

Hochdurchsatz in Warnemünde



„Nicht viel los heut im Hotel“, meint Üner Kolukisaoglu grinsend, als sich der Roboterarm eine der wenigen Probenplatten greift und blitzschnell weitertransportiert. Das „Hotel“ steht allerdings nicht am schönen Ostseestrand von Warnemünde; es besteht vielmehr aus fünf kleinen Regalen, in denen sogenannte Mikrotiter-Platten untergebracht sind. Diese Regale nennen Biowissenschaftler gern „Hotel“, erklärt Üner Kolukisaoglu,

Das Zentrum für Innovationskompetenz „Celisca“ in Rostock-Warnemünde will die gesammelten Erkenntnisse seiner beiden „Life Science“-Nachwuchsforscherguppen über ein eigenes Institut in die Praxis bringen

stellvertretender Leiter der Celisca-Nachwuchsforschungsgruppe (NWG) „Applications“. Flink schwenkt der Roboter die Platte mit 96 winzigen Näpfchen auf ein Rack, und ein zweiter Roboter beginnt eifrig, verschiedene Substanzen in die Vertiefungen der Platte zu pipettieren. Als alle 96 „Wells“ befüllt sind, tritt wieder der Roboterarm auf seiner langen Schiene in Aktion und bringt die Platte zur „Zellwäsche“, wo die Proben ▶



„Die Life Sciences, also Forschung und Entwicklung rund um Gesundheit und Umwelt des Menschen, werden unser Leben und unsere Wirtschaft immer stärker bestimmen.“

Prof. Kerstin Thurow,
Sprecherin des Zentrums für Innovationskompetenz „Celisca“

gereinigt werden. Dann geht es weiter zur nächsten, wichtigsten Station, der Analyse: Fluoreszenz, Lumineszenz (Leuchtkraft) und Absorption werden in zwei Geräten, sogenannten Readern, geprüft, um für die weitere Produktentwicklung interessante Substanzen auf der Probenplatte zu identifizieren.

„Dieses von uns entwickelte Screening-System ist in seinen Bestandteilen nicht wirklich neu“, sagt der promovierte Biologe Kolukisaoglu: „Neu ist, dass wir drei Jobs in einem kontinuierlichen Durchlauf kombiniert haben, die bisher nur getrennt bearbeitet werden konnten: Handling, Screening und Analyse.“ Zentrale Aufgabe vieler Celisca-Projekte sei eben die Integration verschiedener Gerätekomponten, die teils schon am Markt sind und teils neu entwickelt werden zu einem leicht bedienbaren, flexiblen System, so Üner Kolukisaoglu: „Kommerzielle Systeme mechanisch und elektronisch anzupassen und softwaretechnisch zu integrieren ist zwar ein erheblicher Aufwand. Neuentwicklungen lohnen aber nur, wenn entsprechende Geräte am Markt nicht verfügbar sind.“

Ein aktuelles Referenzprojekt von Celisca zwei Tische weiter, das sogenannte Zellhandling-System, enthält eine solche Neuentwicklung: das „3-D-Tilting-Rack“, das Projektleiter Steffen Junginger vergangenen Sommer entworfen, gebaut und heuer weiterentwickelt hat. „Dieses System züchtet, pflegt und kontrolliert Zellkulturen weitgehend automatisiert“, sagt Elektrotechnik-Ingenieur Junginger. Sein „Tilting Rack“ schaukelt die flachen Kästen mit den Zellkulturen sanft, damit alle Zellen gleichmäßig mit Nährflüssigkeit versorgt werden.

„Tilting Rack“ schaukelt Zellkulturen

Der Rest des Handling-Systems besteht wiederum aus marktgängigen Gerätekomponten wie einem Inkubator (ein Wärmeschrank, in dem die Zellen wachsen), einem Reservoir für das Zellmedium und einem Roboter, der die Zellkulturen zwischen den einzelnen Stationen bewegt. „Neu ist der Lift zwischen dem Inkubator und den darüberliegenden Racks“, erklärt Steffen Junginger: „Die meiste Arbeit steckt in der Software, die die teilweise völlig unterschiedlichen Steuerungen der einzelnen Ge-





Links: Mit dem Labor-Informations-Management-System (LIMS) können Celisca-Mitarbeiter von jedem PC aus, ob zu Hause oder unterwegs, per Mausclick Roboter starten, Programme laden, Systeme konfigurieren, Fehler beheben und Screenings per Webcam überwachen.

Rechts: Die Ackermiere ist die in der Biotechnologie am häufigsten für Tests verwendete und am besten untersuchte Pflanze.



räte auf eine nutzerfreundliche Plattform bringt.“ Derzeit existiert nur ein Systemkonzept für vier parallele Zellkulturen; ein erweitertes Funktionsmuster des kompletten Zellhandling-Systems soll in zwei Jahren stehen. „Dabei arbeiten wir eng mit unserem Partner zusammen, dem kalifornischen Laborgerätehersteller Beckman-Coulter“, so Projektleiter Junginger.

Das Celisca-Team kooperiert nicht nur mit amerikanischen Unternehmen, sondern seit einigen Jahren auch mit der North Carolina State University (NCSU). Anfang des Jahres wurde eine Vereinbarung zwischen der NCSU und der Universität Rostock unterzeichnet, die die seit 1994 enge Zusammenarbeit im erweiterten Rahmen offiziell besiegelt. Auch die beiden Länder kooperieren mittlerweile: Im April hat North Carolinas Wirtschaftsminister Jim Fain Mecklenburg-Vorpommern und Celisca besucht; bei seinem Gegenbesuch hat Wirtschaftsminister Jürgen Seidel einen Wirtschafts- und Wissenschafts-Kooperationsvertrag unterzeichnet.

Im obersten Stockwerk des „celisca-Kompetenz-Zentrums“ im Technologiepark Warnemünde liegt das modern eingerichtete Büro von Celisca-Leiterin Professorin Kerstin Thurow. Hier saß Jim Fain in einem der bequemen Polstersessel und bewunderte den schönen Ausblick über die Kiefernwälder und die nahe Ostsee, erinnert sich Kerstin Thurow. Auch Fain habe sie damals erklärt, dass die bei Celisca entwickelten automatisierten Systeme für Hochdurchsatz-Screening und Hochleistungsanalytik die technologischen Voraussetzungen schaffen werden, um im Zukunftsmarkt Life Science neue Wirkstoffe und Katalysatoren schneller und effizienter herzustellen. „Mit diesen Systemen können beispielsweise verbesserte Therapiekonzepte in der Medizin entwickelt werden oder neue chemische und biotechnologische Prozesse aufgesetzt und optimiert werden“, sagt die Automatisierungstechnikerin. Life Sciences, auf Deutsch Bio- oder Lebenswissenschaften, sind nach Thurows Überzeugung eine vielversprechende Branche mit großen Perspektiven:

„Forschung und Entwicklung rund um Gesundheit und Umwelt des Menschen werden unser Leben und unsere Wirtschaft immer stärker bestimmen“, glaubt sie: „Und bei Celisca werden bessere Verfahren und Produkte für die Life Sciences in wesentlich kürzeren Zeiträumen als bisher entwickelt.“

Forschungsthemen aus der Industrie

Als eines von sechs „Zentren für Innovationskompetenz“ (ZIK) in den Neuen Bundesländern wird das Center for Life Science Automation, kurz Celisca, im Rahmen der Innovationsinitiative „Unternehmen Region“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) bis 2010 für insgesamt fünf Jahre mit rund elf Millionen Euro gefördert. Zwei Nachwuchsforschungsgruppen mit je sieben Wissenschaftlern entwickeln ihre Forschungsgebiete interdisziplinär weiter und bearbeiten im Verbund insgesamt 14 Forschungsprojekte. Prof. Thurow und die beiden Gruppenleiter, Dr. Man-Kin Tse und Dr. Mohit Kumar, orientieren sich bei ihren Projekten sowohl an den Bedürfnissen der Wissenschaft als auch an denen der Wirtschaft. „Unsere Forschungsthemen leiten wir auch aus aktuellen Entwicklungen und Innovationsbedürfnissen in der Life-Science-Industrie ab“, betont Kerstin Thurow.



Bild links: Die Spitzen einer Mehrkanal-Pipette, wie sie bei Hochdurchsatz-Screenings (HTS) von Pipettier-Robotern verwendet wird.

Rechts: Beim HTS werden oft mehrere tausend verschiedene Substanzen in einer Versuchsreihe untersucht, um Moleküle zu finden, die beispielsweise bei der Entwicklung von Medikamenten hilfreich sein können.

Nächste Seite: Die bei Celisca entwickelten automatisierten HTS-Systeme schaffen die technologischen Voraussetzungen, um im Zukunftsmarkt Life Science neue Wirkstoffe und Katalysatoren schneller und effizienter herzustellen.

Erfolgreiche Ausgründungen

Berührungsangst mit der Wirtschaft kennt man bei Celisca daher nicht. „Aus etlichen, meist bilateralen Kooperationen mit verschiedenen Unternehmen erwirtschaften wir einen erheblichen Teil unserer Eigenmittel“, so Prof. Thurow; zudem kämen hochinteressante Forschungsfragen oft aus der industriellen Praxis. Aus solchen Joint Ventures sind mittlerweile drei neue Unternehmen entstanden: das 2004 gegründete Hochgeschwindigkeits-Analyselabor „amplius“, aus dem Jahr 1997 der Analysegeräte-Hersteller AIG, und bereits 1995 das Institut für Mess- und Sensor-Systeme (IMS).

Auch die aktuellen Erkenntnisse der verschiedenen Celisca-Projekte sollen ihren Weg in die Praxis finden. Dazu wurde vor wenigen Monaten das „Hanseatic Institute of Technology“ (HIT) gegründet, das sich als außeruniversitäres Forschungsinstitut der angewandten Forschung und dem Technologietransfer widmen wird. Das Institut für Mess- und Sensorsysteme (IMS) wurde hier bereits integriert. Mit etlichen Partnern aus der Industrie sollen in drei bis vier Jahren Prototypen verschiedenster serienreifer Geräte und Verfahren entstehen. Auch hier sind Ausgründungen möglich, hofft Kerstin Thurow.

Vor einer Umsetzung in die Praxis stehen die Grundlagen. Und die Grundlagen der Celisca-Entwicklungen legt die Nachwuchswissenschaftlergruppe „Technologies“. Erstes Ziel: Es sollen flexible, automatisierte Gesamtsysteme entstehen, die einfach an unterschiedliche Prozesse angepasst werden können. „Es geht aber auch um die Entwicklung und Integration von Komponenten in automatisierte Insellösungen

Life Sciences, auch Bio- oder Lebenswissenschaften genannt, beschäftigen sich mit Prozessen oder Strukturen, an denen Lebewesen beteiligt sind. Außer der eigentlichen Biologie umfassen die Life Sciences verwandte Bereiche wie Biochemie, Molekularbiologie, Biophysik, Bioinformatik oder Biodiversitätsforschung; aber auch Bereiche der Human- und Sozialwissenschaften wie etwa die Psychologie – jedoch immer mit einem klaren Bezug zu Lebewesen. Die methodische Arbeit und das theoretische Rüstzeug sind daher meist interdisziplinär.

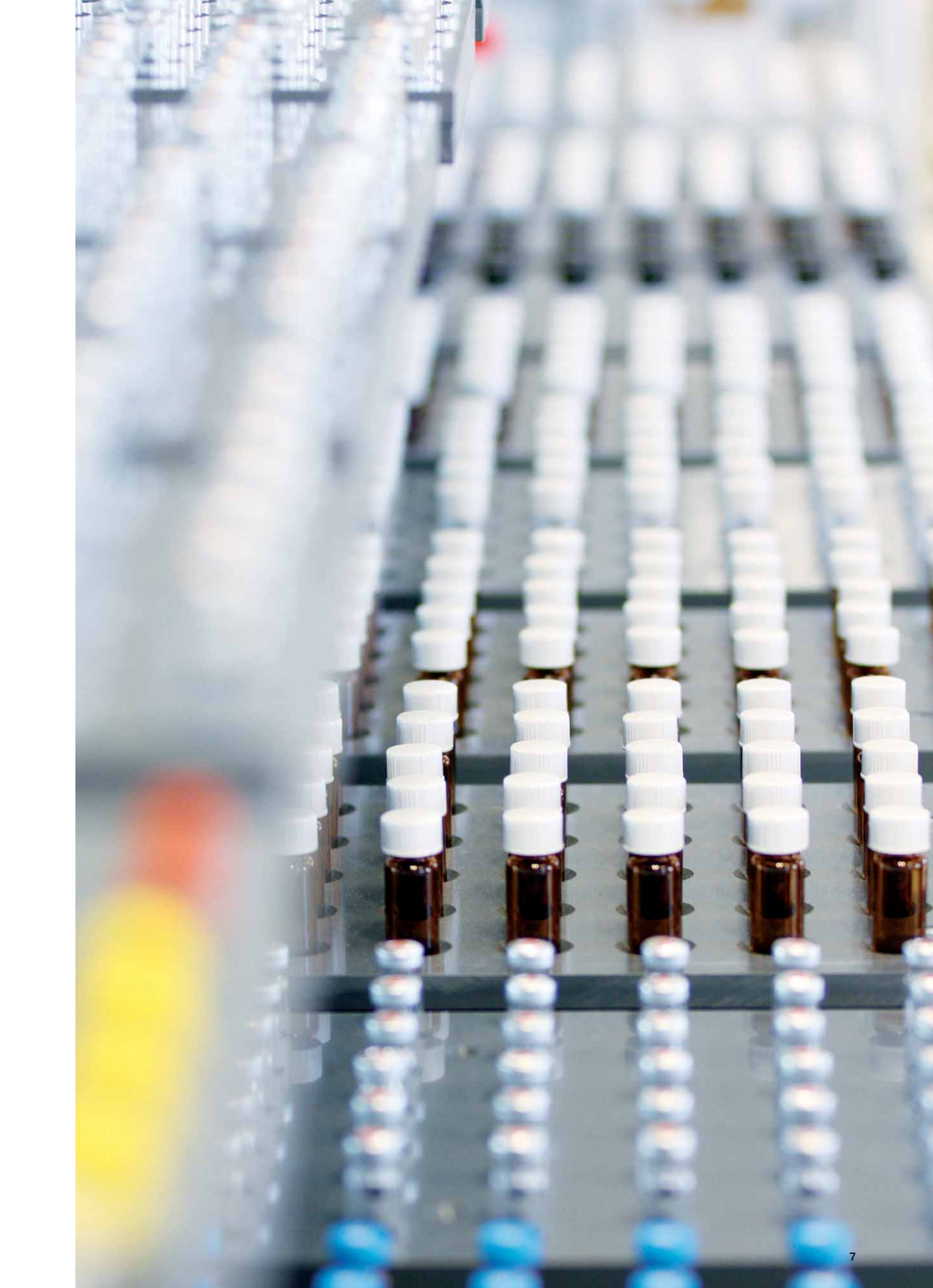
Aus dem angelsächsischen Sprachraum kommend, hat sich der Begriff Life Sciences in den letzten Jahren auch bei uns etabliert, insbesondere in der biomedizinisch ausgerichteten Industrie. Life Sciences verbindet man daher heute vielfach mit anwendungs- und marktorientierter Forschungsweise, meist in Bereichen wie Biotechnologie, Pharma-Entwicklung, Lebensmittelforschung, Medizintechnik oder Bioprozesstechnik.

und die Erforschung von automatisierten Detaillösungen für Dosier-, Mikroreaktions- und Analytikprozesse“, sagt Gruppenleiter Mohit Kumar, ein promovierter Automatisierungstechniker aus Indien. Die Schwerpunkte seiner Arbeiten liegen derzeit auf der Modellbildung mittels Künstlicher Intelligenz für Wirkstoffforschung, Katalyse und Mensch-Maschine-Interaktion, so Kumar.

Datenintegration ohne Anpassung

Zurück in die Celisca-Labore, zu einem Projekt der Technologiegruppe: Silke Holzmüller-Laue sitzt vor zwei riesigen 30-Zoll-Monitoren, auf denen diverse Grafiken, lange Datenlisten und mehrere Webcam-Fenster blinken. Die promovierte Informatikerin betreut die Entwicklung eines Managementsystems für Labordaten, genannt LIMS (Labor-Information-Management-System). „Wir haben hier über 50 größere Geräte, die täglich Unmengen von Forschungsdaten produzieren“, sagt Silke Holzmüller-Laue: „Diese dezentral und auch mobil erfassten Daten werden von LIMS zentral gesammelt, zusammengefasst, geprüft, umgewandelt, archiviert, verwaltet und für Auswertungen bereitgestellt.“

Neuestes LIMS-Feature ist eine Funktion, mit der neue Parameter jederzeit und ohne spezielle Anpassung in das System integriert werden können. Außerdem kann das Info-System alle Geräte über das Celisca-Intranet jederzeit und in Echtzeit ansprechen. „Von zu Hause oder auch von unterwegs können wir im virtuellen Labor per Mausclick Roboter starten, Programme laden, Systeme konfigurieren, Fehler beheben und Screenings per Webcam überwachen“, schwärmt ▶





Heidi Fleischer, Doktorandin in der Technologie-Nachwuchsforschungsgruppe, bestückt die Probenplatte eines automatisierten Analysegeräts. Zentrale Aufgabe vieler Celisca-Projekte ist die Integration verschiedener marktgängiger Geräte zu einem leicht bedienbaren System.

Silke Holzmüller-Lau. Der Weg dahin war allerdings durchaus mühevoll, erinnert sich die Projektleiterin, die seit 2005 an der Entwicklung des Systems arbeitet: „Allein die vielen unterschiedlichen Dateiformate auf einen Standard zu bringen, war eine Sisyphus-Arbeit.“ Die beliebteste LIMS-Funktion bei den Celisca-Mitarbeitern ist die Überwachung von Screenings im Reinraum per Webcam, weiß die LIMS-Projektleiterin: „Da müssen sie nur noch selten persönlich in den Reinraum und sparen sich das mühevoll An- und Ausziehen und Desinfizieren der Reinraumkleidung.“

Entwicklung von Substanzbibliotheken

Die in der NWG „Technologies“ entwickelten Grundlagen werden in der Nachwuchswissenschaftlergruppe „Applications“ zu Systemlösungen gebracht. Schwerpunkt der von Man-Kin Tse geleiteten Gruppe sind derzeit Entwicklung und Test von Substanzbibliotheken für Wirkstoff- und Materialforschung. „Wir entwickeln katalytische Systeme, die die Screenings beschleunigen, eine große Chemikalienbibliothek als Datenbank und verschiedene biologische Tests, sogenannte Assays“, erläutert der promovierte Chemiker aus Hongkong. Im nächsten Schritt geht es dann um die Integration der Bibliothek und der Assays in flexible, automatisierte Gesamtsysteme, so Tse. „Da alle diese Prozesse hochkomplex sind, werden an die Laboranten, die vorher manuelle Arbeit gewohnt waren, neue Anforderungen gestellt.“ Deshalb stehen auch Fragen der Ergonomie für die automati-

sierten Prozesse und die Technikfolgeabschätzungen im Fokus der Nachwuchsgruppe „Applications“.

Weltweit beachtet

„Unsere Forschungs- und Entwicklungsergebnisse, auch was die Auswirkungen der Automation betrifft, finden mittlerweile weltweit große Beachtung“, sagt Kerstin Thurow. Ein Beleg dafür sind, neben ungezählten Veröffentlichungen in renommierten Wissenschaftsmagazinen, sechs internationale Foren „Life Science Automation“, die seit 2003 alternierend in Deutschland und den USA stattfinden, und die Wissenschaftler aus vielen Ländern und Fachrichtungen zusammenbringen. Dieses Jahr organisierte Celisca die Veranstaltung Anfang September im Konferenzzentrum „Hohe Düne“ in Warnemünde, wo sich 85 Teilnehmer zu 15 Fachvorträgen und einem regen Ideenaustausch trafen. „Wir haben konkrete Projekte und Ideen besprochen, wie wir den geschlossenen Kooperationsvertrag zwischen North Carolina und Mecklenburg-Vorpommern mit Leben füllen können“, so Prof. Thurow. Themen waren unter anderem die Entwicklung automatisierter Systeme für Zellkultivierung und Zellhandling, Messverfahren zur Volumenbestimmung kleinster Tropfen, und auch Fragen der medizinischen Auswirkungen von Automation. Im Konferenzhotel „Hohe Düne“ war dabei sicher mehr los als in Üner Kolukisaoglus Mikrotiter-Hotel.

Screening ist ein systematisches Test- und Prüfverfahren, das eingesetzt wird, um in einer großen Anzahl von Proben (oder auch Probanden) bestimmte Eigenschaften zu identifizieren.

High Throughput Screening (HTS) ist eine vor allem in den Life Sciences (siehe Kasten) angewandte automatisierte Prüfmethode, bei der im sogenannten Hochdurchsatz hunderttausende, manchmal Millionen (beim Ultra-HTS) von biochemischen, genetischen oder pharmakologischen Tests durchgeführt werden. Dabei werden große „Bibliotheken“ von oft mehreren Millionen verschiedener Moleküle auf Substanzen hin durchsucht, die als sogenannte Leitstrukturen für die weitere Entwicklung, beispielsweise von Medikamenten, dienen können. Die meist biochemischen Tests werden mit nur wenigen Mikrolitern Probenvolumen durchgeführt, die bei einer gewünschten Wirkung zu einer Reaktion führen, in der Regel eine Farbänderung oder Fluoreszenz, die schnell und genau quantifizierbar ist.