikroorganismen wissen sie mittlerweile mehr.

Wierckx' Gruppe erzielte aber auch einen wichtigen Fortschritt bei der Verstoffwechslung eines Kunststoffgemischs durch einen Mikroorganismus. Die Forschenden untersuchten dazu das Bakterium *Halopseudomonas formensis*, das auf dem komplexen, für die Beschichtung von Textilien oder Fischernetzen verwendeten, Polyesterurethangemisch Impranil wächst (*Microb. Biotechnol.* doi.org/nc85). Nach Tests mit weiteren Polyurethan-Beschichtungen identifizierten sie das Enzym Hfor_PE-H, das diese Materialien degradiert. „Wir wussten nicht exakt, was in den Beschichtungen enthalten war, die wir getestet haben“, betont Wierckx. „Natürlich haben wir mit den Firmen gesprochen, um die Inhaltsstoffe herauszufinden, aber die Details waren Betriebsgeheimnis. Deswegen haben wir drei verschiedene Beschichtungen mit unterschiedlichen Inhaltsstoffen getestet. Dadurch sind wir zu-

versichtlich, dass unser Ansatz mit den meisten Polyurethan-Beschichtungen funktionieren wird.“

Industrie steigt langsam ein

Viele Strategien für die mikrobielle Plastiksynthese stammen von akademischen Gruppen und müssen noch zahlreiche Test- und Optimierungsphasen durchlaufen, bis auch Verbraucher und Verbraucherinnen davon profitieren können. Inzwischen bahnen sich aber die ersten kommerziellen Anwendungen an. So hat zum Beispiel die französische Biotechnologie-Firma CARBIOS dieses Jahr mit dem Bau ihrer ersten PET-Biorecyclinganlage begonnen. Das amerikanische Unternehmen Genomatica verkauft verschiedenste biologisch abbaubare, nachhaltige Kunststoffe und in Deutschland bieten die Firmen BIO PLASTICS & Recycling sowie Bioweg biologisch abbaubare Plastiksorten an.

Bis wir unseren Plastikmüll in großem Stil in neue Produkte umwandeln können, liegt allerdings noch ein weiter Weg vor uns. „Hierfür müsste noch viel an der Depolymerisierung von Kunststoffen geforscht werden. Zwar kön-

fältigen Bedingungen anwenden zu können. Diese beiden Wege sind für Wierckx zwei Seiten derselben Medaille: „Um Kunststoffe zuverlässig abzubauen und aufwerten zu können, werden wir beides benötigen.“

Eine wichtige Frage, die sich dabei stellt, ist, wie viele Schritte des Plastikabbaus und des Upcyclings kombinierbar sind. Die Vorstellung, einmalig einen Enzymcocktail auf den Plastikmüll zu geben, um neu einsetzbare Kunststoffe zu erhalten, ist attraktiv. Dieses Ziel verfolgt die sogenannte konsolidierte Bioprozessierung, die den Plastikmüll möglichst in einem Schritt neu aufwerten will. Bisher hat jedoch jede einzelne Stufe beim Plastikabbau und der Neusynthese eigene Optimalbedingungen, die oft nicht miteinander vereinbar sind. Bis die Forschenden einen „Sweet-Spot“ für all die verschiedenen Enzyme gefunden haben, ist es realistischer, von mehreren aufeinanderfolgenden Stationen beim Bio-Upcycling auszugehen.

In der Zwischenzeit bleibt uns nichts anderes übrig, als Plastikabfall sauber zu trennen und vor allem zu reduzieren. Tatsächlich bemühen sich auch Forschende wie Wierckx im Labor möglichst nachhaltig zu arbeiten. „Wir



Nick Wierckx bringt am Forschungszentrum Jülich Mikroorganismen Schritt für Schritt bei, sich von Plastik zu ernähren.

Foto: Forschungszentrum Jülich

nen wir bereits PET abbauen, aber nur bei hohen Temperaturen und in einem kontrollierten pH-Bereich, was die Anwendung limitiert“, erklärt Wierckx. „Bei Nylon oder Polyurethan sowie Plastikmischungen muss noch viel geforscht werden.“

Für die Plastikverwertung der Zukunft durchforsten Forschende Organismen und Enzyme, die möglicherweise Kunststoffe zerlegen können. Auf der anderen Seite manipulieren sie bereits gefundene Enzyme, die Plastik depolymerisieren, um die Katalyse zu beschleunigen und sie unter möglichst viel-

haben Initiativen, um Materialien zu recyceln oder wiederzuverwenden“, erzählt er. Andererseits dürfe das auch nicht zu weit gehen, denn wenn deshalb ein Experiment scheitere und wiederholt werden müsse, wäre der Einfluss auf die Umwelt noch viel größer. Der überbordende Plastikmüll ist also ein ziemlich großes Dilemma. Mikroorganismen, die Kunststoffe abbauen und an ihrem Upcycling mitwirken, könnten ein möglicher Weg sein, uns daraus zu befreien.

Julia Hansen



Sehen nicht besonders spektakulär aus, sind aber gespickt mit elektrobiochemischem Know-how: Spezielle Reaktoren für die „Fütterung“ elektronenfressender Mikroorganismen.

Foto: Leibniz HKI

Kleine elektrische Energiekonverter

Mikroorganismen, die sich von Strom ernähren und aus Elektronen und Kohlendioxid Basischemikalien und Grundstoffe für die Synthese wichtiger Polymere produzieren. Das klingt nach einem vielversprechenden Rezept für den Einstieg in eine nachhaltige, strombasierte Kreislaufwirtschaft. Ganz so einfach ist die Sache aber nicht.

Der Mensch bändigte nicht nur das Feuer, sondern auch die Elektrizität. Wobei, eigentlich waren wir nicht die Ersten auf der Erde, die das bewerkstelligten. Wie so oft waren uns Bakterien und Archaeen auch hier ein paar Jahre voraus – Milliarden Jahre womöglich! Bei Redoxreaktionen in menschlichen Zellen werden Elektronen vor Ort von einem Molekül auf ein anderes übertragen. Ist kein Sauerstoff mehr vorhanden, der als Oxidationsmittel für den Abfluss der Elektronen aus der Atmungskette sorgt, haben wir ein Problem. 1986 beschrieben Derek Lovley und Elizabeth Phillips vom United States Geological Survey in Reston, Virginia, ein Bakterium aus einem Flusssediment, das Eisenionen reduziert (*Appl. Environ. Microbiol.* 51(4): 683-9). Der später auf den Namen *Geobacter* getaufte Winzling muss das Eisen dazu aber nicht aufnehmen – er kann im direkten Kontakt auf Mineralien wachsen und gibt die Elektronen nach außen ab.

Extrazelluläre Atmung nennt man diesen scheinbar skurrilen Weg, den aber noch weitere Mikroorganismen beherrschen, zum Bei-

spiel *Shewanella oneidensis*. Solche „Elektronenspender“ findet man auch im Abwasser und man kann mit ihnen sogar Strom erzeugen. Mehr noch: In den Sedimenten existieren Mikroorganismen, die Elektronen von außen direkt aufnehmen können, entweder aus dem umgebenden Substrat oder von symbiotischen Partnern mit extrazellulärer Atmung. Forschende fanden regelrechte „Kabel“ oder „Drähte“, etwa zwischen anaeroben methanotrophen Archaeen und Sulfat-reduzierenden Bakterien. *Laborjournal* berichtete darüber bereits 2015 in dem Hintergrund-Artikel „Mikroben unter Strom“ (*LJ* 12/2015, S. 12 ff). Was wir damals noch nicht wissen konnten: Das „Kabelbakterium“ mit dem *Candidatus*-Status *Electronema* ist Mikrobe des Jahres 2024!

Elektronen als Nährstoff

„Dieses Forschungsfeld hat mit elektrogenen Mikroorganismen angefangen, die Elektronen nach außen abgeben und Strom an einer Elektrode produzieren können“, bestätigt Miriam Rosenbaum, Professorin für Syn-

thetische Biologie und Leiterin des Biotechnikums am Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie in Jena. „Seit etwa 15 Jahren wissen wir jetzt, dass das auch andersherum funktioniert und einige Mikroorganismen elektrische Energie für metabolische Prozesse nutzen können.“ Damit meint Rosenbaum aber nicht einfach Elektronen, die natürlicherweise in Lebensgemeinschaften getauscht werden oder von Mineralien aus der Umgebung stammen. Sie spricht hier von technischen Elektroden, die elektrischen Strom in ein Medium leiten.

Man kann die Mikroben also, wie es Rosenbaum anschaulich formuliert, „mit Elektronen füttern“. Die zugeführte Energie nutzen die Organismen, um aus Kohlendioxid Biomoleküle zu synthetisieren. Somit liegt die Idee nahe, elektrischen Strom zu nutzen, um mithilfe von Mikroorganismen chemische Verbindungen, etwa Grundstoffe, biotechnisch herzustellen. Stammt der Strom aus erneuerbaren Energien, wäre dies eine umweltfreundliche Alternative oder Ergänzung zu herkömmlichen Produktionswegen.

Forschende legen ihr Augenmerk daher vor allem auf Bakterien und Archaeen, die Elektronen aufnehmen und die elektrische Energie der negativ geladenen Kathode verwerten können. Das tun sie je nach Spezies auf unterschiedliche Weise. Einige Mikroorganismen nehmen die Elektronen direkt auf und müssen dazu als Biofilm auf der Kathode wachsen. Bei anderen Arten führt der Weg über Redox-Mediatoren wie zum Beispiel Flavine. In diesem Fall schwimmen die Mikroorganismen als Plankton in der Lösung. Die Mediatoren dienen als Elektronenshuttle, die an der Kathode beladen werden und ihre Fracht an der Zelle abladen, bevor sie sich an der Kathode wieder zu einem Reduktionsmittel „regenerieren“. Die Mikroben können aber auch den indirekten Elektronentransfer nutzen. Dabei findet an der Elektrode eine Elektrolyse statt, bei der zum Beispiel Wasserstoff entsteht, oder an speziell designten Kathoden unter Zugabe von CO₂ auch Methanol oder Ameisensäure. Die Zelle nimmt diese Moleküle auf und verwendet sie als Reduktionsmittel.

„Typische Anwendungsbeispiele für die mikrobielle Elektrosynthese basieren auf Organismen, die obligat anaerob sind und in ih-

rer natürlichen Umgebung Wasserstoff nutzen“, so Rosenbaum. „Der Wasserstoff-Metabolismus dieser Mikroben funktioniert natürlicherweise sehr ähnlich wie die mikrobielle Elektrosynthese.“

Für die Industrie ist insbesondere die Elektrosynthese organischer Moleküle interessant, allen voran Methan. Es war also kein Zufall, dass die erste publizierte Konzeptstudie im Jahr 2009 die Elektromethanogenese zum Inhalt hatte (*Environ. Sci. Technol.* 43(10): 3953-8). „In solchen Systemen nutzt man Methanogene. Das sind keine Bakterien, sondern Archaeen“ erklärt die Biochemikerin. Auch unter Archaeen existieren Organismen, die Wasserstoff oder Elektronen aufnehmen. „Das Schöne beim Methan ist, dass es von allein aus der Lösung entweicht. Man muss nicht erst eine Flüssigkeit aufreinigen, sondern bekommt das Produkt direkt geliefert.“

Elektrische Archaeen

Die Planegger Firma Electrochaea verwendet Archaeen bereits kommerziell in einem Power-to-Gas-Prozess, um mit Strom aus erneuerbaren Energien und Kohlendioxid erneuer-

bares Methan zu synthetisieren, das sie BioCat Methan nennt. Leider bekamen wir keine Antwort auf Nachfragen zu den von Electrochaea eingesetzten Archaeen oder technischen Details der verwendeten mikrobiellen Elektrosynthese. Die schematische Beschreibung auf der Website des Unternehmens deutet aber darauf hin, dass die Elektrolyse für die Wasserstoffgewinnung in einem separaten Teil der Anlage abläuft und der entstandene Wasserstoff zusammen mit dem Kohlenstoffdioxid in den Bioreaktor mit den Archaeen für die Methan-synthese geleitet wird (*electrochaea.com*).

Eine Herausforderung besteht darin, die Bakterien oder Archaeen während der Kultur vital zu halten und sie zugleich in die Elektrochemie zu integrieren. „Die beiden Elektroden der elektrochemischen Zelle müssen nah beieinander platziert sein, sonst bekommt man hohe Spannungen und Widerstände im System“, erläutert Rosenbaum. Mit klassischen H-Zellen, bei denen die Kammern für Anode und Kathode H-förmig durch eine Salzbrücke verbunden sind, kommt man nicht weit. H-Zellen sind zwar trotz ihrer geringen Effizienz für Experimente im Labor geeignet, lassen sich aber nicht auf größere Maßstäbe skalieren. Liegen

INTEGRA

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



MINI 96 Tragbare elektronische 96-Kanal-Pipette

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



0.5–12.5 µl

5–125 µl

10–300 µl

50–1250 µl

www.integra-biosciences.com

die Elektroden jedoch zu dicht beisammen, entsteht an der Anode ungewünschter Sauerstoff. „Sauerstoff ist toxisch für obligat anaerobe Organismen“, betont die Forscherin.

Damit die Mikroorganismen während der Kultur gut gedeihen, muss man ihre Bedürfnisse kennen. Die sind aber gar nicht so einfach herauszufinden. Einige Gruppen setzen daher auf gemischte Kulturen, die zum Beispiel aus Klärschlamm isoliert werden. Man weiß zwar nicht genau, welche Bakterien und Archaeen darin vorkommen. In der Gemeinschaft, so die gängige Meinung, bringen sie aber bessere Erträge als Reinkulturen. Ob das tatsächlich

Reaktionsvolumen ausnutzen kann oder eher eine Kathode mit großer Oberfläche benötigt.

Methan oder Essigsäure sind typische, aber auch recht einfache Moleküle, die bei der mikrobiellen Elektrosynthese entstehen. Die beiden Verbindungen könnte man auch ohne Mikroben nur mithilfe von Strom herstellen. „Der Schritt zu größeren hochwertigen Molekülen ist aber rein elektrochemisch ohne Mikroorganismen schwierig“, stellt Rosenbaum fest – je länger die Kohlenstoffketten werden, desto unreiner werden auch die Produkte. „Mit dieser Produktmischung kann man am Ende wenig anfangen.“ Im Gegensatz

Federführung mitschrieben. Die beiden Gruppen arbeiten immer wieder eng zusammen und tauschen sich aus. „Damit Leute aus der Industrie anfangen, ernsthaft mit uns zu reden, muss man Prozesse mindestens im Litermaßstab charakterisieren und skalieren. Dazu gibt es gängige Fermenter, sogenannte Rührkesselreaktoren“, erklärt der Biochemiker. Rühren und begasen sind damit kein Problem. „Man kann mit dieser klassischen Reaktor-Infrastruktur aber keine elektrobiotechnologischen Studien durchführen“, schränkt Harnisch ein. Die Leipziger Gruppe hat daher Elektrobioreaktoren für Volumina von 500 Millilitern bis ein Liter selbst konstruiert. „So etwas können Sie bislang nicht kaufen“, betont Harnisch.

In dem Reaktor müssen Rührtechnik und Begasung mit elektrochemischer Steuer- und Regelungstechnik harmonisieren. Die Elektroden sollten möglichst nah beieinander liegen. Es darf aber kein toxischer Sauerstoff von der Anode zu den anaeroben Mikroben gelangen. Statt H-Zellen mit Ionenbrücke verwendet Harnischs Team daher eine Ionenaustauschmembran. „Die werden sonst für Brennstoffzellen oder Wasserentsalzung eingesetzt“, verrät er, „man kann sie also kommerziell von der Stange kaufen“. In einem Gefäß trennt die Membran einen äußeren von einem inneren Teil, in dem beide Elektroden voneinander separiert sind, Ionen aber dennoch selektiv fließen können. Im oben zitierten Review in *Trends in Biotechnology* ist der schematische Aufbau des Elektrobioreaktors dargestellt.

Zehn Jahre Arbeit stecken in der Apparatur, erzählt Harnisch. „Wir können jetzt auch biotechnologische Prozesse mit und ohne Elektrochemie laufen lassen und auf derselben Infrastruktur miteinander vergleichen“, nennt er eine wichtige Voraussetzung für das Benchmarking. Denn natürlich will man Kollegen und im Idealfall auch Vertreter aus der Industrie davon überzeugen, dass der Strom zu mehr Biomasse und verwertbaren chemischen Verbindungen führt. „All das wollen die Ingenieure wissen, um dann auch ihre Finanzleute zu überzeugen“, sagt Harnisch mit einem Lächeln.

Die Nähe zur Anode ist in diesem Fall für anaerobe Organismen übrigens kein Problem, auch wenn Harnisch derzeit nicht auf Details eingehen darf. So viel verrät er aber: „Bei uns entsteht kein Sauerstoff – wir oxidieren eine andere Substanz.“ Langfristig sei geplant, auch an der Anode nützliche chemische Reaktionen ablaufen zu lassen. Zum Beispiel könnten Produkte von der Kathode dort weiter prozessiert werden. „Man könnte aus organischen Säuren mittel- und langkettige Alkane herstellen, das ist schon gezeigt worden“, so Harnisch. „In der Literatur findet man manchmal das Schlagwort 200-Prozent-Zelle“, erklärt er



Mit einer LED und zwei Elektroden, die in einem Glas voller Dreck stecken, veranschaulicht Miriam Rosenbaum vom Leibniz HKI in Jena, dass im Schlamm lebende Bodenbakterien wie zum Beispiel *Geobacter* Strom produzieren.

Foto: Wirkstoffradio

der Fall ist, diskutieren Rosenbaum und weitere Forschende in einem aktuellen Review (*Trends Biotechnol.* doi.org/nd3g).

Rosenbaum favorisiert die Reinkulturen: „Sobald wir die Organismen verstehen, haben Reinkulturen ein deutlich höheres Potenzial, erfolgreich zu sein. Man kann sie kontrollieren, genetisch verändern und gezielt den Stoffwechsel manipulieren, um die Produktbildung zu verbessern oder neue Produkte zu generieren. Das funktioniert mit Mischkulturen nicht!“

Zu den Bakterien, deren Physiologie Rosenbaum besser verstehen will, zählt auch *Clostridium ljungdahlii*. Vergangenes Jahr konnte sie mit Kollegen nachweisen, dass dieses keinen direkten Kontakt zur Elektrode benötigt, sondern Wasserstoff als indirekte Elektronenquelle nutzt (*Green Chem.* 25(11): 4375-86). Diese Erkenntnisse sind wichtig, um effiziente Systeme zu designen und zum Beispiel abschätzen zu können, ob man das gesamte

dazu katalysieren die Enzyme der Mikroorganismen hochselektive Reaktionen. Mit dem richtigen Stoffwechselweg erhält man ein definiertes Molekül – wenn es sein muss, sogar als reines Enantiomer. Rosenbaum sieht die Möglichkeiten der mikrobiellen Elektrosynthese daher weniger im Speichern von Energie in Form von Treibstoffen, sondern als Chance für Produktionsrouten bis hin zu spezialisierten Wertstoffen. „Aminosäuren oder pharmazeutische Substanzen können wir dann direkt mit Sonnenenergie herstellen.“

Zähe Überzeugungsarbeit

Wie man von Proof-of-Concept-Studien im Labormaßstab die Brücke zu industriellen Anwendungen der mikrobiellen Elektrosynthese schlägt, erforscht Falk Harnischs Gruppe am Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ in Leipzig. Auch er hat an den beiden oben genannten Papern unter Rosenbaums

weiter und sagt, dass er diesen Begriff eigentlich nicht mag. Aber: „Er soll illustrieren, dass nicht nur an einer, sondern an beiden Elektroden eine Wertschöpfung stattfindet.“

Auch Dirk Holtmann, Leiter der Elektrobiotechnologie am Karlsruher Institut für Technologie KIT, ist begeistert von den elektronenfuttenden Mikroorganismen. „Eine häufige Frage ist ja, wie man mit den wechselnden Verfügbarkeiten von Strom umgeht“ greift Holtmann einen wichtigen Punkt auf. „Da haben wir gezeigt: Wenn man den Mikroben 24 Stunden das CO₂ oder den Strom abstellt und dann wieder einschaltet, sind die Organismen innerhalb von Minuten wieder aktiv und erreichen ihre normale Produktivität.“ Stromengpässe und Hungerphasen bringen die Mikroorganismen also nicht aus der Ruhe. Auch Skalierungsfragen beschäftigen Holtmanns Gruppe. Speziell für die Elektromethanogenese mit *Methanococcus maripaludis* haben die Karlsruher vor fünf Jahren elektrobiotechnologische Reaktoren für Volumina bis zu 50 Litern konstruiert (*Chem. Eng. Sci.* 207: 1148-58).

Wie Rosenbaum möchte auch Holtmann die Physiologie der untersuchten Bakterien und Archaeen besser verstehen. „Warum sollten Mikroorganismen überhaupt Elektronen von der Elektrode aufnehmen?“, fragt er sich. Weil die Evolution der Mikroben nicht darauf ausgelegt war, menschengemachten Strom zu nutzen, optimiert Holtmann die Stämme für diesen Zweck. „Durch adaptive Laborevolution können wir die Organismen an Stress gewöhnen“, erklärt er. Dazu erhöhen die Forschenden zum Beispiel sukzessive die Salzkonzentrationen. Die durch zufällige Mutationen am besten angepassten Mikroben vermehren sich stärker, und sind schließlich an Bedingungen angepasst, die kompatibel mit Elektrochemie und Physiologie sind.

Elektronenfresser produziert Biokunststoff

Auch Holtmann schielt auf höherwertige Endprodukte mit mehr als nur ein oder zwei Kohlenstoffatomen. Die Natur hat in dieser Hinsicht bereits vorgelegt: „Es gibt Wasserstoff oxidierende Bakterien, die natürlicherweise den Biokunststoff Polyhydroxybutyrat (PHB) produzieren“, erklärt er. Seine Gruppe sucht nach Wegen, mit den Mikroben auch andere Moleküle herzustellen. Holtmann nennt als Beispiele Terpene, Alkohole und organische Säuren. „Oder ein besseres Polymer als die jeweilige natürliche Variante“, ergänzt er. Daher wagt sich seine Mannschaft auch molekularbiologisch an „elektronentaugliche“ Mikroorganismen heran. Man kann einen Biokunststoff aber nicht einfach rekombinant exprimieren wie ein kleines Peptid. Stattdessen muss man



Dirk Holtmanns Team am KIT transformierte das Knallgasbakterium *Cupriavidus necator* in eine Minifabrik für Terpene.

Foto: THM

komplette Stoffwechselwege in einem Organismus aufbauen und diesem die gewünschte Chemie erst „beibringen“. Dazu müssen Forschende die Enzymkaskaden zunächst einmal verstehen. Von vielen biologischen Aufbaupfaden sind aber Zwischenschritte und Intermediate bekannt, beruhigt Holtmann. „Bei der Terpen-Synthese waren es neun Proteine, die wir einbringen mussten, und das hat relativ gut funktioniert“, verweist er auf Experimente, deren Ergebnisse er und seine damaligen Mitstreiter 2018 veröffentlicht hatten (*Angew. Chem.* 57(7): 1879-82).

Als Minifabrik verwendete das Team das Bakterium *Cupriavidus necator*, das man unter Nährstoffmangel ebenfalls dazu bringen kann, in Gegenwart von CO₂ und an der Kathode entstehendem Wasserstoff, PHB zu synthetisieren. Innerhalb von 40 Stunden erhält man etwa 60 Gramm des Biokunststoffs pro Liter, schreibt Holtmanns Team in dem Paper. 70 Prozent der Zellmasse entfallen dann auf PHB. Noch eine eindrucksvolle Info aus dem Artikel der Gruppe: Mit der mikrobiellen Elektrosynthese lassen sich bis zu 80 Prozent der eingesetzten elektrischen Energie in chemische Energie beziehungsweise Chemikalien umwandeln.

Um aus *Cupriavidus* eine Terpen-Fabrik zu machen, mussten Holtmann und Co. das Rad nicht komplett neu erfinden, sondern konnten auf Erfahrungen mit *E. coli* und anderen Organismen zurückgreifen. Forschende hatten bereits ein System etabliert, um mit der Alpha-Humulen-Synthase aus Ingwer und einigen zusätzlichen Enzym-Kaskaden das Terpene Alpha-Humulene zu produzieren. Die Alpha-Humulene-Ausbeute war in den transgenen *Cupriavidus*-Kulturen zwar nicht so groß wie die Ausbeute des natürlichen Produkts PHB. Aber immerhin synthetisierten sie unter

rein chemischen Bedingungen innerhalb von zwei bis drei Tagen rund sechs Milligramm pro Liter des Terpens. Kultivierte das Team die Bakterien in der Nähe einer Kathode unter elektroautotrophen Konditionen, verdoppelte sich die Syntheserate. Der Vergleich zeigt, dass die Mikroben tatsächlich elektrische Energie für die Alpha-Humulene-Synthese verwenden und in der Verbindung chemisch speichern.

Die Autoren des Papers in der *Angewandten Chemie* räumen jedoch ein, dass bis zu wirtschaftlich relevanten Erträgen noch Luft nach oben bestehe. Die Richtung würde aber stimmen. Als ein mögliches Fernziel formulieren sie die Entwicklung fortschrittlicher Biokraftstoffe, deren Produktion nicht mit der Nahrungsmittelerzeugung konkurriert. Bislang stecke die Welt bei diesen Kraftstoffen noch im Nahrungsmittel-oder-Treibstoff-Dilemma (Food-or-Fuel-Dilemma). Holtmanns Team skizziert in der Veröffentlichung aber einen Lösungsweg: „Eine Idee der Bioelektrotechnologie ist, dass man die notwendige Energie für Stoffwechsel-Reduktionsäquivalente nicht mehr aus Zucker beziehen muss, sondern Ökostrom nutzt, und so auch die Kohlenstoffbilanz noch weiter verbessern kann.“

Unterschiedliche CO₂-Quellen

Kohlendioxid ist in der Luft jedoch zu gering konzentriert, um effizient von den „elektrosynthetischen Arbeitspferden“ genutzt zu werden. Hinzu kommt, dass auch der toxische Sauerstoff entfernt werden müsste. Die mikrobielle Elektrosynthese funktioniert aber wunderbar, wenn man Industrieabgase zugibt, die hohe Kohlendioxid-Konzentrationen aufweisen. Damit bleibt man jedoch auf Technologien angewiesen, die man eigentlich mittelfristig loswerden möchte. Holtmann schaut aber auch bei diesem Punkt optimistisch in die Zukunft. „Wir sollten nicht nur das Kohlendioxid sehen, das beim Umsatz petrochemischer Rohstoffe anfällt. Kohlendioxid entsteht auch in herkömmlichen Biogasanlagen in hohen Konzentrationen. Auch jede andere Fermentation, bei der Kohlenhydrate umgesetzt werden, führt zu Kohlendioxid, und es ist sehr sinnvoll, dieses Gas zu nutzen.“

Er verweist auf einen weiteren Vorteil der Mikroorganismen im Sinne einer nachhaltigen Bioökonomie: „Kohlendioxid kann man auch chemisch nutzen, aber dazu muss es sehr rein sein. Mikroorganismen sind jedoch daran gewöhnt, auch mit nicht aufgereinigtem Kohlendioxid umzugehen, das bei anderen Prozessen als Nebenprodukt anfällt. Ich sehe daher für die Zukunft kein Mangel an Substrat, und die Elektrobiotechnologie kann uns helfen, CO₂-neutral zu werden.“

Mario Rembold

FIRMENPORTRÄT: INSEMPRA (MÜNCHEN)

Mit Einzellern wider die Petrochemie

Das Start-up Insempra ist auf die biotechnologische Herstellung bislang erdölbasierter Substanzen für die Lebensmittel-, Kosmetik- und Textilindustrie spezialisiert. Im Projekt BioTreasure produzieren die Münchner Polyamide und Polyester mithilfe spezieller Hefen.

Der mikrobielle Stoffwechsel bietet eine Vielzahl von Möglichkeiten, chemische Grundstoffe aus nachwachsenden Rohstoffen herzustellen. Das lässt sich in biotechnologischen Prozessen nutzen, etwa um Kunststoffe zu generieren. Bislang erfolgt die Synthese dieser Polymere auf klassisch chemischem Wege aus fossilen Energieträgern. Ein biotechnologischer Herstellungsprozess käme ohne erdölbasierte Kohlenstofflieferanten aus und würde so den CO₂-Ausstoß reduzieren.

Neben Bakterien und Enzymen eignen sich auch verschiedene Arten von Hefen gut für diesen Zweck. Das Münchner Start-up Insempra stellt Stoffe ganz unterschiedlicher Substanzklassen her, die in Kosmetik oder in Lebensmitteln verarbeitet werden können. Dabei kommen verschiedene Mikroorganismen zum Einsatz. Sie liefern beispielsweise Lipide als Ersatz für Palmöl oder andere aus ökologischen Gesichtspunkten kritische Fette. Auch Gruppen von Stoffen, die speziell in der Lebensmittelindustrie genutzt werden, lassen sich die Martinsrieder Jungunternehmer von Mikroben produzieren. Das können Geruchs- oder Geschmacksstoffe, aber auch Antioxidantien oder andere Konservierungsstoffe sein.

Jens Klein gründete Insempra 2021 unter dem Namen Origin.Bio. Kleins Idee und Expertise entsprang nicht – wie sonst so oft der Fall – direkt der akademischen Forschung: Nach Kleins Erfahrung als Geschäftsführer des Unternehmens AMSilk, das spezielle Seidenbiopolymere mit Mikroorganismen herstellt, war er motiviert, sich nicht nur auf rekombinante Spinnenproteine zu beschränken. Die Grundidee, nachhaltige Rohstoffe als Alternativen für petrochemisch erzeugte Substanzen herzustellen, blieb aber erhalten. Insempra, wie das Start-up noch im selben Jahr umbenannt wurde, nutzt dazu nicht nur eine Technologie, sondern verfolgt gleich mehrere Ansätze. Klein und seine Mitarbeitenden verwenden Hefen und Bakterien in nativer und in gentechnisch veränderter Form.

Bioschätze

Im vergangenen Jahr startete Insempra ein neues Großprojekt mit dem klangvollen Namen BioTreasure. Luisa Gronenberg, Leiterin der Abteilung Forschung und Entwicklung

bei Insempra, und ihr Team bewarben sich damit bei der Bundesagentur für Sprunginnovationen (SPRIND) im Wettbewerb Circular Bio-manufacturing. Die Aufgabe war es, aus kohlenstoffhaltigen Abfall- und Reststoffströmen mit biotechnologischen Methoden neue Produkte zu generieren. Gronenberg und ihr Team hatten die Idee, die Grundbausteine für Polymere wie Nylon mit Hefen herzustellen. Damit wollen sie zum einen die noch vorhandenen Ressourcen schützen und gleichzeitig den Kohlenstoff nutzen, der sich bereits im Kreislauf der Stoffströme befindet.

Die besondere Herausforderung des Wettbewerbs: Die Bewerber und Bewerberinnen dürfen keine bekannten Modellorganismen wie Bäckerhefe oder *E. coli* verwenden, sondern sich weniger gut untersuchten Mikroorganismen widmen. Es sollen auch keine Ausgangsmaterialien wie Zucker verwendet werden, die unter Umständen mit der Lebensmittelherstellung konkurrieren könnten. Zudem soll der Herstellungsprozess kontinuierlich sein.

Gar nicht so einfach, bestätigt Luisa Gronenberg: „Bislang liefen unsere Fermentatoren nur einige Tage am Stück, maximal eine knappe Woche. Danach haben wir unser Produkt abgetrennt, gereinigt und dann begann ein neuer Zyklus.“ Jetzt soll alles kontinuierlich und in einem Rutsch ablaufen. Das spart Zeit und Energie, denn nach jedem Zyklus müssen Bedingungen wie der pH-Wert und die Temperatur sowie das Nährmedium von Neuem eingestellt werden. Zudem muss die Hefe-Kultur erst mal wieder bis zu einem gewissen Punkt wachsen, bevor die Fermentation beginnen kann. „Bei unserer Bewerbung haben wir schon sehr konkrete Vorschläge zu Geräten und Abläufen gemacht, aber welche Herausforderungen uns erwarten würden, das wussten wir natürlich noch nicht“, sagt Gronenberg.



Jens Klein (rechts), Insempras derzeitiger Geschäftsführer, gründete das Biotech-Start-up 2021 zusammen mit Andreas Heyl. Luisa Gronenberg (links) leitet die Abteilung für Forschung und Entwicklung funktioneller Inhaltsstoffe sowie das Hefestamm-Engineering.

Fotos: Insempra

2021 zusammen mit Andreas Heyl. Luisa Gronenberg (links) leitet die Abteilung für Forschung und Entwicklung funktioneller Inhaltsstoffe sowie das Hefestamm-Engineering.

Trotzdem konnte das Team von Insempra das rund zehnköpfige Expertengremium von SPRIND überzeugen: Das Projekt BioTreasure ist nun eines von nur acht Vorhaben, das unter den fast 1.500 Bewerberinnen und Bewerbern den Zuschlag erhielt. Ihnen kommt für ein Jahr eine Summe von 1,5 Millionen Euro zugute. Zeit für eine längere Beratung bleibt nicht, denn ein Jahr ist in Sachen Forschung und Entwicklung gefühlt kaum mehr als ein Wimpernschlag. „Nachdem wir unsere Idee gepitcht hatten, kam am nächsten Tag gleich die Zusage und dann ging es auch ganz schnell los“, erzählt Gronenberg.

Robuste Ölhefen

Als Ausgangsmaterial dient den Martinsriedern ein Lysat aus Pflanzenresten aus der Land- und Forstwirtschaft. Das liefert Zucker mit fünf oder sechs Kohlenstoffatomen, die der eingesetzten Hefe als Nahrung dienen. Neben Zuckern kommt der Hefestamm der Entrepreneurinnen auch mit Speiseölrückständen und sogar mit Bestandteilen aus der Zersetzung

alter PET-Flaschen aus. Letztere verarbeitet das junge Unternehmen in Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Lars Blank vom Institut für Angewandte Mikrobiologie der RWTH Aachen. Blank forscht dort zur Fragestellung, wie man mit Mikroorganismen Kohlenstoff aus Abfallmaterial zu wertvolleren organischen Verbindungen umsetzt.

Die verschiedenen Ausgangsstoffe haben einen durchaus unterschiedlichen Kohlenstoffgehalt, was sich auch auf die Wachstumsraten des Hefestamms auswirkt. „Ansonsten ist unsere Hefe relativ robust gegen Änderungen des pH-Werts oder gegen Verunreinigungen“, sagt Gronenberg. Welche Hefe sie genau verwendet, bleibt ihr Geheimnis, denn die Entwicklung ist noch nicht abgeschlossen. „Wir haben unsere Ölhefe mit Genen aus Pflanzen, Bakterien und anderen Hefen verändert“, erklärt die Biochemikerin. Weil es sich nicht um einen etablierten Modellorganismus handle, sei das deutlich aufwendiger als zum Beispiel bei einer Bäckerhefe. Aber genau darin besteht nach Gronenbergs Auffassung der Sinn einer Sprunginnovation: Ein neues System mit unausgeschöpftem Potential an einen Punkt zu bekommen, an dem es zuverlässig funktioniert und weitere Entwicklungen ermöglicht. In Gronenbergs Fall wäre das die robuste Verarbeitung von verunreinigten Abfallstoffseitenströmen.

Im Sprint durch Phase 1

Die SPRIND Challenge verläuft in drei Phasen. Jede Challenge-Stufe hat eine Laufzeit von jeweils einem Jahr. Im ersten Jahr konzentriert sich Gronenbergs Team auf ein Polyamid. Sechzig Tage soll der Fermenter im Dauereinsatz sein, um die Monomere bereitzustellen, aus denen dann das Bio-Nylon hergestellt wird. „Am Anfang hat uns das technisch schon her-

Zudem musste das Team die Produktion auf kontinuierlichen Betrieb umstellen und ständig Seitenströme zufüttern sowie Produkte reinigen. Um Kontaminationen bei dieser langen Produktionszeit zu vermeiden, wird die Fermentation in einem pH-Regime gefahren, bei dem nur wenige Mikroorganismen überleben – ein Vorteil der robusten Hefe von Insempra.

Das Team von BioTreasure blickt bereits nach vorn, denn schon im Oktober steht die Bewerbung für die zweite Förderphase an. Nicht alle acht Kandidaten aus der ersten Stufe werden das nächste Level erreichen. Für Insempra würde in der nächsten Runde die Herstellung eines zweiten Produktes anstehen, diesmal kein Polyamid-, sondern ein Polyester-Monomer. In dieser Polymerklasse gibt es eine ganze Reihe prominente, auf herkömmlich petrochemischem Wege erzeugte Produkte: von Mikrofasern über Folien bis hin zu Plastikflaschen. Bei Insempra möchte man sich auf die Herstellung von Bausteinen für Hartplastik und Textilien konzentrieren. Die Polymerisation übernimmt Insempra dann allerdings nicht; sie läuft weiterhin klassisch chemisch, um ein sogenanntes Drop-in-Produkt für existierende Wertschöpfungsketten zu liefern.

In der zweiten Challenge-Stufe stünde zudem ein Upgrade für den Laborfermenter an. In Phase 3 müsste der Bioreaktor schließlich technisch so weit sein, um mindestens 180 Tage am Stück zu fermentieren.

Nachhaltigkeit muss sich rechnen

Produzieren die Ölhefen Fettsäuren, beträgt die Ausbeute sogar bis zu achtzig Prozent ihrer eigenen Biomasse. Das ist vor allem dann der Fall, wenn man ihnen Stickstoff vorenthält und sie mit reichlich Kohlenstoff füttert. Hohe Ausbeuten sind aber leider kein Bo-

Es gehört eine große Portion Arbeitseifer und Optimismus dazu, dem Druck der straffen Auflagen des Förderprogramms standzuhalten und die Herausforderungen zu meistern. „Wir sind ein junges und engagiertes Team“, sagt Luisa Gronenberg und lächelt: „Für uns ist die Finanzierung eine tolle Chance, die es uns ermöglicht, wenn es klappt, ein Massenprodukt auf dem Markt durch eines mit einem wesentlich besseren ökologischen Fußabdruck zu ersetzen.“ Sie ist sich sicher, dass eine Finanzierung durch private Geldgeber über eine längere Zeit für das BioTreasure-Projekt nicht möglich gewesen wäre. Zu unsicher wäre der Outcome und zu groß das Vorhaben, ein derart billiges Produkt zu ersetzen.

Massenware statt Spezialprodukt

Gronenberg glaubt nicht daran, dass ein biotechnologisch erzeugtes Polymer irgendwann vom Abfallprodukt bis hin zum fertigen Plastikbauteil oder zum Polyester-Shirt an einem Ort von einem Produzenten gefertigt werden wird. Dass bei allen Produktionsschritten der Nachhaltigkeitsaspekt immer bedeutender werden wird, davon ist sie dagegen überzeugt: „Wir machen uns viele Gedanken darüber, welche Abfallprodukte wir zum Beispiel nutzen und welche Zulieferer wir dafür beauftragen.“ Sie gibt aber auch zu bedenken, dass sie nur dann nachhaltige Produkte und Dienstleistungen auswählen können, wenn diese preislich im Rahmen sind. Denn eine Preissteigerung würde ihr eigenes Produkt zum exotischen Spezialprodukt und nicht zur Massenware machen.

Bei der biobasierten Herstellung von Lipiden und Geschmacks- sowie Duftstoffen für die Kosmetik- und Lebensmittelindustrie ist Insempra hingegen weiter. Hier hat das Start-



Insempras Ziel: Die Abhängigkeit von Petrochemikalien verringern – mithilfe Synthetischer Biologie.

Foto: Insempra

ausgefordert“, gibt Gronenberg zu. „Der Motor und auch unsere Filteranlage waren nicht darauf ausgelegt, im Dauereinsatz zu sein und unsere Filter waren schnell zugesetzt. Erst durch das Ersetzen von schwachen Komponenten haben wir einen robusten Fermenter gebaut.“

nus, sondern Voraussetzung für die Rentabilität einer alternativen biotechnologischen Syntheseroute. Die chemische Methode, Polyamide und Polyester herzustellen, ist nämlich nicht sehr kostenintensiv, und die Polymere sind billige Massenware.

up 2023 schon marktreife Produkte hervorgebracht. Im Frühjahr 2024 gab das Unternehmen bekannt, die Zusage für eine zwanzig Millionen US-Dollar schwere Wagniskapitalfinanzierung erhalten zu haben.

Carolin Sage

Lebe wohl, Metamizol!

Seit über 100 Jahren gibt es das Schmerzmittel Novalgin. Wegen nicht zu bewältigender Nebenwirkungen könnte es demnächst seine EU-weite Zulassung verlieren.

Mitten ins Sommerloch platzten im Juni die Schlagzeilen: „Letztes europäisches Werk für Novalgin schließt“ und „Metamizol-Aus in Frankfurt“. Okay, ganz schließen will Euroapi, Tochter des französischen Pharmariesen Sanofi, sein Werk im Frankfurter Industriepark nicht, die Produktion des Schmerzmittels soll zunächst aber auf Eis gelegt werden. „Euroapi muss bei jeder Tonne, die sie verkau-

schließlich zu Metamizol, einem N-Methyl-Derivat von Sulfamidopyrin, das aber doppelt so wirksam ist. Hoechst brachte die Substanz unter dem Namen Novalgin Anfang der 1920er-Jahre auf den Markt.

Allerdings tauchten bereits in den 1930er- und 1940er-Jahren Berichte von ernstzunehmenden Nebenwirkungen auf. Besonders gravierend waren dabei Fälle von Agranulozytose,

Deutschland im Jahr 2022 – nur übertroffen vom Schmerz- und Fiebermittel Ibuflam-Lysin mit dem Wirkstoff Ibuprofen. Auf Platz vier mit 11,4 Millionen Verordnungen kommt gleich ein weiteres Metamizol-Präparat: Metamizol Zentiva. Auch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) schrieb in seinem *Bulletin* von Dezember 2022: „[...] die Zahl der im ambulanten Bereich zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen verordneten Tagesdosen [haben sich] in zehn Jahren von ca. 123 Millionen im Jahr 2010 auf 259 Millionen im Jahr 2020 mehr als verdoppelt“. Trotz der bekannten Nebenwirkungen.

Weniger bekannt ist die Wirkungsweise des Schmerzmittels. Eine italienische Gruppe vermutet den Transient Receptor Potential Ankyrin 1 (TRPA1)-Ionenkanal hinter der analgetischen Wirkung von Metamizol. Der Kanal, auch bekannt als Wasabi-Rezeptor, wird von Nozizeptoren exprimiert. „Pyrazolone and PDs [Pyrazolone Derivatives] selectively inhibited calcium responses and currents in TRPA1-expressing cells“, beobachteten Romina Nassini *et al.* (*Br J Pharmacol*, 172(13): 3397-411). Indem es also die Aktivierung von TRPA1 verhindert, unterdrückt Metamizol womöglich die Schmerzempfindung. Andere Studien erwähnen auch den Cannabinoid-Rezeptor 1 und TRPV1-Kanäle (*Br J Pharmacol*, 177(20):4615-26).

Mit der Zunahme der Verordnungen steigt logischerweise auch die Zahl derjenigen, die mit Nebenwirkungen (aller Art) zu kämpfen haben. Das BfArM berichtete in seinem *Bulletin* von 2022 von 65 Verdachtsfällen von Agranulozytose im Jahr 2020, vier davon verliefen tödlich. 2010 waren es „nur“ 31 Fälle, sechs davon Todesfälle. Dennoch kam das Bundesinstitut vor zwei Jahren zum Schluss: „Metamizol ist ein wirksames Analgetikum und Antipyretikum, dessen Nutzen-Risiko-Verhältnis auch unter Berücksichtigung der seltenen Nebenwirkungen Agranulozytose und DILI [Drug-Induced Liver Injury] positiv ist.“

Schwere Nebenwirkungen

Auch in Finnland beobachtet man die Fälle schwerwiegender Nebenwirkungen bei der Einnahme von Metamizol seit geraumer Zeit. Im nordeuropäischen Land vertreibt das japanische Pharmaunternehmen Takeda das Kombipräparat Litalgin (Metamizol + Pitoftenon) zur Behandlung von Kolikschmerzen und Blasenkrämpfen. Seit 1966 ist das Präparat zugelassen.

Foto: Towfiq Barbhuiya @ AdobeStock



Gibt es bald nur noch leere Novalgin-Verpackungen?

fen dazubuttern“, so ein Vertreter der IG Bergbau, Chemie, Energie in der *Frankfurter Rundschau* vom 23. Juni 2024.

Möglicherweise müssen sich die Franzosen demnächst keine Gedanken mehr um die Wirtschaftlichkeit ihrer Novalgin-Produktion machen, denn die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) berät derzeit über eine Neubewertung des Analgetikums. Auch ein Ende der Zulassung steht im Raum.

Zufällig in die Hände gefallen

Metamizol alias Novalgin alias Novaminsulfon alias Analgin *et cetera* ist ein Schmerzmittel, das sich in vielen Medizinschränkchen befindet. Erstmals hergestellt haben es Max Bockmühl und Kurt Windisch für die Firma Hoechst beziehungsweise die IG-Farbenindustrie AG vor mehr als hundert Jahren. Ausgangspunkt war das Pyrazolon Phenylhydrazin, das Hermann Emil Fischer eher per Zufall als Praktikumsassistent an der Uni in Straßburg in die Hände fiel. Über weitere Entwicklungszwischenschritte (Antipyrin und Sulfamidopyrin) gelangten die Frankfurter Chemiker

eine schwere Ausprägung der Neutropenie. Bei dieser Erkrankung kommt es zu einer Abnahme von neutrophilen Granulozyten im Blut, in der Folge steigt das Risiko für schwere Infektionen und Sepsis. Bei der Agranulozytose ist die Abnahme der Granulozyten massiv. „The drug has in the past been sold without warning of its true nature of potential danger“, hebt bereits 1946 ein Kliniker des Jefferson Medical College in den USA hervor (*Br Med J*, 1: 876). Zu diesem Zeitpunkt darf das Medikament in den USA schon nicht mehr ohne Warnhinweis verkauft werden. Als sich die Berichte von Nebenwirkungen weiter häufen, nehmen die US-Amerikaner Metamizol 1977 komplett vom Markt. Aktuell darf es nur veterinärmedizinisch bei Pferden verwendet werden.

In Deutschland gibt es Metamizol seit 1987 nur noch auf Rezept. Außerdem darf es nicht mehr als Kombipräparat angeboten werden, auch die Indikationen sind nachgeschärft worden. Dennoch gehört das Schmerzmittel zu den am häufigsten verordneten Medikamenten. Laut Statista liegt Novaminsulfon mit 13,3 Millionen Verordnungen auf Platz 2 der 50 verordnungstärksten Arzneimittel in

Nachdem zwischen 2011 und 2015 insgesamt 20 Fälle von Neutropenie und Agranulozytose gemeldet wurden (zwei davon tödlich), schränkte die zuständige Zulassungsbehörde Fimea die Behandlungsdauer auf eine Woche ein, ließ keine Großpackungen mit 100 Tabletten mehr zu und informierte Ärzte. Auch diese Maßnahmen konnten nicht verhindern, dass weitere 12 Personen eine Neutropenie entwickelten; zwei landeten auf der Intensivstation, acht im Krankenhaus. Wieder wurden Warnungen auf die Packung gedruckt und weitere Maßnahmen ein-

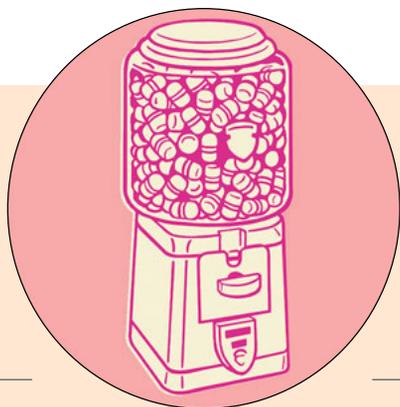
geleitet, wieder tauchten neue Fälle auf, einer verlief tödlich, eine weitere Person trug bleibende Schäden davon. Schließlich zog Take-da kürzlich die Reißleine und beantragte die Rücknahme der Zulassung.

Warten auf die Agentur

Die finnische Zulassungsbehörde wandte sich nun auch an die EMA und setzte ein sogenanntes Review in Gang. „The Committee will assess the impact of agranulocytosis on the benefit-risk balance of the medicines and issue

a recommendation on whether their marketing authorisations should be maintained, varied, suspended or revoked across the EU.“ Die Aufgabe ist nicht ganz einfach, denn die zugelassenen Indikationen von Metamizol-Präparaten in der EU unterscheiden sich von Land zu Land. Die Agentur möchte ihre Empfehlung bereits im September bekanntgeben. Vielleicht kann Euroapi sich dann ganz entspannt zurücklehnen und die Metamizol-Produktionsanlagen in Frankfurt einfach ausgeschaltet lassen.

Kathleen Gransalke



Wirkstoff des Monats

Delandistrogen moxeparvovec (SRP-9001)

Mit „Hilfe für erkrankte Kinder: Beschleunigte Zulassung von SRP-9001 mit Muskelerkrankung #DMD“ ist eine offene Petition überschrieben, die sich an die europäische Behörde für die Zulassung von Medikamenten, die EMA, richtet. Am 17. September wird die Online-Petition geschlossen. Man will erreichen, dass die EMA ein gentherapeutisches Medikament zur Behandlung von Patienten mit Duchenne-Muskeldystrophie (DMD) beschleunigt prüft, sodass es möglichst schnell in Europa auf den Markt gebracht werden kann.

Die Betroffenen der seltenen, genetisch bedingten Erkrankung (X-chromosomal-rezessive Vererbung) erreichen oft gerade mal das 3. Lebensjahrzehnt. Dabei beginnt der Muskelschwund zunächst im Becken und Oberschenkel und setzt sich dann bis zur Atem- und Herzmuskulatur fort. Grund ist ein defektes Dystrophin-Gen in den Muskelzellen.

Das Gen liegt auf dem X-Chromosom und bietet mit 79 Exons auf 2,4 Mbp reichlich Raum für Mutationen aller Art. Kaum verwunderlich hat man auch Tausende Mutationen identifiziert. Hier greift das von der US-Biotech-Firma Sarepta Therapeutics entwickelte Gentherapeutikum namens Delandistrogen moxeparvovec beziehungsweise SRP-9001 ein. Es besteht aus einem Adeno-assoziierten Virus (AAV), das ein verkürztes, aber funktionales Dystrophin-Gen enthält, welches es in die Muskelzellen der Patienten einschleusen soll. Dieses „micro-Dystrophin“ deckt zahlreiche Mutationen ab, aber keine in den Exons 8 oder 9. Der Schweizer Konzern Roche kaufte 2019 die Vermarktungsrechte weltweit – außer in den USA.

2023 wurde der Wirkstoff in den USA im Rahmen eines beschleunigten Verfahrens zugelassen, obwohl die klinischen Studien noch nicht abgeschlossen waren. Er ist für Jungen im Alter von vier bis fünf Jahren gedacht, die noch in der Lage sind zu gehen.

Die damaligen Studienergebnisse waren allerdings nicht eindeutig, was die Wirksamkeit der Gentherapie anbelangt. Man

beobachtete zwar kleine Verbesserungen, etwa beim Aufstehen, aber keinen durchschlagenden Erfolg. Dafür kann es verschiedene Gründe geben. Zum einen war die einjährige Beobachtungszeit recht kurz. Außerdem war die Motorik der Patienten in der Wirkstoff- und der Placebo-Gruppe in mindestens einer der Studien unterschiedlich stark eingeschränkt. Aus diesem Grund wurde ein sogenannter „minimal detectable change (MDC)“ festgelegt. Mit diesem Standard sollen minimale Verbesserungen der motorischen Funktion dokumentiert werden, um sicherzugehen, dass eine echte Veränderung stattgefunden hat und man nicht nur eine vorübergehende Schwankung oder einen Messfehler dokumentiert. „Minimal clinically important differences (MCIDs)“ zur Verschlechterung der Erkrankung wurden ebenfalls definiert. Verantwortlich dafür war eine Gruppe aus Forschern sowie Vertretern von Patientenorganisationen und Pharmafirmen (PLoS ONE, 19(7): e0304984).

Letztlich ist auch nicht auszuschließen, dass die Patienten, obgleich noch sehr jung, zu alt für einen deutlich messbaren Erfolg waren. Vielleicht müsste man betroffene Kinder bereits im ersten oder zweiten Lebensjahr behandeln, um die Erkrankung frühzeitig in den Griff zu bekommen. Dies berücksichtigend startete im letzten Jahr mit ENVOL in Europa eine offene – also nicht verblindete – Phase-2-Studie (NCT06128564) an betroffenen Kindern, die das vierte Lebensjahr noch nicht erreicht haben. Primäres Ziel dieser Studie ist die Überprüfung der Verträglichkeit. Gänzlich ungefährlich ist eine AAV-Gentherapie nämlich nicht. Mitunter reagiert das Immunsystem sehr heftig auf die Virusvektoren. Zwei DMD-Patienten sind bisher nach der Behandlung gestorben. Man arbeitet daher bereits an Alternativen – nämlich die durch CRISPR/Cas9 bewerkstelligte Reparatur des defekten Gens.

Karin Hollricher

HINTERGRUND: START-UP-STANDORT WIEN

In und um Wien – Gründen in Österreich (Teil 1)

Vor einer neuen Technologie oder einem neuen Arzneimittel kommen Forschung und Entwicklung. Und davor kommt die Idee. Irgendwo dazwischen gründen Jungunternehmerinnen und Biotech-Entrepreneure Start-ups. So auch in Österreich. In Wien hat Laborjournal etwas konkreter nachgefragt: Wie klappt es denn so mit dem Gründen?

Start-ups waren und sind die Treiber kreativer Forschung. Sie bringen neue Technologien entweder als selbstständige Unternehmen in die Branche ein oder suchen sich finanzkräftige Hilfe in Form von altherwürdigen Biotech- und Pharmariesen. Wie auch immer, ohne Geld geht es nicht: Umsätze, Investitionen, Zahlen, Zahlen, Zahlen. Regelmäßig schaut *Laborjournal*, wie es der Branche – und den Start-ups – im deutschsprachigen Raum geht.

Im Juni veröffentlichte der deutsche Branchen-Informationsservice BIOCOM den neuen – sprich: 2023er – Blick auf die deutsche Biotechnologie. Klar scheint: Der Corona-Hype ist vorbei, zumindest beim Umsatz. Der halbierte sich im Vergleich zum Jahr 2022. Allerdings setzten deutsche Biotech-Unternehmen mit rund 12,5 Milliarden Euro noch immer mehr als doppelt so viel um wie in Vor-Corona-Zeiten.

Gleichzeitig fließt laut BIOCOM das Wagniskapital bereitwillig in die Biotech-Branche. Im Jahr 2023 waren es immerhin 475 Millionen Euro. Zusammen mit 723 Millionen Euro von der Börse gelangten so knapp 1,2 Milliarden Euro Kapital in deutsche Biotech-Unternehmen.

Ähnliches berichtet der Biotech-Lobbyverband Bio Deutschland gemeinsam mit der Unternehmensberatung Ernest & Young in ihren jährlich veröffentlichten Biotech-Branchen-

kennzahlen. 2023 war ein Jahr des Wachstums, resümieren die Autoren des Berichts: zehn Prozent mehr Ausgaben für die Forschung und Entwicklung sowie für Beschäftigte (gestiegen auf knapp 62.000 Personen) und mit 996 immerhin drei Prozent mehr Biotech-Firmen.

Aus dem Schweizer Biotech Report 2024 lernen wir, dass rund 360 Biotech-Firmen mit etwa 19.000 Beschäftigten satte 7,3 Milliarden Schweizer Franken (CHF; etwa 7,8 Milliarden Euro) Umsatz erwirtschafteten. Mit 2,4 Milliarden CHF (etwa 2,6 Milliarden Euro) investierte die Biotech-Branche einen beachtlichen Teil ihrer Umsätze wieder in Forschung und Entwicklung.

Die Schweizer resümieren mit einem Blick auf die Export-Power des Landes: Während diese bei Maschinen, Nahrungsmitteln und – ja, genau – Uhren im vergangenen Vierteljahrhundert relativ konstant blieb, wuchs sie in der Biotech- und Life-Science-Branche stetig.

Wie sieht es bei den österreichischen Nachbarn aus? Der Life Science Report der Austria Wirtschaftsservice Gesellschaft (aws) zählte für die Lebenswissenschaften 928 Firmen mit 60.440 Beschäftigten und 21,1 Milliarden Euro Umsatz. Heruntergebrochen auf die Biotechnologie sind es immer noch 151 Firmen mit 2.300 Beschäftigten und 416 Millionen Euro Umsatz.

Ist doch ganz ordentlich, verglichen mit Deutschland und der Schweiz, oder? Wir müssen bedenken, dass Deutschland fast zehnmal so viele Einwohner hat wie Österreich und die Schweiz. Rechnen wir die Biotech-Umsätze beispielsweise auf einen Wert pro eine Million Einwohner um, dann setzt sich die Schweiz mit 886 Millionen Euro deutlich an die Spitze, gefolgt von Deutschland mit 149 Millionen Euro und von Österreich mit 46 Millionen Euro. „Da geht noch was“, möchte man mit neidvollem Blick auf unsere Schweizer Nachbarn raunen.

Ja, wo sind denn aktuelle Daten?

Etwas ist problematisch bei einem Vergleich der drei Länder: Während die Schweiz und Deutschland Interessierte – und damit auch potenzielle Investoren – regelmäßig mit aktuellen Daten versorgen, stammt der letzte Life Science Report Austria aus dem Jahr 2021 und die Zahlen damit aus dem ersten Corona-Jahr. Wie sich die Pandemie auf die österreichischen Biotech-, Pharma- und Medtech-Branchen ausgewirkt hat? Wir wissen es schlichtweg nicht.

Der österreichische Biotech-Lobbyverband Biotech Austria hat zwar im Jahr 2024 einen Bericht herausgegeben. Er erklärt, dass Österreich mit 55 Forschungseinrichtungen,



Illustr.: LISAvienna

die sich den Life Sciences widmen, schon recht gut aufgestellt sei. Mit weiteren Kennzahlen zur Branche hält er sich aber zurück.

„In Österreich und Wien werden Life-Sciences-Daten alle drei Jahre erhoben und in einem umfassenden Bericht veröffentlicht“, schreibt Johannes Sarx von der Life-Sciences-Cluster-Plattform LISAvienna. Die zuletzt erhobenen Daten stammen aus dem Jahr 2020, das soll sich laut LISAvienna bald ändern: „Derzeit laufen die Vorbereitungen zur Erhebung der Daten für 2023 auf Hochtouren – mit den neuen Zahlen rechnen wir Anfang 2025.“

Also gut, dann fragt *Laborjournal* eben selbst bei Gründern, Entscheiderinnen und Sprechern nach. Uns interessierten allerdings keine Umsätze, Investitionen oder sonstigen Kennzahlen; darum sollen sich die zuständigen Verbände mal schön selbst kümmern. Nein, wir haben nachgefragt, wie es denn so ist, in Österreich eine Biotech-Firma zu gründen. Denn wer weiß das besser als diejenigen, die es bereits gemacht haben? Dabei sitzen die Befragten ausschließlich in Österreichs Hauptstadt Wien. Warum?

Wien als Biotech-Hotspot

Für die Lebenswissenschaften gibt es in Österreich 17 Universitäten, 13 Fachhochschulen und 25 außeruniversitäre Forschungseinrichtungen. Zu Letzteren gehören etwa das Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP), an dem der Pharmariese Boehringer Ingelheim maßgeblich beteiligt ist, sowie als Institute der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (ÖAW) das Institut für Molekulare Biotechnologie (IMBA), das Gregor-Mendel-Institut (GMI) und das Zentrum für Molekulare Medizin (CeMM). Sie alle befinden sich in Wien.

Eine weitere Einrichtung, das Institute of Science and Technology Austria (ISTA), sitzt im Wiener Umland, genauer im niederösterreichischen Klosterneuburg rund 20 Kilometer vom Biotech-Hotspot Vienna BioCenter in Wiens Innenstadt entfernt. Die Institute von Österreichs größter außeruniversitärer Forschungseinrichtung, dem Austrian Institute of Technology (AIT), verteilen sich über das gesamte Land mit Standorten etwa in Graz, Klagenfurt, Tulln und – Sie ahnen es – Wien.

Bei den Unternehmen ist es ähnlich. Von den 405 Firmen, die der Life Science Report Austria den Branchen Biotech und Pharma zuordnet, sitzen 260 in Wien und 55 in Niederösterreich – und damit höchstwahrscheinlich ebenfalls im Wiener Umland. Laut dem Vienna Life Science Report 2020 setzen allein die Wiener Firmen mit ihren gut 15.000 Beschäftigten 9,5 Milliarden Euro um. Das sind 60 Prozent der gesamtösterreichischen

Biotech- und Pharma-Umsätze. Weitere Biotech-Zentren sind Oberösterreich mit 22 Firmen in und um Linz sowie die Steiermark mit 31 Firmen in und um Graz.

Kurzum: Natürlich finden Ausbildung, Forschung, Entwicklung und Vermarktung nicht nur in Wien statt – es gibt etwa in Graz, Linz und Innsbruck lebenswissenschaftliche Forschung –, aber es ist ein nicht unerheblicher Teil. Das verwundert insofern nicht, da immerhin jeder fünfte Österreicher im Stadtstaat Wien wohnt.



Gemeinsam führen sie die Geschäfte der Wiener Life-Sciences-Plattform LISAvienna: Johannes Sarx (links) und Philipp Hainzl (rechts). Sarx leitet außerdem die Deep-Technologies-Abteilung der Austria Wirtschaftsservice Gesellschaft (aws). Hainzl ist indes für die Start-up Labs der Wirtschaftsagentur Wien am Vienna BioCenter verantwortlich.

Foto: LISAvienna

„Aus unserer Sicht zählt Wien zu den besonders dynamischen und attraktiven Life-Sciences-Standorten Europas“, meint Philipp Hainzl von LISAvienna. Bereits seit 2002 begleitet die Plattform mit ihren Geschäftsführern Johannes Sarx und Philipp Hainzl Gründungswillige auf ihrem Weg zum eigenen Unternehmen. Eigentümerorganisationen der 2002 gegründeten LISAvienna sind die Austria Wirtschaftsservice Gesellschaft (aws) als Förderbank des Bundes und die Wirtschaftsagentur Wien, finanziert über Mittel des österreichischen Bundesministeriums für Arbeit und Wirtschaft beziehungsweise der Stadt Wien.

LISAvienna werde überwiegend kontaktiert, wenn die wichtigsten Vorarbeiten zur Unternehmungsgründung bereits absolviert sind, sagt Hainzl. Dann beginne die Suche nach Laborflächen, Unternehmensfinanzierungen und strategischen Partnerschaften. Sarx ergänzt: „Die Gründungsbereitschaft in Wien ist hoch, aber auch das Bewusstsein dafür, dass es sich um eine Hochrisikobranche handelt.“

Die braucht eine solide Förderung. An nationalem Forschungs- und Frühphasen-Funding mangelt es in Österreich nicht. Allein der aws kümmert sich mit mehreren Programmen – etwa wings4innovation, Preseed und Equity – um den Wissenstransfer. Die Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft (FFG) geht mit Market.Start und Bridge in dieselbe Richtung. Beide Fördermittelgeber bieten aber auch Programme für spätere Phasen an – etwa wenn es darum geht, industrielle Forschung und Entwicklung sowie Wachstum zu

unterstützen. Der Wissenschaftsfonds FWF des Bundesministeriums für Bildung, Wissenschaft und Forschung (BMBWF) hingegen gilt eher als Förderinstrument der Grundlagenforschung.

Hinzu kommen europäische Förderungen wie die Grants des European-Research-Council (ERC), das Programm „Health Innovation“ des European Institute of Innovation and Technology (EIT) und die Strategic Technologies for Europe Platform (STEP). Direkt vor Ort hilft potenziellen Entrepreneuren außerdem eine gründungsfreundliche Infrastruktur, beispielsweise am Vienna BioCenter im Herzen der Stadt. Nur 15 Minuten trennen es vom Flughafen; mit öffentlichen Verkehrsmitteln mag es auch mal 30 Minuten dauern.

Klar akademische Ausrichtung

Was 1985 mit dem Forschungsinstitut für Molekulare Pathologie (IMP) begann, wurde 1992 um eine Kooperation mit der Universität Wien erweitert – den heutigen Max-Perutz-

Laboren – und wird seither Vienna BioCenter genannt. Heute umfasst das Life-Sciences-Cluster sechs Forschungseinrichtungen – neben den beiden zuvor genannten das Institute of Molecular Biotechnology (IMBA), das Gregor Mendel Institute of Molecular Plant Biology (GMI), die Fakultät der Lebenswissenschaften sowie das Zentrum für Mikrobiologie und Umweltsystemwissenschaften (CMESS). Hinzu kommen mehr als 35 Biotech-Unternehmen. Insgesamt arbeiten hier rund 3.000 Menschen aus 80 Ländern; der Dachverband Vienna BioCenter ist als Verein organisiert.

Der Standort ist Fluch und Segen gleichermaßen. Denn das BioCenter fügt sich in ein historisch gewachsenes Wien ein; Platz zum Expandieren finden die akademischen Einrichtungen und Unternehmen nur bedingt. Vorteil ist sicherlich, dass die Forschenden aller Institutionen die Vienna BioCenter Core Facilities nutzen können wie etwa Mikroskope und Geräte zur Sequenzierung und Proteomik. Expertise wird so zentral organisiert und bei Bedarf abgerufen.

„Ein Nachteil ist aber, dass wir nicht unter der Marke Vienna BioCenter Leute rekrutieren können“, sagt Benedikt Mandl, Pressesprecher des IMP. Jede Gruppe und jedes Institut mache das für sich. Das reduziere die internationale Sichtbarkeit des BioCenters als Schirm und Dachmarke. Mandl sagt: „Das Vienna BioCenter ist immer nur die Summe seiner Teile.“

Das IMP beispielsweise wurde in den 1980er-Jahren von Boehringer Ingelheim und Genentech als Grundlagenforschungsinstitut etabliert. Bereits 1993 zog sich Genentech aus der Kooperation zurück, seitdem ist Boehringer alleiniger Betreiber. Rund 280 Beschäftig-

te zählt das IMP – zu zwei Dritteln finanziert von Boehringer, ein weiteres Drittel stammt aus Forschungsförderungen etwa in Form von ERC-Grants und Geldern des Wissenschaftsfonds FWF.

Die Nähe zu Boehringer macht den Wissenstransfer kompliziert, weiß Benedikt Mandl: „Wenn es zur Verwertung von Entdeckungen kommt, dann zuerst unter Boehringer“, sagt er. Dennoch soll der Eindruck vermieden werden, das IMP betreibe angewandte Forschung für den Pharmariesen, denn das sei definitiv nicht der Fall. Diese Eigentümerstruktur sei mit ein Grund, warum Ausgründungen nicht die primäre Triebfeder des IMP seien. Das IMP sei klar auf Grundlagenforschung konzentriert und nicht auf Forschungstransfer. IMP-Sprecher Mandl sagt: „Es ist nicht unser Mandat, kommerzialisierbare IP [Anm. d. Red.: Intellectual Property, geistiges Eigentum] zu produzieren und auch nicht, die Leute entsprechend auszubilden. Wir sind klar akademisch ausgerichtet.“

Mit Quantro Therapeutics hat es 2019 aber dennoch ein Spin-off mit Beteiligung einer IMP-Gruppe gegeben. Das Unternehmen konzentriert sich bei der Suche nach Therapeutika auf Transkriptionsfaktoren, die als zentrale Regulatoren der Genexpression bei Krebs gerne mal aus der Reihe tanzen. Die Seed-Finanzierung im Jahr 2020 stammte von Evotec und dem Boehringer Ingelheim Venture Fund; seit 2022 vereint Quantro mit Boehringer zudem eine Forschungsk Kooperation.

Auch die Liste der dem Vienna BioCenter zugehörigen Unternehmen kann sich sehen lassen: Junge Firmen wie G-ST Antivirals und Calyxha finden sich in einer Reihe mit Namen



Seit 2016 Pressesprecher des Forschungsinstituts für Molekulare Pathologie (IMP) in Wien: Benedikt Mandl.

Foto: IMP

wie BioNTech und ThermoFisher Scientific. Letztere wurden nicht in Wien gegründet, sondern unterhalten dort Forschungslabore. Nicht ganz unschuldig daran ist sicherlich auch die Forschungsprämie, die Österreich seit 2002 Unternehmen vom Start-up bis zum Pharmariesen gewährt. Dabei handelt es sich um eine steuerliche Forschungsförderung, die es Firmen ermöglicht, am Ende des Wirtschaftsjahres 14 Prozent ihrer Ausgaben für Forschung und experimentelle Entwicklung zurückgezahlt zu bekommen – unabhängig von Forschungserfolg oder Umsatzverlusten.

Kunterbunt: Transfer- und Inkubatoren-Programm

Bis es so weit ist, müssen Gründungswilige aber erst einmal gründen. Dabei helfen verschiedene Wiener Forschungstransfer-Konstrukte wie das Wirtschaftsuniversität (WU) Entrepreneurship Center, Entrepreneurship @ univie der Universität Wien und BOKU:BASE der Universität für Bodenkultur (BOKU).

Außerdem gibt es Inkubatoren, mit denen auch das BioCenter kooperiert, wie zum Beispiel mit Wiens – nach eigenen Worten – „High-Tech-Business-Inkubator für forschungs- und technologiebasierte Start-ups“ (INITS). Es unterstützt Universitäten und akademische Einrichtungen beim Technologie- und Innovationstransfer. Seit 2002 hat INITS laut eigenen Angaben mehr als 300 High-Tech-Start-ups betreut. Eines der Programme dort ist beispielsweise Health Hub Vienna, ein „Acceleration-Programm“ für internationale HealthTech- und Life-Sciences-Start-ups in der Wachstumsphase mit dem Ziel, „Innovationen in der Gesundheitsökonomie Europas zu beschleunigen“.



Foto: LISAVenna/A. Ruchberger

Vienna BioCenter ist der Dachbegriff für verschiedene akademische und industrielle Forschungseinrichtungen und Unternehmen aus den Biowissenschaften. Es geht auf die Gründung des Forschungsinstituts für Molekulare Pathologie (IMP) 1985 in der Wiener Innenstadt zurück.

Der aws legte mit Best of Biotech (BoB) im Jahr 2000 ein Programm auf, um Forschende ins Unternehmertum zu holen. Organisiert wird dieses Programm von Life Science Austria (LISA), nicht zu verwechseln mit LISAVienna. Vor Kurzem wurde auch das Programm XBIO ins Leben gerufen, ein Schulungsprogramm für angehende Biotech-Unternehmer, das die wichtigsten Life-Sciences-Institutionen in Wien zusammenbringt. LISAVienna stellt mit den Start-up Labs außerdem günstigen Benchspace zur Verfügung, den vor allem frisch ausgegründete Forschende begrüßen dürften. Ihnen fehlt es anfangs an vielem, so auch an Geld, um „mal eben“ eine komplette Laborausstattung zu kaufen.

Nebenher erfahren Studierende, was es überhaupt heißt, Entrepreneur zu sein. Philipp Hainzl von LISAVienna erklärt, dass Entrepreneurship je nach Studienfach Teil der akademischen Ausbildung sei. Zudem gebe es Veranstaltungen außerhalb des Lehrplans, von der Entrepreneurship Night über fokussierte Weiterbildungsprogramme bis zum Start-up Award. „Studierende und junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler werden insbesondere an anwendungsnäher ausgerichteten Einrichtungen wie der Technischen Universität Wien und der BOKU früher an Entrepreneurship herangeführt“, ergänzt Hainzl.

Lebendig: Start-up-Community

Ein Manko bringt diese Vielfalt an Programmen mit sich: In Gesprächen mit *Laborjournal* fällt mehrfach der Begriff „Silodenken“. Es gebe die BOKU, die Uni und das BioCenter, doch keiner rede mit dem anderen. Jeder koche sein eigenes Süppchen, jeder mache ein bisschen, sagt ein Kritiker, der seinen Namen lieber nicht zusammen mit diesen Aussagen sehen möchte. Dadurch fehle es in der Wiener Gründungsszene an Kraft und an Wumms, die frei werden könnten, wenn man sich nur mal richtig zusammen tun würde. Es werde zu viel über Dinge geredet und zu wenig davon gemacht.

Aber es gibt auch positive Stimmen: „Wir hatten die Gelegenheit, als erstes Unternehmen in die Start-up Labs der Wiener Wirt-

schaftsagentur einzuziehen“, schreibt Oliver Szolar, Geschäftsführer beim Start-up a:head bio. Er lobt das Vienna BioCenter als „einmaliges Life-Sciences-Ökosystem“ wegen der akademischen Forschung, der Biotech-Start-ups und der Serviceeinrichtungen am Campus. Wichtig war und ist dem a:head-Vorstand das gute Verhältnis zum Techtransfer-Office des IMBA. „In den meisten Fällen lizenziert man ja IP der akademischen ‚Mutter‘ und ist somit weiter eng mit der Institution verbunden“, erklärt er.



Auf der Fläche des Vienna BioCenter in Wiens Stadtteil Neu Marx befand sich im Mittelalter die Quarantänestation des Lazarus-Ordens, später ein Viehmarkt und ab 1850 der zentrale Schlachthof. Das denkmalgeschützte Stiertor gewährt noch heute Einlass auf den Campus. Foto: ViennaBioCenter

Konkret stammt die Verbindung zum IMBA von einem der Mitbegründer des Unternehmens, Jürgen Knoblich. Der designierte Direktor des Roche Institute of Human Biology (IHB) in Basel gründete a:head bio im Jahr 2019 gemeinsam mit Oliver Szolar und der Neurowissenschaftlerin Madeline Lancaster vom MRC Laboratory of Molecular Biology in Cambridge, Großbritannien. Das Start-up nutzt Hirnorganoide aus menschlichen Zellen, um neuartige Therapeutika zur Behandlung neurologischer Erkrankungen zu entwickeln.

kostenfreie Büro- und Laborflächen in den Start-up Labs sowie Zugang zu Boehringer Ingelheims Expertise und Netzwerk. Insgesamt habe a:head bio bis heute rund neun Millionen Euro eingeworben, sagt Szolar. Das Unternehmen beschäftigt 15 Leute. Er fasst zusammen: „Ich bin seit mehr als 20 Jahren in der Wiener Biotech-Start-up-Community und erlebe diese als äußerst lebendig.“

Sigrid März

(Gründen in Österreich (Teil 2) folgt in LJ 10/2024.)

Laboraauflösung bei der ibt GmbH

Wir schließen unser Labor zum Jahresende und stellen die Herstellung und den Verkauf unserer Produkte zum Jahresende ein (biotinylierte IGF's und IGFBP's, biotinyliertes Insulin und anderen Reagenzien). Das Inventar (Möbel und Laborgeräte) unseres Labors steht zum Verkauf zur Verfügung. Ein Methodentransfer an Interessenten für unsere Biotinylierungsmethode für Peptide und Proteine, bei der die biologischen Aktivitäten der Moleküle erhalten bleiben, ist möglich.

ibt GmbH www.ibtsystems.de • info@ibtsystems.de





PRODUKTÜBERSICHT: EINZELZELL-SEQUENZIERUNGS-KITS

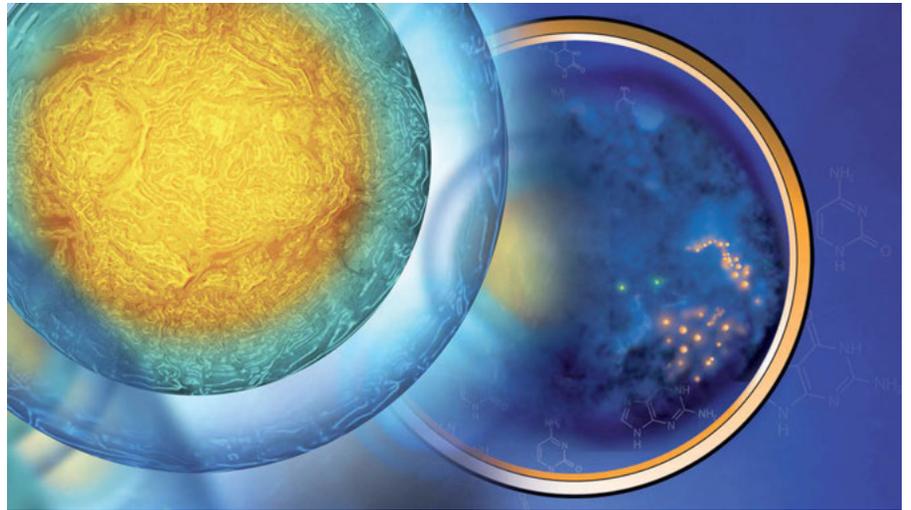
Demokratisierung der Einzelzell-Sequenzierung

Für viele Gruppen sind Einzelzell-Sequenzierungen noch unerschwinglich. Das könnte sich mit neuen Kits ändern, die keine teuren Geräte oder aufwendige Verfahren für die Zellvereinzelung und Barcodierung benötigen.

Als der Entwicklungsbiologe Azim Surani am Gurdon Institute der University of Cambridge (UK) zusammen mit Forschenden des kalifornischen Biotech-Unternehmens Applied Biosystems 2009 die erste Einzelzell-RNA-Sequenzierung (scRNA-Seq) in Angriff nahm, war noch viel Fingerspitzengefühl gefragt (*Nat. Methods* 6(5): 377-82). Um an die wenigen Pikoogramm RNA in einer einzelnen Maus-Blastomere heranzukommen, musste Suranis Team die Zelle zunächst „von Hand“ mithilfe eines Mikroskops isolieren. Anschließend lysierte seine Mannschaft die Zelle und schrieb die darin enthaltene mRNA mit einer Reversen Transkriptase sowie poly(T)-Primern, die an das poly(A)-Ende der mRNAs hybridisierten, in eine doppelsträngige cDNA um. Die 5'-Enden der poly(T)-Primer hatte die Gruppe mit zusätzlichen Ankersequenzen versehen, an die PCR-Primer binden konnten, mit denen die Forschenden im nächsten Schritt die cDNA amplifizierten. Danach mussten sie die zuvor fragmentierten cDNA-Stücke nur noch mit den Adapter-Sequenzen für die damals übliche SOLiD-Sequenzierung ausstatten, um daraus via Enden-Reparatur, Ligation und PCR eine Sequenzier-Bibliothek zu konstruieren.

Poly(T)-Primer und kurze 5'-Primer-Anhänger als „Griffe“ für die PCR gehören noch immer zu den elementaren Schritten beim Umschreiben der mRNA in cDNA mit scRNA-Seq-Kits. Seit Suranis Pionierleistung haben sich jedoch nicht nur die Techniken der Zellvereinzelung weiterentwickelt, sondern auch die Verfahren zur exakten Zuordnung der mRNAs zu den dazugehörigen Einzelzellen. Gegenwärtig konkurrieren traditionelle Tropfen- sowie Mikroplatten-basierte Technologien mit kombinatorischen Indexierungs-Methoden um die Vorherrschaft in scRNA-Seq-Kits.

Mit Tropfen arbeitende scRNA-Seq-Protokolle nutzen meist ein Mikrofluidik-System, um die Zellen zunächst zu vereinzelnd und danach zusammen mit einem kleinen Kügelchen beziehungsweise Bead in ein winziges Öltröpfchen einzuschließen. Dazu strömen die Beads in einem wässrigen Lysepuffer durch den horizontalen Kanal eines als Doppelkreuz ange-



Die Vereinzelung der Zellen und ihre anschließende Markierung mit einem individuellen Barcode sind die alles entscheidenden Schritte bei der Einzelzell-Sequenzierung.

Illustr.: Karen Davis JAX

ordneten Kanalsystems und treffen am ersten Kreuzungspunkt auf die senkrecht von oben und unten in den waagrechten Kanal einströmenden Zellen. Jeweils eine Zelle bindet an der Kreuzung an ein Bead und gelangt zusammen mit diesem zum zweiten Kreuzungspunkt, an dem ein Öl ebenfalls senkrecht in den waagrechten Kanal fließt. Die hierdurch entstehenden winzigen Wasser-in-Öl-Nanotröpfchen schließen jeweils eine Zelle sowie ein Bead ein und dienen als Reaktionskammern für die Reverse Transkription der mRNAs sowie die Modifikation der cDNA mit Adaptern und Barcodes via PCR.

Dekorierte Plastik Kügelchen

Ein „nacktes“ Bead würde für die scRNA-Seq aber nicht viel nutzen. Damit der Experimentator oder die Experimentatorin jede mRNA exakt einer Ursprungszelle zuordnen kann, sind auf der Oberfläche der Mikropartikel zahllose barcodierte Primer angebracht. Bei der Drop-Seq-Variante enthalten diese am 3'-Ende einen Poly(T)-Schwanz, an den die mRNAs binden. In Richtung 5'-Ende folgt darauf ein für jeden Primer individueller

Unique Molecular Identifier (UMI), der das digitale Zählen der Transkripte ermöglicht, ein Zellbarcode, der die Primer eines Beads einer Zelle zuordnet sowie eine für alle Primer identische Sequenz, die als PCR-„Griff“ dient.

Nach der blitzschnellen Lyse der Zellen in den Tropfen binden die freigesetzten mRNAs an die Poly(T)-Sequenz der Primer und bilden mit den Beads sogenannte Single-Cell Transcriptomes Attached to Microparticles oder kurz STAMPs. Mithilfe der PCR-Griffe wird die in cDNA umgeschriebene mRNA amplifiziert und in entsprechende Sequenzierungs-Bibliotheken integriert. Ganz ähnlich wie Drop-Seq funktionieren weitere von akademischen Gruppen etablierte Tropfen-basierte scRNA-Seq Techniken, etwa inDrop, oder auch kommerzielle Systeme wie die Chromium-Plattform der Firma 10x Genomics.

Da sich die Herstellung der Tropfen in Mikrofluidik-Systemen mit zunehmender Geschwindigkeit immer schlechter kontrollieren lässt, sind aber selbst mit dem Chromium-Instrument nicht viel mehr als einige zehntausend isolierte Zellen pro Lauf drin. Und ganz billig ist das Gerät auch nicht, von dem weltweit etwa 5.000 Exemplare in Betrieb sind.

Das Team des Einzelzell- und Mikrofluidik-Spezialisten Adam Abate an der University of California, San Francisco hat sich deshalb zusammen mit Mitarbeitenden des von Abate mitgegründeten Start-ups Fluent Biosciences eine Tropfen-basierte scRNA-Seq-Methode ausgedacht, die ganz ohne Mikrofluidik funktioniert. Je nach Größe des Reaktionsgefäßes generiert das von der Gruppe als Particle-templated Instant Partition sequencing (PIP-Seq) bezeichnete Verfahren hunderttausende oder sogar Millionen einzelner barcodierter Zellen auf einen Schlag (*Nat. Biotechnol.* 41: 1557-66). Das PIP-Seq Protokoll ist frapierend einfach: Polyacrylamid-Mikropartikel, die mit den üblichen scRNA-Seq-Primern aus Barcode, UMI und poly(T)-Ende dekoriert sind, pipettiert man zusammen mit einem durch Hitze aktivierbaren Lyse-Reagenz und der Zellsuspension in ein Eppendorf-Tube. Danach versetzt man die Mischung mit einem fluoridierten Öl sowie einer oberflächenaktiven Substanz (Surfactant), vortext eine Minute und erhält Myriaden von Öltröpfchen, in denen jeweils der Inhalt einer lysierten Zelle, einschließlich der mRNA, sowie ein barcodiertes Bead beziehungsweise Partikel-Template gefangen sind. Anschließend bereitet man die Mikropartikel mit den an die poly(T)-Enden der Primer hybridisierten mRNAs auf, schreibt Letztere mit einer Reversen Transkriptase in cDNA um und konstruiert aus dieser schließlich eine Bibliothek für das Next Generation Sequencing. Die Zahl der generierten Tropfen mit barcodierten Zellen hängt im Grunde nur von der Größe der Beads sowie dem Volumen des Reaktionsgefäßes ab. Die Forschenden schätzen, dass in einem 500-Mikroliter-Tube, das 35 Mikroliter der barcodierten Beads enthält, etwa 3.500 Zellen in Tropfen eingeschlossen werden; in einem 50-Milliliter-Röhrchen mit zehn Millilitern barcodierter Beads aber bereits eine Million.

Einfach, aber durchdacht

Hinter dem simplen Arbeitsablauf des PIP-Seq-Protokolls steckt jede Menge Know-how, das Abates Mannschaft in jahrelanger Forschungsarbeit gesammelt hat. Die Gruppe synthetisiert zum Beispiel die barcodierten Beads mit einem ausgeklügelten Split-Pool-Ligationsverfahren, um genügend individuelle Barcodes zu erhalten, die für das Labeln von einer Million Zellen nötig sind (*Sci. Rep.* 11, 10857). Um das PIP-Seq-Protokoll abkuffern zu können, müsste man auch die genaue Zusammensetzung des fluoridierten Öls sowie des beigemischten Surfactants kennen. Die verrät die Gruppe in ihrem Paper aber nicht – was durchaus verständlich ist, schließlich will sich das Start-up das lukrative Geschäft

mit den PIP-Seq-Kits nicht selbst ruinieren.

Statt Tropfen nutzen Mikroplatten-basierte scRNA-Seq-Strategien und -Kits die kleinen Nöpfchen von Mikro- oder Nanowellplatten als Reaktionskammern für das Einfangen von Einzelzell-mRNA mit barcodierten Beads. Dazu trägt man die Zellsuspension auf spezielle Mikroplatten oder Chips auf, deren einzelne Wells nur jeweils eine Zelle aufnehmen können. Anschließend gibt man paramagnetische Beads auf die Platten, die analog zur Tröpfchen-Technik in der Regel mit Poly(T)-Ende, UMI sowie Barcode dekoriert sind und aufgrund ihrer Größe nur einzeln in den Wells Platz finden. Nach der Lyse der Zellen fangen die poly(T)-Enden der Oligos die Einzelzell-mRNAs ein. Mit einer Reversen Transkriptase schreibt man danach die mRNAs in cDNA-Einzelstränge um, poolt diese und synthetisiert schließlich die komplementären cDNA-Stränge mit Zufallsprimern oder dem Template-Switch-Verfahren.

Vereinzlung im Bienenstock

Für Mikroplatten-basierte scRNA-Seq-Verfahren benötigt man meist teure Dispenser oder FACS-Geräte zum Vereinzeln der Zellen, oder die Chips sind in spezielle Geräte integriert. Eine Ausnahme ist die an einen runden Bienenstock erinnernde dreiteilige HIVE-Apparatur der US-amerikanischen Biotech-Firma Honeycomb Biotechnologies. Mitgründer des Unternehmens sind Alex Shalek und Christopher Love vom Massachusetts Institute of Technology, die zusammen den HIVE-Vorläufer Seq-Well entwickelten.

Das Herzstück des kleinen Bienenstocks ist eine runde Plasticscheibe im Kollektorteil des HIVEs mit zehntausenden winzigen Vertiefungen. Die einzelnen Picowells der Scheibe bieten jeweils nur Platz für eine einzige Zelle und sind bereits mit einem barcodierten Bead beladen. Nach dem Auftragen der Zellsuspension wird der Kollektor während der Zellyse und den weiteren scRNA-Seq-Schritten mit einem aufschraubbaren Deckel versiegelt, der auch als Schutz bei der Lagerung oder Versendung des befüllten HIVEs dient.

Noch recht neu sind scRNA-Seq-Kits, die kombinatorische Barcodierungs-Techniken einsetzen, etwa das von Alexander Rosenberg in Georg Seeligs Gruppe an der University of Washington in Seattle ausgeklügelte Split Pool Ligation-based Transcriptome sequencing (SPLi-Seq). Die Zellen werden hier zwar auch auf die Wells von Mikroplatten aufgeteilt, als Reaktionskammern für die Barcodierung und Reverse Transkription fungieren aber die Zellen selbst. Dazu fixiert man die Zellen zunächst in Formaldehyd, permeabilisiert sie mit Methanol und verteilt beziehungsweise splittet sie danach auf die Wells einer

96-Well-Platte. Jedes Well enthält bereits einen Primer für die Reverse Transkription, der mit einem Well-spezifischen Barcode markiert ist. Nach der Reversen Transkription poolt man die Zellen und verteilt sie danach erneut nach dem Zufallsprinzip auf einer 96-Well-Platte.

Unzählige Barcode-Varianten

In den Wells warten bereits barcodierte, Well-spezifische Oligos darauf, mit einer In-cell-Ligation an das 5'-Ende des bereits barcodierten RT-Primers angehängt zu werden. Dieses Split-Pool-Spiel wiederholt man, um mit einer weiteren In-cell-Ligation einen zusätzlichen UMI in das Oligo einzufügen, das danach mit drei verschiedenen Barcodes gelabelt ist. Nach dem gleichen Muster kann man den Oligos via PCR in einer 24-Well-Platte noch einen Sequenzierungs-Barcode verpassen. Rechnet man zusammen, erhält man $96^3 \times 24 = 21.233.664$ Barcode-Kombinationen, die ausreichen, um Millionen Zellen mit individuellen Barcodes zu markieren.

Rosenberg gründete schon bald nach seinem PhD das in Seattle angesiedelte Start-up Parse Biosciences, das die SPLi-Seq-Technik in seinen Evercode-Kits vermarktet. Praktisch zeitgleich mit Rosenberg kam auch eine Gruppe um Jay Shendure und Cole Trapnell von der University of Washington, zu der auch der damals noch bei Illumina tätige Frank Steemers gehörte, auf die Idee, die Kombinations-Indexierung für die Barcodierung von Einzelzellen zu nutzen. Die von dem Team erfundene sciRNA-Seq-Technik funktioniert ganz ähnlich wie Rosenbergs SPLi-Seq-Verfahren und ist bis zur Einführung des ersten Barcodes via RT-Primer und Reverser Transkription nahezu identisch. Die weiteren Barcodes werden danach jedoch mit PCR-Primern während der Amplifikation der cDNA eingeführt. Auch Shendure, Trapnell und Steemers waren clever genug, ihre Idee mit einem eigenen Start-up zu kommerzialisieren. Zusammen mit Garry Nolan von der Stanford University gründeten sie die in San Diego ansässige Firma Scale Bioscience, die die sciRNA-Seq-Methode zur ScalePlex-Technologie weiterentwickelte.

Wie gut sich die scRNA-Seq-Kits verschiedener Hersteller im Labor schlagen, untersuchte ein Team des kalifornischen Biotech-Urgesteins Genentech. Die Ergebnisse stellt es in einem aktuellen *bioRxiv*-Manuskript zur Diskussion (doi.org/gt2mqqt). So wie es aussieht, haben die etablierten Tropfen-basierten scRNA-Seq-Verfahren noch immer die Nase vorn. Kits, die kombinatorische Barcodes für das Labeln der Einzelzellen einsetzen, sind ihnen aber schon ziemlich dicht auf den Fersen.

Harald Zähringer

Einzelzell-Sequenzierungs-Kits

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZELLZAHL JE PROBE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
10x Genomics Leiden (Niederlande) www.10xgenomics.com Kontakt: customerservice@ 10xgenomics.com	Chromium Single Cell Gene Expression Flex	--	scRNA-Seq in fixiertem Gewebe, Zellen, Zellkernen oder FACS-sortierten Zellen Optimierte Arbeitsabläufe Robuste Fixierungsprotokolle	Auf Anfrage
	Chromium Single Cell Gene Expression	--	Multiomikanalysen: 3'-mRNA, Expression von Oberflächenproteinen, CRISPR-Analysen etc. Optimierte Datenanalyse Frische und gefrorene Proben, ganze Zellen oder Zellkerne	Auf Anfrage
	Chromium Single Cell Multiome ATAC + Gene Expression	--	Gleichzeitige Analyse von mRNA und Chromatin in Einzelzellen Skalierbar In zwei Tagen von der Ausgangsprobe zur Sequenzier-Bibliothek	Auf Anfrage
Beckman Coulter Life Sciences Krefeld www.beckmancoulter.com Kontakt: Tel. +49 2151 3335 service@beckmancoulter.de	AMPure XP Bead-Based Reagent	--	In mehr als 200 NGS-Bibliotheksvorbereitungs-Kits empfohlen Für PCR-, DNA- und NGS-Aufreinigung Hohe Wiederfindung von Amplikons, größer als 100 bp Effiziente Entfernung von Primern, nicht eingebauten dNTPs, Primerdimeren, Salzen und anderen Verunreinigungen Manuell oder vollautomatisch verwendbar	418,70 (5 ml) 1.003,- (60 ml) 5.704,- (450 ml)
	SPRIselect Bead-Based Reagent	--	DNA-Größenauswahl, PCR-, NGS-Aufreinigung Nukleinsäure-Input: Fragmentierte DNA, PCR-Produkte Größenauswahl von 150–800 bp für einfache Anpassung an spezifische Anwendungen und Sequencer Empfohlen in über 40 NGS-Bibliotheksvorbereitungs-Kits Stabil bei Raumtemperatur, manuell oder vollautomatisch verwendbar	381,40 (5 ml) 1.425,- (60 ml) 7.413,- (450 ml)
	RNAClean XP Kit	--	Aufreinigung von RNA und cDNA aus gängigen enzymatischen Reaktionen Vollständige Entfernung von Salzen, nicht eingebauten Primern und dNTPs Verwendung bei der Vorbereitung von RNA-Seq-Bibliotheken Zertifiziert RNase-frei Manuell oder vollautomatisch anwendbar	1.198,- (40 ml) 11.407,- (450 ml)
	CleanSEQ Dye-Terminator Removal Kit	--	Schnelles, leistungsstarkes Verfahren zur Entfernung von Farbstoff-Terminatoren Erfordert keine Zentrifugation oder Filtration Erzeugt Sequenzen mit längeren Phred-20-Messwertlängen Manuell oder vollautomatisch anwendbar	538,50 (8 ml) 2.489,- (50 ml) 39.803,- (500 ml)
Becton Dickinson Karlsruhe www.bd.com Kontakt: Tel. +49 6221 648 77 99 customercare.de@bd.com	BD Rhapsody HT Single Cell Analysis System	--	Flexibles Kartuschensystem, bis zu 320.000 Zellen pro Kartusche Schonende Mikrowell-Technologie Beadbasierte mRNA-Isolation	Auf Anfrage
Bertin Technologies Frankfurt www.bertin-technologies.com Kontakt: info-bertin-gmbh@ bertin.group Tel. +49 69 9765 1418	Multi-Tissue Dissociation Pack	--	High-Performance Dissoziations-Kit für die Isolation von Einzelzellen aus Gewebe Ausgerichtet auf den Einsatz mit Precellys-Homogenisator Effiziente mechanische Dissoziation mit Bead-Scher-Technologie Mehr als 80 Prozent Viabilitäts-Rate Für verschiedene Gewebe geeignet	450,- (Kit) 300,- (Dissoziations-Tubes)
Bio-Rad Laboratories Feldkirchen www.bio-rad.com Kontakt: Tel. +49 89 3188 4393 Contact_CentralEurope@ bio-rad.com	ddSEQ Single-Cell 3' RNA-Seq Kit	500–5.000 Zellen je Probe, bis zu 4 Proben parallel	Tropfen-basiertes Einzelzell-Isolationssystem für Whole-Transcriptome-Analyse (WTA), Genexpressions- und Genregulationsstudien mit Einzelzell-Präzision Speziell entwickelt für den Einsatz mit dem ddSEQ-Single-Cell-Isolator Schneller Workflow mit maximaler Flexibilität während der Arbeitsschritte Reduzierte Hands-On-Zeit um bis zu 50 Prozent im Vergleich zu anderen Kits Analyse und Auswertung mit Omnitron-Software	6.730,-
	SureCell ATAC-Seq Library Prep Kit	Durchsatz anpassbar von 400–5.000 Zellen je Probe	Tropfen-basiertes Einzelzell-Isolationssystem für Genomweite Analyse von offenem Chromatin Bestmögliche Empfindlichkeit durch höchste Anzahl von Sequenzierfragmenten (zugeordnet zu Zellkern-Genom, ATAC-Peaks und Transkriptions-Startstellen) Speziell entwickelt für den Einsatz mit ddSEQ-Single-Cell-Isolator Über 65 Prozent Cell-Capture-Rate Analyse und Auswertung mit Omnitron-Software	Auf Anfrage
Hologic Diagenode Seraing (Belgien) www.diagenode.com Kontakt: info@diagenode.com Tel. +32 4 364 20 50	Tagmentase 20 µl	1–100.000	Für NGS, ATAC-Seq, scATAC-Seq uvm. Unloaded Tn5 1x- und 2x-Tagmentation-Puffer separat erhältlich Kann mit eigenen Adaptor-Sequenzen beladen werden	595,- (20 µl) 355,- (10 µl)
	pA-Tn5 (unloaded) 10/30 µl	1–100.000	Für Cut&Tag, scCut&Tag uvm. 1x- und 2x-Tagmentation-Puffer separat erhältlich Kann mit eigenen Adaptor-Sequenzen beladen werden Frei von <i>E.-coli</i> -DNA	Auf Anfrage

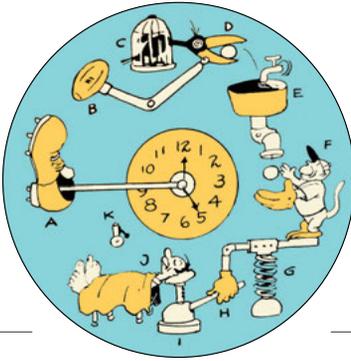
Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZELLZAHL JE PROBE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Lexogen Wien (AT) www.lexogen.com Kontakt: sales@lexogen.com Tel. +43 1 3451212	LUTHOR High-Definition Single-Cell 3' mRNA-Seq Library Prep Kit	1–100 Zellen (oder 1 pg – 1 ng RNA)	Library-Präparation direkt aus Lysaten von Einzelzellen ohne RNA-Extraktion Kompatibel mit ultra-niedrigem RNA-Input (1 pg – 10 ng) Alle Reagenzien zur NGS-Library-Präparation enthalten, inklusive Unique Molecular Identifiers (UMIs), Unique Dual Indices (UDIs) und Aufreinigungsbeads Direkte Amplifikation der RNA, keine Verunreinigung mit genomischer DNA Detektiert 95 % (~11 K) der exprimierten Gene bei 10 pg Input RNA und 1 M Reads je Probe	Auf Anfrage
	LUTHOR High-Definition Pool Single-Cell 3' mRNA-Seq Library Prep Kit	1–100 Zellen (oder 10 pg – 10 ng RNA)	Kosteneffektive Genexpressionsstudien von Einzelzellen durch Poolen von 8 bis 96 Einzelreaktionen in einem Tube Alle Reagenzien zur NGS-Library-Präparation enthalten, inklusive Unique Molecular Identifiers (UMIs), individuelle Proben-Barcodes (Inline Indices) und Aufreinigungsbeads Skalierbar bis >36.000 Proben Deutlich niedriger Verbrauch von Spitzen, Tubes und anderen Plastikwaren für mehr Nachhaltigkeit im Labor	Ab 2,- pro Reaktion, abhängig von der Anzahl der Proben
MGI-Tech Shenzhen, China https://en.mgi-tech.com Kontakt: MGI-service@mgi-tech.com Tel. +86 4000 688 114	Single Cell Droplet GeneratorDNBelab C-TaiM 4RSCE-RUO	Bis zu 30.000 Zellen pro Probe	Flexibler Durchsatz von 1 bis 4 Proben pro Lauf Verbesserte Mikrofluidik, um Festsetzen zu vermeiden Erhöhte Präzision durch Multiple-Bead-System	18.000,-
	DNBelab C Series High-throughput Single-cell RNA Library Preparation Set V3.0 (TaiM 4)/4 or 16 Rxn/Kit	5.000–30.000 Zellen pro Probe	Hohe Sensitivität durch RT-Reaktion im Tropfen Erhöhte Präzision durch Multiple-Bead-System Vorteile der DNBSEQ-Technologie ergeben beste Sequenzier-Ergebnisse	Preis auf Anfrage
New England Biolabs Frankfurt am Main www.neb-online.de Kontakt: Tel. +49 0800/BIOLABS (246-5227) info.de@neb.com	NEBNext Single Cell/Low Input RNA Library Prep Kit	Einzelzellen (oder 2 pg – 200 ng Gesamt-RNA)	Hochqualitative „Full-length Transcript Sequencing Libraries“ aus der RNA einzelner Zellen (oder 2 pg – 200 ng Gesamt-RNA) Repräsentative Verteilung der RNA-Transkripte, sogar bei Low-Abundance-Transkripten Uniform Coverage mit Full-Length-Transkripten Für Primärzellen, Zellen in Kultur oder Gesamt-RNA-Präparationen Schneller, praktischer Workflow	1.348,- (24 Rkt.) 4.472,- (96 Rkt.)
Nucleus Biotech Heidelberg www.nucleusbiotech.com Kontakt: info@nucleusbiotech.com Tel. +49 6221 426 3470 <i>Hersteller: Collecta Universal Sequencing Technologies</i>	DriverMap Human Genome Wide Expression Profiling Kit	Für Einzelzellen (sortiert in Mikrotiterplatten)	Quantitatives Expressionsprofiling aller humanen proteincodierenden Gene Basiert auf Targeted-RNA-Seq (Multiplex-RT-PCR kombiniert mit NGS) Inklusive Software zur NGS-Datenanalyse	1.675,- (24 Assays) 6.250,- (96 Assays)
	AmpliDrop 3' scRNA-seq Kit	12.500–1,2 Millionen (in Pools von je 12.500 emulgierten Einzelzellen)	Intrazelluläre cDNA-Synthese und anschließende Zellvereinzlung durch Emulgierungslösung ohne Gerät und ohne Splitting Intrazelluläres Unique-Barcoding der Einzelzellen durch thermostabile DNA-Polymerase gefolgt vom NGS-Library-Prep mit der DNA aus dem Zellpool	Staffelpreise, abhängig von der Gesamtzellanzahl
Proteintech Germany Planegg-Martinsried www.ptglab.com Kontakt: Tel. +49 89 124 148 850 germany@ptglab.com	MultiPro Human Fixed Cell Immune Profiling Antibody Cocktail	Vortitrierter Cocktail für das Markieren von bis zu 1 Million Zellen je Probe	Kompatibel mit 10x Genomics Chromium Single Cell Gene Expression Flex Workflow Ermöglicht Quantifizierung von intrazellulären Proteinen und Zelloberflächenproteinen während der Einzelzell-RNA-Sequenzierung	2.800,- (4 Rkt.)
	MultiPro Single Antibody Conjugates	--	Mehr als 250 Antikörper verfügbar Kompatibel mit dem 10x Genomics Chromium Single Cell Gene Expression Flex Workflow Erhältlich für Maus und Mensch Erlaubt die Quantifizierung von intrazellulären Proteinen und Oberflächenproteinen während der Einzelzell-Sequenzierung	325,- (10 µg)
Scale Biosciences San Diego, CA, USA www.scale.bio Kontakt: info@scale.bio	ScaleBio Single Cell RNA Sequencing Kit v1.1	125.000 pro Lauf	1 bis 96 Proben pro Lauf (optional erweiterbar auf hunderte) Alle eukaryotischen Zellen mit polyadenylierter RNA, unabhängig von Größe, Form etc. Kein Gerät nötig, einfacher 1,5-Tage-Workflow mit fixierten Zellen, automatisierbar Doublet-Zahl < 4 % Arbeitet mit fixierten Zellen (Lagerung bei -80°C bis 12 Monate und Transport möglich) Wet-Lab-Training für Erstkunden inklusive	Auf Anfrage
	ScaleBio Single Cell RNA Extended Throughput Kit v1.1	Bis 500.000 pro Lauf	Erweiterung des ScaleBio Single Cell RNA Sequencing Kit v1.1 auf eine Ausbeute bis zu 500.000 Zellen	Variabel
	ScaleBio Cas9 CRISPR Guide Enrichment Kit v1.1	125.000 pro Lauf	Erfassung der gRNA mittels spezifischer Primer Separate gRNA-Library für sensitives und kostengünstiges Sequenzieren Kein Gerät nötig Einfacher 2-Tage-Workflow mit fixierten Zellen, automatisierbar Doublet-Zahl < 4 % Arbeitet mit fixierten Zellen, Lagerung bei -80°C bis 12 Monate und Transport möglich Wet-Lab-Training für Erstkunden inklusive	Auf Anfrage
	CRISPR Guide Enrichment Extended Throughput Kit v1.1	Bis 500.000 pro Lauf	Erweiterung des CRISPR Guide Enrichment Extended Throughput Kit v1.1 auf eine Ausbeute bis zu 500.000 Zellen	Auf Anfrage

Einzelzell-Sequenzierungs-Kits

Produktübersicht

ANBIETER HERSTELLER	PRODUKT- NAME	ZELLZAHL JE PROBE	SONSTIGES, BESONDERHEITEN, ALLGEMEINES	PREIS / EURO
Scale Biosciences (Forts.) Kontakt siehe Seite 55	ScaleBio Single Cell Methylation Sequencing Kit	4.600	Analyse von hunderttausenden CpG pro Kern sowie nicht-kanonischen CH-Methylierungen Assay basierend auf Bisulfit-Konversion Target Enrichment optional möglich Kein Gerät nötig Kompletter Support von Projektdesign bis Datenanalyse, Wet-Lab-Training für Erstkunden inklusive	Auf Anfrage
	ScaleBio Single Cell Methylation Sequencing Kit - Large	18.432	s.o.	Auf Anfrage
Singleron Biotechnologies Köln www.singleron.bio Kontakt: Tel. +49 221 1682 4777 info@singleron.bio	GEXSCOPE Single Cell Library Kit V2	Bis zu 10.000 Zellen pro Chip, Zell-Input gewebeabhängig	Komplettes Transkriptom von frischem humanem, tierischem und pflanzlichem Gewebe oder flüssigen Proben Vollständiger Workflow bis zur sequenzierfertigen NGS-Library Handlicher mikrofluidischer Chip mit Mikrowells, Zellvereinzelung ohne Scherkräfte Einfache Anwendung ohne spezielle Ausrüstung, Automatisierung möglich Kit enthält: GEXSCOPE-Mikrochip, Barcoding-Beads, Reagenzien zur Zellyse, Transkriptomamplifikation und Erstellung der cDNA-Library	2.400,- (2 Rkt.)
	GEXSCOPE Single Cell Human V(D)J Kit	Bis zu 10.000 Zellen pro Chip, Zell-Input gewebeabhängig	Immunprofil und Transkriptom frischer humaner Gewebe oder flüssiger Proben Gleichzeitige Sequenzanalyse der variablen Regionen der T-Zell- oder B-Zellrezeptoren (CDR3) und des ganzen Transkriptoms Charakterisierung von Immunzellklontypen oder Analyse der Wechselwirkung zwischen Tumor- und Immunzellen in der Tumormikroumgebung (TME) Effiziente Erfassung der Rezeptorregionen durch spezifisches Sonden-design, hohe Sequenzspezifität und hohe Paarungsquote Einfache Anwendung ohne spezielle Ausrüstung, Automatisierung möglich	3.030,- (2 Rkt.)
	FocusCOPE Single Cell Multiomics Lung Cancer Druggable Mutation Analysis Kit	Bis zu 10.000 Zellen pro Chip, Zell-Input gewebeabhängig	Spezifische Sequenzvarianten und Transkriptom frischer humaner Gewebe oder flüssiger Proben Erprobung und Entwicklung von Medikamenten, systematische Erforschung von Krankheitsmechanismen und Tumorerheterogenität Erkennt gleichzeitig Lungenkrebs-spezifische Mutationen und das gesamte Transkriptom auf Einzelzellebene Einfache Anwendung ohne spezielle Ausrüstung, Automatisierung möglich Fertige Sets für Lungenkrebs, klonale Hämatopoese, Blutkrebs und Epstein-Barr-Virus oder frei anpassbar	3.300,- (2 Rkt.)
Takara Bio Europe Saint-Germain-en-Laye (Frankreich) www.takarabio.com Kontakt: Tel. +33 1 39 04 68 80 infoEU@takarabio.com	Shasta Total RNA-Seq Kit	Bis zu 100.000 Zellen pro Chip	Total-RNA-Seq-Protokoll mit Full-length-Transkriptinformation Automatisiert auf den ICELL8-cx- und Shasta-Single-Cell-Systemen	Ab 8.914,- (beinhaltet 2 Chips)
	SMART-Seq Pro Application Kit	Bis zu 2.000 Zellen pro Chip	mRNA-Seq-Protokoll mit Full-length-Transkriptinformation Automatisiert auf ICELL8-cx- und Shasta-Single-Cell-Systemen	Ab 6.069,- (beinhaltet 2 Chips)
	Shasta Whole-Genome Amplification Kit	Bis zu 2.000 Zellen pro Chip	DNA-Seq-Protokoll auf Basis der PicoPLEX-Technologie (Whole Genome Amplification) Automatisiert auf den ICELL8-cx- und Shasta-Single-Cell-Systemen	Ab 6.482,- (beinhaltet 2 Chips)
	SMART-Seq mRNA Single Cell LP	Platten-basiert; je nach Format bis zu 96 oder 384 pro Platte	mRNA-Seq-Protokoll mit Full-length-Transkriptinformation	Je nach Kitgröße
	SMART-Seq Total RNA Single Cell (ZapR Mammalian)	s.o.	GESAMT-RNA-Seq-Protokoll mit Full-length-Transkriptinformation	Je nach Kitgröße
	PicoPLEX Gold Single Cell DNA-seq Kit	s.o.	DNA-Seq-Protokoll auf Basis der PicoPLEX-Technologie (Whole Genome Amplification)	Je nach Kitgröße
Thermo Fisher Scientific Langensfeld www.thermofisher.com Kontakt: info.labequipment.de@thermofisher.com Tel. 0800 1 536 376 (innerhalb Deutschlands) Tel. +49 6184 90 6000	ExoSAP-IT PCR Product Cleanup Reagent	--	PCR-Produkt-Aufreinigung	124,- (100 Rkt.)
	ExoSAP-IT Express PCR Product Cleanup	--	PCR-Produkt-Aufreinigung in 5 Minuten	124,- (100 Rkt.)
	BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing Kit	--	Lange und hochwertige Leselängen	1.808,- (100 Rkt.)
	BigDye Terminator v1.1 Cycle Sequencing Kit	--	Optimale 5'-Auflösung und Basecalling in kürzeren Fragmenten	1.692,- (100 Rkt.)
	BigDye Direct Cycle Sequencing Kit	--	Einfacherer Arbeitsablauf	428,- (100 Rkt.)
	BigDye XTerminator Purification Kit	--	Entfernt nicht-inkorporierte Farbstoff-Terminatoren	321,- (100 Rkt.)



Neue Produkte

IMAGING

Bildgebungssystem

Name und Hersteller:
ChemiDoc Go von Bio-Rad

Technik: Das Bildgebungssystem nutzt einen CMOS-Sensor (Complementary Metal Oxide Semiconductor), um Gele und Western-Blots mit hoher Empfindlichkeit zu erfassen. Das äußerst kompakte Instrument unterstützt verschiedenste Anwendungen für die Nukleinsäure- und Proteinquantifizierung sowie die sensitive Chemilumineszenz- und Fluoreszenzdetektion mit StarBright-Farbstoffen.



Vorteile: Die integrierte Stain-Free-Imaging-Technologie zur Qualitätskontrolle und Gesamtprotein-Normalisierung vereinfacht den Western-Blot-Arbeitsablauf. Mit der SmartTray-Technologie lässt sich die Intensität des blauen Lichts während der Bandenexzision anpassen, um eine möglichst klare Sicht auf die Banden zu erhalten.

Mehr Informationen:
Tel. +49 89 31884 177
www.bio-rad.com

LIQUID-HANDLING

Pipettierroboter

Name und Hersteller:
mosquito Gen3 von SPT Labtech

Technik: Die Pipettiertechnik basiert auf der Direktverdrängung (Positive Displacement), die im Unterschied zur Luftverdrängung (Air Displacement), bei allen Flüssigkeitsarten oder Umgebungsbedingungen mit gleicher Genauigkeit arbeitet. Der Liquid-Handler ermöglicht präzises, genaues und schnelles Mehrkanal-Pipettieren in einem Volumenbereich von 500 nL bis 5 µL.

Vorteile: Das Gerät ist mit drei Deckpositionen ausgestattet und benötigt nur wenig Stellfläche. Sterilisierte Mikropipetten verhindern das Risiko für Kreuzkontaminationen.

Mehr Informationen:
Tel. +44 (0)1223 627555
www.sptlabtech.com



BIOPROZESSE

Monitoring-Software

Name und Hersteller:
BioN Sight cloud von Eppendorf

Technik: Das Programm ist vollständig in die Bioprozess-Kontrollsoftware DASware control 6 integriert. Dies ermöglicht einen automatisierten Datentransfer in die Cloud in Echtzeit. Auch das Hochladen von Offline-Daten von externen Analysegeräten, Daten aus historischen Läufen und Prozessdaten von Bioprozess-Controllern anderer Unternehmen ist möglich. Daten aus verschiedenen Läufen können synchronisiert und verglichen werden.



Vorteile: Die Software ermöglicht die Fernüberwachung von Bioprocessen, die von der Bioprozess-Kontrollsoftware DASware control 6 gesteuert werden. Die Bioprozessdaten sind auch von außen für alle autorisierten Nutzenden zugänglich.

Mehr Informationen:
Tel. +49 2232 418 0
www.eppendorf.com

ABSORPTIONSASSAYS

Plattenlesegerät

Name und Hersteller:
PlateDirect A96 von Mettler Toledo

Technik: Das optische Setting des Plattenlesegeräts gewährleistet eine hervorragende Genauigkeit und Wiederholbarkeit über ein breites Absorptionsspektrum des sichtbaren Lichts. Da jedes Well mit einer eigenen Photodiode gemessen wird, dauert die Messung einer 96-Well-Platte nur fünf Sekunden.

Vorteile: Das Instrument verfügt über eine robuste LED-Optik und ein pflegeleichtes Gehäuse. Es unterstützt Plug-and-Play-Workflows und eine schnelle Messwerterfassung.

Mehr Informationen:
Tel. +49 641 507 444
www.mt.com





NEULICH AN DER BENCH (232): GENOME-EDITING MIT TRANSPOSASEN

Guide-RNAs für eigenwillige Transposase-Familie

Transposons gelten als ziemlich egoistische DNA-Elemente. Eine Familie dieser springenden Gene verwendet offensichtlich nicht-codierende RNA, um die Zielsequenzen zu finden. Daraus könnte man ein Genome-Editing-Tool basteln.

Beim Genome-Editing denken die meisten vermutlich an CRISPR/Cas9 und daraus abgeleitete Tools. Mit der „Genschere“ können Forschende einen DNA-Doppelstrang zielgenau an einem gewünschten Ort zerschneiden. Die zelleigenen DNA-Reparaturmechanismen führen danach zur Deletion oder Insertion von DNA-Sequenzen an dieser Stelle.

Fremde DNA kann man aber auch mit anderen Tricks in Genome einschleusen. Gleich zwei Gruppen haben sich unabhängig voneinander Transposons der Familien IS110 und IS1111 angeschaut und hierzu Ergebnisse veröffentlicht: Sandro Ataide's Gruppe von der University of Sydney im Juni in *Nature Communications* (15(1): 5235); eine internationale Gruppe aus den USA und Japan unter Federführung von Patrick Hsu von der University of California in Berkeley ebenfalls im Juni in *Nature* (630(8018): 984-93).

Ataide hat in den Nullerjahren als Postdoc mit der CRISPR-Pionierin und späteren Nobelpreisträgerin Jennifer Doudna zusammengearbeitet. Auch Hsus Wege kreuzten sich mit denen eines prominenten Vertreters der CRISPR-Community. Ab 2013 publizierte er gelegentlich mit Feng Zhang, der zwar erst nach Doudna und Charpentier auf den CRISPR-Zug aufgesprungen war, im Rechtsstreit um CRISPR-Patente, zumindest in den USA, die Nase vorne hatte – doch das ist eine andere Geschichte, nachzulesen im *Laborjournal*-Artikel „CRISPR/Cas – sch(n)eiden tut weh in LJ 9/2017 ab Seite 50.

Dass Ataide und Hsu gewissermaßen in „gegnerschen Lagern“ der Gen-Editierer und -editiererinnen verwurzelt sind und jetzt praktisch zeitgleich ähnliche Transposons als Werkzeuge zum Editieren von DNA umfunktioniert haben, ist hoffentlich kein schlechtes Omen.

Transposons sind mobile genetische Elemente, die ihre eigene Sequenz in eine DNA einsetzen können. Einige kopieren sich praktisch selbst, andere springen mit einem Copy-Paste-Mechanismus quasi von einem Genort zum nächsten. Was immer sich die Natur aber bei diesen vielleicht gar nicht so eigennützigen DNA-Elementen gedacht hat: Da sie als molekularbiologische Werkzeuge zu



Patrick Hsu's Team am Arc Institute in Palo Alto, Kalifornien, nennt sie bridge-RNA ...

Foto: Arc Institute

gebrauchen sind, haben viele Forschende ein besonderes Auge auf sie geworfen.

Aber nicht alle Transposons sind zielspezifisch. Viele erkennen ihre „Landestelle“ nur durch die Interaktion zwischen der Transposase und der Ziel-DNA. Ein simples Umprogrammieren auf ein anderes Target wie im Falle der guide-RNA beim CRISPR/Cas9-System ist in diesem Fall also nicht möglich.

Altbekannte Exoten

Beide Forscherteams nahmen Transposons unter die Lupe, die für sogenannte DEDD-Transposasen codieren. Der Name geht auf die typische Aminosäure-Abfolge DEDD am katalytisch aktiven N-Terminus der Transposasen zurück. Vertreter dieser Transposons kennt man schon seit den Achtzigerjahren, später ordnete man sie in die Familien IS110 und IS1111 ein, wobei IS für Insertion Sequen- ce steht. DEDD-Transposasen sind bezüglich

ihrer Ziele wählerisch – den genauen Auswahlmechanismus hat bislang aber niemand untersucht. Es ist allerdings schon länger bekannt, dass auf diesen Transposons nicht-codierende Abschnitte (NCR) existieren, die transkribiert werden. Die entsprechenden nicht-codierenden RNAs (ncRNAs) könnten für das Auffinden der Ziel-DNA notwendig sein.

Dass bisher niemand DEDD-Transposasen genau analysierte, sähe man auch daran, dass IS110 und IS1111 in einigen Datenbanken als „IS110-Familie“ zusammengefasst sind, bedauert die australische Gruppe in ihrem Paper. Sie könnte sich sogar vorstellen, dass mehr als nur zwei Familien in dieser Gruppe existieren. Als Unterschiede von IS1111- und IS110-Transposons nennen die Forschenden subterminale Inserted Repeats kurz vor den eigentlichen Enden. Außerdem liegt die nicht-codierende Sequenz meist stromabwärts der Transposase-Sequenz, bei IS110 hingegen stromaufwärts.



... Sandro Ataides (l.) Gruppe an der University of Sydney seek-RNA. Beide meinen damit nicht-codierende RNAs, die man zu guide-RNAs für Transposasen umprogrammieren könnte
Foto: University of Sydney

Die kalifornische Gruppe um Hsu weist darauf hin, dass IS110-Transposons restlos aus ihrer Ursprungssequenz herausgeschnitten und in der Zielsequenz eingesetzt werden. Die Forschenden bezeichnen das Enzym daher nicht als Transposase, sondern als Rekombinase. Nach dem Herauslösen der Transposon-DNA aus dem Spender-Strang bildet die ausgeschnittene DNA zunächst eine zirkuläre Zwischenstufe. Die Rekombinase bringt den DNA-Ring danach zur Zielsequenz und setzt ihn dort ein – vermutlich unterstützt von der ncRNA.

Beide Teams wollten zunächst herausfinden, was es mit der nicht-codierenden Region und der dazugehörigen ncRNA auf sich hat. Team Kalifornien konzentrierte sich auf ein Mitglied der IS110-Familie mit dem Namen IS621; die Australier nahmen sich die IS1111-Vertreter ISEc11, ISKpn4, ISPst6, ISPa11 sowie den IS110-Verwandten ISEc21 vor.

Essenzielles Transkript

Ataides Mannschaft zeigte, dass sich die Enden des ausgeschnittenen DNA-Rings ohne NCR im Transposon nicht zu einem Ring verknüpfen. Ebenso wenig bindet das Transposon an sein Ziel, wenn die NCR fehlt. Es genügt aber, wenn man die nicht-codierende Sequenz auf einem separaten Plasmid bereitstellt, um sowohl die Ringbildung als auch den Einbau ins Zielplasmid wieder zu ermöglichen. Die Forschenden zeigten nicht nur, dass die transkribierte RNA der NCR vorhanden ist, sondern auch, dass diese beim Aufreinen des Transposase-Enzyms mit isoliert wird. RNA und Transposase treten also physisch miteinander in Kontakt.

Das deckt sich mit den Befunden aus Kalifornien. Dort demonstrierten die Forschenden *in vitro*, dass die ncRNA an die Transpo-

sase beziehungsweise Rekombinase bindet. Setzt man jedoch eine ähnliche RNA hinzu, bei der die Basenfolge durcheinandergewürfelt wurde, bindet sie nicht mehr an das Protein. Die Gruppe wies zudem nach, dass tatsächlich nur vier Komponenten für den erfolgreichen Transfer der DNA notwendig sind: *In vitro* transkribierte ncRNA, aufgereinigtes Rekombinase-Protein, Spender-DNA und Ziel-DNA. Vor den Experimenten hatte das Team mit bioinformatischen Analysen wahrscheinliche Sekundärstrukturen der RNA sowie Basenpaarungen sowohl mit der Spender-DNA, die natürlicherweise auf dem Transposon liegt, als auch mit der Zielsequenz berechnet. Die bispezifische RNA bezeichnet das Team als Brücken-RNA (bridge RNA).

Im nächsten Schritt wagte sich Hsus Mannschaft an *E. coli* und schleuste ein Donor-Plasmid in die Bakterien ein, das eine DNA-Sequenz für die Brücken-RNA sowie eine Promotor-freie Sequenz für das grün fluoreszierende Protein (GFP) beherbergte. Das Target-Plasmid codierte für die Rekombinase und trug einen Promotor. Wie erwartet sprang die für GFP codierende Sequenz in den Bakterien auf das Zielplasmid, wodurch die Zellen letztlich leuchteten, wie die Durchflusszytometrie belegte. Auch die Sequenzanalyse bestätigte den erfolgreichen Transfer der Sequenz. Aber lässt sich die Brücken-RNA auch auf ein Ziel einstellen? Die kalifornische Gruppe versuchte, sieben Zielsequenzen zu adressieren und baute die Sequenz der ncRNA entsprechend um. Auch das gelang und führte zu Rekombinationsraten zwischen 13,8 und 59,5 Prozent in den Bakterienzellen.

Während Hsu und Co. den Fokus vor allem auf eine Anwendung als molekularbiologisches Werkzeug legte, ging es Ataides Team auch darum, die IS110/IS1111-Familien besser zu verstehen. Die Forschenden aus Australien

analysierten verschiedene Struktur-Eigenschaften der Transposase-Proteine und untersuchten ihre Faltung mit entsprechenden Vorhersage-Programmen. Darüber hinaus ermittelten sie wahrscheinliche Sekundärstrukturen der NCR-RNA und fanden komplementäre Bindemotive passend zur Ziel-DNA. Die Gruppe nennt die NCR-RNA seekRNA.

Die seek- oder Brücken-RNA tritt mit beiden Strängen auf der Ziel-DNA in Kontakt. Hierfür sind zwei Regionen der RNA relevant, die wegen der Haarnadel-Sekundärstruktur zwar räumlich nah zusammenkommen, in der reinen Basensequenzfolge aber weit auseinander liegen. Das muss man beim Umprogrammieren berücksichtigen.

Auch die Australier programmierten die Sequenz erfolgreich um und zeigten mit einer mCherry-Donor-Sequenz, dass die Transposase diese in die Zielsequenz eines Promotors einsetzte. Außerdem übertrugen sie mithilfe der Transposase ein komplettes Resistenzgen inklusive Promotor. Dazu gaben sie Transposase und RNA in *trans* zu, also unabhängig vom Donor.

Umprogrammierte Brücken-RNA

Zurück zum kalifornischen Team. Dieses wollte wissen, ob man DNA mit den Transposasen nicht nur zwischen Plasmiden zielsicher übertragen kann, sondern auch in das Genom von *E. coli*. Dazu schleusten sie nicht-replikationsfähige Spender-Plasmide in die Bakterien. Die DNA musste also im Genom landen, um erhalten zu bleiben. Die unveränderte Brücken-RNA zielte in *E. coli* auf etwa 170 natürliche Ziele. Die Forschenden stellten die Brücken-RNA auf eindeutige Sequenzen ein und fanden die ausgeschnittene DNA in 50 bis 90 Prozent der Fälle auch tatsächlich in der gewünschten Zielsequenz wieder.

Danach veränderte die Gruppe in der Donor-DNA auch die für die RNA-Bindung relevanten Basen und programmierte die Brücken-RNA entsprechend um. Auch die Spender-Sequenz lässt sich also selektiv ansteuern. Die Forschenden schnitten mit der Technik eine GFP-DNA gezielt aus einer Spender-DNA heraus und setzten sie in der Zielsequenz invertiert wieder ein. Die Brücken-RNA sei nach ihrer Meinung das erste Beispiel für ein bispezifisches Guide-Molekül. Das Team ist zuversichtlich, dass sich das System zu einer dritten Generation RNA-geleiteter Werkzeuge entwickeln lässt – nach RNA-Interferenz und CRISPR/Cas9. Geht der Wunsch der Forschenden in Erfüllung, lassen sich mit den programmierbaren Interaktionen zwischen komplementären Basen gezielt Insertionen, Exzisionen und Inversionen realisieren.

Mario Rembold



Ich kenne da einen Trick...

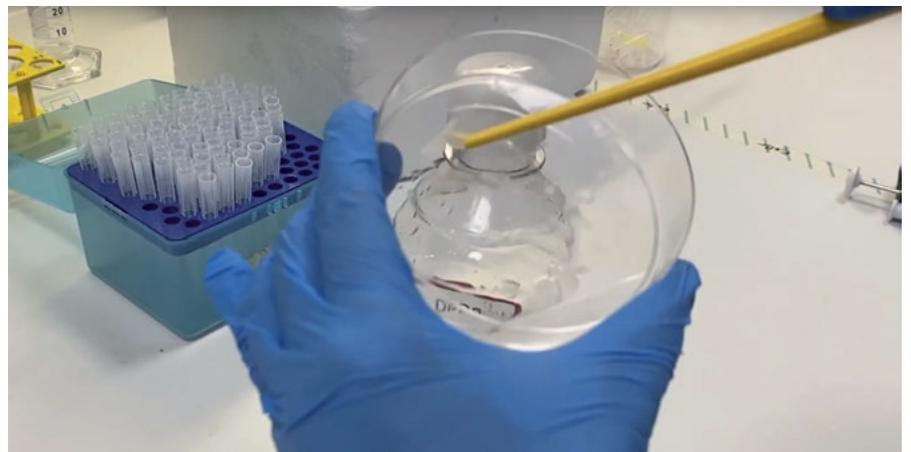
Biochemische Zellfraktionierung in Eigenregie

Wenn Forschende wissen wollen, was ihr Lieblingsprotein in den Kompartimenten einer Zelle treibt, müssen sie die Zellen in subzelluläre Fraktionen aufteilen. Mit guten Protokollen gelingt dies auch ohne Kits oder Ultrazentrifuge.

Viele Proteine halten sich in der Zelle nicht nur in ihrem angestammten Zellkammerchen auf, sondern gehen hin und wieder auf Wanderschaft in andere Kompartimente, um dort ihre jeweiligen Funktionen zu erfüllen. Typische Beispiele sind Transkriptionsfaktoren, die überwiegend im Cytosol zu finden sind, sich jedoch nach entsprechenden Signalen auf den Weg in den Nukleus machen, um dort die Transkription ihrer Zielgene anzukurbeln. Auch das Argonautprotein AGO2 ist eigentlich im Cytosol zu Hause, begibt sich aber unter bestimmten Bedingungen, etwa wenn Zellen entarten, in den Zellkern.

Wer aufklären will, was AGO2 oder andere zwischen Cytosol und Kern hin und her pendelnde Proteine im jeweiligen Kompartiment anstellen, muss die Zellen in die beiden Kompartimente zerlegen. Steht im Instituts Keller eine Ultrazentrifuge (UZ), lässt sich das mit einem UZ-Lauf bewerkstelligen, bei dem sich die einzelnen Kompartimente aufgrund ihrer unterschiedlichen Sedimentations-Eigenschaften in verschiedenen Zonen des Zentrifugenröhrchens wiederfinden. Der Umgang mit den teuren Schnellläufern erfordert aber neben Geduld auch einige Übung. Zudem können empfindliche zelluläre Strukturen unter den extrem hohen Zentrifugalkräften auch schon mal in die Knie gehen.

Viele Forschende dröseln die Zellen daher mit recht einfach durchzuführenden biochemischen Zellfraktionierungs-Methoden in die einzelnen Kompartimente auf. Protokolle zur Fraktionierung der Zellen in Cytosol und Zellkern starten in der Regel mit der schonenden Lyse der Zellen in einem hypotonen Puffer, der die Zellen aufgrund ihrer höheren Osmolarität anschwellen lässt und schließlich zum Platzen bringt, ohne die Zellorganellen zu beschädigen. Anschließend wird das Lysat mit niedrigen Beschleunigungskräften zentrifugiert, um die Zellkerne zu pelletieren und von den cytosolischen Zellbestandteilen im Überstand zu trennen. Eigentlich keine große Sache. Die Un-



Das Abschaben adhärent gewachsener Zellen ist bei der biochemischen Zellfraktionierung meist der erste Schritt. Wie es danach weitergeht, hängt vom jeweiligen Protokoll ab.

Foto: Eroglu Lab

versehrtheit der Zellorganellen während der Lyse hängt jedoch von einem sehr fein austarierten Gleichgewicht der Puffer-Osmolarität sowie zellstabilisierenden Pufferzusätzen ab.

Alles im Griff ohne Kit

Mit kommerziellen Zellfraktionierungs-Kits kann man sich die Sache einfach machen, zahlt dafür aber einen recht hohen Preis und kann bestenfalls raten, welche Substanzen der teuer eingekaufte Lysepuffer enthält. Wer die Kontrolle über die verwendeten Komponenten behalten und die Zellfraktionierung selbst in die Hand nehmen will, kann sich an einem Protokoll von Aishe Sarshads Gruppe orientieren (*Curr. Protoc.* 4, e1042). Das Team erforscht an der Universität Göteborg die Funktionsweise von Argonautproteinen bei der RNA-Interferenz. Die Trennung des Cytoplasmas vom Nukleus mit einer Zellfraktionierung zählt daher zur täglichen Laborroutine.

Nach den Angaben der Forschenden funktioniert das Verfahren mit allen gängigen Krebszelllinien, etwa HEH 293, HeLa oder HEPG2. Startmaterial sind auf einer Zehn-Zentimeter-Schale adhärent gewachsene Zellen. Die

Zellen löst man mit Trypsin von der Schalenoberfläche oder schabt sie ab, transfert sie in ein 1,5-ml-Reaktionsgefäß und zentrifugiert die Suspension anschließend bei 300 x g. Nach einem kurzen Waschschriff mit PBS, bei dem man penibel darauf achten sollte, den Überstand vollständig vom Zellpellet abzuheben, resuspendiert man das Zellpellet in einem hypotonen Lysepuffer (HLB) aus Tris-Cl (pH 7,5), NaCl, MgCl₂, NP-40, Glycerin sowie Protease- und Phosphatase-Inhibitoren: Tris hält den pH-Wert konstant, niedrig konzentriertes NaCl und MgCl₂ sorgen für hypotone Verhältnisse, das Detergens NP-40 unterstützt die Zellyse und stabilisiert Membranfraktionen sowie Lipide, Glycerin schützt zu guter Letzt empfindliche Zellstrukturen, falls man die Proben einfriert. Die Zellsuspension inkubiert man zehn Minuten auf Eis und zentrifugiert sie danach zwei Minuten bei 200 x g. Die intakten Zellkerne sammeln sich als Pellet am Boden des Reaktionsgefäßes, während die Cytoplasma-Fraktion im Überstand verbleibt und in ein separates Gefäß überführt wird. Das Pellet mit den Zellkernen wäscht man zweimal mit HLB und resuspendiert es schließlich in einem hypertonen Zellkernpuf-

fer (NLB), der statt zehn millimolarem NaCl 150 millimolares KCl enthält. Um die Zellkerne vollends auseinanderzunehmen, behandelt man die Suspension anschließend 15 Sekunden lang mit Ultraschall.

Sarshads Team listet sämtliche Details des Protokolls akribisch auf – inklusive Bradford-Assay und Western-Blot, mit denen man die Proteinkonzentrationen in den Fraktionen misst beziehungsweise Markerproteine nachweist. Es müsste daher auch von Studenten zu meistens sein, die in Praktikumskursen die Zellfraktionierung erlernen.

Eher an der klassischen Vorgehensweise orientiert sich ein Zellfraktionierungs-Protokoll, das Lisa Müller während ihrer Doktorarbeit an der Martin-Luther-Universität in Halle einsetzte, um Keratinozyten der Maus in Cytoplasma- und Kernfraktion zu zerlegen (*STAR Protocols* 4: 102309). Die Biochemikerin untersuchte in den fraktionierten Keratinozyten die Interaktion des Desmosomen-Proteins Plakophilin 3 (PKP3) mit dem Tumorsuppressor Retinablastom-Protein (RB). Letzteres wandert nach seiner Hyperphosphorylierung vom Kern in das Cytosol und gibt so die Transkription des Zellzyklus-Regulators E2F1 frei. Offensichtlich bindet PKP3 im Cytosol an RB und verstärkt hierdurch die Transkription von E2F1 (*Cell Rep.* 42: 112031).

Müllers Protokoll startet ebenfalls mit der Lyse der Zellen in einem hypotonen Puffer. Den Puffer pipettiert man aber direkt auf die

adhärent in der Kulturschale gewachsenen Zellen. Anschließend schabt man die Zellen ab, überführt sie zusammen mit dem Lysat in ein Reaktionsgefäß und inkubiert die Mischung zehn Minuten mithilfe eines Überkopf-Schüttlers. Erst danach setzt man das milde Detergenz IGEPAAL CA-630 zu, vortext den Ansatz gründlich und kühlt ihn zehn Minuten auf Eis. Anschließend zieht man die Suspension einige Male mit einer Spritze auf, um die Zellen zu homogenisieren, trennt Cytoplasma und Zellkerne durch eine kurze Zentrifugation bei 14.000 x g und lysiert die Zellkerne im Pellet schließlich in einem hypertonen Puffer.

Universelles Protokoll

Ein Fraktionierungs-Protokoll, mit dem Forschende Säugerzellen schnell und zuverlässig in Cytoplasma, cytoplasmatische Membranen sowie Nukleus zerlegen können, etablierte Michael Routs Mannschaft an der Rockefeller University in New York. Das Team verwendet es insbesondere für die massenspektrometrische Analyse des Im- und Exports von Proteinen durch Kernporenkomplexe (*J. Cell Biol.* 222 (6): e202209062).

Los geht es auch hier mit der Spritzen-assistierten Lyse der Zellen in einem hypotonen Puffer, der je nach verwendeter Zelllinie zwischen 0,015 und 0,045 Prozent der nicht-ionischen Detergenzien Digitonin sowie Triton X-100 enthält. Das Lysat unterschichtet

man danach mit einem Puffer, dem zwanzig Prozent Sucrose und acht Prozent des Zellkern-stabilisierenden Polymers Polyvinylpyrrolidon (PVP) beigemischt wurden, und zentrifugiert anschließend. Die Cytosol-Fraktion landet wie üblich im Überstand, Membranen und Zellkern verbleiben im Pellet. Um auch die beiden Letzteren voneinander zu trennen, resuspendiert man das Pellet in einem PVP-Puffer ohne Sucrose, homogenisiert die Lösung vorsichtig mit einem Hand-Dispergiergerät (Polytron) und gibt sie auf eine zweimolare Sucrose-Lösung in einem Zentrifugenröhrchen. Zentrifugiert man das Ganze bei 50.000 x g wandert die Membranfraktion in die Sucrose-Schicht, während sich die Kernfraktion im Pellet niederschlägt. Will man die Kernfraktion zusätzlich in Nukleoplasma und Kernhülle auftrennen, resuspendiert man das Pellet in einem DNase-Puffer und zentrifugiert die Mischung einige Minuten bei 18.000 x g. Die Nukleoplasma-Fraktion findet sich danach im Überstand, die Kernhülle im Pellet.

Harald Zähringer

Sie kennen auch einen guten Labortrick?

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

Bitte mailen Sie an: hz@laborjournal.de

(Fotos von Trick & Tricklieferant erwünscht!)



Kongresse, Tagungen, Symposia

2024

18.9.–19.9. Lausanne (CH)
Ilmac 2024. Inspiring the Future of Chemistry and Life Sciences |
Info: ilmac.ch

18.9.–20.9. Hamburg
Opening Symposium of the Hamburg Center for Translational Immunology (HCTI) | Info: uke.de/hcti

18.9.–20.9. Regensburg
German Conference on Synthetic Biology 2024 (GCSB24) | Info: gcsb2024.de

18.9.–20.9. Wien (AT)
17th Avian Immunology Research Group Meeting | Info: airg2024.at

18.9.–21.9. Frankfurt/M.
26th Annual Conference of the European Society for Clinical Virology (ESCV 2024) | Info: escv2024.org

18.9.–22.9. Wien (AT)
157. Jahresversammlung der Deutschen Ornithologen-Gesellschaft |
Info: do-g.de

18.9.–21.9. Wien (AT)
103rd Annual Meeting of the German Physiological Society, Annual Meeting of the Austrian Physiological Society and Life Sciences Switzerland (LS2) Physiology / Pre-Congress Program | Info: dpg-congress.de



Die nächsten Termine

18.9.2024, 18:30 Uhr: Bremen
(Universum Bremen)

18.9.2024, 20:00 Uhr: Jena
(Volksbad)

1.10.2024, 20:00 Uhr: Berlin
(Festsaal Kreuzberg)

10.10.2024, 20:00 Uhr: Stuttgart
(Theaterhaus Stuttgart)

16.10.2024, 20:00 Uhr: Osnabrück
(Lagerhalle e.V.)

Mehr Infos: www.scienceslam.de

19.9. Bonn
Meet the "Giants" in Periodontology: Looking Back into the Future – Leopoldina-Symposium |
Info: leopoldina.org/veranstaltungen

19.9.–20.9. Essen
2nd Symposium on HIV Immunology, Vaccine and Cure Research |
Info: g-f-v.org/meetings

19.9.–20.9. Stuttgart
Hormonelle Steuerung in der Zierpflanze, wichtige Entwicklungsprozesse und deren Bedeutung in der Züchtung | Info:
gpz-online.de/terminkalender-2

20.9.–24.9. Seeon
Seeon Angioscience Conference and Young Investigator Meeting |
Info: vwfb.de

22.9.–25.9. Leipzig
German Biophysical Society Meeting |
Info: dgfb2024.de

22.9.–27.9. Ascona (CH)
Gatsby Conference Series: The Assembly and Function of Neuronal Circuits | Info: asconacircuits.org

22.9.–27.9. Burghausen
ImmunOctoberfest 2024: Bridging Innovation and Translation in T cell Immunotherapy |
Info: physio.wzw.tum.de/en/symposia/symposium-2024

24.9.–27.9. Online
EU-Japan Biotech & Pharma Partnering Conference |
Info: een-bb.de/termine

25.9.–26.9. Basel (CH)
24th Annual Biotech in Europe Forum (BEF) – Sachs Autumn Life Sciences Week | Info: sachsforum.com

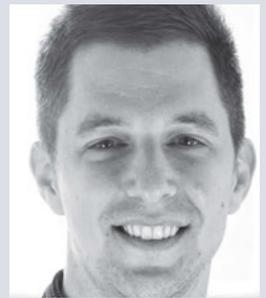
25.9.–27.9. Heidelberg
Wnt Meeting 2024 (CRC 1324: Wnt Signaling Pathways – Key for Cellular Communication in Animals and Humans) | Info: sfb1324.de/wnt2024

25.9.–27.9. Köln
DNA Repair Meeting 2024 der Deutschen Gesellschaft für DNA-Reparaturforschung (DGDR) |
Info: cms2.vcongress.de/dgdr-2024

ONLINE

Mittwoch, 18. September 2024, 12:30 Uhr
Seminar (GBM Lunch), Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e.V. (GBM), Raum L.EG.200

Mathias Munschauer (Frankfurt/M.): RNA interactomics: a new perspective on RNA viruses and beyond



Forschende debattieren zwar noch darüber, ob man Viren als lebende Organismen betrachten sollte oder nicht. Fest steht, dass sie als äußerst clevere intrazelluläre Parasiten unterwegs sind, die die zelluläre Maschinerie des Wirtes kapern, um sich selbst zu replizieren. Viele humanpathogene Viren nutzen RNA nicht nur als Vorlage für die Translation viraler Proteine, sondern auch als Material für das Erbgut. Forschende interessieren sich insbesondere für die Wechselwirkungen zwischen der Virus-RNA und dem Proteom der Wirtszelle. Was sie dazu bisher herausgefunden haben und welche Rolle lange nicht-codierende RNAs bei den Interaktionen spielen, erläutert Mathias Munschauer am 18. September via Zoom.

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

25.9.–27.9. Rostock-Warnemünde
Proteases in Inflammation and Infection – International Symposium of the DFG Research Training Group 2719 (RTG-PRO) |
Info: conference.rtg2719-pro.de

26.9. Mainz
6th Mini-Symposium in Translational Oncology (MiTraC 2024) |
Info: unimedizin-mainz.de/veranstaltungen-fortbildungen.html

26.9.–27.9. Bremen
Deutscher Kongress für Laboratoriumsmedizin 2024 |
Info:
laboratoriumsmedizin-kongress.de

26.9.–27.9. Frankfurt/M.
GBM Compact: Focus on Imaging |
Info: gbm-online.de/de/tagungskalender.html

26.9.–27.9. Lübeck
5th International Symposium on Regulatory Autoantibodies |
Info: rabsymposium.de

26.9.–27.9. Tübingen
Tübingen Systems Neuroscience Symposium 2024 | Info:
medizin.uni-tuebingen.de/2024

27.9.–29.9. Dresden
10th Dresden Meeting on Insect Phylogeny | Info: dgaae.de/de/entomologie-termine.html

29.9.–2.10. Frankfurt/M.
Conference 2024 of the Bernstein Network Computational Neuroscience | Info: bernstein-network.de

29.9.–4.10. Ascona (CH)
Conference on Molecular Nanoscience 2024 | Info: mpg-epfl.mpg.de/molecularnanostructuresascona2024

30.9. Hannover
Fraunhofer CIMD Symposium on RNA-Based Therapeutics |
Info: item.fraunhofer.de/en/events

30.9.–2.10. Bielefeld
German Conference on Bioinformatics (GCB 2024) | Info: gcb2024.de

30.9.–2.10. Dortmund
Biochemistry 2024 – New Frontiers in Chemical Biology and Biochemistry | Info: gdch.de/veranstaltungen

30.9.–2.10. Leipzig
15th Symposium „Physics of Cancer“ (PoC) | Info: conference.uni-leipzig.de/poc/2024

30.9.–3.10. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: Defining and Defeating Metastasis |
Info: embl.org/events

1.10. Basel (CH)
Symposium: 40 Years of the Homeobox@Biozentrum | Info:
biozentrum.unibas.ch/homeobox40

1.10.–2.10. Hamburg
Autumn Meeting 2024 of the German Society for Extracellular Vesicles (GSEV) |
 Info: gsev.org/gsev-2024-hamburg

1.10.–4.10. München
Kick-Off-Event of the CAS Research Group "Tools for Transnational Neuropsychiatric Research" |
 Info: bio-m.org/veranstaltungen/externe-termine/nc

7.10. Berlin
Immunology and Inflammation – Berlin-wide Symposium (MDC) |
 Info: mdc-berlin.de/news/events

6.10.–8.10. Marburg
5th VAAM Discussion Meeting Microbial Cell Biology |
 Info: MCB2024.eventbrite.com

8.10. Berlin
1st Helmholtz Health Summit |
 Info: helmholtz.de/forschung/forschungsbereiche/gesundheit

8.10.–9.10. Darmstadt
CfA: Reputation ohne Paywall? Wissenschaftliches Publizieren im digitalen Wandel | Info: dig-hum.de/newskategorien/call-for-papers

9.10.–11.10. Frankfurt/M.
New Horizons in Membrane Biology – International CRC 1507 Symposium |
 Info: sfb1507.de/symposium-2024

Workshops

24.9. Online
DGZ Focus Workshop: Workgroup Cilia and Centrosomes |
 Info: zellbiologie.de/workgroups

24.9.–27.9. Planegg-Martinsried
EMBO Workshop: The Inflammation – 2024 | Info: embo.org/events

1.10.–2.10. Hannover
Fraunhofer Workshop: Advanced RNA Methods & Applications |
 Info: item.fraunhofer.de/en/events

7.10.–12.10. Merseburg
DGfI Autumn School | Info: dgfi.org/akademie-fuer-immunologie

9.10.–11.10. München
Chromatin Dynamics 2024 – 6th International Munich Symposium | Info: sfb1064.med.uni-muenchen.de/symposium2024

10.10.–12.10. Wien (AT)
Gemeinsame Jahrestagung der Österreich. Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie (ÖGRM) und der ÖIVFG | Info: oegrn.at

11.10.–13.10. Dresden
25th Annual Meeting: Young Active Research in Endocrinology (YARE24) |
 Info: yare-endo.de/jahrestagung.html

13.10.–14.10. Dresden
1st Conference on Experimental Endocrinology | Info: endokrinologie.net/veranstaltungen.php

15.10.–17.10. Basel (CH)
Festival of Biologics – Discovery, Development, Clinical Trials, Manufacturing, Market Access, Fill & Finish |
 Info: terrapinn.com/events/europe

15.10.–18.10. Heidelberg/Online
EMBO | EMBL Symposium: The Complex Life of RNA |
 Info: embl.org/ees24-11

16.10.–18.10. Rostock
Gemeinsames Graduiertentreffen der Verhaltensbiologie der Ethologischen Gesellschaft und der Fachgruppe Verhaltensbiologie der Deutschen Zoologischen Gesellschaft | Info: dzt-ev.de/veranstaltungen/veranstaltungskalender

8.10.–11.10. Bad Nauheim
Fraunhofer CIMD Winter School 2024: Drugs, Diagnostics, Data and Devices – A 4 Day School All About the 4 Ds | Info: item.fraunhofer.de/en/events

8.10.–11.10. Heidelberg/Online
EMBO Workshop: Molecular Mechanisms in Evolution and Ecology |
 Info: embl.org/events

9.10.–10.10. Frankfurt/M.
Young Scientist Workshop "Technologies for Cell and Gene Therapies – from Research to Industry" |
 Info: dechema.de/WS_PhaBio24.html

Fortbildungen, Kurse

BIOCHEMIE

8.10.–9.10. Altomünster
Lab-Academy-Basiskurs ELISA – Präsenzkurs mit Laborpraxis |
 Info: lab-academy.de

BIOTECHNOLOGIE

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

8.10.–17.10. Berlin
Gläsernes Labor Akademie (GLA): GMP Biotech Summer School | Info: www.glaesernes-labor-akademie.de

CHROMATOGRAPHIE UND SPEKTROMETRIE

23.9. Online
Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – Basiswissen IC | Info: klinkner.de

24.9. Online
Klinkner-Seminar: Methodenschule Ionenchromatographie – Aufbauwissen IC | Info: klinkner.de

8.10. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Gaschromatographie – Aufbauwissen GC | Info: klinkner.de

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

15.10. Online
Klinkner-Fortbildung: Methodenschule Gaschromatographie – Aufbauwissen GC | Info: klinkner.de

IMMUNOLOGIE

18.9. Online
DGfI Bilateral Immunology Seminar: The Immune Alliance – A German-Japanese Cooperation in Immunology |
 Info: dgfi.org/immune-alliance

23.9.–24.9. Online
Lab-Academy-Kurs: Allgemeine Immunologie | Info: lab-academy.de

IMMUNOLOGIE

25.9.–26.9. Online
Lab-Academy-Kurs: Spezielle und angewandte Immunologie |
 Info: lab-academy.de

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

16.10. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie I: Grundlagen |
 Info: lab-academy.de

17.10. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie II: Vertiefung |
 Info: lab-academy.de

18.10. Online
Lab-Academy-Crashkurs Immunologie III: Mechanismen |
 Info: lab-academy.de

IN SILICO

23.9.–27.9. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Single-cell RNA-seq Analysis Using Python |
 Info: embl.org/events

25.9.–27.9. Leipzig
EcSeq-Kurs: Single-Cell RNA-Seq Data Analysis – A Practical Introduction | Info: ecseq.com

KARRIERE

17.9. Online
HOX-Akademie: BWL für den Einstieg in die Pharma- und Biotechindustrie (13 Wochen, je 2 h) |
 Info: hox.de/akademie

17.9. Online
DHV-Online-Seminar: Karrierenetze in Wissenschaft und Forschung | Info: dhvseminare.de

18.9. Online
DHV-Online-Seminar: Die Professur – Rechte und Pflichten |
 Info: dhvseminare.de

TÜBINGEN

Montag, 7. Oktober 2024, 15:00 Uhr
DSSS-Seminar, MPI für Biologie,
Max-Planck-Ring 5, Raum OA01

Rike Stelkens (Stockholm):
Dynamics of adaptation and trade-off
evolution in complex environments



Die Evolution von Organismen vorherzusagen zu können, ist ein langgehegtes Ziel der Evolutionsbiologie. Die von den Forschenden hierzu durchgeführten Experimente bilden die Natur aber zu vereinfacht ab und vernachlässigen einen entscheidenden Punkt natürlicher Systeme: Die Organismen müssen sich in den seltensten Fällen nur an eine einzige Veränderung anpassen, sondern sind komplexen Änderungen vieler biotischer oder abiotischer Umweltfaktoren ausgesetzt. Ob diese die Evolution eines Organismus additiv, antagonistisch oder synergetisch beeinflussen, bleibt zunächst offen. Forschende haben deshalb die Anpassung der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* an vier parallel wirkenden Stressfaktoren untersucht. Zu welchen Ergebnissen sie gekommen sind, erzählt Rike Stelkens am 7. Oktober in Tübingen.

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

KARRIERE

19.9. Online
HOX-Akademie: Projektmanagement
für Naturwissenschaftler*innen
(10 Wochen, je 2 h) |
Info:hox.de/akademie

20.9. Online
DHV-Online-Seminar:
Berufungsverhandlungen an
Medizinischen Fakultäten |
Info:dhvseminare.de

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

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

LABOR-MANAGEMENT

18.9.–20.9. Online
EMBO Laboratory Management
Course: Laboratory Leadership
for Postdocs |
Info:lab-management.embo.org

24.9. Online
Klinkner-Seminar:
Führung und Teamleitung |
Info:klinkner.de

LABOR-MANAGEMENT

24.9.–26.9. Heidelberg
EMBO Laboratory Management
Course: Laboratory Leadership
for Postdocs |
Info:lab-management.embo.org

25.9.–27.9. Online
EMBO Labor. Management Course:
Project Management for Scientists |
Info:lab-management.embo.org

26.9.–27.9. Online
DHV-Online-Seminar: Projekt-
management an der Hochschule |
Info:dhvseminare.de

8.10.–10.10. Online
EMBO Labor. Management Course:
Laboratory Leadership for Postdocs |
Info:lab-management.embo.org

9.10.–10.10. Online
EMBO Laboratory Management
Course: Scientific Integrity – How
to Publish Reproducible Results |
Info:lab-management.embo.org

10.10. Online
Geniu Live-Webinar: Laborplanung
mit Lean Lab Design | Info:geniu.com/de/veranstaltungen

15.10.–18.10. Heidelberg
EMBO Labor. Management Course:
Laboratory Leadership for Group Leaders |
Info:lab-management.embo.org

MIKROBIOLOGIE

17.9.–8.10. Online
Lab-Academy-Kurs: Fachkompetenz
Mikrobiologie (4 Tage, immer diens-
tags) | Info:lab-academy.de

23.9.–27.9. Online
EMBL-EBI Virtual Course: Metageno-
mics Bioinformatics at MGnify |
Info:embl.org/events

14.10.–18.10. Altomünster
Lab-Academy-Kompaktfortbildung:
Mikrobiologie – Präsenzkurs mit
Laborpraxis | Info:lab-academy.de

MOLEKULARBIOLOGIE

13.10.–18.10. Heidelberg
EMBO Practical Course: Metabolite
and Species Dynamics in Microbial
Communities | Info:embl.org/events

PCR

25.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs
Real-time (q)PCR I: Grundlagen |
Info:lab-academy.de

26.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs Real-time
(q)PCR II: Optimierung und
Qualitätssicherung online |
Info:lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

1.10. Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der
Zellkultur I (Grundlagen) |
Info:lab-academy.de

2.10. Online
Lab-Academy-Kurs: Assays in der
Zellkultur II (Optimierung und Vali-
dierung) | Info:lab-academy.de

ZELLEN UND GEWEBE

14.10.–15.10. Online
Lab-Academy-Kurs Zellkultur: Quali-
tätssicherung und Troubleshooting |
Info:lab-academy.de

SONSTIGES

18.9. Online
Coffee Break Life Sciences Start-ups
#9: Data Protection for Life Sciences
Start-ups, Particularly in Connection
with Clinical Trials | Info:taylorwessing.com/en/insights-and-events/events

19.9. Berlin
Gläsernes Labor Akademie (GLA) /
Panel Discussion: "Should I Stay or
Should I Go?" – Talk in the Cube:
Development Strategies for Life
Science Start-Ups – Insights from
ThermoFisherScientific (TFS) Experts
and Partners with acquisition |
Info:glaesernes-labor-akademie.de

20.9. Online
Lab-Academy-Crashkurs: Statistik für
die Methodvalidierung |
Info:lab-academy.de

9.10. Online
Lab-Academy-Crashkurs:
Statistik für Einsteiger |
Info:lab-academy.de

16.10. Online
Coffee Break Life Sciences
Start-ups #10: Website, Social
Media, Advertising & Co. |
Info:taylorwessing.com/en/insights-and-events/events

21.10. Online
Bayer's Expert Mondays 2024:
Partnering with Academia from the
Pharma Perspective | Info:go.inpart.io/bayers-expert-mondays-2024

Weitere Kongresse, Tagungen, Fortbildungen etc. finden Sie auf unserer Homepage im Verzeichnis „Termine“. Kurze Veranstaltungshinweise in unserem Serviceteil sind kostenlos. Schicken Sie uns Ihre Ankündigungen oder einen Link zu Ihrer Website. Aus Platzgründen können wir allerdings nur Veranstaltungen veröffentlichen, die für einen Großteil unserer Leser von Interesse sind. So erreichen Sie uns:

LABORJOURNAL

LJ-Verlag, Seitzstraße 8, 79115 Freiburg
E-Mail: verlag@laborjournal.de

Stellenanzeigen



University of
Zurich ^{UZH}

ETH zürich

More than 100 PhD Positions in the Life Sciences in Switzerland

With around 500 research groups and more than 1600 Ph.D. students, the **Life Science Zurich Graduate School** is one of the largest graduate schools in Europe. It has 17 highly competitive PhD programs and is jointly run by the ETH Zurich and the University of Zurich.

Our PhD positions are generously funded (between CHF 48'686 to 51'791) and we provide all students with a challenging training environment, a clear mentoring system and the opportunity to perform leading-edge research.

We invite the most promising young scientists from across the world with a MSc Degree in the Life Sciences, an excellent track record and good English skills to apply to one of our PhD programs! Find out more about our programs and complete your application online by **1 November 2024!**

Application:

www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en/application.html



Contacts:

Email: [gradschool\(at\)lifescience.uzh.ch](mailto:gradschool(at)lifescience.uzh.ch)

<http://www.lifescience-graduateschool.uzh.ch/en.html>



We offer training in:

- Neurobiology
- Genome Regulation
- Multicellular Systems

At the Friedrich Miescher Institute for Biomedical Research (FMI) in Basel, Switzerland, we explore the fundamental mechanisms of health and disease.

Our **International PhD & MD-PhD programs** provide students with fully funded fellowships and a solid training for a successful career in science.

We are now accepting applications from highly qualified candidates of all nationalities.

To apply, scan the QR code or visit:

www.fmi.ch/phd



Apply by:

November 15, 2024

Next call opens:

February 2025



Affiliated Institute of the University of Basel
Affiliated with Novartis Biomedical Research



Wissenschaftliche Mitarbeiterin / Wissenschaftlicher Mitarbeiter (m/w/d)

Homburg/Saar. Doktorand*in im Bereich Naturwissenschaften mit Schwerpunkt Massenspektrometrie und Datenanalyse im neurologischen und Lipidforschungsumfeld mit dem Thema Demenzprävention.

Die experimentelle Neurologie an der Universität des Saarlandes sucht ab sofort eine*n engagierte*n und motivierte*n Doktorand*in zur Verstärkung unseres Teams. Sie haben eine ausgeprägte Begeisterung für Biochemie und ein großes Interesse an der Massenspektrometrie. Sie arbeiten an der Spitze der naturwissenschaftlichen Forschung und nutzen physikalische und biochemische Techniken, um komplexe biologische Prozesse zu verstehen. Sie sind maßgeblich an der Etablierung und Optimierung neuer Methoden im Rahmen der Massenspektrometrie beteiligt.

<https://www.uni-saarland.de/verwaltung/stellen.html> Kennziffer W2526

ANZEIGEN IM SERVICETEIL: FORMATE UND PREISE (Stellenanzeigen, Kongresse, Kurse)

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

Weitere Stellenangebote finden Sie auf unserem

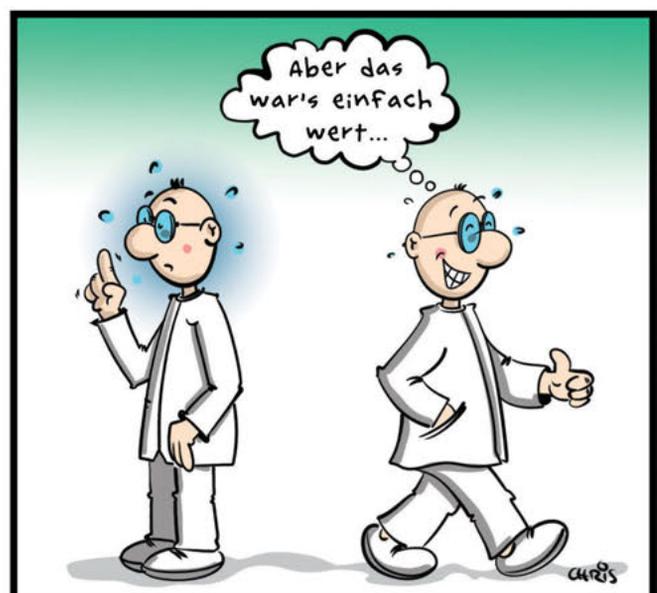
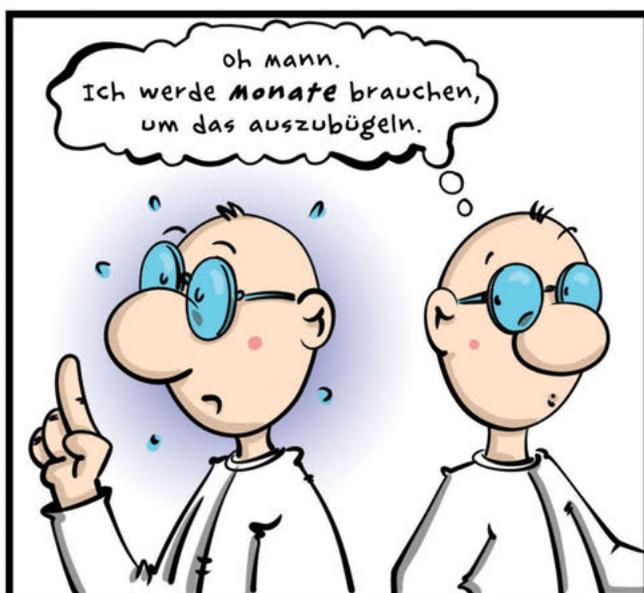
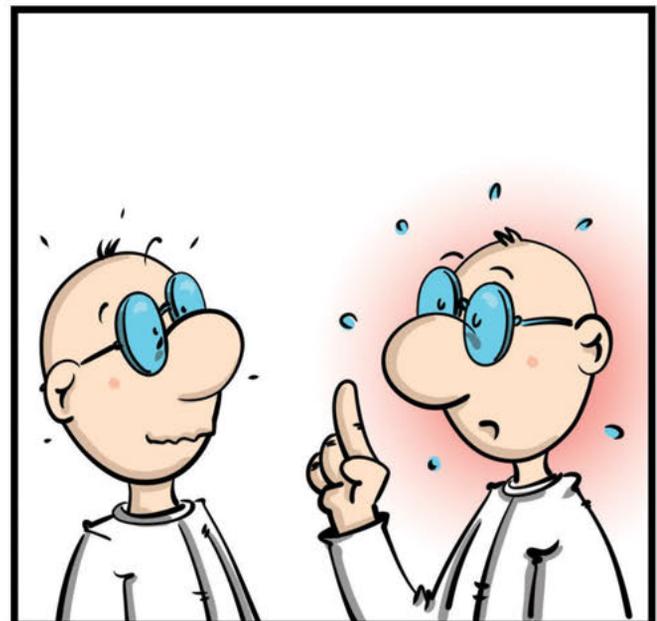
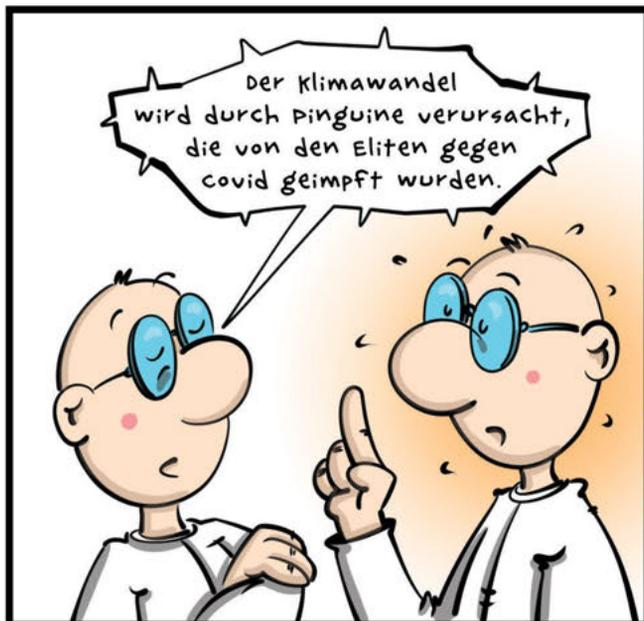
Online-Stellenmarkt

Online Premium (PDF-, HTML-Format): € 799,-

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



(Platzierung und Rotation auf den ersten sechs Positionen während der gesamten Laufzeit; maximal 6 Premium-Anzeigen gleichzeitig)
Die Dateien im PDF-Format sollten nicht größer als 400 kB sein. Senden Sie die Dateien bitte per E-Mail an stellen@laborjournal.de. Geben Sie bitte die Laufzeit (Mindestlaufzeit 1 Monat) an und Ihre Rechnungsadresse. Die Gestaltung ist im Preis inbegriffen, d.h. es genügt, wenn Sie uns eine Textdatei zusenden. Alle Preise verstehen sich zuzüglich der gesetzlichen Mehrwertsteuer. **Noch Fragen?** Tel. +49 761 2925885, E-Mail: stellen@laborjournal.de



Haben Sie schon gesehen? Wir haben neue **Dossiers**

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

The screenshot shows the LABORJOURNAL website interface. At the top, there is a search bar and the site name. Below it is a navigation menu with categories like 'Start', 'Wissen', 'Methoden & mehr', 'Stellen', 'Meinung', 'Termine', 'Spaß', 'Archiv', 'Service', and 'Mediadaten'. A sidebar on the left contains a list of menu items: 'Specials', 'Hintergrund', 'Dossiers', 'Rankings', 'Stichwort des Monats', 'Wirkstoff des Monats', 'Journalclub', 'Karriere', 'Biobiz', and 'Online Artikel'. The main content area is titled 'Dossiers' and features a large introductory text: 'Tierversuche, Grüne Gentechnik, natürlich Corona... Diese und andere Themen brennen schon länger – und werden auch'. Below this, a specific dossier titled 'Dossier - Next Generation Sequencing' is highlighted, featuring an image of a laboratory with sequencing machines and a text snippet: 'Schlappe 100 US-Dollar soll die Sequenzierung des menschlichen Genoms mit der neuesten Geräte-Generation des US-Start-ups Ultimate Genomics kosten, das wie der Platzhirsch Illumina auf die Short-Read-Sequenzierung setzt. Mit Long-Read-Sequenzier-Techniken kann man sich das mühsame Zusammenklammern der Sequenzschnipsel sparen. Die langen Reads der Nanoporen-Sequenzierung erkaufte man sich jedoch mit einer höheren Fehlerrate – auf die perfekte Next-Generation-Sequencing-Technik müssen die Anwenderinnen und Anwender also noch ein wenig warten.'

Dossier - Strukturaufklärung in den Biowissenschaften

Röntgenkristallographie, Elektronenmikroskopie (EM) und Nukleare Magnetische Resonanz (NMR) sind die Arbeitsfelder der Strukturbologen und -biologinnen. Mit den ersten beiden lösen sie atomare Details starrer Proteinstrukturen auf. Die NMR kommt ihnen zuhelfe, wenn sie dynamische Veränderungen von Proteinstrukturen beobachten wollen. Maschinelle Lernprogramme sagen Proteinstrukturen voraus und unterstützen die Forschenden bei der Analyse der Strukturdaten

Vielversprechende Allianz

Der Wirbel um maschinelle Lernalgorithmen, respektive künstliche Intelligenz (KI), hat längst auch die Strukturblogie erreicht. Nicht

Die Ninjas des progra Zelltds

BASEL/LAUSANNE/STUTTG Organismus zu schützen, gre ter zu einer drastischen Maß

Fragmentierungs-Kits

RNA-seq-Kits

...stellung von DNA-Bibliotheken wird imr zur Flaschenhals bei der Short-Sequenzierung. Die meiste Zeit lässt

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

Transkriptom-Analyse

Genom- und RNA-Editing

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

Tierversuche

Dossier - KI in den Biowissenschaften

„Intelligente“ Softwareprogramme und Algorithmen verwenden Forschende schon seit Jahrzehnten, um der überbordenden Datenflut in den Biowissenschaften Herr zu werden. Aber erst mit dem Aufkommen generativer künstlicher Intelligenz, die nicht nur Chatbots den Anschein von Intelligenz verleiht, sondern auch Programmen zur Vorhersage von Proteinstrukturen wie AlphaFold, öffnen sich für die Biowissenschaften neue Perspektiven, die noch vor wenigen Jahren unmöglich erschienen.

Vielversprechende Allianz

Der Wirbel um maschinelle Lernalgorithmen, respektive künstliche Intelligenz (KI), hat längst auch die Strukturblogie erreicht. Nicht

Zelle aus Nullen und Einsen

Der Begriff „digitaler Zwilling“ stammt aus der Industrie, die NASA verwendete ihn erstmals 2010 in einer Roadmap. Inzwischen konstruier

Grüne Gentechnik

Replikationskrise

Covering your NGS library prep needs for MGI sequencing



NEBNext Library Prep Jetzt auch für MGI Sequenzierungen

Seit Beginn des NGS-Zeitalters steht NEBNext für Innovation und Fortschritt bei der Probenaufbereitung für Next Generation Sequencing (NGS) -Anwendungen. Mit den NEBNext Library Prep Kits für MGI können Sie jetzt qualitativ hochwertige Libraries aus DNA oder RNA für die anschließende Sequenzierung mittels MGI DNA Nanoball Technologie herstellen.

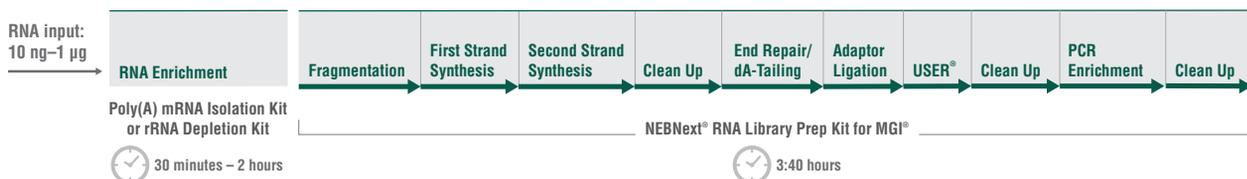
NEBNext FS DNA Library Prep Kit für MGI

- Schneller Workflow inklusive enzymatischer DNA-Fragmentierung
- Qualitativ hochwertige Bibliotheken aus 0,1-500 ng Input-DNA
- Exzellente Ergebnisse über den gesamten Inputbereich



NEBNext RNA Library Prep Kit für MGI

- Kompatibel mit rRNA-Abreicherung oder Poly(A)-Anreicherung
- Qualitativ hochwertige Bibliotheken aus 10 ng-1 µg Gesamt-RNA
- Hervorragende Korrelation zwischen Input und Transkript



**Schnelle
Workflows**



Hohe Ausbeuten



Breite Inputmengen



**Gleichmäßige
GC-Abdeckung**



**Reduzierte
Adaptor-Dimere**

“ We have been using MGI sequencing systems since 2020 and we observed a significant improvement with NEB’s NEBNext solutions for MGI in both library prep performances and sequencing quality metrics reaching impressive Q40 results. ”

– Davide Cacchiarelli, PhD
University of Naples, Italy



Weitere Informationen unter
www.neb.com/NEBNextMGI

One or more of these products are covered by patents, trademarks and/or copyrights owned or controlled by New England Biolabs, Inc. For more information, please email us at busdev@neb.com. The use of these products may require you to obtain additional third party intellectual property rights for certain applications. Your purchase, acceptance, and/or payment of and for NEB’s products is pursuant to NEB’s Terms of Sale at www.neb.com/support/terms-of-sale. NEB does not agree to and is not bound by any other terms, or conditions, unless those terms and conditions have been expressly agreed to in writing by a duly authorized officer of NEB. © Copyright 2024, New England Biolabs, Inc.; all rights reserved