

entwicklung von stammzellen: neue einsichten durch zebrafische **seite 66**

systeme des lebens – systembiologie
forschungsförderung trägt früchte **seite 8**

interview mit nachwuchsgruppenleiterin
jana wolf **seite 76**

das immunsystem besser
verstehen lernen **seite 51**



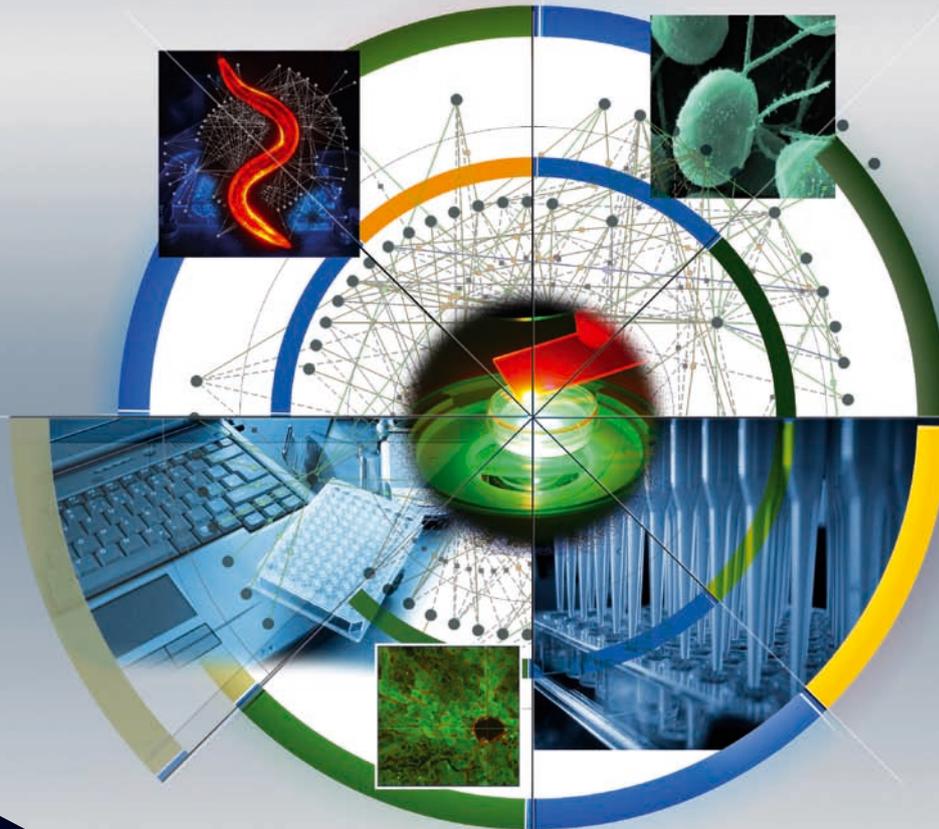
GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung



HELMHOLTZ
| GEMEINSCHAFT



systembiologie.de

Die Systembiologie ist eine junge und dynamische Disziplin mit dem Blick fürs Ganze. Als Teil der molekularen Lebenswissenschaften schlägt sie die Brücke zwischen ausgeklügeltem Laborexperiment und mathematischer Modellierung, zwischen hoch technisierter Erfassung von Messdaten und computergestützter Datenauswertung. Ihr Forschungsgegenstand sind die netzwerkartig verwobenen Abläufe der Signalübertragung und Stoffumwandlung in Zellen, Geweben, Organen und Organismen. Die systembiologische Forschung stellt sich dieser Komplexität, indem sie sich in fächerübergreifenden Netzwerken organisiert. Erfahren Sie im neuen Magazin systembiologie.de, wie dieser faszinierende und aufstrebende Wissenschaftszweig arbeitet und welche Antworten er auf die bislang ungelösten Fragen des menschlichen Lebens findet.

Titelbild: Zebrafische und Zebrafischembryonen in verschiedenen Entwicklungsstadien (Bildnachweis: Prof. Dr. W. Driever, Institut für Biologie I, Universität Freiburg)

grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



im 21. Jahrhundert stehen wir vor großen Aufgaben: Die demografische Entwicklung, die rapide Zunahme von Volkskrankheiten, der Klimawandel und die Endlichkeit der fossilen Rohstoffe und Energiequellen erfordern zukunftsfähige Innovationen. Mit der Hightech-Strategie der Bundesregierung will Deutschland zum Vorreiter bei der Lösung drängender globaler Aufgaben auf den Feldern Klima/Energie, Gesundheit, Mobilität, Sicherheit und Kommunikation werden.

Die Systembiologie ist eine Schlüsseltechnologie der Lebenswissenschaften. In der nächsten Dekade wird sie eine entscheidende Rolle als Impulsgeber für Innovationen in der Bioökonomie und in der Medizin spielen. Systembiologie bietet die Chance, vollkommen neue Erkenntnisse über die Dynamik und das Zusammenspiel von Lebensvorgängen zu erlangen. Sie verknüpft dazu molekularbiologische Ansätze mit mathematischen Computermodellen und erlaubt es erstmalig, Lebensvorgänge nicht nur zu verstehen, sondern auch bestimmte Abläufe vorherzusagen. Damit eröffnen sich völlig neue Möglichkeiten für Anwendungen von der Landwirtschaft bis hin zur Entwicklung von maßgeschneiderten nebenwirkungsärmeren Medikamenten.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung hat frühzeitig die Innovationskraft der Systembiologie für den Wirtschafts- und Wissenschaftsstandort Deutschland erkannt. Bereits in den vergangenen zehn Jahren haben wir die Forschung auf diesem Gebiet mit insgesamt mehr als 300 Millionen Euro gefördert. Auch in Zukunft werden wir die internationale Spitzenposition Deutschlands in der Systembiologie durch innovative Forschungsstrukturen, die Bündelung nationaler Kompetenzen und durch Nachwuchsförderung weiter ausbauen.

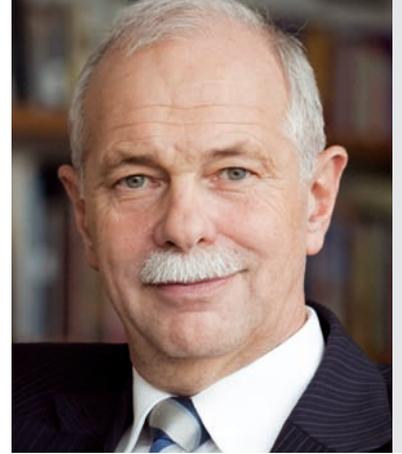
Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Biologie, Chemie, Medizin, Physik, Informatik und Mathematik, aus experimenteller und theoretischer Forschung finden in dem noch jungen Forschungsgebiet der Systembiologie zusammen. Die Zeitschrift systembiologie.de ist die neue Drehscheibe für ihren Informationsaustausch. Forscherinnen und Forscher sowie Unternehmen präsentieren darin allgemeinverständlich ihre Ergebnisse und erläutern den Nutzen und die Chancen dieses hochinnovativen Wissenschaftsgebiets. Damit bietet systembiologie.de spannende Informationen für Leserinnen und Leser aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik und der interessierten Öffentlichkeit.

Ihnen allen wünsche ich eine anregende Lektüre!

Prof. Dr. Annette Schavan, MdB
Bundesministerin für Bildung und Forschung

grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



die Helmholtz-Gemeinschaft versucht Antworten zu finden auf die großen und entscheidenden Fragen, die die Menschen heute und in Zukunft bewegen – sei es im Zusammenhang mit der Energieversorgung, der nachhaltigen Nutzung natürlicher Ressourcen, der Mobilität oder der Therapie bislang unheilbarer Krankheiten.

Gerade in der Gesundheitsforschung stehen wir vor immensen Herausforderungen. Die steigende Lebenserwartung der Menschen und die stetig zurückgehenden Geburtenraten gehen einher mit einer Zunahme chronischer Alterserkrankungen. Zu nennen sind hier degenerative Erkrankungen des Nervensystems und des Skeletts, Krebs, Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen, Lungen-erkrankungen sowie chronische entzündliche Erkrankungen. Ein veränderter Lebenswandel, der vor allem durch falsche Ernährung und mangelnde Bewegung gekennzeichnet ist, hat darüber hinaus besonders in den westlichen Ländern einen starken Anstieg von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes zur Folge. Die weltweite Mobilität schließlich begünstigt eine Ausbreitung von Infektionskrankheiten entscheidend.

Gemeinsam mit unseren universitären Partnern tragen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler der Helmholtz-Gemeinschaft dazu bei, die Ursachen und Entstehungswege dieser oft komplexen Erkrankungen zu entschlüsseln sowie neue Strategien für die Prävention, Diagnose und Therapie zu entwickeln. Unsere Forschung beruht dabei auf drei Säulen:

- **Exzellente Grundlagenforschung**
- **Analyse komplexer biologischer Systeme**
- **Translation der Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung**

Die Systembiologie ist in der Helmholtz-Gemeinschaft als ein multidisziplinäres Forschungsgebiet aufgestellt, in dem vor allem zelluläre Vorgänge auf molekularer Ebene analysiert und mit mathematischen Computermodellen vorhersagbar gemacht werden können. Dies wird uns künftig ein größeres Verständnis darüber verschaffen, wie Krankheiten entstehen und wie individualisierte Therapien ermöglicht werden können. Um diesen neuen wissenschaftlichen Ansatz zu einem international sichtbaren „Leuchtturm“ der deutschen Forschung auszubauen, haben sich sechs Helmholtz-Zentren mit universitären und weiteren außeruniversitären Partnern zur Helmholtz-Allianz Systembiologie zusammengeschlossen. Die Helmholtz-Gemeinschaft unterstützt diese Forschung bis zum Jahr 2012 mit zusätzlichen Mitteln in Höhe von 24 Mio. €.

In der Zeitschrift systembiologie.de kommen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler verschiedenster Disziplinen auf einer Plattform zusammen, die nicht nur für die Wissenschaft selbst, sondern auch für Politik und Gesellschaft interessant ist. Dies ist ganz im Sinne unserer Mission, zur Lösung der großen und drängenden Fragen von Gesellschaft, Wissenschaft und Wirtschaft beizutragen.

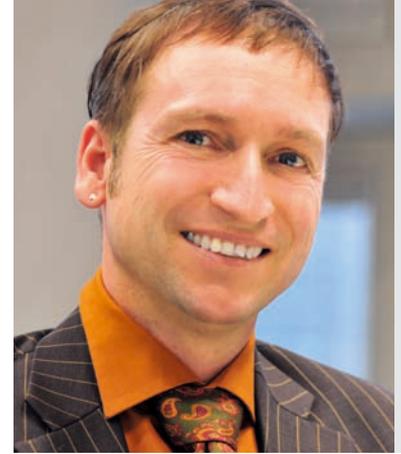
A handwritten signature in blue ink that reads "Jürgen Mlynek". The signature is fluid and cursive, with the first name and last name clearly distinguishable.

Ihr Prof. Jürgen Mlynek

Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft

wir sind weltmeister!

Editorial



Mit diesem Anspruch setzte Klinsmann vor sechs Jahren an, das in der Innensicht der Deutschen desolante nationale Selbstverständnis in Sachen Fußball nachhaltig zu korrigieren. Zwei Jahre später führte dies bekanntermaßen zum Sommermärchen in Deutschland, wo – wer hätte das gedacht, im Land der Dichter und Denker aber auch der Nation, die flächendeckend Grönemeyer kauft – wir zwar nicht als Weltmeister, aber als gefühlter Weltmeister vom Platz gingen.

In der Systembiologie stehen wir vor einem ähnlichen Phänomen. Gewohnt daran, dass wir in den Lebenswissenschaften stets den USA hinterher rennen, könnte man sich in der Systembiologie auch bequem mit der Rolle des Nachmachers und des ewig Zweiten begnügen. Doch ein Blick hinter die Kulissen der Systembiologie zeigt rasch, dass Deutschland international zu den Spitzenreitern in diesem jungen Wissenschaftsfeld gehört. Bereits Anfang dieses Jahrtausends versammelte sich ein verschwiegener Kreis von Wissenschaftlern an wenigen Wochenenden in einem idyllischen Kurhotel nahe Frankfurt, um in einem kreativen, aber auch komplexen Prozess Ideen für ein nationales Förderprogramm der Systembiologie zu konzipieren. Dies führte zur Ausschreibung von HepatoSys, der ersten Systembiologie-Initiative Deutschlands. Dies zu einer Zeit, da Europa noch im systembiologischen Dornröschenschlaf verharrte, und auch in den USA erst die ersten großen Programme gestartet wurden.

Heute, keine zehn Jahre später, können wir in Deutschland mit Recht stolz auf eine blühende Systembiologielandschaft schauen. Allein das BMBF fördert derzeit eine Reihe von Systembiologieinitiativen mit ca. 30 Millionen € jährlich. In einer konzertierten Aktion des Bundes und der Länder sind vier nationale Leuchttürme der Systembiologie geschaffen worden. Diese Aktivitäten werden ergänzt durch die Helmholtz-Allianz-Systembiologie, die die systembiologische Forschung der Gesundheitszentren der Helmholtz-Gemeinschaft mit der universitären Forschung in bemerkenswerter Weise miteinander verzahnt. In mehreren internationalen Begutachtungen der letzten Monate wurden die Helmholtz-Allianz und weitere Initiativen als internationale Spitzenklasse eingestuft. Im Ausland wird die junge, dynamische Systembiologiekultur in Deutschland als international vorbildhaft wahrgenommen.

Dies haben wir zum Anlass genommen, die Zeitschrift *systembiologie.de* herauszugeben. *systembiologie.de* wird in zunächst halbjährlicher Abfolge in deutscher Sprache erscheinen. Ziel ist es, Ihnen spannende Geschichten, Neuigkeiten und bemerkenswerte Protagonisten der deutschen aber auch internationalen Systembiologie zu präsentieren. In unregelmäßigen Abständen werden wir zusätzlich zur deutschen Ausgabe eine englischsprachige Version veröffentlichen, um auch im Ausland Werbung für die deutsche Systembiologielandschaft zu machen.

Systembiologie in Deutschland, zweifelsfrei ein internationales Spitzenprodukt. Aber auch Weltmeister?

Hier zitieren wir Die Toten Hosen:

„Und wir fragen uns, was die Zukunft bringt
Und die Antwort kennt nur der Wind
Doch wir sind sicher – es wird aufwärts gehen
Wenn wir erst wieder Weltmeister sind
Wir werden Weltmeister sein“

In diesem Sinne wünschen wir allen unseren Lesern eine unterhaltsame Lektüre und einen spannenden Einblick in die faszinierende Welt der Systembiologie



Ihr Roland Eils für das Redaktionsteam

inhalt

grußwort 3

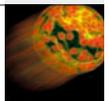
Bundesministerin für Bildung und Forschung, Prof. Dr. Annette Schavan, MdB

grußwort 4

Prof. Dr. Jürgen Mlynek

wir sind weltmeister! 5

Editorial Prof. Dr. Roland Eils



systeme des lebens – systembiologie 8

Forschungsförderung trägt Früchte

mit mathematik gegen viren 12

Die ViroQuant Nachwuchsgruppe Modellierung



der programmierte zelltod 16

Mathematisches Modell bringt Erkenntnisgewinn

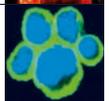
sprungbrett für die systembiologenkarriere 19

Potsdamer Forschungsnetzwerk GoFORSYS



zelluläre entscheidungen 22

Schaltstelle in Entscheidungskaskade von Zellen aufgeklärt



porträt: expertin für schwingungen und netzwerke 26

Prof. Dr. Ursula Kummer



ERASysBio+ 28

Ein vielfältiger Forschungsraum für die Systembiologie

neue einsichten in die selbstregulierung von säugerzellen 31

Modellierung ermöglicht vertiefte Einblicke in die Funktionsweise von Mitochondrien



die helmholtz-allianz für systembiologie stellt sich vor 34

neuigkeiten aus dem BMBF 38

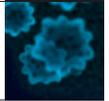
firmenporträt: definiens 43

aus bilddaten vernetztes wissen gewinnen



limitieren die wirtszellen die influenza-impfstoffproduktion? 47

Pathogen-Abwehr im Bioreaktor



das immunsystem besser verstehen lernen	51	
Systembiologische Forschungsverbände auf der Suche nach neuen Therapieoptionen		
firmenporträt: bruker daltonik	56	
Das Gewicht des Biomarkers		
lebendzell-RNA-interferenz-screens mit höchster aussagekraft	58	
RNAi-Screening Facility im BioQuant-Zentrum		
schmerzsensitivierung lässt sich gezielt auslöschen	60	
Junges Projekt mit überraschenden Resultaten		
zitat	63	
Prof. Dr. Hiroaki Kitano		
auf dem weg zur virtuellen leber	64	
Forschungsnetzwerk startet in neue Phase		
wie die entwicklung von stammzellen gesteuert wird	66	
Regulationsnetzwerke im Embryo		
firmenporträt: bayer technology services	71	
Zuverlässige Informationen für pharmazeutische R&D-Entscheidungen		
systematische ansätze zur untersuchung der proteinbiogenese	73	
Translation im Fokus		
interview: „theorie braucht experimentelle partner“	76	
Dr. Jana Wolf		
news	78	
Preise und Veröffentlichungen		
veranstaltungen	80	
Tagungsberichte und Ankündigungen		
impressum	81	
wir über uns	82	
Die systembiologie.de-Redaktion stellt sich vor		
kontakt	83	

systeme des lebens – systembiologie

Forschungsförderung trägt Früchte

das Redaktionsteam

Systembiologie: ein (un-)geliebtes Kind der Biologie?

“Die Mehrheit bringt der Mathematik Gefühle entgegen, wie sie nach Aristoteles durch die Tragödie geweckt werden sollen, nämlich Mitleid und Furcht. Mitleid mit denen, die sich mit der Mathematik plagen müssen, und Furcht, dass man selbst einmal in diese gefährliche Lage geraten könne.” Besser als es der für seine Beiträge zur Zahlentheorie berühmte Mathematiker Paul Epstein es Anfang des 20. Jahrhunderts formulierte, kann man auch heutzutage nicht die Gefühlslage der breiten Bevölkerung gegenüber der Mathematik zum Ausdruck bringen. Die Biowissenschaftler als Vertreter einer Disziplin, die bislang in weiten Zügen frei von Mathematik betrieben wird, bildeten zunächst keine Ausnahme. So ist es gut verständlich, dass die Systembiologie als aufstrebende Fachrichtung, die sich der systemischen Erfassung komplexer biologischer Sachverhalte verschrieben hat, nicht uneingeschränkt innerhalb der Biowissenschaften willkommen geheißen wurde. Vielmehr vermerken frühe Reaktionen, dass die Systembiologie nur alter Wein in neuen Schläuchen sei. Schließlich habe sich die Biologie immer schon als systemische Wissenschaft verstanden. Jedoch geht die Systembiologie mit einem radikalen Paradigmenwechsel in der biowissenschaftlichen Forschung einher. So versteht sie sich als strikt quantitative Wissenschaft, die stets mit mathematischer Theoriebildung verknüpft ist.

Wofür steht die Disziplin Systembiologie?

Der Begriff Systembiologie setzt sich aus den Wortteilen „System“ und „Biologie“ zusammen. Die Systemtheorie, auf die der erste Wortteil Bezug nimmt, hat seine Ursprünge bei Karl Ludwig von Bertalanffy (1901-1972), der 1949 einen Aufsatz zur Systemtheorie (Bertalanffy, 1949) veröffentlichte. Oberste Maxime der Systemtheorie nach von Bertalanffy ist es, allgemein gültige Gesetzmäßigkeiten in Systemen zu finden und diese wissenschaftlich exakt zu formulieren. Heute findet der seit dieser Zeit ständig erweiterte Begriff Systemtheorie ganz selbstverständlich sowohl in den Natur- wie auch in den Geisteswissenschaften Anwendung. Die breite Verwendung erklärt auch, warum es mitunter schwer fällt, eine universelle Definition der Systembiologie zu formulieren. Während manche Wissenschaftler die Systembiologie als ein Wissenschaftsfeld definieren, das die Interaktion von Komponenten biologischer Systeme und deren Zusammenwirken im Kontext eines Organismus umfassend betrachtet, verstehen

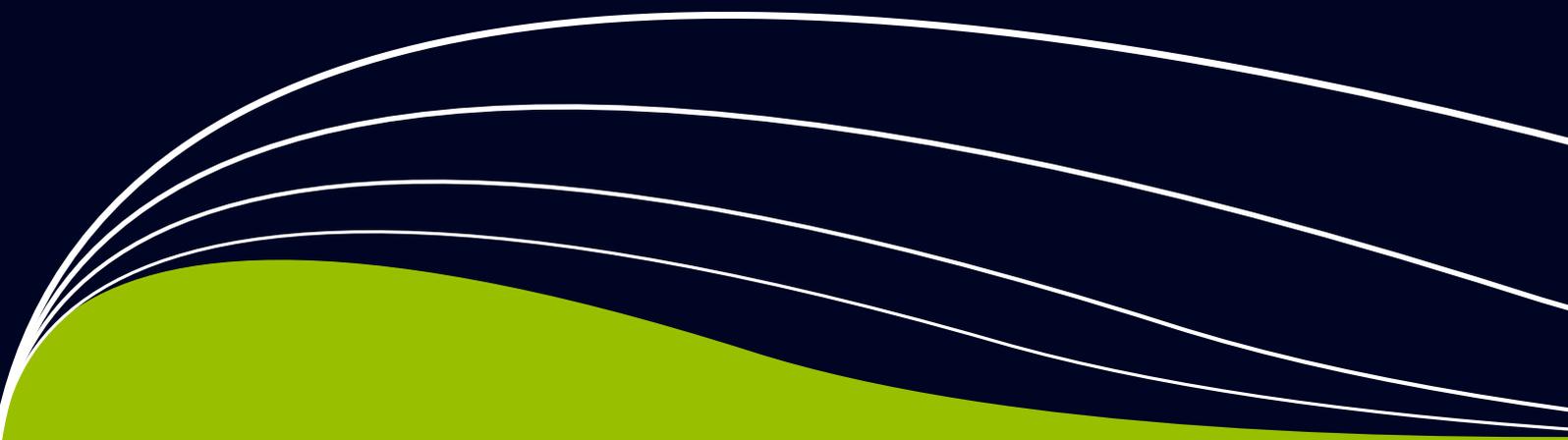
andere darunter gar einen Paradigmenwechsel innerhalb des gesamten Feldes der Lebenswissenschaften. Nach dieser Auffassung widmet sich die Systembiologie – im Gegensatz zu der bisher meist üblichen Herangehensweise in der Molekular- und Zellbiologie – weniger der Erforschung von Details und strikt abgegrenzten Fragestellungen, sondern unternimmt vielmehr den Versuch, vorhandenes Wissen, neue Fakten und Daten zu einem mathematischen Gesamtmodell im Kontext des untersuchten Gesamtorganismus zusammenzuführen (Noble, 2006). Wiederum andere Wissenschaftler sehen die Systembiologie als eine Disziplin, die mithilfe von Hochdurchsatzmethoden systematisch die Vernetzung einzelner biologischer Bausteine aufklärt, um so ein vertieftes und holistisches Verständnis von biologischen Prozessen zu liefern. Im Gegensatz hierzu steht eine häufig gebrauchte Definition, die die Systembiologie als eine Disziplin betrachtet, die schlicht die Methodik der mathematischen Systemtheorie auf Fragestellungen der modernen Molekularbiologie anwendet.

Eine systemische Methodik in den Lebenswissenschaften ist nicht gänzlich neu. Im Bereich der Physiologie, Pharmakologie, der Biochemie und anderer Disziplinen der Biologie werden schon seit langem Konzepte der mathematischen Modellierung und ähnliche Methoden angewandt. Ein prominentes Beispiel hierfür sind die Arbeiten von Reinhart Heinrich, der als einer der Gründer der metabolischen Kontrolltheorie der Biochemie (Höfer, 2007) gilt.

Unstrittig ist, dass der aktuelle Boom der Systembiologie vor allem eine Folge des Siegeszugs der Hochdurchsatztechnologien in der Biologie ist. Erst die mit Hilfe dieser Technologien produzierte Fülle von molekularbiologischen Daten schaffte die Voraussetzung dafür, diese Details in ihrem dynamischen Wechselspiel mittels mathematischer Modelle zu untersuchen.

Förderprogramme und Initiativen der Systembiologie in Deutschland: Eine Erfolgsgeschichte, die bald ihren 10. Geburtstag feiert

Es ist bemerkenswert, dass die Systembiologie allen Vorbehalten zum Trotz in nur wenigen Jahren seit ihrer Einführung in Deutschland ein unvergleichliches Erfolgsmodell geworden ist. Der einmal angestoßene Prozess der Theoretisierung der Biologie scheint nicht mehr umkehrbar und schreitet rasch voran.



Um Deutschland an vorderster Front der internationalen Forschung zu positionieren, veröffentlichte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Jahr 2001 als Ergebnis eines Diskussionsprozesses mit hochrangigen Experten das Förderkonzept „Systeme des Lebens – Systembiologie“. Mit dieser Bekanntmachung zielte das BMBF darauf ab, die „Systembiologie in Deutschland zu etablieren und ihr Potenzial für künftige Forschung und Entwicklung in Wissenschaft und Industrie zu erschließen. Auswahl und Begleitung der Forschungsprojekte erfolgen durch ein internationales Lenkungs-gremium und mündeten im Aufbau eines interdisziplinären deutschen Kompetenznetzwerkes, in dessen Mittelpunkt Forschungsaktivitäten am Modellsystem Leberzelle standen. Das Kompetenznetzwerk HepatoSys – Systembiologie des Hepatozyten wurde von 2004 – 2010 gefördert und hat sich in kurzer Zeit zu einem international anerkannten Forschungsnetz entwickelt. Damit übernahm HepatoSys für lange Zeit eine Vorreiterrolle für die systembiologische Forschung in Deutschland. Der ersten dreijährigen Förderphase mit einem Finanzvolumen von € 14 Millionen und 27 Arbeitsgruppen folgte 2007 eine zweite Förderphase mit einem Volumen von € 22 Millionen. In dieser Phase waren bereits mehr als 40 Partner eingebunden. Die zweite Förderphase endete im Frühjahr 2010 und wird seit April in der Initiative „Die Virtuelle Leber“ fortgesetzt (siehe dazu den Artikel auf S. 64).

Die deutsche Systembiologie-Forschung betritt internationales Parkett: Die „International Conference on Systems Biology“ (ICSB) 2004 in Heidelberg

Die seit 2000 jährlich von der „International Society for Systems Biology“ ISSB vergebene Internationale Konferenz für Systembiologie (ICSB) wurde erstmals im Jahre 2004 von der Gemeinschaft der deutschen Systembiologen in Heidelberg ausgerichtet. Die ICSB ist ein weltweites Forum für wissenschaftliche Diskussionen und trägt maßgeblich dazu bei, dass Systembiologen aller Länder zusammen kommen und Allianzen bilden. Mit mehr als 800 Teilnehmern war die ICSB 2004 in Heidelberg zu ihrem internationalen Auftakt äußerst erfolgreich (Schuster, Eils, & Prank, 2006). Mit der Konferenz „Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC)“ hat das Kompetenznetz HepatoSys, initiiert durch das BMBF, eine eigene internationale Konferenz organisiert, die alle zwei Jahre an verschiedenen Standorten in Deutschland ausgerichtet wird. Seit 2008 wird im

Rahmen dieser Konferenz durch die MTZstiftung der Nachwuchsförderpreis für medizinische Systembiologie verliehen, mit dem die besten Promotionsarbeiten prämiert werden. Im Jahre 2011 wird außerdem die ICSB erneut in Heidelberg ausgerichtet werden.

Die deutsche Systembiologie-Forschung erwächst ihren Kinderschuhen: Die Helmholtz-Allianz Systembiologie und FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie

Beinahe zeitgleich haben im Jahre 2006 die Helmholtz-Gemeinschaft und das BMBF zwei weitere Systembiologie-Initiativen gestartet. Damit entwuchs die deutsche Systembiologie-Forschung endgültig ihren Kinderschuhen. Mit der Helmholtz-Allianz Systembiologie veröffentlichte die Helmholtz-Gemeinschaft als größte deutsche Forschungsorganisation eine Ausschreibung zur Initiierung eines Netzwerks zur systembiologischen Forschung mit dem Ziel, eine starke und nachhaltig tragfähige systembiologische Forschungslandschaft innerhalb der Helmholtz-Zentren im Schulterschluss mit universitären Einrichtungen zu etablieren. In der Folge entstand ein Netzwerk, das mit rund € 50 Millionen zu gleichen Teilen aus dem Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft und durch die beteiligten Helmholtz-Zentren gefördert wird. Der thematische Schwerpunkt der Allianz ist die Erforschung der Hintergründe komplexer Krankheiten des Menschen und der von der Krankheit betroffenen zellulären Verbände, Organe und Organsysteme. Ein interessanter Aspekt ist hierbei, dass die beteiligten Helmholtz-Zentren schon zuvor maßgeblich an vielen nationalen Genomforschungsinitiativen beteiligt waren. Basierend auf dieser Expertise hat die Helmholtz-Allianz für Systembiologie ihr Know-how in der Genomforschung, der molekularen Zellbiologie und der Bioinformatik integrieren und durch die Etablierung neuer Arbeitsgruppen für mathematische Modellierung erweitern können.

Die BMBF-Initiative: „FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie“ zielt auf den Aufbau interdisziplinär organisierter Forschungseinheiten der Systembiologie unter einem Dach ab und leistet einen wesentlichen Beitrag zur Stärkung der in Deutschland vorhandenen systembiologischen Forschungsinfrastruktur für die Systembiologie. Gleichzeitig zielt die Fördermaßnahme auf die Unterstützung des wissenschaftlichen Nachwuchses (Einrichtung

von insgesamt neun Nachwuchsgruppen) und auf die Schaffung von Ausbildungsmöglichkeiten für Systembiologen. Im Zuge der FORSYS-Initiative wurden vier Zentren in Freiburg (FRISYS), Heidelberg (ViroQuant), Magdeburg (MaCS) und Potsdam (GoFORSYS) etabliert, die über eine Gesamtfinanzierung von € 45 Millionen über fünf Jahre verfügen. Hervorstechendes Merkmal von FORSYS ist die Mannigfaltigkeit der bearbeiteten wissenschaftlichen Themen.

Das nachgeschaltete FORSYS-Partner-Programm komplementiert die FORSYS-Initiative insbesondere dadurch, dass es universitäre, außeruniversitäre und privatwirtschaftliche Forschungskapazitäten außerhalb der existierenden vier FORSYS-Zentren in die systembiologische Forschung einbindet. Weiterhin werden im Rahmen von FORSYS-Partner weitere NachwuchswissenschaftlerInnen bei der Einrichtung eigenständiger Nachwuchsgruppen unterstützt. Derzeit fördert das BMBF im Rahmen von FORSYS-Partner zehn Kooperationsprojekte und zwölf Nachwuchsgruppen. Ein weiteres, durch das BMBF und den Senat von Berlin gefördertes, Systembiologie-Zentrum ist das Berliner Institut für medizinische Systembiologie (BIMSB), eine Erweiterung des Max-Delbrück-Cen-

trums für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch im Verbund mit der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Ein ausführliches Porträt folgt im nächsten Heft.

Forschungsergebnisse zum Wohle des Patienten umsetzen: Systembiologie in der Medizin

Mit dem Ziel, die Systembiologie-Forschung aus dem Bereich der Grundlagenforschung herauszuführen und in einen stärker anwendungsbezogenen Kontext zu überführen, hat das BMBF 2008 zwei weitere Systembiologie-Förderprogramme ins Leben gerufen: „MedSys – Medizinische Systembiologie“ und „GerontoSys – Systembiologie für die Gesundheit im Alter“. Von entscheidender Bedeutung für die Etablierung der MedSys- und GerontoSys-Initiativen war, dass ein Erkenntnisgewinn in Bezug auf komplexe Erkrankungen, wie zum Beispiel neurodegenerativer Erkrankungen oder Krebs, allein auf dem Weg der klassischen genom-basierten Forschung nicht hinreichend effizient vorangetrieben werden kann. Ein integrierter systembiologischer Ansatz, der die Einzelfaktoren und die multifaktoriellen Aspekte, die zur Ausprägung einer komplexen Krankheit führen, erfasst, analysiert und bewertet, verspricht hier Erfolg.

Systembiologie-Initiativen in Deutschland

Projekt	Förderzeitraum	Fördervolumen (€ Millionen)	Geförderte Forschungsverbünde	Webseite
HepatoSys I ¹	2004-2006	14	5	www.hepatosys.de
HepatoSys II ¹	2007-2010	22	6	www.hepatosys.de
Kompetenznetz „Die Virtuelle Leber“	2010-2015	43	1	www.hepatosys.de
QuantPro ¹	2007-2011	23	14	www.fz-juelich.de/ptj/quantpro
SysMO ¹ / SysMO2	2007-2013	20	11/7	www.sysmo.net
FORSYS ¹	2007-2011	45	4	www.forsys.net
FORSYS-Partner ¹	2007-2012	32	10 (+12 Nachwuchsgruppen)	www.forsys.net
MedSys ¹	2009-2012	40	18	www.bmbf.de/foerderungen/12066.php
SysTec - Neue Methoden der Systembiologie ¹	2009-2012	22	10	www.bmbf.de/foerderungen/12463.php
ERASysBioPlus ¹	2010-2012	8	16	www.erasysbio.net
Systembiologie für Gesundheit im Alter – (GerontoSys I) ¹	2009-2014	10	3 (1 Kompetenzkern)	www.bmbf.de/foerderungen/12744.php www.bmbf.de/foerderungen/14287.php
Helmholtz-Allianz für Systembiologie	2007-2011	49	5	www.helmholtz.de/systemsbio

¹ Quelle: BMBF: Impulsgeber Lebenswissenschaften - Forschung für die Innovation der Zukunft, 2009

Folgerichtig formulierte das BMBF die Zieldefinition von GerontSys in der Erforschung von Mechanismen, die den Alterungsprozess verursachen und in der Forderung, die gewonnenen Erkenntnisse in einem kontextbezogenen Gesamtbild zu verbinden. Darauf aufbauend sollen die relevanten zu altersbedingten Erkrankungen beitragenden biologischen Faktoren identifiziert und für die Entwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Anwendungen genutzt werden. In vielen Projekten sind Unternehmen der Pharma- oder Nahrungsmittelindustrie als Partner integriert. Insbesondere im Feld der medizinischen Wirkstoffentwicklung werden große Erwartungen an die systembiologische Methodik und Forschung gestellt. Dies zeigt sich nicht zuletzt darin, dass viele Pharmafirmen bereits heute über entsprechend ausgerichtete Abteilungen und Labors verfügen (Butcher, 2005; Hopkins, 2008).

Systembiologen – Naturwissenschaftler mit exzellenter Zukunftsperspektive

Die systembiologische Forschung verknüpft Molekular- und Zellbiologie mit Mathematik, Physik und den Ingenieurwissenschaften. Dies stellt besondere Anforderungen an die beteiligten Wissenschaftler. Bisher zeichnen sich die meisten systembiologisch arbeitenden Forscher dadurch aus, dass sie eine klassische Ausbildung in der einen oder anderen Disziplin durchlaufen haben und sich danach in die jeweils komplementären Arbeitsgebiete eingearbeitet haben. Das hohe Maß an Interdisziplinarität und die Komplexität dieses Lernprozesses erklären, dass kompetente und gut ausgebildete Systembiologen mit Kenntnissen in biologischen, mathematischen als auch programmiertechnischen Disziplinen sehr gesucht sind (Aderem, 2005). In der Systembiologie-Szene ist daher auch die Einschätzung weit verbreitet, dass der Mangel an qualifizierten Wissenschaftlern ein Flaschenhals der systembiologischen Forschung ist (Bialek & Botstein, 2004; Wingreen & Botstein, 2006). Vor diesem Hintergrund wird verständlich, warum alle erwähnten Systembiologie-Initiativen die Förderung und Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern nachhaltig unterstützen. So wurden beispielsweise im Rahmen von FORSYS neue Curriculae für Bachelor und Masterstudiengänge zur Systembiologie etabliert und neue konzipierte Doktorandenprogramme geschaffen (siehe z. B. das Potsdamer GoFORSYS-Ausbildungsprogramm auf S. 19 in diesem Heft). Ergänzt werden diese Programme durch Sommer Schulen und andere Veranstaltungen, die den Weiterbildungsbedarf aktiver Wissenschaftler abdecken.

Paradigmenwechsel in der Biologie?

Betrachtet man die Systembiologie als Prozess der Theoretisierung der Biowissenschaften und somit als Paradigmenwechsel in der Biologie, so kann die Zukunft der Systembiologie nur ihre Selbstaflösung als eigenständige Fachrichtung sein. Wir postulieren, dass in der Zukunft die Theoriebildung aus der Biologie nicht mehr wegzudenken sein wird und kein biologisches Experiment mehr durchgeführt wird, ohne dass der Computer vorher bezüglich des optimalen Experimentaufbaus konsultiert wird. Ob dieses Maß der Theoretisierung der Biowissenschaften schon in zehn Jahren oder erst viel später erreicht sein wird, sei erst einmal dahin gestellt.

Auf dem Weg dorthin sind mit Sicherheit noch zahlreiche Hürden zu nehmen. Das BMBF unterstützt den Prozess bereits nachhaltig durch weitere Fördermaßnahmen (s. Tabelle S. 10) sowie die Planung zukünftiger Maßnahmen.

Es ist unstrittig, dass die Biologie der Zukunft eine gänzlich andere sein wird, als sie heute landauf landab an unseren Universitäten gelehrt wird. Schließlich sagte schon Galileo Galilei vor gut 400 Jahren: „Das Buch der Natur ist mit mathematischen Symbolen geschrieben.“ Die Tage der Biologie als einzige naturwissenschaftliche Disziplin, die weitestgehend frei von Mathematik betrieben wird, sind gezählt.

Referenzen:

- Aderem, A. (2005). Systems Biology: Its Practice and Challenges. *Cell*, 121(4), 511-513.; Bertalanffy, K. L. v. (1949). Zu einer allgemeinen Systemlehre *Biologia Generalis*, 195, 114-129.; Bialek, W., & Botstein, D. (2004). Introductory Science and Mathematics Education for 21st-Century Biologists. *Science*, 303(5659), 788-790.; Butcher, E. C. (2005). Can cell systems biology rescue drug discovery? *Nat Rev Drug Discov*, 4(6), 461-467.; Höfer, T. (2007). In Remembrance: Reinhart Heinrich 1946-2006. *PLoS Comput Biol*, 3(1), e18.; Hopkins, A. L. (2008). Network pharmacology: The next paradigm in drug discovery. *Nat Chem Biol*, 4(11), 682-690.; Schuster, S., Eils, R., & Prank, K. (2006). 5th International Conference on Systems Biology (ICSB 2004), Heidelberg, October 9-13, 2004. *Biosystems*, 83(2-3), 71-74.; Wingreen, N., & Botstein, D. (2006). Back to the future: Education for systems-level biologists. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7(11), 829-832.

mit mathematik gegen viren

Die ViroQuant Nachwuchsgruppe Modellierung

von Lars Kaderali

HIV, Hepatitis, Influenza und Co. – Viren sind weltweit auf dem Vormarsch. Nicht zuletzt durch Vogel- und Schweinegrippe sind Virusinfektionen auch im öffentlichen Diskurs wieder topaktuell. Am BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg forscht ein junges, interdisziplinäres Team, um virale Infektionen besser zu verstehen. Die Forscher kombinieren mathematische Modelle mit maschinellem Lernen und Data Mining und wenden diese Methoden auf experimentelle Daten an. So wollen sie neue Erkenntnisse über die Virenvermehrung und die Immunantwort der Zelle gewinnen. Zudem fahnden sie gezielt nach Angriffspunkten für neue Medikamente.

Viren bestehen nur aus einigen wenigen Proteinen und ihrem viralen Genom, einem DNS- oder RNS- Molekül, das die Bauanleitung zur Herstellung von neuen Viruspartikeln enthält. Ohne seine Wirtszelle kann sich der Virus weder vermehren noch erfolgreich ausbreiten. Bei einer viralen Infektion schleust das Virus zunächst seinen genetischen Bauplan in die Wirtszelle ein, und nutzt die zellulären Mechanismen des Wirts aus, um neue Viruspartikel zu produzieren.

Das Virus missbraucht dafür zelluläre Ressourcen und Prozesse und vermehrt sich so zu Lasten seines Wirts. Diesen Prozessen liegen äußerst komplexe Wechselwirkungen zwischen Virus und Wirtszelle zugrunde, die wir für die meisten Viren gerade erst zu verstehen beginnen. Antivirale Behandlungsansätze greifen in

diese Wechselwirkungen zwischen Virus und Wirt ein, um die Vermehrung des Virus zu unterbinden.

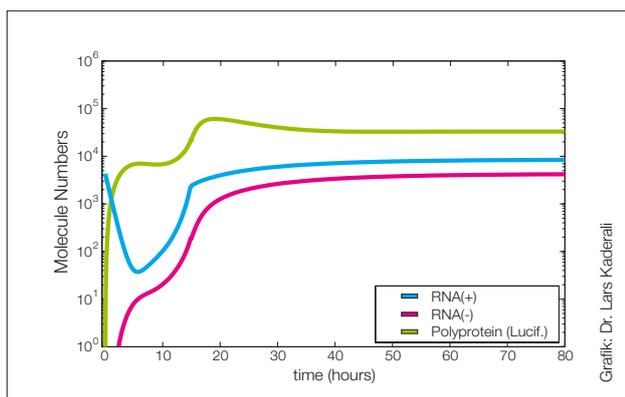
Im Gegensatz zur Behandlung von Bakterieninfektionen mit Antibiotika, die gezielt an bakteriellen Strukturen und Prozessen angreifen, müssen antivirale Behandlungsansätze die Virusvermehrung effizient blockieren, ohne dabei die molekularen Prozesse in den Wirtszellen nachhaltig zu schädigen und damit allzu schwere Nebenwirkungen für den Wirtsorganismus auszulösen.

Durch die typischerweise sehr schnelle Vermehrung und hohe Mutationsrate von Viren, entwickeln diese schnell Strategien, um antivirale Interventionen zu umgehen. Ein umfassendes Verständnis des vollständigen Infektionszyklus von Viren ist daher notwendig, um neue, innovative Präventions- und Therapieansätze zur Behandlung von lebensbedrohlichen Virusinfektionen wie z. B. Aids zu entwickeln.

Wettkampf zwischen Virus und Immunabwehr

Am BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg werden neue Wege beschritten, um Viruserkrankungen mit Methoden der Systembiologie umfassend auf zu klären, und neue Zielmoleküle für antivirale Medikamente zu finden. Viren sind dabei ideale Beispiele für die Notwendigkeit von systembiologischen Forschungsansätzen – sie können nur im Kontext der Wirtszelle verstanden werden, mit der sie in vielfältiger und komplexer Weise interagieren. „Wir entwickeln mathematische Modelle, die eine genaue Beschreibung der Virusvermehrung in der Zelle und

Computersimulation der intrazellulären Replikation des Hepatitis-C Virus Genoms in Leber-Zellen:



Grafik: Dr. Lars Kaderali

Die Simulation zeigt wie die zum Zeitpunkt 0 in HuH-7 Zellen transkribierte virale Plus-Strang RNA (blaue Kurve) zunächst schnell abgebaut wird. Parallel wird die RNA in Protein übersetzt (grün), das seinerseits die Synthese von Minus-strängiger viraler RNA induziert (rot), die wiederum als Template für die Synthese neuer Plus-Strang Genome dient. Etwa nach acht Stunden ist ein explosiver Anstieg der Konzentration viraler RNA in der Zelle zu beobachten, etwa um 30 Stunden wird ein stationärer Zustand erreicht.



Dr. Lars Kaderali leitet seit 2007 am BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg die ViroQuant Nachwuchsgruppe Modellierung

der zellulären Immunantwort auf die Infektion geben“, erklärt Dr. Lars Kaderali, der am BioQuant-Zentrum eine Nachwuchsgruppe zur Systembiologie von Virus-Wirts-Interaktionen leitet. Die Forscher modellieren dabei sowohl die Virusvermehrung als auch die Immunantwort der Zelle im Computer, und können so den Wettlauf zwischen Virus und dem Immunsystem des Wirts nachbilden.

Bevor die Forscher um Lars Kaderali jedoch mathematische Modelle entwickeln können, müssen sie für den viralen Lebenszyklus essentielle Wirtsfaktoren identifizieren. Hierfür kommen sogenannte RNA-Interferenz-Experimente zum Einsatz, die es ermöglichen, gezielt einzelne Gene in lebenden Zellen auszuschalten. Virus-infizierte Zellen werden dabei darauf getestet, welche Gene und damit welche zellulären Prozesse der Wirtszelle das Virus benötigt, um sich zu vermehren. Werden virusinfizierten Zellen mittels RNA-Interferenz die Wirtsfaktoren entzogen, die für die Propagation notwendig sind, kann dies einfach durch eine verminderte Virusvermehrung analysiert werden.

In einem großangelegten, interdisziplinären RNAi-Screening-Ansatz testen die Forscher im Rahmen des vom BMBF geförderten Projektes FORSYS ViroQuant Tausende von Genen, und messen, wie gut sich verschiedene Viren jeweils nach Ausschaltung des entsprechenden Wirts-Gens noch vermehren können. In Kooperation mit virologischen Partnern werden solche Experimente in Heidelberg zu verschiedenen Viren durchgeführt – neben HIV, dem Erreger von Aids, wird auch das Hepatitis-C Virus, und das Dengue-Virus, Erreger des Dengue-Fiebers, untersucht. In weiterführenden, gezielteren Screens werden außerdem einzelne Prozesse in der Zelle näher untersucht, zum Beispiel im angeborenen oder erworbenen Immunsystem, oder intrazelluläre Transportprozesse, die sich verschiedene Viren zunutze machen.

Welche Wirts-Gene braucht das Virus?

Die bei genomweiten Hochdurchsatz-Experimenten gewonnenen Daten sind so zahlreich, dass eine manuelle Auswertung nicht mehr möglich ist. Die Arbeitsgruppe von Lars Kaderali hat daher eine automatisierte Pipeline entwickelt, die die generierten Daten statistisch prozessiert und sogenannte Hit-Gene identifiziert, also Gene, deren Ausschalten einen signifikanten inhibierenden

oder retardierenden Einfluss auf die Virusvermehrung haben. Mit Methoden der Bioinformatik werden diese Hit-Gene anschließend auf zelluläre Prozesse abgebildet, um wichtige Mechanismen zu identifizieren, die das Virus sich in seinem Lebenszyklus zunutze macht. Gefahndet wird dabei sowohl nach Prozessen, die allen untersuchten Viren gemeinsam sind, als auch nach Virus-spezifischen Prozessen. Mit diesen Experimenten ist es den Forschern bereits gelungen, einige hundert interessante Kandidaten zu identifizieren, die derzeit in funktionellen Experimenten in den virologischen Arbeitsgruppen weiter untersucht werden.

“Essentiell ist dabei die enge Kooperation zwischen biologischen, klinischen und mathematischen Arbeitsgruppen, ohne die ein solches Projekt nicht erfolgreich durchführbar wäre“, so Kaderali, der selber im Fach Informatik an der Universität zu Köln promoviert hat. Nach einem Forschungsaufenthalt in den USA und einer Tätigkeit als Postdoktorand am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg leitet Kaderali seit 2007 eine von zwei Nachwuchsgruppen im FORSYS-Projekt “ViroQuant”. Seine Nachwuchsgruppe ist entsprechend interdisziplinär aufgestellt – Mathematiker, Bioinformatiker, chemische Ingenieure und Physiker arbeiten gemeinsam mit Biologen, Virologen und Medizinern an Datenanalyse und mathematischer Modellierung.

Die Identifikation von Kandidatengenen ist allerdings nur ein allererster Schritt in einem umfassenden systemvirologischen Ansatz – die Kenntnis einiger involvierter Wirtsgene alleine liefert nur in den wenigsten Fällen eine unmittelbare Erklärung der zugrundeliegenden zellulären Prozesse, die oftmals noch völlig unbekannt oder nur sehr rudimentär charakterisiert sind.

Rechenpower für's "Virus-Modell"

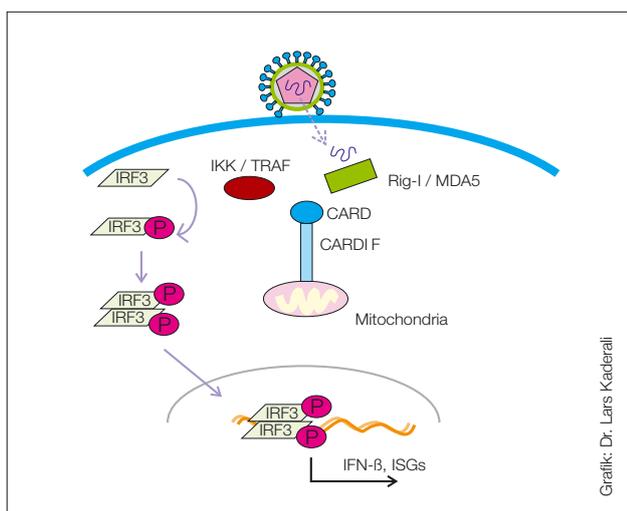
Die Forscher stehen dabei vor dem Problem, die identifizierten Gene zu molekularen Netzwerken zusammensetzen – ein riesiges Puzzlespiel, in dem zahllose Bausteine zu einem Bild zusammengefügt werden müssen. Auch hier kommt wieder das computergestützte Rechnen zum Einsatz – mit Algorithmen des maschinellen Lernens wird das „Virus-Puzzle“ Teil für Teil zusammengesetzt. Das prinzipielle Vorgehen ähnelt dabei sehr den Ingenieurwissenschaften, wobei einzelne Komponenten in einem unbekanntem Schaltkreis gestört werden, um aus den zu beobachteten Effekten zu schließen, wie der Schaltkreis insgesamt funktioniert. Die dabei eingesetzten mathematischen Verfahren sind rechenaufwändig – und ein schönes Beispiel für das Zusammentreffen von Biologie, Medizin, Mathematik und Informatik. Als Informatiker hat Dr. Kaderali Spaß an der Entwicklung neuer Algorithmen zur Aufklärung komplexer biologischer Systeme – und belegt dann auch schon mal ein komplettes Rechencluster für mehrere Tage, wenn es gilt ein neues molekulares Netzwerk zu lösen. Dass dieser Ansatz mit maschinellem Lernen erfolgreich ist, konnten die Forscher vor kurzem unter Beweis stellen – es gelang Ihnen, in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe des Virologen Professor Ralf Bartenschlager molekulare Prozesse des angeborenen Immunsystems bei Hepatitis-C Infektionen rein datengetrieben zu rekonstruieren.

Neue Angriffspunkte für Medikamente

Diese maschinellen Lernverfahren sind besonders nützlich, um neue, bisher unbekannte Prozesse zwischen Virus und Wirtszelle in groben Zügen zu charakterisieren. Sobald die Grundstruktur bekannt ist, also insbesondere klar ist, welche Reaktionen ablaufen und welche Moleküle miteinander interagieren, kann ein detaillierteres, mathematisches Modell dieser Interaktionen aufgestellt werden. In diesem Schritt geht es insbesondere darum, eine genaue, das heißt quantitative und zeitlich aufgelöste Modellierung zu erreichen – nur dann sind dynamische Simulationen im Computer möglich. Dr. Kaderali erklärt das so: "Diese mathematisch genaue Beschreibung ermöglicht es uns, im Computer eine Sensitivitätsanalyse durchzuführen und verschiedene Szenarien auszuprobieren. So können wir herausfinden, welche Prozesse kritisch sind im Wettlauf zwischen Virus und Immunsystem. Das kann uns wertvolle Hinweise liefern, an welchen Stellen man am besten mit antiviralen Medikamenten angreifen kann".

Die Forscher der Nachwuchsgruppe haben kürzlich in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Molekulare Virologie der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg ein Modell gekoppelter Differentialgleichungen erstellt, das die Vermehrung des Hepatitis-C Virus in der Zelle räumlich und zeitlich aufgelöst simuliert. Mit diesem Modell konnten die Forscher die

Schema des Rig-I Signaltransduktionspfades:



Der Rig-I-Signalweg ist ein zentraler Bestandteil der angeborenen Immunantwort. Rig-I erkennt fremde (z. B. virale) RNA in der Zelle, und führt über die Aktivierung verschiedener Kinasen letztendlich zur Phosphorylierung von IRF3, das einen Duplex bildet und in den Zellkern wandert. Dort aktiviert IRF3 die Transkription antiviraler Gene, die sowohl die Virusreplikation in der Zelle stören als auch benachbarte Zellen vor der Infektion warnen. Viren wie Hepatitis-C interferieren mit diesen Immunprozessen, indem sie den Signalweg unterbrechen und versuchen, so der Immunantwort der Zelle zu entgehen. Quantitative und dynamische mathematische Modelle dieses Prozesses können Aufschluss über die genaue Kinetik und damit den Wettlauf zwischen Virus und Immunsystem geben.



intrazelluläre Replikation der viralen Bauanleitung des Hepatitis C-Virus nachbilden, und erreichten eine hohe Übereinstimmung mit experimentell gemessenen Daten. Derzeit berücksichtigt das Modell hauptsächlich virale Komponenten, wird aber nach und nach um Wirtsprozesse und Immunantwort der Zelle erweitert. Durch Integration solcher Prozesse in das Replikationsmodell, basierend auf maschinellen Lernverfahren und Methoden des Data Mining, soll schließlich ein Modell des kompletten HCV-Lebenszyklus entstehen. Damit, so hofft Kaderali, lassen sich dann neue Zielstrukturen für Medikamente besser und schneller als bisher aufspüren – indem man gezielt an den empfindlichsten Punkten des Infektionsprozesses eingreift.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: ViroQuant – Systembiologie der Virus-Wirtszell-Interaktion

ViroQuant ist ein im Rahmen der FORSYS-Initiative des Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördertes Forschungszentrum für Systembiologie an der Universität Heidelberg.

Beteiligte Partner:

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie/BioQuant und Deutsches Krebsforschungszentrum, Abt. Theoretische Bioinformatik:

Roland Eils, Karl Rohr

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg:

Medizinische Fakultät, Ralf Bartenschlager, Hans-Georg Kräusslich
BioQuant, Holger Erfle, Vytaute Starkuviene

Institut für Wissenschaftliches Rechnen (IWR), Fred Hamprecht,
G. Reinelt

Biochemisches Zentrum Heidelberg (BZH), Walter Nickel
Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Angel Alonso
Universitätsklinik Köln, F. Berthold
Universität Essen, Angelika Eggert
Los Alamos, USA, Dr. S. White
Tokyo Dental and Medical University, Japan, Sochio Ogishima

Referenzen:

Internet-Homepage der Arbeitsgruppe:

<http://hades1.bioquant.uni-heidelberg.de>

Kontakt:

Dr. Lars Kaderali

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg/BioQuant Zentrum

ViroQuant Nachwuchsgruppe Modellierung

Lars.kaderali@bioquant.uni-heidelberg.de

der programmierte zelltod

Mathematisches Modell bringt Erkenntnisgewinn

von Inna N. Lavrik

Für vielzellige Organismen ist der programmierte Zelltod lebensnotwendig. Die so genannte Apoptose, benannt nach der griechischen Bezeichnung für fallende Blätter, ist meist vorteilhaft und schädigt den Organismus nicht – im Unterschied etwa zum Zelltod bei Nekrose. So entstehen bei menschlichen Embryonen die Finger nur, weil die Zellen zwischen ihnen absterben. Täglich gehen in unserem Körper rund zehn Gramm Zellen durch programmierten Zelltod zugrunde. Dieser ist die Voraussetzung dafür, dass sich ein Organismus entwickeln, sich in spezialisierte Gewebe differenzieren und schädliche Zellen eliminieren kann. Zum Beispiel stirbt während der Entwicklung des Nervensystems fast die Hälfte der Neuronen durch Apoptose ab.

Der programmierte Zelltod ist das Resultat einer komplexen Signalübertragung. Ist diese fehlerhaft und findet „zu viel“ oder „zu wenig“ Apoptose statt, kommt es zu Krankheiten. Degenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Parkinson, Chorea Huntington sowie zahlreiche Autoimmunerkrankungen, aber auch AIDS, Schlaganfall, Ischämie und Rückenmarksschäden sind mit einem Übermaß an Apoptose verbunden. Hingegen findet sich bei Patienten, die an Krebs oder bestimmten chronischen Infektionen leiden, ein reduziertes Apoptose-Level. Bei Krebs verhindern Fehler im Apoptose-Signalweg, dass bösartige Zellen eliminiert werden. Die Folge: unkontrollierte Zellvermehrung. Der Vorgang der Apoptose folgt einem komplexen, jedoch höchst geordneten Programm, das die Zelle in den Tod treibt: Sie schrumpft, an der Zellmembran bilden sich blasenförmige Ausbuchtungen und die DNA bricht in Stücke.

Caspasen: Vollstrecker des Todesprogramms

Die zentrale Rolle in diesem Vorgang spielen Enzyme, die andere Proteine abbauen und Caspasen genannt werden. Sämtliche Caspasen werden zunächst als katalytisch inaktive Proteine gebildet. Ohne apoptotische Signale sind sie in der Zelle präsent wie viele andere Proteine auch. Empfangen die Zellen jedoch ein apoptotisches Signal, werden die Caspasen katalytisch aktiviert. Diese sind nun in der Lage, in der Zelle über tausend verschiedene Proteine zu spalten, was sehr rasch zur Selbstzerstörung der Zelle führt. Caspasen

sind somit die wichtigsten Vollstrecker des Todesprogramms. Diese einzigartige Doppelfunktion der Caspasen sowie ihre Fähigkeit, durch ein apoptotisches Signal aktiviert zu werden, ermöglichen den Start der Apoptose durch bestimmte auslösende Faktoren.

Wie die Caspasen aktiviert werden

Was sind nun diese apoptotischen Signale? Die Apoptose kann auf zwei Arten eingeleitet werden – entweder auf dem extrinsischen (mittels Todesrezeptor) oder dem intrinsischen (mitochondrialen) Signalweg. Der extrinsische Weg wird eingeschlagen, wenn die zur TNF (Tumornekrosefaktor)-Familie gehörenden so genannten Todesliganden an ihre entsprechenden zur Todesrezeptor-Familie gehörenden Todesrezeptoren binden. Dadurch wird die Bildung eines todinduzierenden Signalkomplexes (DISC) ausgelöst, in welchem so genannte Initiatorcaspasen aktiviert werden, die dann das Todesprogramm in Gang setzen. Der intrinsische Signalweg kann durch eine Reihe von Faktoren wie UV-Strahlung, DNA-Schädigung oder durch einen Mangel an Wachstumsfaktoren ausgelöst werden. Alle diese unterschiedlichen Reize führen zu einer mitochondrialen Depolarisierung und der Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien. Durch die Ausschüttung von Cytochrom c aus den Mitochondrien kommt es zur Bildung eines Komplexes, den man Apoptosom nennt und der wie der DISC-Komplex zur Aktivierung der Initiatorcaspasen führt. Nach der Aktivierung der Initiatorcaspasen im DISC oder dem Apoptosom, aktivieren diese wiederum die so genannten Effektorcaspasen. Die Aktivierung der Effektorcaspasen führt zu der bereits oben erwähnten Fragmentierung des Zellskeletts, einer Spaltung der DNA-Reparatur-Enzyme und vieler weiterer Proteine, die von essentieller Bedeutung für das normale Zellprogramm sind. Alle diese Veränderungen zeigen dramatische Folgen und verursachen letztlich den Tod der Zellen.

Schutz vor zufälligem Sterben

Die Zelle besitzt jedoch auch mehrere Wege, die Apoptose zu blockieren, um zu verhindern, dass „falsche“ Signale den Zelltod auslösen. Es gibt zahlreiche Inhibitoren der Apoptose, die die Initiatorcaspasen oder Effektorcaspasen blockieren können. Die Inhibitoren der Initiatorcaspasen im DISC-Komplex sind FLIP-Proteine. Bei den später im Prozess wirksamen Inhibitoren der Effektor- und Initiatorcaspasen handelt es sich um XIAP-Proteine. Zudem können anti-apoptotische Mitglieder der Bcl (B cell



Dr. Inna N. Lavrik untersucht die Signalwege des programmierten Zelltods.

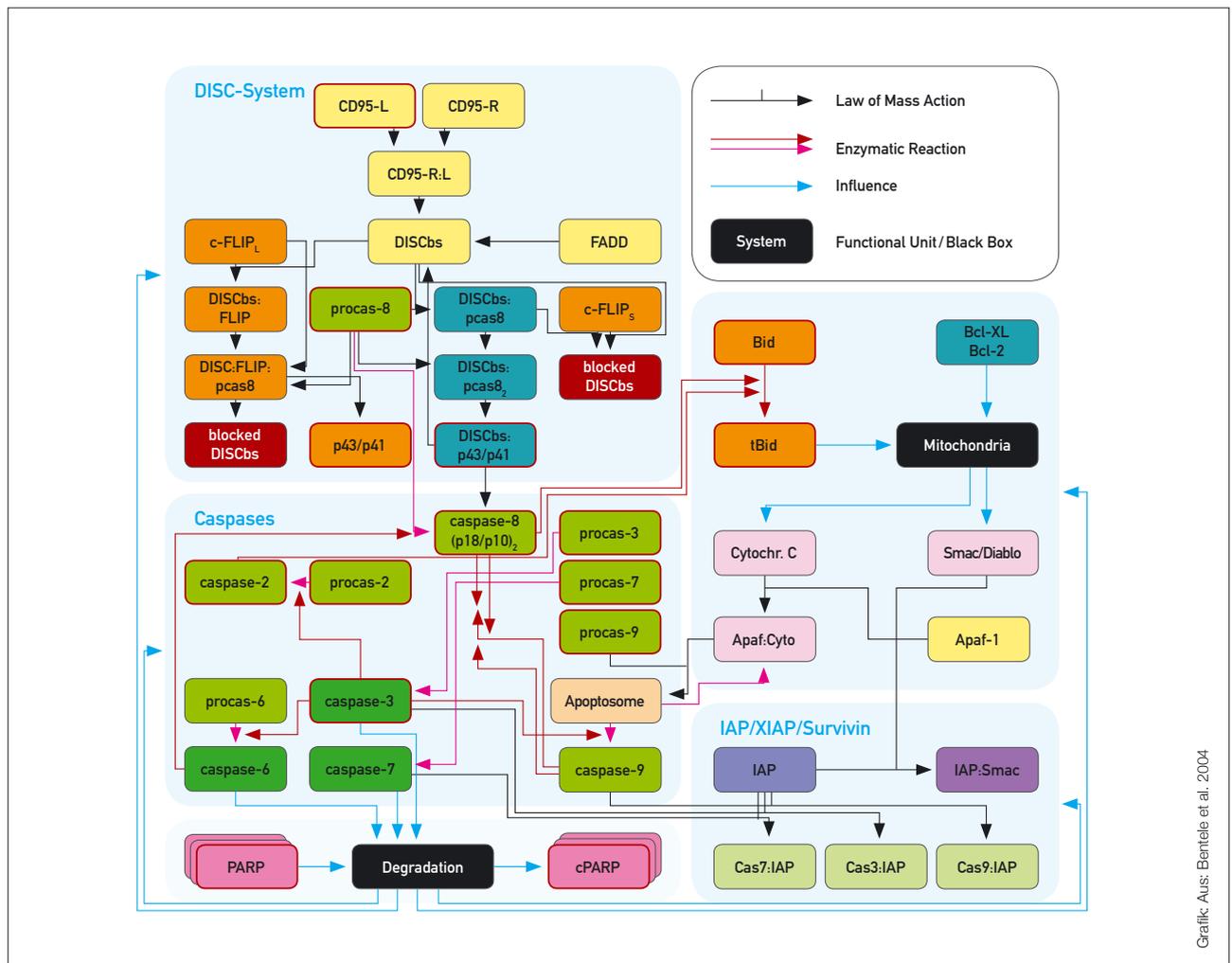
lymphoma)-2-Familie die Freisetzung von Cytochrom c aus den Mitochondrien blockieren und somit die Bildung des Apoptosoms und die Einleitung der Apoptose verhindern. Alle diese Blocker vereiteln den spontanen Zelltod, der durch eine spontane Aktivierung der einen oder anderen Caspase eintreten kann. Nur ein starker apoptotischer Reiz, der die Wirkung all dieser Inhibitoren überwinden kann, ist in der Lage, die Zelle abzutöten.

Ebenen, Schwellen, Signalstärken: Hier hilft der systemische Ansatz

Diese faszinierende Eigenschaft der Zellen, sich selbst nach

einem wohldefinierten und auf vielen Ebenen regulierten zellulären Programm zu töten, inspirierte die Wissenschaftler, die apoptotischen Signalwege mit systembiologischen Methoden zu untersuchen. Die Entscheidung über Leben und Tod kann eine Zelle auf mehreren Ebenen treffen: auf Ebene der Todesrezeptoren, der Caspase-Aktivierung oder der Bildung des Apoptosoms. Dabei ist aus systembiologischer Sicht interessant, ob es einen „Point of no Return“ gibt und welche Stärke des apoptotischen Signals zum Zelltod führt. Um die Apoptose systemisch zu verstehen, modellierten wir zunächst einen der prototypischen Todesrezeptor-Signalwege, den CD95/Fas-Signalweg (Abb. 1).

Abb.1: Mathematisches Modell des Rezeptor-induzierten programmierten Zelltods (nach Bentele et al. 2004)



Grafik: Aus: Bentele et al. 2004

Das mathematische Modell wurde mittels gewöhnlicher Differentialgleichungen (ODEs) erstellt und das biochemische Reaktionsnetzwerk in ein ODE-System übertragen. Jedem Molekül N_i im ODE-Netzwerk wurde eine bestimmte Abbau- oder Produktionsrate $[dN_i]/dt$ zugewiesen.

Das erste von uns erstellte mathematische Modell einer CD95-induzierten Apoptose enthielt 41 Moleküle oder Komplexe, 32 Reaktionen, und zwei „Black Boxes“. Reaktionen mit wohl bekannten biochemischen Mechanismen – beispielsweise diejenigen des DISC-Systems oder der Caspasen – wurden mechanistisch modelliert. Für alle anderen Interaktionen wurden „Black Boxes“ eingeführt, die durch deren experimentell beobachtetes Input-Output-Verhalten definiert sind. Bei den „Black Boxes“, z. B. Mitochondrien, wurden keinerlei Kenntnisse hinsichtlich der genauen zugrunde liegenden Mechanismen vorausgesetzt. Das Modell wurde anhand eines definierten experimentellen Aufbaus validiert.

Was ist der 'Point of no Return'? Das Modell gibt eine klare Antwort ...

Das validierte Modell zeigte eine starke prognostische Aussagekraft. Damit ließ sich das reale Verhalten der Zelle sowie der Grad der Caspase-Aktivierung bei unterschiedlich starker CD95-Stimulation prognostizieren. Wie das Modell außerdem voraussagte, zeigt der CD95-Signalweg ein ausgeprägtes Schwellenverhalten. Diese Schwelle ist definiert durch die Menge des Inhibitors FLIP, der die Aktivierung der Initiatorcaspase im DISC blockiert. Bedeutsam ist die Aussage des Modells, dass die Entscheidung über Leben oder Tod im CD95-DISC getroffen wird und die Apoptose nach Aktivierung der Initiatorcaspase im DISC nicht mehr zu stoppen ist.

Dieses erste systembiologische Modell einer CD95-induzierten Apoptose hat sich als viel versprechender Ansatz erwiesen, um die Signalwege und Mechanismen des programmierten Zelltods besser zu verstehen. Aktuelle systembiologische Untersuchungen zielen darauf, Strategien zu entwickeln, um die Zellen für die Apoptose zu sensibilisieren. Das könnte den Weg zu neuen Krebstherapien weisen. Notwendig sind nun weitere experimentelle Analysen und ihre Verbindung mit der Modellierung. Der Einsatz

lohnt sich, eröffnet er doch die Chance, die Entscheidungen über Leben und Tod in gesunden wie malignen Zellen zu kontrollieren.

Referenzen:

- Neumann L. et al., Dynamics within the CD95 death-inducing signaling complex decide life and death of cells, *Mol Syst Biol.* 2010;6:352. Epub 2010 Mar 9.
- Lavrik I. et al., Understanding apoptosis by systems biology approaches, *Mol Biosyst.* 2009 Oct;5(10):1105-11. Epub 2009 Aug 3. Review.
- Bentele M. et al., Mathematical modeling reveals threshold mechanism in CD95-induced apoptosis, *J Cell Biol.* 2004 Sep 13;166(6):839-51.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: SBCancer: Systembiologie der Signalwege in Krebszellen

Das Forschungsnetzwerk „Systembiologie der Signalwege in Krebszellen (SBCancer)“ ist Teil der Helmholtz-Allianz Systembiologie, einer durch den Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft finanzierten Initiative zur Förderung der Systembiologie in Deutschland an der Helmholtz-Zentren, Universitäten und weitere Partner beteiligt sind.

www.helmholtz.de/systembiologie

Beteiligte Partner: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg; Abt. Immunogenetik: Peter H. Kramer; Abt. Funktionelle Proteomanalyse: Martina Schnölzer, Uwe Warnken; Abt. Signalwege und Funktionelle Genomik, Michael Boutros; Deutsches Krebsforschungszentrum, Abt. Theoretische Bioinformatik und Universität Heidelberg, IPMB und Bioquant: Roland Eils; Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Allgemeine, Viszerale und Transplantationschirurgie: Natalia Giese; Helmholtz Zentrum München, Computational Modeling in Biology: Fabian Theis

Kontakt:

Dr. Inna Lavrik

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
Abteilung Immunogenetik
i.lavrik@dkfz-heidelberg.de

sprungbrett für die systembiologenkarriere

Potsdamer Forschungsnetzwerk GoFORSYS

von Susanne Hollmann und Carsten Müssig

Der Wissenschaftsstandort Potsdam ist für Studierende, die sich für die Biowissenschaften interessieren, außerordentlich attraktiv. Denn die Lehre an der Universität Potsdam profitiert von der intensiven Vernetzung mit hochkarätigen außeruniversitären Forschungseinrichtungen, in denen sich die Wissenschaftler gemeinsam brandaktuellen Themen der pflanzlichen Systembiologie und der molekularen Life Sciences widmen.

Erfolgreiches Beispiel dieser Vernetzung ist GoFORSYS, ein Verbund zwischen der Universität Potsdam, dem Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie und dem Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung. GoFORSYS ist eines von vier nationalen Systembiologie-Zentren. Hier untersuchen Wissenschaftler den Zusammenhang zwischen Photosynthese und Biomasseproduktion. Ein weiterer Forschungsschwerpunkt sind regulatorische Netzwerke des pflanzlichen Stoffwechsels, mit deren Hilfe sich das Pflanzenwachstum an wechselnde Umweltbedingungen anpasst. Die Ergebnisse werden mit Methoden der Bioinformatik aufbereitet, um anschließend die zellulären und physiologischen Prozesse in Computermodellen abzubilden. Ziel ist es, mit Hilfe dieser Modelle Vorhersagen über das pflanzliche Wachstum und somit

der Biomasseproduktion machen zu können. Denn das Verständnis dieser Prozesse und ihrer Steuerung gewinnt vor dem Hintergrund das Pflanzen zunehmend als Lieferanten für nachwachsende Rohstoffe genutzt werden zunehmend an Bedeutung.

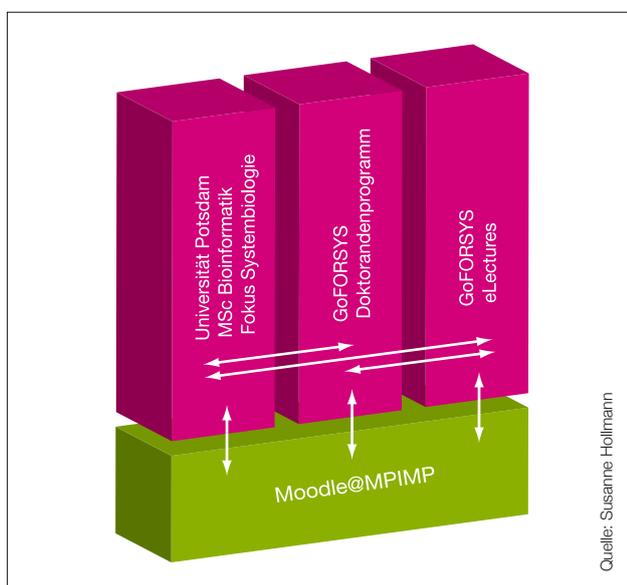
Forschung braucht den Austausch zwischen Experiment und Theorie und vor allem einen hervorragend ausgebildeten Nachwuchs. Wurde die Lehre noch vor einigen Jahren ausgesprochen fachspezifisch gestaltet, so wird heute Interdisziplinarität groß geschrieben. Es gilt, die Barrieren zwischen den wissenschaftlichen Disziplinen zu überwinden, die durch fehlende Vertrautheit mit den Denkweisen der jeweils anderen Fachrichtungen entstehen. Für die Wissenschaftler des Netzwerks GoFORSYS ist es oberstes Ziel, den Nachwuchs interdisziplinär auszubilden und für ihn optimale Studienbedingungen zu schaffen. Deshalb haben sie den Masterstudiengang Bioinformatik mit Schwerpunkt Systembiologie ins Leben gerufen, der Nachwuchswissenschaftlern auch eine internationale Perspektive eröffnet.

Masterstudiengang Bioinformatik: Brücken zwischen den Disziplinen

Der Masterstudiengang verknüpft Inhalte aus den Biowissenschaften und der Informatik. Die Studierenden lernen, in interdisziplinären Teams zu arbeiten. Das Studium ist für Bachelor-Absolventen der Informatik ebenso zugänglich wie für Bachelor-Absolventen aus biowissenschaftlichen Studiengängen. So genannte Brückenmodule helfen Studierenden, Wissenslücken in der jeweils anderen Fachrichtung zu schließen. In biologischen Brückenmodulen erlernen Informatik-Absolventen die Grundlagen der Molekularbiologie, Zellbiologie und Biochemie. Und Studierende mit biowissenschaftlichem Hintergrund werden mit Betriebssystemen und Programmiersprachen vertraut.

Im weiteren Verlauf des Studiums wird die Ausbildung in der Bioinformatik vertieft. Module des ersten und zweiten Semesters widmen sich theoretischen und angewandten Aspekten der Bioinformatik. Im Gegensatz zu rein computerwissenschaftlichen Studiengängen ist es Ziel des Potsdamer Curriculums, die Studie-

Die drei Säulen der systembiologischen Ausbildung in Potsdam





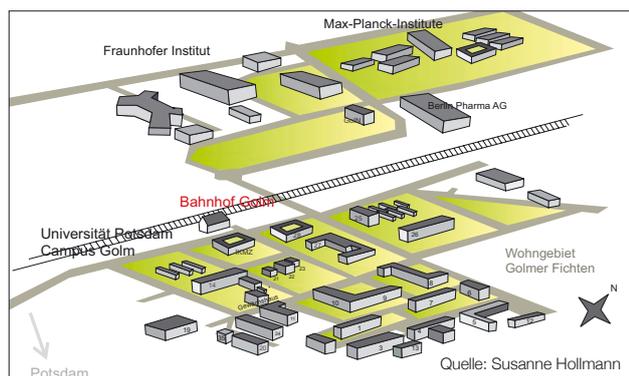
renden für die systembiologische Arbeitsweise zu qualifizieren. Sie beschäftigen sich mit der experimentellen Systembiologie, mit Methoden der Genomforschung und den Prinzipien des Stoffwechsels. Aspekte ausgewählter Signaltransduktionswege spielen ebenfalls eine Rolle. Dabei nimmt die praktische Ausbildung im Labor großen Raum ein. So absolvieren Studenten im dritten Semester eine mehrwöchige Projektarbeit in interdisziplinären arbeitenden Arbeitsgruppen. Die Masterarbeit im vierten Semester bildet den Abschluss des Studiums.

Doktorandenprogramm fördert Soft Skills und Hard Skills

Die zweite Säule der GoFORSYS-Ausbildung ist ein international ausgerichtetes Doktorandenprogramm im Bereich der Pflanzen genomik und Systembiologie. Das vom Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie und der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Potsdam getragene Programm unterstützt die Doktoranden bei der Promotion und der Gewinnung von Forschungsergebnissen. Außerdem erhalten sie Schlüsselqualifikationen für ihre berufliche Karriere.

Die Betreuung der Kandidaten erfolgt analog zum Masterstudien gang durch interdisziplinäre Teams, die die Projekte kontinuierlich begleiten. Dies geschieht in Form mündlicher und schriftlicher Zwischenberichte, in Diskussionen mit den Betreuer teams und mithilfe von Präsentationen im monatlichen GoFORSYS-Seminar. Dabei zeichnet sich das wissenschaftliche Qualifizierungsprogramm durch größtmögliche Praxisnähe aus.

Campus Golm der Universität Potsdam: Produktive Nachbarschaft zu außeruniversitären Forschungseinrichtungen



In Kooperation mit der International Max Planck Research School Primary Metabolism and Plant Growth (IMPRS-PMPG) sowie der Potsdam Graduate School (PoGS) werden Kurse zu „Soft Skills“ – Kurse, wie zum Beispiel Fähigkeiten für Kommunikation, Präsentation, Führung und Management, angeboten. Eine Besonderheit des GoFORSYS Doktorandenprogramms ist das „Hard Skills“-Curriculum mit Praktika, Workshops und Seminaren, die systembiologisches Fach- und Methodenwissen vermitteln. Ein über die Grenzen von GoFORSYS hinaus gehendes offenes Element des Curriculums sind Ringvorlesungen zu Grundlagen und neuen Forschungsergebnissen in den Bereichen Photosynthese, pflanzlicher Stoffwechsel, Bioinformatik und Modellierung.

Plattform für eLearning und Informationsaustausch

Studierenden und Lehrende haben Zugang zu einer zentralen, internetbasierten Organisations- und Kommunikationsplattform – mit Nutzerforen und Informationen zum Download. Auch die Einschreibung der Studierenden und die Evaluation von Kursen erfolgt via Internet. Diskussionsforen und Chats erleichtern die Kommunikation zwischen Promovenden und Dozenten. Ein besonderes eLearning-Element sind die eLectures zu ausgewählten Themen der Systembiologie.

In der Summe ergeben sich Synergieeffekte, die in Forschung und Lehre sowohl fachliche Tiefe als auch interdisziplinäre Breite schaffen. Die Universität Potsdam und die beiden Max-Planck-Institute stimmen deshalb darin überein, dass die Forschungs- und Ausbildungsaktivitäten über die fünfjährige BMBF-Förderperiode hinaus aufrecht erhalten werden müssen, um das außergewöhnlich dichte Netzwerk und das bereits erlangte Wissen aus GoFORSYS auch künftig in gemeinsamen Projekten weiter zu führen.

Dynamische Forschungsregion

Zum Beispiel wurde an der Universität Potsdam der Profildbereich „Pflanzengenomforschung und Systembiologie“ eingerichtet, in dem grundlagenorientierte und angewandte Aspekte der pflanzlichen Biologie anhand von Algen sowie Modell- und Nutzpflanzen mittels Bioinformatik und mathematischer Modellierung untersucht werden. Ein weiteres wegweisendes Signal für die Weiterführung der GoFORSYS-Einheit ist die Besetzung der Professur für Mathematische Modellierung und Systembiologie. Darüber hinaus haben sich im Januar 2009 führende Forschungs-



Masterstudiengang Bioinformatik: multidisziplinäre Ausbildung mit internationaler Perspektive (Quelle: Karla Fritze)

einrichtungen der Region auf Initiative der Universität Potsdam zu einem bundesweit einmaligen Verbund unter dem Namen „pearls – Potsdam Research Network“ zusammengeschlossen. Zu den Partnern gehören national und international renommierte Wissenschaftseinrichtungen, zum Beispiel drei Institute der Max-Planck-Gesellschaft, fünf Einrichtungen der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren, drei Institute der Fraunhofer-Gesellschaft und das Hasso-Plattner Institut für Softwaresystemtechnik.

Kontakt:

GoFORSYS

Sprecher: Prof. Dr. Lothar Willmitzer
willmitzer@mpimp-golm.mpg.de
goforsys@uni-potsdam.de
www.GoFORSYS.de

Studiengang Bioinformatik

Sprecher: Prof. Dr. Joachim Selbig
jselbig@uni-potsdam.de
Koordinator: Dr. Detlef Groth
dgroth@uni-potsdam.de
www.bioinformatik.uni-potsdam.de

Strukturiertes Doktorandenprogramm

Moodle Plattform/eLearning Elemente

Koordinator: PD Dr. Carsten Müssig
muessig@uni-potsdam.de

moodle2008.mpimp-golm.mpg.de/
www-de.mpimp-golm.mpg.de/veranstaltungen

Profilbereich Pflanzengenomforschung und Systembiologie

Sprecher: Prof. Dr. Bernd Müller-Röber
bmr@uni-potsdam.de

Koordinatorin: Dr. Susanne Hollmann
Susanne.hollmann@uni-potsdam.de
www.uni-potsdam.de/systemsbiology

IMPRS:

www-en.mpimp-golm.mpg.de/IMPRS_GoFORSYS

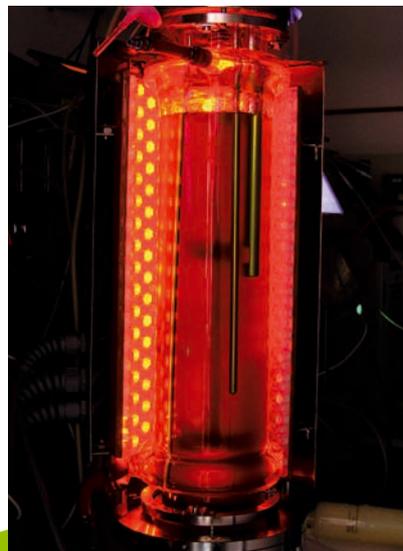
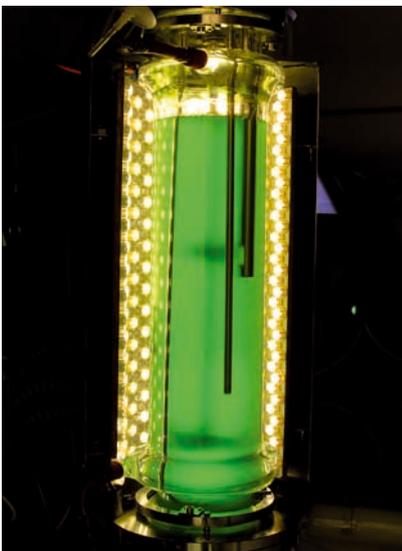
Potsdam Graduate School:

www.uni-potsdam.de/pogs

Pearls:

www.pearlsofscience.de

Fermenter zur Anzucht von Algen unter verschiedenen Lichtverhältnissen. (Quelle: J. Rupprecht)



zelluläre entscheidungen

Schaltstelle in Entscheidungskaskade von Zellen aufgeklärt

von Marcel Schilling und Ursula Klingmüller

Eine Zelle muss permanent Entscheidungen treffen: soll sie sich teilen, sich in einen anderen Zelltyp verwandeln oder sterben? Die zellulären Entscheidungen (Abb. 3) werden durch Signalnetzwerke kontrolliert, in denen zahlreiche Proteine miteinander kommunizieren. Kommt es bei einem dieser Proteine zu einer Mutation, dann hat dies Auswirkungen auf die vernetzten Entscheidungsprozesse. Die mögliche Folge: übermäßiges Zellwachstum bis hin zu Krebs. Ein Signalnetzwerk, das bei der Krebsentstehung eine solche Rolle spielt, ist die sogenannte MAP-Kinase-Kaskade. Eines ihrer Schlüsselproteine ist die Kinase ERK. Jetzt haben Wissenschaftler des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg und der Universität Freiburg entdeckt, wie diese Schaltstelle funktioniert. Die Kombination aus Modell und Experiment führte die Forscher zum Erfolg.

Kinasen steuern das Schicksal von Zellen

Menschliche Zellen stehen in ständigem Austausch mit ihrer Umgebung. Dabei binden Wachstumsfaktoren oder Hormone an Rezeptoren an der Oberfläche von Zellen. Daraufhin kommt es zu einer Formänderung im innerhalb der Zelle gelegen Teils der Rezeptoren und einer Bindung und Aktivierung von signalübertragenden Proteinen. Wichtige Bestandteile der Signalübertragung in der Zelle sind die sogenannten Kinasen. Dies sind Proteine, die durch Phosphorylierungen, also die Übertragung von Phosphatresten, die Eigenschaften von anderen Proteinen verändern und

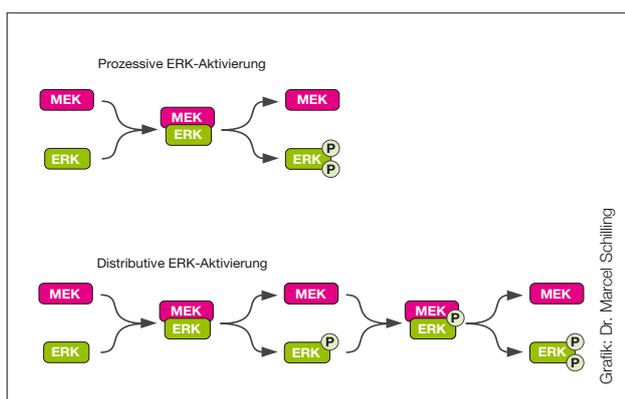
damit z. B. die Aktivierung weiterer Kinasen ermöglichen. Mittels derartiger Kinasekaskaden, an der zahlreiche verschiedene Signalübertragende Proteine beteiligt sind, können Signale von der Zelloberfläche in den Zellkern übertragen werden, die dann die Aktivität von Zielgenen regulieren. Ein Paradebeispiel für eine solche Kaskade ist die MAP-Kinase-Kaskade, die sich aus den Kinasen RAF, MEK und ERK zusammensetzt. Durch Hintereinanderschaltung dieser drei Kinasen wird Information, die durch die Aktivierung von Rezeptoren an der Zelloberfläche kodiert wird, verarbeitet und mit zellulären Entscheidungen verknüpft. Die Komponenten dieser Kaskade sind an einer Vielzahl von Erkrankungen beteiligt. Eine Überaktivierung der Kinase ERK wird zum Beispiel bei einer Vielzahl von Krebsarten beobachtet und ist häufig mit einer schlechten Behandelbarkeit assoziiert.

Obwohl die Komponenten und die Interaktionen dieses Netzwerks bekannt sind, weiß man noch wenig über die Informationsverarbeitung und wie die Aktivierung von Signalmolekülen in zelluläre Entscheidungen umgesetzt wird. Durch ein besseres Verständnis der Signalverarbeitung könnten möglicherweise neue Zielproteine für eine gezielte, medikamentöse Behandlung identifiziert werden.

Schaltstelle der Entscheidungskaskade: die Kinase ERK

Im Rahmen des vorgestellten Projektes wurde die Kinase ERK, kurz für Extrazellulär-Regulierte Kinase, eingehend untersucht. In Säugerzellen liegen zwei, mit ERK1 und ERK2 bezeichnete,

Abbildung 1: ERK-Aktivierung



Die prozessive ERK-Aktivierung (oben) benötigt nur einen Bindungsschritt, während bei der distributiven ERK-Aktivierung (unten) zwei Bindungsschritte notwendig sind. Ein prozessiver Mechanismus ermöglicht eine schnelle Signalweiterleitung, während ein distributiver Mechanismus eine Signalverstärkung zur Folge hat.



Dr. Marcel Schilling untersucht am Deutschen Krebsforschungszentrum Signalkaskaden, indem er Experimente und Computermodelle kombiniert.

engverwandte Varianten (Isoformen) der Kinase ERK vor. Welche Rolle diese beiden Isoformen spielen, war jedoch weitgehend unbekannt. Einerseits gibt es experimentelle Hinweise, dass ERK1 und ERK2 gegeneinander austauschbar sind, andererseits sind Mäuse, bei denen das ERK1-Protein fehlt lebensfähig, während ein Fehlen von ERK2 letal ist.

Da die Verknüpfungen in biologischen Signalnetzwerken nicht-linear und sehr komplex sind, ermöglicht nur ein systembiologischer Ansatz, der möglichst viele Faktoren berücksichtigt, das dynamische Zusammenspiel der Signalwegskomponenten quantitativ zu untersuchen und Eigenschaften zu entschlüsseln. Dabei wird nicht ein Molekül isoliert betrachtet, sondern das Netzwerk mit allen Interaktionen und dynamischen Prozessen analysiert. Zur Erstellung eines Computermodells wird eine Signalkaskade in mathematische Gleichungen übersetzt. Dadurch kann durch Computersimulationen der Einfluss einzelner Komponenten simuliert und Vorhersagen über Veränderungen gemacht werden. Eine erste ungelöste Frage betraf den Aktivierungsmechanismus der Kinase ERK, der eine Phosphorylierung des Proteins an zwei Stellen beinhaltet. Bisher gab es zwei Theorien, wie dies vonstatten gehen könnte: (i) Bei einem prozessiven, oder Ein-Schritt-Mechanismus bindet die Kinase MEK an ERK und phosphoryliert in einem Schritt beide Stellen, so dass es zu einer sehr schnellen Signalweiterleitung kommen kann oder (ii) bei einem distributiven, Zwei-Schritt Mechanismus bindet die Kinase MEK an ERK und phosphoryliert erst eine Stelle, woraufhin der Komplex zerfällt und sich neu bilden muss, um die zweite Stelle zu phosphorylieren (Abb. 1). Bei der distributiven ERK-Aktivierung muss MEK zweimal einen Komplex mit ERK bilden, so dass die MEK Konzentration bei diesem Szenario einen größeren Einfluss auf die Aktivierung hat und eine Signalverstärkung zwischen MEK und ERK ermöglichen könnte. Versuche im Reagenzglas mit isolierten Proteinen deuteten zunächst auf einen distributiven Mechanismus hin; andererseits könnten in lebenden Zellen weitere Komponenten, die im Reagenzglas nicht vorhanden sind, den Komplex stabilisieren und damit einen prozessiven und schnelleren Ablauf begünstigen.

Computer beflügelt Experiment

Um zu entschlüsseln, welcher der beiden Mechanismen in Säugerzellen realisiert ist, erstellten wir ein Computermodell des ERK-Signalnetzwerkes, das durch das Hormon Erythropoietin (Epo) aktiviert wird [1]. Epo ist ein essentieller Faktor für die Bildung roter Blutkörperchen, da es für die Vermehrung und die Spezialisierung ihrer Vorläuferzellen (erythroide Vorläuferzellen) sorgt. Um das Modell möglichst realistisch zu gestalten, erhoben wir in biochemischen Experimenten zeitaufgelöste Daten von erythroiden Vorläuferzellen nach Behandlung mit Epo und passten die Parameter des Modells an diese Daten an. Für diese Experimente wurden frisch aus Mäusen isolierte Zellen (Primärzellen) eingesetzt, da in diesen Zellen Signalnetzwerke unverändert vorliegen, im Gegensatz zu den häufig benutzten Zelllinien, die über lange Zeit isoliert in Kultur weitervermehrt werden [2]. Ein Kriterium für die Güte unseres Modells war dabei, dass das Modell nicht nur den Zeitverlauf der aktivierten Signalproteine, sondern auch den Effekt unterschiedlicher Epo-Konzentrationen wiedergeben konnte.

Um den zugrundeliegenden Mechanismus der ERK-Aktivierung aufzuklären, stellten wir entsprechend der oben beschriebenen möglichen Aktivierungsmechanismen zwei alternative Modelle auf. Interessanterweise konnte nur das Modell, das auf dem distributiven, Zwei-Schritt Mechanismus basierte, die im Experiment beobachteten Daten beschreiben (Abb. 2). Modellvorhersagen ergaben dabei, dass die Mechanismen durch die Menge an einfach- und zweifach-phosphoryliertem ERK unterscheidbar sind. Daher wurde mittels der beiden Computermodelle die Konzentrationen an unphosphoryliertem, einfach- und zweifach-phosphoryliertem ERK nach Behandlung mit Epo vorhergesagt. Anschließend wurden die tatsächlichen Konzentrationen dieser Moleküle durch eine neuentwickelte Methode der quantitativen Massenspektrometrie bestimmt. So konnte gezeigt werden, dass die experimentellen Resultate nur mit den Vorhersagen des distributiven Modells übereinstimmen, nicht aber mit denen des prozessiven Modells. Dadurch konnten wir zeigen, dass in primären Säugerzellen die ERK-Aktivierung durch einen distributiven Mechanismus stattfindet.

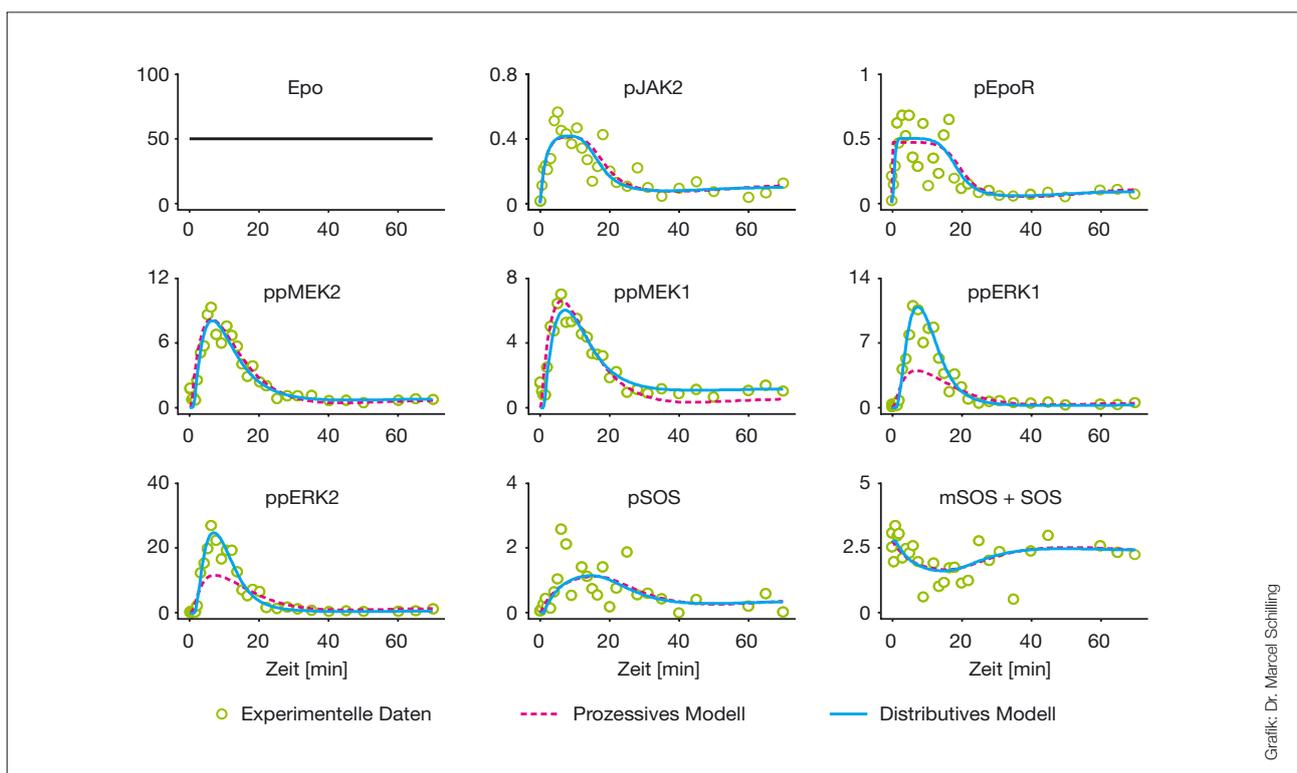
Wie Zellvermehrung gezügelt wird

Darüber hinaus konnten wir das Computermodell einsetzen, um weitere Details der Informationsverarbeitung in diesem Signalnetzwerk zu analysieren. Dazu berechneten wir die Konzentrationen der aktivierten Moleküle an jeder Stelle des Netzwerkes. Die Resultate zeigten eine hohe Signalverstärkung, vermittelt durch den zuvor nachgewiesenen distributiven Aktivierungsmechanismus von ERK. Die Computersimulationen gaben außerdem einen weiteren unerwarteten Einblick in die Signalverknüpfung: Sie sagten voraus, dass eine Erhöhung der ERK1-Konzentration zwar die ERK1-Phosphorylierung verstärkt, aber gleichzeitig zu einer Reduzierung der ERK2-Phosphorylierung führt. Diese unerwartete Eigenschaft konnten wir anschließend im Experiment durch künstliches Heraufsetzen der ERK1- oder ERK2-Konzentration bestätigen.

Um die Signalaktivierung mit zellulären Entscheidungen zu verknüpfen, wurde das Ausmaß der ERK1- und ERK2-Aktivierung für verschiedene Epo-Konzentrationen berechnet. Dazu bestimmten wir die Zellvermehrung erythroider Vorläuferzellen bei Zugabe verschiedener Epo-Konzentrationen. Um den Beitrag der beiden ERK Isoformen herauszufinden, wurde zusätzlich die Menge an ERK1 oder ERK2 in den Zellen künstlich erhöht. Dadurch konnten wir zeigen, dass die zusätzliche Erhöhung von ERK2 und besonders ERK1 die Zellvermehrung hemmt, obwohl die Zellteilung durch Epo eigentlich angeregt wird. Die Einbeziehung umfangreicher experimenteller Daten erlaubte uns, eine mathematische Funktion zu bestimmen, die die Verknüpfung zwischen Signalantwort und Zellvermehrung detailgetreu abbildet. Die Analyse der individuellen Beiträge des aktivierten ERK1 und ERK2 zeigte, dass eine starke ERK1-Aktivierung die Vermehrung reduziert,

Abbildung 2: Das Computermodell sagt die beobachteten Konzentrationsänderung voraus.

Die Konzentrationsveränderungen der wichtigsten Komponenten des untersuchten Signalnetzwerkes. Die experimentell beobachteten Veränderungen (grüne Kreise) können nicht mit dem prozessiven Modell (Simulation in rot), sondern nur mit dem distributiven Modell (Simulation in blau) abgebildet werden.



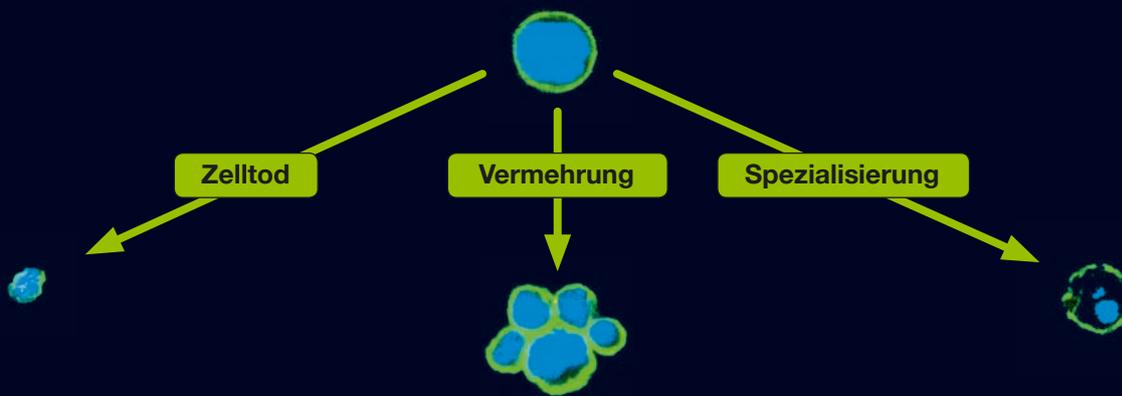


Abbildung 3: Zelluläre Entscheidungen wie Zelltod, Vermehrung oder Spezialisierung werden von komplexen Signalnetzwerken kontrolliert.

obwohl ERK2 bis zu einem gewissen Grad die Zellvermehrung verstärkt. Das heißt, dass hohe ERK1-Phosphorylierungswerte Zellvermehrung verhindern, was ein Mechanismus gegen unkontrollierte Zellvermehrung darstellen könnte.

Zusammenfassend konnten wir durch die Kombination von experimentellen Analysen und Computermodellen zeigen, dass innerhalb der MAP-Kinase-Kaskade die Kinase ERK zelluläre Entscheidungen in einer dosisabhängigen und isoformspezifischen Weise beeinflusst. Der im Modell nachgebildete und experimentell nachgewiesene distributive ERK-Aktivierungsmechanismus ermöglicht eine extreme Signalverstärkung innerhalb des Signalnetzwerks. Die erzielten Ergebnisse sind von großer medizinischer Relevanz, da so besser verstanden wird, wie die in vielen Krebsarten beobachtete ERK-Aktivierung sich auf die Entwicklung der Zellen auswirkt. Die Bestimmung der spezifischen Funktionen der Isoformen ERK1 und ERK2 legt eine wichtige Basis für systemorientierte Medikamentenforschung und öffnet damit neue Möglichkeiten der Krebstherapie.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: SBCancer: Systembiologie der Signalwege in Krebszellen

Das Forschungsnetzwerk „Systembiologie der Signalwege in Krebszellen (SBCancer)“ ist Teil der Helmholtz-Allianz Systembiologie, einer durch den Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft finanzierten Initiative zur Förderung der Systembiologie in Deutschland an der Helmholtz-Zentren, Universitäten und weitere Partner beteiligt sind.

Beteiligte Partner:

Universität Freiburg, Physikalisches Institut und Zentrum für Biosystemanalyse: Thomas Maiwald, Stefan Hengl, Clemens Kreutz, Jens Timmer

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Molekulare Strukturanalyse: Dominic Winter, Wolf D. Lehmann

Universität Glasgow: Walter Kolch

Referenzen:

- [1] Schilling M., Maiwald T., Hengl S., Winter D., Kreutz C., Kolch W., Lehmann W.D., Timmer J., Klingmüller U. Theoretical and experimental analysis links isoform-specific ERK signalling to cell fate decisions. *Mol Syst Biol.* 2009;5:334
- [2] Schilling M., Pfeifer A.C., Bohl S., Klingmüller U. Standardizing experimental protocols. *Curr Opin Biotechnol.* 2008 Aug;19(4):354-9.

Kontakt:

Dr. Marcel Schilling

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
Abt. Systembiologie der Signaltransduktion
m.schilling@dkfz-heidelberg.de

PD Dr. Ursula Klingmüller

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg,
Abteilungsleiterin der Abt. Systembiologie der Signaltransduktion
u.klingmueller@dkfz-heidelberg.de

PD Dr. Ursula Klingmüller leitet die Abteilung Systembiologie der Signaltransduktion am DKFZ in Heidelberg



expertin für schwingungen und netzwerke

Porträt Ursula Kummer

von Thomas Früh

Als Ursula Kummer im März 2007 ihre Professur antrat, teilte sie das Glück des Neuanfangs mit der Umgebung. Denn sie und ihre Arbeitsgruppe waren nicht die einzigen, die Umzugskartons auspackten. Auch in den anderen Räumen machten sich Wissenschaftler ans Einrichten. Kummers neue Wirkungsstätte war das BioQuant, Zentrum für Quantitative Analyse Molekularer und Zellulärer Biosysteme in Heidelberg, das gerade eröffnet wurde. Hier fand die heute 43-Jährige, deren Abteilung "Modellierung Biologischer Prozesse" durch eine Stiftungsprofessur der Klaus-Tschira-Stiftung ermöglicht wurde, ideale Bedingungen vor: Biowissenschaftler, die sich ihrem Gegenstand im Laborexperiment nähern, arbeiten mit Experten für Theorie- und Modellbildung unter dem selben Dach zusammen. Das bevorzugte Arbeitswerkzeug in Ursula Kummers Team ist der Computer. Er hilft ihr, den Dschungel der Komplexität zu lichten, der die Lebensvorgänge durchdringt.

Denn auch in der Komplexität zeigen sich Muster – zum Beispiel Schwingungen. An der University of Oregon weckte eine Vorlesung von Anatol Zhabotinsky, einer der Namensgeber der raum-zeitlich oszillierenden Belousov-Zhabotinsky-Reaktion, ihr Interesse für das Thema. Während der Diplomarbeit und Promotion in Tübingen untersuchte sie dann Vorgänge in Zellen, die ein Schwingungsverhalten zeigen.

Auf die Dynamik kommt es an

Am gemeinnützigen Institut EML Research in Heidelberg, an dem sie von 1998 bis 2007 zunächst als Postdoc, dann als Gruppenleiterin arbeitete, analysierte sie, wie die Kalzium-Konzentrationen in Zellen oszillieren. Sie fand heraus, auf welche Weise Schwingungsfrequenz und Schwingungsmuster Informationen transpor-

tieren können. Diese Art der Signalübertragung ermöglicht den Zellen, für unterschiedliche Botschaften den gleichen Botenstoff zu nutzen. Das heißt aber auch, dass die bloße Angabe eines Konzentrationslevels wenig über die Wirkung eines Stoffes aussagt. „Ein Denken in linearen Kausalketten, nach dem Muster 'Stoff A erhöht B', reicht nicht aus. Wir müssen wissen, mit welcher Dynamik sich A verändert“, schlussfolgert Kummer.

Ihre interdisziplinäre Arbeitsweise ist wohl ebenfalls das Ergebnis einer Oszillation. Zwar zeigte sich Ihr Interesse für die Naturwissenschaften ebenso frühzeitig wie eindeutig: So sammelte sie als Grundschülerin Raupen, weil sie wissen wollte, welche Schmetterlinge aus ihnen schlüpfen. Aber als es dann an die Wahl des Studienfachs ging, konnte sie sich nicht entscheiden: „Ich bin lange zwischen Biochemie und Physik hin und her geschwankt“, bekennt Kummer. Sie löste das Dilemma mit einem Doppelstudium. Die Kenntnis beider Disziplinen, die eine eher empirisch-experimentell, die andere mehr theoretisch-mathematisch, macht es ihr heute leicht, die Querverbindungen herzustellen, die ihre systembiologische Arbeit erfordert.

Software als Forschungswerkzeug

Denn Querverbindungen gibt es in den Signal- und Stoffwegen der Zelle zuhauf. Um diese aufzuklären, entwickelte ihre Gruppe am EML zusammen mit Pedro Mendes vom Virginia Bioinformatics Institute das Softwarepaket Complex Pathway Simulator, kurz: COPASI. Die Besonderheit: Eine einzige Lösung stellt vielfältige Methoden zur Analyse, Modellierung und Simulation von vernetzten biochemischen Reaktionen bereit.



Prof. Dr. Ursula Kummer leitet die Abteilung „Modellierung Biologischer Prozesse“ im BioQuant-Zentrum, Heidelberg

Bei der Entwicklung legten Kummer und Mendes großen Wert auf Benutzerfreundlichkeit. „Heute greifen Biowissenschaftler ganz selbstverständlich auf Datenbanken zu. Wir möchten, dass auch das Computermodell ein alltägliches Werkzeug wird“, so Kummer. COPASI wird nicht nur in der Grundlagenforschung, sondern mittlerweile auch in der Pharmabranche genutzt. „Ob ein Arzneimittel bei einem Menschen wirkt, bei einem anderen aber nicht, das lässt sich meist nicht durch einzelne Faktoren erklären. Stattdessen sind die Zusammenhänge und Wechselwirkungen wichtig“, betont die Systembiologin.

„Weltweit einzigartiges Projekt“

Als Programmdirektorin bereitete Kummer von Juli 2009 bis März 2010 den Start von „Virtuelle Leber“ vor, dem Nachfolgeprojekt von HepatoSys, das rund 70 Teams von Medizinern sowie experimentell und modellierend arbeitenden Biowissenschaftlern deutschlandweit vernetzt. Der Forschungsverbund will Lebererkrankungen, aber auch den Medikamentenstoffwechsel des Organs aufklären. Die Wissenschaftler erhoffen sich, neue Therapien zu entwickeln und die Wirkung von Medikamenten besser vorher sagen zu können.

„ ‚Virtuelle Leber‘ ist ein weltweit einzigartiges Projekt. Die Resultate aus den einzelnen Forscherteams werden zu einem gemeinsamen Modell zusammengeführt, das die vernetzten Signal- und Stoffwechselwege der Leber nachbildet“, erläutert Kummer. Die interdisziplinäre Organisation der Forschung entspricht ihrem netzwerkartigen Forschungsgegenstand. „Für wissenschaftlichen Fortschritt ist Zusammenarbeit unerlässlich. Bei jedem Thema haben unsere Modellierer experimentell arbeitende Teams als

Partner“, ergänzt Kummer. Am Heidelberger Zentrum für die Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften (BIOMS), das Ursula Kummer gemeinsam mit Willi Jäger koordiniert, wird diese Art der Zusammenarbeit bereits seit 2004 erfolgreich praktiziert. Und wie die Systembiologin ihr interdisziplinäres Forschungsfeld durch vielfältige Kooperationsprojekte voranbringt, so setzt sie sich auch auf einem anderen Gebiet für den Fortschritt ein: „In meiner Gruppe liegt der Frauenanteil bei 50 Prozent. Bei uns können Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler mit Kindern flexibel in Teilzeit arbeiten.“ So einfach ist für sie die Vereinbarkeit von Familie und Beruf. Denn für Kummer gibt es auch ein Leben außerhalb der Forschungswelt: „Um kreativ zu bleiben, brauche ich Ausgleich. Den finde ich in der Familie und in der Musik.“

Kontakt:

Prof. Dr. Ursula Kummer

Abteilung Modellierung Biologischer Prozesse
BioQuant-Zentrum/Institut für Zoologie
Universität Heidelberg
ursula.kummer@bioquant.uni-heidelberg.de

ERASysBio+

Ein vielfältiger Forschungsraum für die Systembiologie

von Bernhard Gilleßen

Den Blick erweitern – das ist eines der Ziele von ERASysBio, einer Initiative zur Entwicklung der “European Research Area for Systems Biology“. ERASysBio zielt auf strategische Aktivitäten um die Systembiologie in der ERA international Konkurrenzfähig zu machen. Bisher wurden drei transnationale Bekanntmachungen (SysMO, SysMO2 und ERASysBio+) gemeinsam mit europäischen Partnern auf den Weg gebracht. Während SysMO auf die Systembiologie an Mikroorganismen fokussiert, konnten sich in ERASysBio+ gleich auf drei Themengebieten – Biotechnologie, Biomedizin und Agrikultur/Lebensmittelproduktion – länderübergreifende Forschungsprojekte bewerben. Voraussetzung für Fördergelder war der systembiologische Ansatz: die Verknüpfung zwischen Experiment und Modell mit dem Ziel, Vorhersagen über Systeme treffen zu können. Seit März 2010 setzen 16 transnationale Verbundprojekte diesen Ansatz um. An den Vorhaben beteiligen sich insgesamt 85 Forscherteams aus 14 europäischen und außereuropäischen Ländern.

Die Förderung übernehmen Ministerien und Institutionen aus zehn EU-Staaten. Diese werden in den nächsten drei Jahren 24 Millionen Euro in die systembiologische Forschung investieren – einschließlich 5,5 Millionen Euro EU-Mittel. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) steuert rund 7,6 Millionen Euro bei – im europäischen Vergleich eines der größten Budgets. Der Projektträger Jülich koordiniert die Initiative im Auftrag des BMBF. Deutsche Wissenschaftler sind an zehn der 16 Verbundprojekte beteiligt. Drei davon werden von deutschen Gruppenleitern koordiniert.

ERASysBio+ ist eine der ersten ERA-NET-Plus-Maßnahmen. Als Teil des ERA-NET-Schemas sollen diese dazu beitragen, nationale Forschungsprogramme zu koordinieren und einen europäischen Forschungsraum zu schaffen. Dabei geht es keineswegs um Uniformität, sondern um die Abstimmung vielfältiger Aktivitäten und letztendlich eine erhöhte Wettbewerbsfähigkeit. Vielfalt zeichnet auch die Forschungsobjekte und Themen aus, die von ERASysBio+ erkundet werden: Sie reichen von menschlichen, tierischen und pflanzlichen Zellen bis hin zu Organen und Organis-

men. Infektions-, Krebs- und Alterserkrankungen werden ebenso untersucht wie das Verhalten und die embryonale Entwicklung.

Die Projekte von ERASysBio+

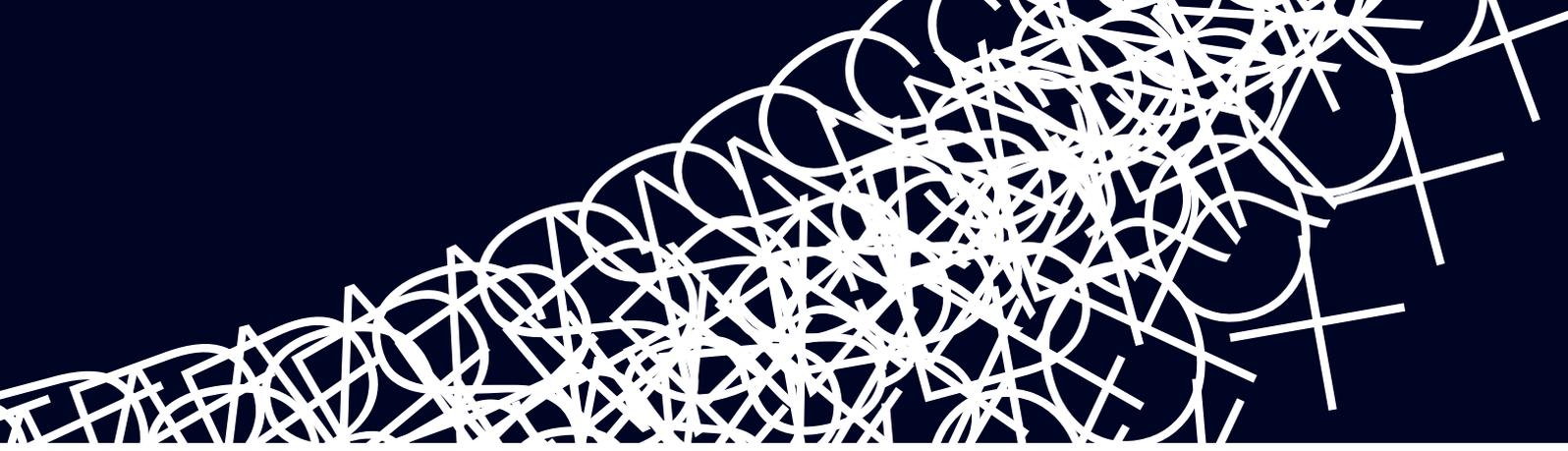
Wie Zellen auf Stress oder Angriff antworten

Wie antworten Zellen auf schädliche Umwelteinflüsse, zum Beispiel chemischen oder physikalischen Stress? Wie verteidigen sie sich gegen Krankheitserreger? Vor der Zellantwort kommt stets die Signalübertragung. Denn die Information, dass es Stress oder einen Angriff gibt, muss zumeist erst in die Schaltzentrale der Zelle, den Zellkern, gelangen. Dort verändert sich das Aktivitätsmuster der Gene. Und das wirkt sich auf die Proteinausstattung, den Stoffwechsel und die Strukturen der Zelle aus. Diese Antworten erfolgen nicht in geradlinigen Prozessketten, sondern verzweigt und vernetzt. Wer hier durchblicken will, holt den Computer ins Labor und kombiniert Experiment und Modell.

Mit diesen Mitteln erkundet ein Verbund um Prof. Judith Kleinschetharaman vom Forschungszentrum Jülich, wie tierische und pflanzliche Zellen **auf angreifende Salmonellen reagieren**. Wissenschaftler um Dr. Andrzej M. Kierzek von der Universität Surrey im britischen Guildford nehmen verschiedene Zelltypen des menschlichen Immunsystems unter die Lupe und vergleichen deren **Reaktion auf den Tuberkulose-Erreger**.

Auf Unterschiede und Gemeinsamkeiten fokussiert auch ein internationales Forschungsprojekt um Prof. Andrew Cossins von der Universität Liverpool: Hier geht es um 200 genetische Varianten des Modell-Nematoden *Caenorhabditis elegans*, die einer **kontrollierten Stressbehandlung** ausgesetzt werden. So will man den Zusammenhang zwischen individueller Veranlagung und komplexen Erkrankungen erhellen.

Für die menschliche Leber besteht Stress zum Beispiel in fettreicher Nahrung oder Medikamenten. Dabei entwickelt sie, je nach Stresspegel, bestimmte Krankheitssymptome mit unterschiedlichen Heilungschancen. Hier setzen Forscher um Dr. James Adjaye vom Berliner Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik an: Sie analysieren die Leberzellen verschiedener Patientengruppen, um ein Modell zu entwickeln, das die **Stressreaktion der Leber** vorhersagt.



Wie sich Zellen spezialisieren

In Organismen herrscht eine Arbeitsteilung zwischen verschiedenen Organen und Geweben, die aus spezialisierten Zellen bestehen. Diese „Spezialisten“, etwa für die Immunabwehr oder den Sauerstofftransport, gehen aus weniger spezialisierten Zellen und letztlich aus Stammzellen hervor, die in ihrer zukünftigen Funktion noch gar nicht oder nur teilweise festgelegt sind. Wie spezialisierte Gewebe entstehen und krankhaft degenerieren, ist medizinisch überaus bedeutsam. Zum Beispiel könnten sich **Knochen oder Knorpel**, die durch Osteoporose oder Arthritis geschädigt sind, durch Stammzellen wiederherstellen lassen. Welche genregulatorischen Mechanismen dabei eine Rolle spielen, untersucht ein Verbund um Prof. Everardus J. von Zoelen, Universität Nijmegen.

Ein Team um Prof. Riitta Lahesmaa von der finnischen Universität Turku erforscht, wie bestimmte T-Lymphozyten den neu entdeckten Zelltypus Th17 hervorbringen. Diese Zellen der **Immunabwehr** sind ursächlich an rheumatoider Arthritis beteiligt und womöglich auch an multipler Sklerose.

Die Entwicklung des Herzens ist ebenfalls das Ergebnis von Zelldifferenzierung. Mit der Taufliege *Drosophila* als Modellsystem wollen Forscher um Dr. Laurent Perrin von der Universität Marseille neue Einblicke in die gesunde und pathologische Herzentwicklung des Menschen gewinnen. Denn die genregulatorischen Abläufe, die die Herzentwicklung steuern, sind von der Taufliege bis zu den Säugetieren konserviert.

Die Stammzellen der Pflanzen finden sich an den Spitzen der Sprossachsen und Wurzeln: in den Apikalmeristemen. Diese bringen während der gesamten Lebensspanne eines Baumes immer wieder neue Gewebe und Organe, zum Beispiel Blätter, hervor. Ein Projekt von Prof. James A.H. Murray, Universität Cardiff, untersucht, wie die Hormone Auxin und Cytokinin die Entwicklung des Sprossapikalmeristems steuern.

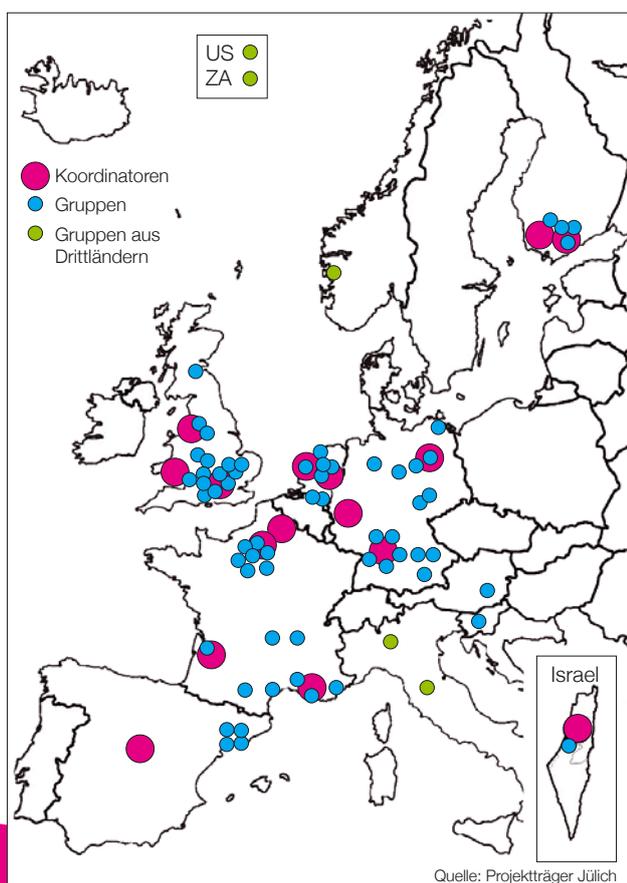
Wie eine Tomate schmeckt und wieviel Nährstoffe sie enthält, ergibt sich aus dem komplexen Zusammenspiel von Genen und Umweltfaktoren, die während der Fruchtreifung wirksam sind. Um dieses Zusammenspiel aufzuklären, erschaffen Experten für Fruchtbiologie, Ökophysiologie und theoretischer Biologie um Dr. Yves Gibon vom INRA-Institut in Bordeaux eine virtuelle Tomate.

Krebs als zelluläre Fehlentscheidung

Rezeptormoleküle im Zellkern, so genannte **Kernrezeptoren**, sind **Schaltstellen der Zellentwicklung**: Sie stellen die Weichen für die Organbildung sowie für Wachstum, Erhaltung und Erneuerung von Geweben. Sie wirken aber auch an Fehlsteuerungen mit, zum Beispiel bei der Entstehung bestimmter Formen von Brustkrebs und Prostatakrebs. Ein Verbund unter Federführung von Dr. Sampsa Hautaniemi untersucht, wie Kernrezeptoren zusammen mit weiteren Faktoren die Genaktivität kontrollieren.

Eine besonders gefährliche Krebserkrankung ist das **hepatozelluläre Karzinom**, das sich aus Leberzellen entwickelt. Denn

Verteilung der ERASysBio+ Forschungsgruppen



durch eine Chemotherapie lässt sich in dem Karzinom kein programmierter Zelltod auslösen. Ein Projekt, das Prof. Michael Boutros, Universität Heidelberg leitet, will die Signalwege aufdecken, die darüber entscheiden, wann eine Leberzelle „Selbstmord“ begeht.

Der Zellzyklus mit seinen Schlüsselereignissen wie Differenzierung, Wachstum, Zellteilung und Tod überlagert sich mit dem **Rhythmus der inneren, zirkadianen Uhr**. Forscher um Dr. Francis Levi vom Hospital Paul Brousse in Villejuif bei Paris wollen für gesunde und bösartige Zellen herausfinden, wie beide Rhythmen interagieren. Im Zentrum des Forscherinteresses stehen der Einfluss auf die Zellvermehrung und die Empfindlichkeit für Erbgutveränderungen.

Eine Frage der Architektur

Die Abfolge der Bausteine im menschlichen Genom ist inzwischen aufgeklärt. Dagegen ist das Zusammenspiel zwischen **dreidimensionaler Struktur des Genoms** und seiner Funktion nachwievor ungelöst. Zwar mehren sich die Hinweise, dass die komplexe räumliche Architektur, die sich in und zwischen den Chromosomen findet, erheblichen Einfluss auf die Regulation der Genaktivität nimmt. Dennoch lässt sich heute noch nicht vorhersagen, wie sich Gene verhalten, die in andere Chromosomenbereiche „verpflanzt“ werden. Prof. Tobias Knoch vom Erasmus Medical Center Rotterdam versucht mit seinen Partnern Zusammenhänge zwischen Struktur und Funktion zu enthüllen. Zu diesem Zweck verknüpfen sie in einem einzigartigen Ansatz Theorie und Experiment.

Von Neuronen und Muskeln

Neuronale Informationsverarbeitung hängt von der Verschaltung der Nervenzellen, aber auch von Vorgängen in den Zellen ab. Prof. Kobi Rosenblum, Universität Haifa, und seine Partner analysieren, wie **die Proteinsynthese in den Synapsen** auf elektrische Aktivitätsmuster antwortet. So wollen sie ein besseres Verständnis der Phänomene Gedächtnis und Lernen gewinnen.

Die Entscheidung zwischen zwei Handlungsalternativen untersucht der Verbund von Prof. Gonzalo de Polavieja vom Cajal Institut in Madrid. Die Forscher präsentieren Zebrafischlarven

ambivalente Reize und erfassen anschließend die Aktivität in neuronalen Netzwerken sowie das daraus resultierende Verhalten. Ziel ist es, den Einfluss neuronaler Prozesse auf die Entscheidungsfindung zu klären.

Die **glatte Muskulatur der Gebärmutter** erzeugt elektrische Potenziale, die sich auf dem Bauch einer Schwangeren ableiten lassen. Diese Form des Elektromyogramms, das Elektrohysteroogramm, erscheint als vielversprechende Methode, um das Einsetzen von Wehen frühzeitig zu erkennen und Frühgeburten zu verhindern. Ein Team um Prof. Catherine Marque von der Technischen Universität Compiègne untersucht deshalb, wie die außen gemessenen Signale mit den muskulären und hormonellen Aktivitäten im Inneren der Gebärmutter zusammenhängen. Die Forscher wollen sämtliche Daten und Ergebnisse leicht zugänglich machen und zudem klinische Standards für die Elektromyografie der Gebärmutter entwickeln.

Zur Eröffnungsveranstaltung für ERASysBio+ trafen sich Vertreter aller Verbände, Gutachter und Förderer vom 17. bis 18. Mai 2010 in Paris. In festlichem Rahmen wurden sämtliche Projekte präsentiert und die Bedeutung der Initiative für den europäischen Forschungsraum hervorgehoben. Informationen, Bilder und Kontakte zu den einzelnen Vorhaben finden Sie auch unter www.erasysbio.net

Kontakt:

Dr. Bernhard Gilleßen

Projekträger Jülich

Geschäftsbereich Biotechnologie (BIO 5)

Forschungszentrum Jülich GmbH

b.gillessen@fz-juelich.de

<http://www.fz-juelich.de/ptj/>

neue einsichten in die selbstregulierung von säugerzellen

Modellierung ermöglicht vertiefte Einblicke in die Funktionsweise von Mitochondrien

von Uwe Jandt, Oscar Platas Barradas, Ralf Pörtner, Eva Schröder, Thomas Noll
Volker Sandig und An-Ping Zeng

Zentrale Knotenpunkte des Energiestoffwechsels in den Mitochondrien, den Kraftwerken der Zelle, unterliegen einer vielfältigen Regulation. Durch die intelligente Kombination von Modell und Experiment gelingt es, diese Regulationsmechanismen besser zu verstehen. Der so erzielte Fortschritt ist vor allem das Resultat einer geglückten universitäts- und institutsübergreifenden Zusammenarbeit, die von der bundesweiten Forschungsinitiative “FORSYS-Partner” gefördert wird.

Unsere Fähigkeit, Messdaten aus lebenden Zellen zu gewinnen, hat in den letzten Jahren dramatisch zugenommen. Nicht nur das Genom, auch die Proteinausstattung und die Stoffwechselwege werden für analytische Verfahren immer umfassender zugänglich. Unser Bild vom Zusammenspiel der Gene, Proteine und Stoffwechselprodukte, ihrer Selbstregulation und den Ereignissen des Zellzyklus werden Schritt für Schritt vollständiger. Neue oder weiterentwickelte Techniken wie die Durchflusszytometrie – bekannt auch als FACS, Fluorescence Activated Cell Sorting – machen es möglich, die Verteilung von Eigenschaften innerhalb großer und heterogener Zellpopulationen zu analysieren. Konfokalmikroskopie und STED-Mikroskopie [Schmidt et al., 2009] erlauben zudem Einblicke in die raum-zeitliche Verteilung von Proteinen in lebenden Zellen und Zellkompartimenten bis hin zu einer Auflösung von einigen Dutzend Nanometern.

Diese Vielzahl analytischer und datenverarbeitender Techniken optimal zu nutzen, ist eine anspruchsvolle Aufgabe, die institutsübergreifende Zusammenarbeit erfordert. Ein Beispiel dafür ist das Verbundprojekt „SysLogics“, das als Teil der systembiologischen Initiative “FORSYS-Partner” vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert wird. Die Projektteilnehmer – vier Universitäten, zwei Großforschungseinrichtungen und ein Biotechnologie-Unternehmen – wollen eine neu entwickelte humane Produktionszelllinie umfassend charakterisieren und das Verständnis der Selbstregulation zentraler Zellprozesse voranbringen.

Laborexperimente mit dem Computer planen

Dabei gilt es, riesige Datenmengen auszuwerten. Das wiederum erfordert computergestützte, mathematische Modelle, mit denen sich das Verhalten von Zellen, die im Bioreaktor kultiviert werden, abhängig von den Prozessbedingungen vorhersagen und weiterführende Experimente präzise planen lassen. Da eukaryotische Zellen außerordentlich komplex sind, muss sich die Modellierung auf genau definierte Teilaspekte beschränken. Diese umfassen beispielsweise die Simulation von Proteinen auf atomarer Ebene (*molecular dynamics*), oder, im größeren Maßstab, intrazelluläre Transportprozesse, die Proteinsekretion, den Zellzyklus oder Regulationsvorgänge auf Genomebene.

Eine entscheidende Rolle in der Selbstregulation von eukaryotischen Zellen spielt der Pyruvatstoffwechsel – ein Knotenpunkt des Energiestoffwechsels in den Mitochondrien. Dieser zentrale Stoffwechselweg ist eng mit Prozessen verknüpft, die den Zellzyklus, das Zellwachstum und den programmierten Zelltod, die so genannte Apoptose, steuern.

Fein austariertes Wechselspiel

Zellteilung und Zelldifferenzierung sind nur möglich durch ein fein austariertes Wechselspiel zwischen Zentralstoffwechsel und Zellzyklus. Dabei unterliegt der Pyruvatstoffwechsel einem Netzwerk aus konkurrierenden und kooperierenden Regulatoren, und wenn es hier zu einem Balanceverlust kommt, kann dies typische Zivilisationskrankheiten wie Diabetes oder Krebs auslösen. Allerdings steckt die quantitative Erfassung der Regulatoren sowie der Einfluss der Zell- und Mitochondrienmorphologie und der intrazellulären Transportmechanismen derzeit noch in den Kinderschuhen, so dass hier intensive Forschungsbemühungen notwendig sind.

Der Pyruvatstoffwechsel in den Mitochondrien wird durch die Umwandlung von Pyruvat in Acetyl-CoA eingeleitet, wobei CO_2 abgespalten wird (Abb. 1). Der für diese Reaktion notwendige katalysierende Enzymkomplex, der Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex (PDC), befindet sich in der intramitochondrialen Matrix und besteht aus drei verschiedenen Isoenzymentypen in jeweils bis zu 60 Kopien, mehreren Kofaktoren sowie mindestens vier Kinase-Isoenzymen und zwei Phosphatase-Isoenzymen für die Regulation. Die resultierende Molekülmasse von nahezu zehn Megadalton macht den PDC zu einem der größten biologischen Molekülkomplexe.

Die Regulation dieses Komplexes, seine raum-zeitliche Dynamik und das Zusammenspiel der einzelnen Isoenzyme ist Gegenstand eines Modells, das von Wissenschaftlern um An-Ping Zeng, Institut für Bioprozess- und Biosystemtechnik der TU Hamburg-Harburg, entwickelt wurde. Dieses Modell bildet die Enzymkinetiken von vier Isoenzymen des PDC und insgesamt sechs Isoenzymen der regulierenden Kinasen und Phosphatasen sowie diverser Kofaktoren in einem System linearer Differentialgleichungen ab [Zeng al., 2002]. Nichtlineare Dynamiken, wie Oszillationen und Multiplizitäten, wurden anhand früherer Modellversionen vorhergesagt und dabei auch experimentelle Beobachtungen bestätigt. Derzeit wird das Modell angepasst, um die Besonderheiten der neu etablierten humanen neuronalen Zelllinie AGE1.HN sowie die räumliche Verteilung (Abb. 2) und innere Struktur der Mitochondrien abzubilden.

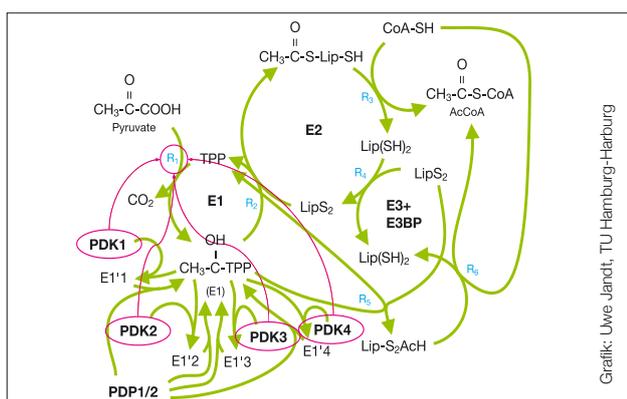
Rückkopplung zwischen Experiment und Modell

Mit Hilfe des dynamischen Modells ist es möglich, die Sensitivität des Pyruvat-Umsatzes in den Mitochondrien gegenüber den Konzentrationen der einzelnen regulierenden Kinase-Isoenzyme vorab einzuschätzen. Dies ist vor allem deshalb von Interesse, weil es uns zusammen mit der ProBioGen AG und dem Team von Thomas Noll, Universität Bielefeld, gelang, in der neu entwickelten Zelllinie das PDH Kinase-Isoenzym 1, kurz: PDK1, nachzuweisen. Jetzt gilt es, die Konsequenzen für die Regulation des Pyruvatstoffwechsels dieser Zelllinie zu klären.

Dabei geben wir mithilfe des Modells die Randbedingungen für die Experimente vor. Und je nach Reaktion des Kinase-Phosphatase-Regulationssystems auf die Variation der äußeren Bedingungen, zum Beispiel Glukose- und Insulinpulse, wird das Modell entsprechend erweitert.

Um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, ist eine hohe Zelldichte erforderlich, außerdem eine umfassende Kontrolle der Prozessbedingungen. Dies gelingt mit einem Dialyseverfahren für Zellkulturen (Abb.3), das am Institut für Bioprozess- und Biosystemtechnik der TUHH etabliert wurde. Dabei erfolgt während der Kultivierung ein ständiger Austausch von Substrat und Stoffwechselprodukten zwischen der inneren Kultivierungskammer und der äußeren Medienkammer. Somit lassen sich je nach Bedarf entweder zeitlich konstante Medienbedingungen oder Impulse realisieren.

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Hauptreaktionen des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes (PDC)



Die Hauptreaktionen des Pyruvat-Dehydrogenase-Komplexes (PDC) sowie der regulierenden Kinase- und Phosphatase-Isoenzyme in den Mitochondrien.

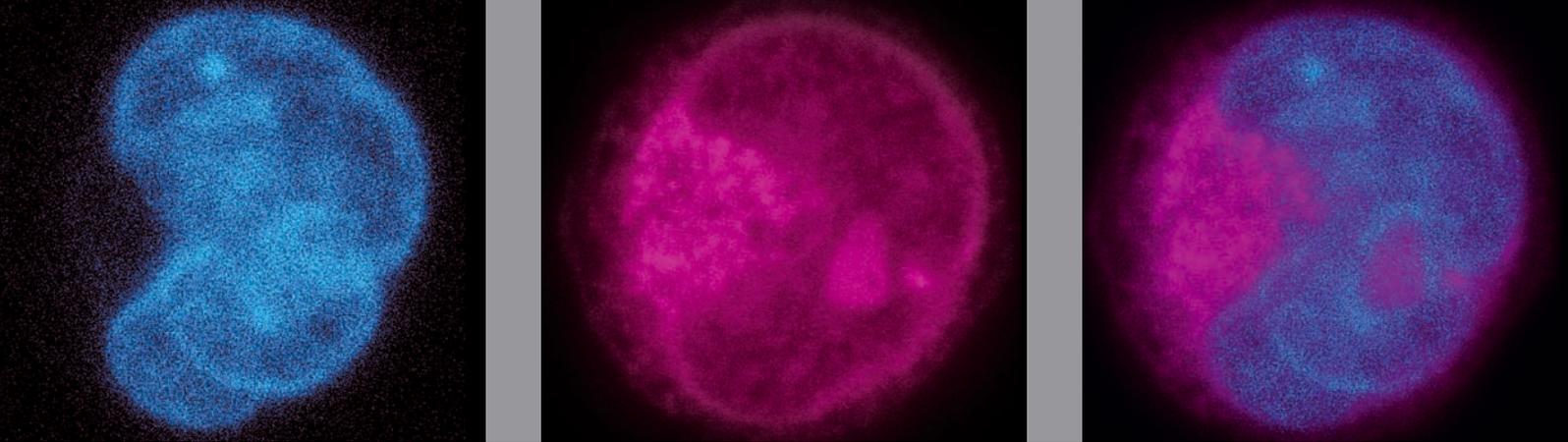


Abbildung 2: Konfokalmikroskopische Aufnahmen von AGE1.HN-Zellen: (a) gefärbter Zellkern (DAPI, blau gefärbt), (b) gefärbte Mitochondrien (Invitrogen Mitotracker®, rot gefärbt) und (c) deren Überlagerung. Die räumliche Verteilung der Mitochondrien ist für die Modellierung von besonderem Interesse, denn sie unterliegt einer Dynamik und hat wesentlichen Einfluss auf die mitochondriale Aktivität und Regulation. (Bild: Maria Buchsteiner, Uwe Jandt, Oscar Platas Barradas, TU Hamburg-Harburg)

Bei den weiteren Untersuchungen gilt es nun zu klären, wie Stoffwechselprodukte und äußere Faktoren die Kinase- und Phosphatase-Isoenzyme beeinflussen. Im Brennpunkt des Interesses steht der Einfluss der Zellzyklusregulation. Zudem soll das Modell um vor- und nachgelagerte Prozesse des Zentralstoffwechsels erweitert werden – vor allem um die Glykolyse und den Zitratzyklus.

Das Modell wird kontinuierlich weiter entwickelt und soll zu einem wichtigen Werkzeug für die Systembiologie werden. Dieses kann die optimierte Kultivierung und Entwicklung von Zelllinien unterstützen und darüber hinaus zur Aufklärung der komplexen Regulationsnetzwerke in den Zellen beitragen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: Systems Biology of Cell Culture for Biologics – SysLogics

Verbundprojekt im Rahmen der BMBF-Initiative FORSYS-Partner, die darauf abzielt, das Potential der Systembiologie in Deutschland weiter zu stärken, indem über FORSYS-Kooperationen Expertise von außen in die bestehenden FORSYS-Zentren eingebunden wird. Das Verbundprojekt kooperiert mit dem FORSYS-Zentrum Magdeburg (MaCS).

Abbildung 3: Dialysereaktor für die Kultivierung von AGE1.HN-Zellen



Die Zellen werden in der Innenkammer kultiviert, das Medium der Außenkammer lässt sich nach Bedarf erneuern oder austauschen.

Bild: Oscar Platas Barradas, TU Hamburg-Harburg

Beteiligte Partner: TU Hamburg-Harburg: An-Ping Zeng, Ralf Pörtner; Universität Bielefeld, Arbeitsgruppe Zellkulturtechnik: Thomas Noll, Alexander Gösmann; Universität Saarbrücken, Lehrstuhl für Technische Biochemie: Elmar Heinzle; Universität Hannover, Institut für Technische Chemie: Thomas Scheper; MPI Magdeburg, Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme: Udo Reichl, HZI Braunschweig, Abt. Molekulare Biotechnologie: Hansjörg Hauser, Dagmar Wirth; ProBioGen AG: Berlin Volker Sandig
www.forsys.net
www.forsyspartnersyslogics.de
www.tu-harburg.de

Referenzen:

- Schmidt R., Wurm C., Punge A., Egnér A., Jakobs S., and Hell S. (2009). Mitochondrial cristae revealed with focused light. *Nano Lett*, 9(6): 2508 – 2510.
- Zeng A.-P., Modak J., and Deckwer W. (2002). Nonlinear dynamics of eucaryotic pyruvate dehydrogenase multienzyme complex: Decarboxylation rate, oscillations, and multiplicity. *Prog*, 18(6):1265 – 1276.
- Rose T., Winkler K., Brundke E., Jordan I., Sandig V. (2005). Alternative Strategies and new cell lines for high-level production of biopharmaceuticals. In: Knäblein J., editor. *Modern Biopharmaceuticals: Wiley-VCH*. p 761-777.
- Patent application WO2007054516A1; Sandig V., Jordan I., Brundke E. Productivity augmenting protein factors, novel cell lines and uses thereof

Kontakt:

Dr. biol. hum. Uwe Jandt
 Institut für Bioprocess- und Biosystemtechnik
 TU Hamburg-Harburg
uwe.jandt@tu-harburg.de

Prof. Dr. An-Ping Zeng
 Institut für Bioprocess- und Biosystemtechnik
 TU Hamburg-Harburg
aze@tu-harburg.de

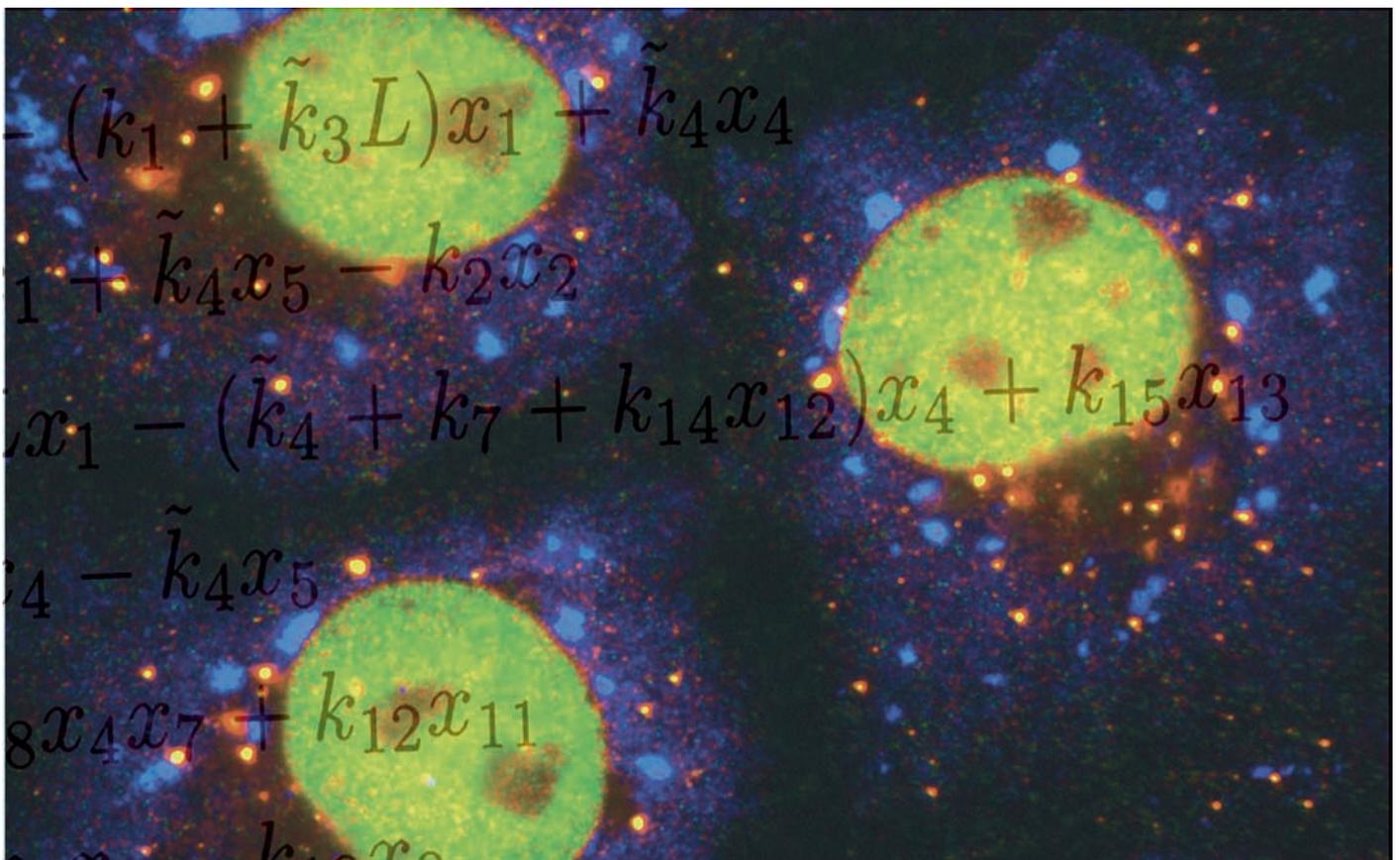
DIE HELMHOLTZ-ALLIANZ FÜR SYSTEMBIOLOGIE STELLT SICH VOR

Die Systembiologie ist ein multidisziplinäres Forschungsgebiet, in dem Mathematiker, Physiker, Biologen und Ingenieure gemeinsam die quantitativen Zusammenhänge in Zellen und Organismen entschlüsseln. Um die komplexen Mechanismen zu erforschen, die für bestimmte Krankheiten ausschlaggebend sind, haben sich sechs Helmholtz-Zentren und 12 andere Forschungsinstitutionen zur Helmholtz-Allianz Systembiologie zusammengeschlossen.

Die Helmholtz-Gemeinschaft fördert diese Allianz bis 2012 mit insgesamt 49 Mio. €. Die Hälfte der Mittel steuert der Präsident aus Mitteln des Impuls- und Vernetzungsfonds bei. Gemeinsam mit ihren Partnern leistet die Helmholtz-Gemeinschaft damit einen wichtigen Beitrag zu den großen und drängenden Fragen der Gesundheitsforschung. Somit nutzt die Helmholtz-Gemeinschaft die im Pakt für Forschung und Innovation vorgesehenen finanziellen Ressourcen, um strategische Maßnahmen fortzusetzen und weiterzuentwickeln, vorhandene Instrumente qualitativ und quantitativ auszubauen sowie neue Instrumente zu entwickeln, zu erproben und zu etablieren.

Die sechs Helmholtz-Zentren:

- Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch
- Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ, Leipzig
- Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
- Forschungszentrum Jülich
- Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig



Das biologische Experiment und die mathematische Modellierung.

Bild: Deutsches Krebsforschungszentrum

DIE SECHS HELMHOLTZ-ZENTREN UND IHRE PROJEKTE

Deutsches Krebsforschungszentrum – Das Netzwerk SBCancer (Systems Biology of Signaling in Cancer)

Im Mittelpunkt des Netzwerkes SBCancer stehen zelluläre Signalwege, die eine wichtige Rolle bei der Entscheidung zwischen Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zelltod spielen. Veränderungen in diesen Signalwegen und den damit verbundenen Genregulationsnetzwerken können diese Entscheidungen beeinflussen und dadurch zu unkontrolliertem Wachstum bzw. Tumoren führen. Auch spielt die Aufklärung der Interaktionen von Tumorzellen mit dem umliegenden Gewebe eine wichtige Rolle. Die experimentellen Befunde werden im Rahmen von Simulationsmodellen daraufhin getestet, wie molekulare Signalwege, die zu Krebs führen, am effektivsten ausgeschaltet werden können. Dieses model-basierte Verstehen von Krebsignalen wird in Pilotprojekten für erste translationale Forschungsanwendungen genutzt.

DAS ZENTRUM:

Das Deutsche Krebsforschungszentrum ist die größte biomedizinische Forschungseinrichtung in Deutschland. Über 2.000 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter, davon 580 Wissenschaftler, erforschen die Mechanismen der Krebsentstehung und arbeiten an der Erfassung von Krebsrisikofaktoren.

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin – Das MDC-Netzwerk Systems Biology (MSBN)

Das Netzwerk MSBN fokussiert sich auf Morbus Alzheimer und auf den Signalweg NFκB und seine Bedeutung für Krebs sowie neurodegenerative Erkrankungen. Beide Krankheitsfelder sind von langen asymptomatischen Phasen vor Ausbruch der Krankheit gekennzeichnet. Die Regulationsmechanismen beeinflussen zunächst die Kompensation und später den Krankheitsverlauf und werden über eine umfassende, systembiologische Strategie untersucht.

DAS ZENTRUM:

Das Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin mit seinen 1.400 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern verbindet molekularbiologische Grundlagenforschung und klinische Forschung mit dem Ziel, neue Methoden zur Diagnose und Behandlung schwerer Krankheiten zu entwickeln. Für ihre Forschung in den Bereichen Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen, Krebsforschung sowie Funktion und Dysfunktion des Nervensystems werden modernste molekularbiologische Methoden genutzt. Damit die dabei gewonnenen Erkenntnisse so rasch wie möglich Patienten zugutekommen, arbeiten die Forscher des MDC eng mit den Klinikern der Charité – Universitätsmedizin Berlin zusammen.



Bild: Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ – Entwicklung von Modellen zur Vorhersage

Der Schwerpunkt des Systembiologie-Netzwerkes des UFZ liegt auf der Untersuchung von Zellreaktionen auf chemische Stressfaktoren aus einer systemischen Perspektive heraus. Untersucht werden die zellulären Reaktionen auf polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Von diesen Chemikalien ist bekannt, dass sie eine Vielzahl von toxischen Effekten hervorrufen.



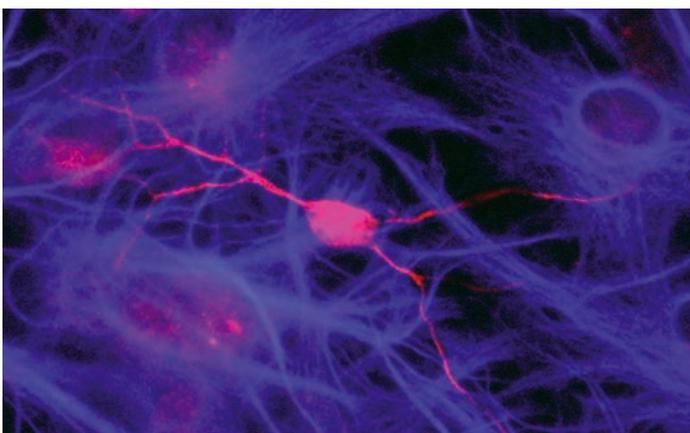
Mikrobielle Grundwassersanierung. Bild: Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung - UFZ

DAS ZENTRUM:

Am Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ arbeiten 950 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter daran, Gefahren und Risiken für Mensch und Natur zu vermeiden oder zu mindern. Das UFZ bewertet und bereitet Forschungsergebnisse so auf, dass sie in Entscheidungsprozessen von Staat und Wirtschaft umgesetzt und auf Regionen mit ähnlichen Problemen übertragen werden können. So berät das UFZ etwa die zuständigen staatlichen Stellen bei der Sanierung, der ökologischen Neugestaltung und dem Management von Ökosystemen sowie die Wirtschaft bei der Entwicklung von Umwelttechnologien und umweltverträglichen Produkten und Produktionsprozessen.

Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt – Kontrolle von regulatorischen Netzwerken (CoReNe)

Das interdisziplinäre Netzwerk mit dem Titel CoReNe (Control of Regulatory Networks) vereint Molekularbiologie mit theoretischen Disziplinen. Es beschäftigt sich insbesondere mit der Rolle so genannter nicht kodierender RNAs (ncRNAs) und untersucht im speziellen den Einfluss dieser RNAs auf die Genexpression und damit auf die regulatorischen Netzwerke der Zelle.



Stammzellen.

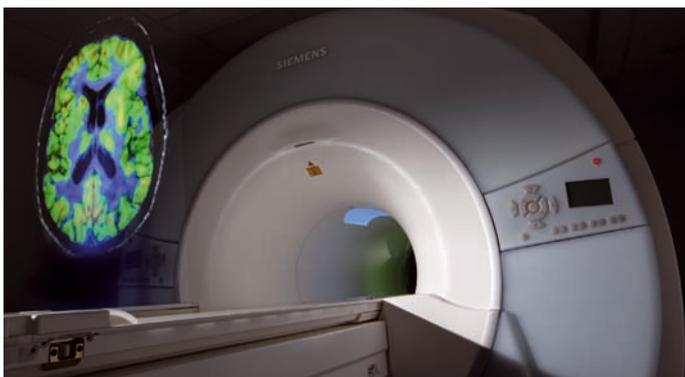
Bild: Helmholtz Zentrum München

DAS ZENTRUM:

Die Einheit von Mensch und Umwelt steht im Fokus des Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt. Daraus leitet sich der Forschungsansatz ab, ökologische und biomedizinische Forschung miteinander zu verknüpfen – ein einmaliges Konzept in der deutschen Forschungslandschaft. Drei zentrale Aufgaben bestimmen die Arbeit der 1.800 Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter in München: menschliche Lebensgrundlagen verstehen, begreifen, was die Voraussetzungen für Gesundheit sind und daraus Vorsorgekonzepte zu entwickeln. Aus diesem Verständnis heraus sollen Gesundheitsrisiken für den Menschen und Bedrohungen seiner Ökosysteme frühzeitig erkannt, Mechanismen der Krankheitsentstehung entschlüsselt, die Grenzen der Belastbarkeit unserer Umwelt sowie der Abwehrmechanismen des Menschen abgeschätzt und Konzepte der dauerhaften Prävention und Heilung entwickelt werden.

Forschungszentrum Jülich – The Human Brain Model

Das Netzwerk „The Human Brain Model“ untersucht die Struktur-Funktionsbeziehungen innerhalb des menschlichen Gehirns. Es wird als ein komplexes System analysiert, das sich vom Nano- bis in den Makrobereich hinein erstreckt. Untersucht werden insbesondere die strukturellen Grundlagen und funktionellen Mechanismen in ihren Interaktionen, da deren Kooperation die Funktionen des Gehirns bestimmt. Das Projekt ist in drei miteinander verbundenen Arbeitspaketen organisiert. Ziel ist es, durch die Integration von Daten aus allen Bereichen, Mechanismen des gesunden und erkrankten Gehirns besser zu verstehen.



DAS ZENTRUM:

Das Forschungszentrum Jülich betreibt interdisziplinäre Spitzenforschung. Das Zentrum stellt sich den drängendsten Fragen der Gegenwart und entwickelt gleichzeitig Schlüsseltechnologien für morgen. Hierbei konzentriert sich die Forschung auf die Bereiche Gesundheit, Energie und Umwelt sowie Informationstechnologie. Mit rund 4.400 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern gehört Jülich, Mitglied der Helmholtz-Gemeinschaft, zu den größten Forschungszentren Europas.

Hybridsystem aus einem Magnetresonanztomographen, Feldstärke 3 Tesla kombiniert mit Positronenemissionstomographen (3-T-MR-PET). Bild: Forschungszentrum Jülich

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung etabliert mit der TU Braunschweig das Braunschweig Integrated Centre for Systems Biology (BRICS), an dem Wissenschaftler beider Institutionen gemeinsam auf den Gebieten der Infektion und Immunität sowie biotechnologischer Fragestellungen forschen werden. Derzeit werden besonders die molekularen Netzwerke der Biofilmbildung und der Interaktion regulatorischer T-Zellen analysiert.



Marita Sylla beim Betrachten einer Agarplatte mit Bakterien.

Bild: Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

DAS ZENTRUM:

Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung forscht daran, die Herausforderungen der Infektionsforschung zu lösen und mit neuen Strategien zur Vorsorge und Therapie von Infektionskrankheiten einen Beitrag zur öffentlichen Gesundheit zu leisten. Damit Patienten möglichst schnell von den Forschungsergebnissen profitieren, betreibt das HZI mit seinen über 700 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern ein gemeinsames Forschungszentrum mit der Medizinischen Hochschule Hannover und ist Mitbegründer der niedersächsischen Translationsallianz.

Neuigkeiten aus dem BMBF

Bundesregierung erhöht Ausgaben in Forschung und Innovation

Mit dem erst Ende März verabschiedeten Bundeshaushalt 2010 steigt der Etat des BMBF um rund 660 Millionen Euro auf 10,87 Milliarden Euro. Das entspricht einem Zuwachs von 6,5 Prozent gegenüber dem Jahr 2009. Die Bundesregierung leistet damit einen ersten Beitrag für den im Koalitionsvertrag festgelegten Beschluss, in dieser Legislaturperiode insgesamt 12 Milliarden Euro zusätzlich für Bildung und Forschung zu investieren. Damit ist auch die Fortsetzung des Hochschulpaktes, der Exzellenzinitiative und des Paktes für Forschung und Innovation finanziell abgesichert. Die Förderung der Lebenswissenschaften steigt um rund 12 Prozent auf fast eine halbe Milliarde Euro an.

Drittes EFI-Gutachten: Unterstützung für Innovations- und Wachstumskurs

Die von der Bundesregierung eingesetzte Expertenkommission Forschung und Innovation (EFI) hat Bundeskanzlerin Angela Merkel und Bundesforschungsministerin Annette Schavan im Februar ihr drittes Gutachten zu Forschung, Innovation und technologischer Leistungsfähigkeit überreicht. Die Experten bestätigen darin die Bundesregierung nachdrücklich in ihrem Innovations- und Wachstumskurs und unterstreichen die hohe Bedeutung von Bildung und Forschung in den Plänen der Bundesregierung. Mit dem Ausbau ihrer Aufwendungen für Forschung und Innovation habe Deutschland sich in den vergangenen Jahren von den USA sowie von bedeutenden EU-Ländern positiv abgesetzt.

Die Kommission empfiehlt eine stärkere Fokussierung auf die besonders wichtigen Bedarfssfelder Klima/Energie, Gesundheit, Mobilität, Kommunikation und Sicherheit und eine Verbesserung der Vermarktung von öffentlich finanzierten Forschungsergebnissen. Mit Bezug auf das Bildungssystem benennt die Kommission einige Probleme, die durch die im Zuge der Bologna-Reform deutschlandweite Einführung von Bachelor- und Masterstudiengängen entstanden sind. Gemeinsam mit den Ländern will die Bundesregierung nun daran arbeiten, Verbesserungen umzusetzen.



Frau Bundesministerin Prof. Dr. Schavan mit Teilnehmern der Clusterkonferenz 2010 (Quelle: BMBF)

Cluster-Konferenz des BMBF – Fünf neue Spitzencluster gestartet

450 hochrangige Experten aus Politik, Wirtschaft und Wissenschaft trafen sich in Berlin zur Clusterkonferenz 2010. In Vorträgen und Gesprächsrunden wurden die Weichenstellungen für Forschung und Innovation in Deutschland diskutiert und neue Impulse für zukunftsstarke Kooperationen zwischen Wissenschaft und Wirtschaft gesetzt. Gemeinsam mit dem Juryvorsitzenden Prof. Andreas Barner überreichte Bundesforschungsministerin Annette Schavan den fünf Gewinnern der zweiten Runde des Spitzencluster-Wettbewerbs ihre Preise. Die neuen Cluster kommen zu den schon seit 2008 bestehenden Spitzenclustern hinzu. Ende dieses Jahres startet die dritte Runde des Wettbewerbs. In den Spitzenclustern arbeiten Unternehmen und wissenschaftliche Einrichtungen einer Region eng zusammen, um innovative Forschungsergebnisse schnell im Markt einzuführen.

Wirtschaft und Wissenschaft stärker vernetzen: Neue Forschungsunion nimmt ihre Arbeit auf

Die Forschungsunion Wirtschaft-Wissenschaft ist ein zentrales Beratungsgremium der Bundesforschungsministerin. In dem mit Experten aus Un-



ternehmen und Forschung hochkarätig besetzten Gremium sollen Zukunftsprojekte erarbeitet werden, mit denen Deutschland einen Spitzenplatz bei der Lösung globaler Herausforderungen einnehmen soll. Unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Hans-Jörg Bullinger, Präsident der Fraunhofer-Gesellschaft, und Dr. Arend Oetker, Präsident des Stifterverbandes für die Deutsche Wissenschaft e.V., soll sich die Forschungsunion auf die zentralen Herausforderungen der Zukunft – Klima, Energie, Gesundheit, Mobilität, Sicherheit und Kommunikation – konzentrieren. Die Forschungsunion lebt beispielhaft die enge Zusammenarbeit von Wissenschaftlern und Unternehmern vor, die zentraler Bestandteil der Hightech-Strategie der Bundesregierung ist. Ein Zukunftsprojekt, mit dem sich das Gremium befassen wird, ist die Entwicklung einer nachhaltigen Stadtinfrastruktur bis hin zur „energieautarken“ Stadt.

Drei neue Alexander von Humboldt-Professoren ausgewählt

Ein Philosoph, ein Quantenoptiker und ein Chemiker sind die neuen Alexander von Humboldt-Professoren. Der mit jeweils bis zu fünf Millionen Euro höchstdotierte internationale Forschungspreis wird von der Alexander von Humboldt-Stiftung vergeben und vom BMBF finanziert. Die Professur zeichnet weltweit führende und im Ausland tätige Forscher aller Disziplinen aus. Das Preisgeld soll den ausgezeichneten Wissenschaftlern ermöglichen, ihre Forschungen an einer deutschen Hochschule unter international konkurrenzfähigen Bedingungen fortzuführen und so das deutsche Forschungsprofil zu stärken. Die Nominierung der Preisträger erfolgt dabei durch eine deutsche Hochschule, an der die künftigen Preisträger in der Folge ihre Arbeitsgruppen etablieren sollen.

Zu den seit 2008 ausgezeichneten 15 Wissenschaftlern kamen im Februar 2010 drei weitere hinzu:

- **Der an der Universität Bristol arbeitende und aus Österreich stammende **Philosoph Hannes Leitgeb** wird in Zukunft an der Ludwigs-Maximilians-Universität München ein neues Zentrum für mathematische Philosophie aufbauen.**

- **Mit Quantenoptik beschäftigt sich der von der Universität Ulm nominierte **Physiker Dietrich Leibfried**. Leibfried, Spezialist für Ionenfallen, soll an der Universität Ulm einem neu gegründeten Institut für Quantentechnologie vorstehen.**
- **Nach Göttingen umsiedeln soll **Alec Wodtke**, ein aus den USA stammender Chemiker. Er soll Gründungsdirektor eines neu zu etablierenden Zentrums für Energiekonversion in Göttingen werden.**

Deutsch-Brasilianisches Wissenschaftsjahr 2010

Im Dezember 2009 kündigten Bundeskanzlerin Angela Merkel und Brasiliens Staatspräsident Luiz Inácio Lula da Silva das „Deutsch-Brasilianische Jahr der Wissenschaft, Technologie und Innovation 2010/11“ an. Im Rahmen des Wissenschaftsjahres wollen die beiden Länder noch enger bei Fragen wie dem globalen Klimawandel und der Stärkung von Wachstum und Innovation zusammenarbeiten und so nachhaltige Impulse für die wissenschaftliche Zusammenarbeit beider Länder setzen. Während des offiziell im April 2010 gestarteten Jahres wird es zahlreiche Veranstaltungen in Brasilien und Deutschland geben, die vor allem dem Austausch von talentierten Nachwuchswissenschaftlern gewidmet sind. Im April fand zum Beispiel ein Brasilianisch-Deutscher Workshop zur Systembiologie in Ouro Preto im brasilianischen Bundesstaat Minas Gerais statt. Auf dem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und BMBF unterstützten Workshop trafen 29 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Deutschland mit Ihren Kollegen in Brasilien zusammen und diskutierten mögliche Anknüpfungspunkte für künftige Kooperationsprojekte.

Neuigkeiten aus dem BMBF

Ausbau der Forschungsk Kooperationen mit den Vereinigten Staaten

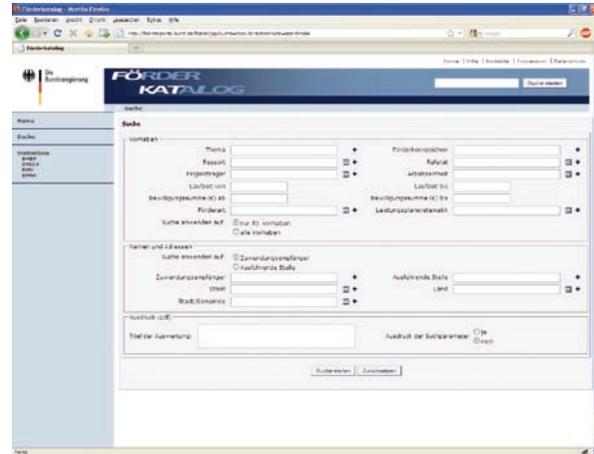
Deutschland und die USA werden in Zukunft noch enger im Forschungsbereich kooperieren. Um dieses Ziel auf eine politische Grundlage zu stellen, unterzeichneten Bundesforschungsministerin Anette Schavan zusammen mit dem deutschen Botschafter in den USA, Klaus Scharioth, und der stellvertretende Außenminister der USA, James B. Steinberg, im Februar 2010 ein Rahmenabkommen, das eine noch konsequentere Nutzung der Potentiale der transatlantischen Kooperationen ermöglichen soll. Neben anderen Forschungsgebieten soll das Abkommen insbesondere die Etablierung von Forschungsk Kooperationen in der Gesundheitsforschung unterstützen. Im Bereich regenerative Medizin unterstützt das BMBF zum Beispiel bereits aktuell gezielt Kooperationsprojekte mit Partnern in den USA.

Um die deutsche Forschung weltweit sichtbar zu machen, wurde unmittelbar nach der Unterzeichnung des Rahmenabkommens das „Deutsche Wissenschafts- und Innovationshaus“ in New York eröffnet. Das Haus soll die Vielfalt und Exzellenz der deutschen Forschungslandschaft zum Ausdruck bringen. Weitere Häuser dieser Art, die auf Initiative des BMBFs und des Außenministeriums eingerichtet werden, wurden in Sao Paulo, Neu Delhi, Moskau und Tokio eröffnet. Die Häuser dienen der Bündelung der internationalen Aktivitäten der deutschen Forschungsorganisationen und Hochschulen und sollen auch expandierenden Unternehmen aus Deutschland eine Plattform zum Aufbau einer internationalen Repräsentanz bieten.

Förderkatalog des Bundes gibt Einblick in die Forschungslandschaft

Wer sich einen Überblick über die öffentliche Förderung durch BMBF und andere Bundesministerien verschaffen möchte, findet unter www.foerderkatalog.de eine Vielzahl von Informationen.

Der Förderkatalog ist eine Datenbank für die Öffentlichkeit, die eine Recherche in mehr als 110.000 abgeschlossenen und laufenden Vorhaben der



Der Förderkatalog ermöglicht eine gezielte Recherche der durch verschiedene Ministerien geförderten Forschungsprojekte

Projektförderung des Bundes ermöglicht. Mithilfe einer Suchmaske lassen sich die Förderung zu bestimmten Themengebieten oder die laufenden Projekte an einer bestimmten Institution auflisten.

Den Klimawandel weltweit erforschen

Das BMBF hat das neue Rahmenprogramm „Forschung für nachhaltige Entwicklung“ gestartet, um den deutschen Beitrag im Kampf gegen den Klimawandel und die Förderung einer weltweiten, nachhaltigen Entwicklung zu unterstützen. Im Rahmen des Programms sollen die globalen Herausforderungen des Klimawandels, der Wasserknappheit und die Bedrohung der biologischen Vielfalt sowie die Versorgung mit Rohstoffen und Energie erforscht werden. In Zusammenarbeit mit internationalen Partner werden mögliche Lösungen entwickelt.

Insbesondere werden in dem bis 2015 mit mehr als 2 Milliarden Euro ausgestatteten Programm Kooperationen mit afrikanischen Entwicklungsländern sowie mit Schwellenländern wie Brasilien, Russland, Indien, China und Südafrika unterstützt. Weiterhin wird die Erforschung des Klimawandels verstärkt gefördert – allein für den Ausbau der deutschen Forschungsflotte werden hierzu 650 Millionen Euro in den nächsten sechs Jahren aufgewendet.



Neue Wege in der Altersforschung

Die demographischen Veränderungen in Deutschland werden sich bald sehr stark im Alltagsleben bemerkbar machen. Ein selbstbestimmtes Leben ist für viele Familien in Deutschland ein existentielles Thema. Das Auftreten von Erkrankungen wie Demenz, Stoffwechsel- oder Krebserkrankungen, ist eng an ein steigendes Lebensalter gekoppelt. Die Erforschung der biologischen Ursachen des Alterns und ihre Verknüpfung mit altersbedingten Erkrankungen ist daher von Bedeutung für die Sozialsysteme und für die Gesellschaft als Ganzes. Die Systembiologie ist als lebenswissenschaftliche Schlüsseltechnologie ein entscheidender Impulsgeber für Innovationen im Gesundheitswesen in der nächsten Dekade. Sie bietet erstmalig die Chance, den Wissensstand über die Dynamik und das Zusammenspiel von Lebensvorgängen beim Menschen auf eine gänzlich neue Ebene zu heben. Die BMBF-Maßnahme „Systembiologie für die Gesundheit im Alter - GerontoSys“ fördert Forschungsprojekte, die das komplexe Zusammenspiel altersbedingter Prozesse beim Menschen systematisch erfassen. Über eine erste Ausschreibungsrunde in 2009 wurden die relevanten Kompetenzen des jungen Forschungszweiges Systembiologie mit der etablierten Altersforschung in Deutschland verknüpft. Daraus entwickelten sich ein sogenannter Forschungskern sowie zwei anwendungsorientierte Kooperationsprojekte:

- **Jenaer Centrum für die Systembiologie des Alterns – JenAge: „Systembiologie von mildem Stress beim gesunden Altern - ein Multi-Spezies-Ansatz“**, koordiniert von Dr. Jürgen Sühnel, Leibniz-Institut für Altersforschung (Fritz-Lipmann-Institut) Jena
- **„Mitochondriale Netzwerke von Signalwegen bei der Alterung und der Lebensspannenkontrolle - ein systembiologischer Ansatz (GerontoMitoSys)“**, koordiniert von Professor Heinz D. Osiewacz an der Goethe Universität Frankfurt



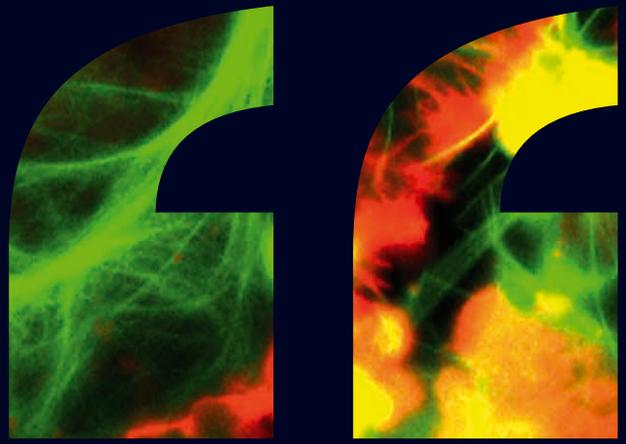
Im Rahmen der Maßnahme GerontoSys sollen die Voraussetzungen für gesundes Altern erforscht werden. (SyB – Fotolia.com)

- **„Stromale Alterung“**, koordiniert von Professorin Petra Boukamp am DKFZ Heidelberg

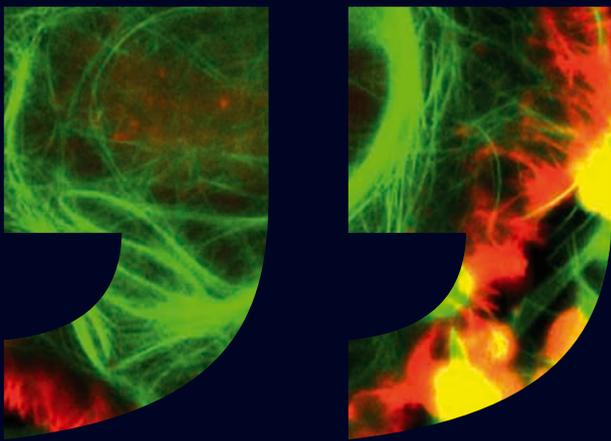
Mit der im März 2010 gestarteten Neuauflage der Förderrichtlinie „GerontoSys 2“ wird die bestehende Maßnahme ergänzt und erweitert. Neben ein bis zwei weiteren „Forschungskernen“ und anwendungsorientierten Kooperationsprojekten sollen erstmalig auch bis zu 10 Nachwuchsgruppen gefördert werden, um die systembiologische Altersforschung in Deutschland nachhaltig zu stärken. Quelle: Projektträger Jülich

Kontakt

Informationen zu diesen und anderen interessanten Themen zur Hightech-Strategie für Deutschland finden Sie unter www.hightech-strategie.de



ICSB 2011 HEIDELBERG



THE 12TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON
SYSTEMS BIOLOGY
HEIDELBERG/MANNHEIM, GERMANY
AUGUST 28TH – SEPTEMBER 1ST, 2011

ORGANIZING COMMITTEE:

ROLAND EILS, URSULA KLINGMÜLLER, PEER BORK, THOMAS HÖFER, PETER SORGER

SPONSOR:

ORGANIZATION:

SPONSORED BY THE



Federal Ministry
of Education
and Research

 **HELMHOLTZ
ASSOCIATION**

Alliance on Systems Biology

 **FORSYS**
Research Units for Systems Biology

 **BioQuant**
MODEL base of LIFE

 **dkfz.**
GERMAN
CANCER RESEARCH CENTER
IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION

 **PTJ**
Friedrich-Wilhelm-Jülich
Forschungszentrum Jülich

**UNIVERSITÄT
HEIDELBERG**
Zukunft. Seit 1386.

625 Jahre
Ruperto Carola

aus bilddaten vernetztes wissen gewinnen

Firmenporträt Definiens

von Maria Athelou, Owen Feehan, Ralf Schömeier, Günter Schmidt und Gerd Binnig

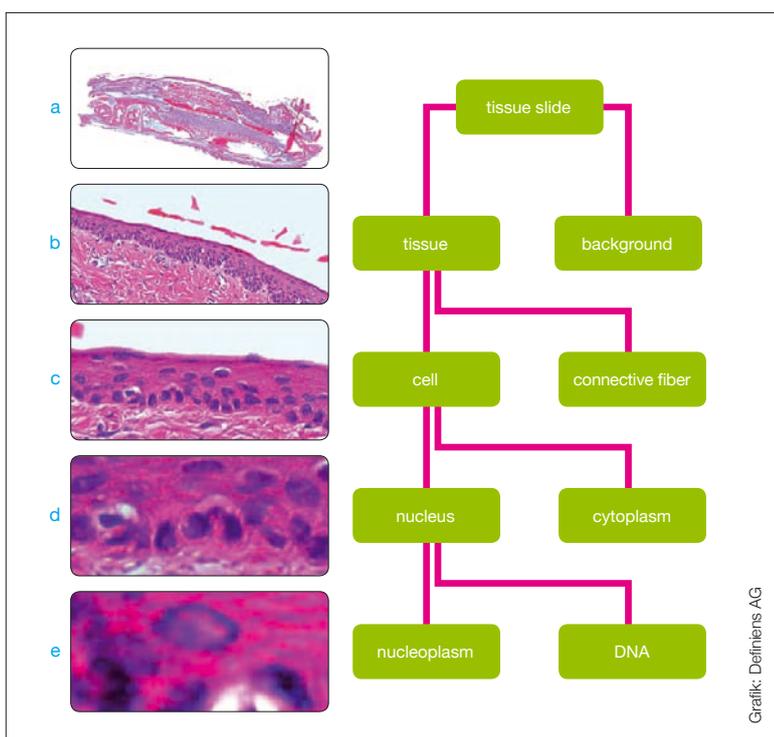
Die Quantifizierung von Strukturen in biologischen Systemen anhand von Bilddaten liefert wertvolle Informationen über deren Funktion und Dynamik. Dabei erzeugen neue und leistungsfähigere bildgebende Verfahren immer größere Mengen von Bilddaten. Die Bildmotive sind subzelluläre Strukturen, Zellen, Zellgruppen, Gewebe, Organe und Organismen. Solche Bilddaten sind jedoch nur dann von Wert, wenn sich daraus Wissen gewinnen lässt. Deshalb kommt der automatischen Analyse von Bilddaten und der anschließenden Extraktion von Informationen eine Schlüsselrolle für die Biologie, die Medizin und die Medikamentenentwicklung zu.

Das Softwareunternehmen Definiens AG hat sich zum Ziel gesetzt, die Analyse von Bilddaten zu automatisieren und zu ver-

einfachen. Zu diesem Zweck hat Definiens die Cognition Network Technology entwickelt. Diese simuliert menschliche Wahrnehmungprozesse und bezieht Expertenwissen und Kontextinformationen in die Analyse ein. Dabei werden Bildobjekte und deren Zugehörigkeit zu einem hierarchischen Bildobjektnetz (Abb. 1), semantischen Netz und Prozessnetz genutzt. Dieser kontext- und objektbasierte Ansatz ist skalen- und problemunabhängig. Deswegen eignet er sich exzellent für das Studium biologischer Systeme. Die Definiens Cognition Network Technology kann mit Bilddaten unterschiedlicher Formate, Größe, Dimension, Auflösung und Modalität arbeiten. Der Ansatz hat sich bei der Analyse von Bildern aus der Elektronen-, Licht- und Konfokalmikroskopie sowie der Radiologie (CT, PET/CT, MRI, US) bereits bewährt.

Um die Entwicklung solcher Lösungen zu vereinfachen, gibt es eine auf Cognition Network Technology basierende semantische

Abbildung 1: Die hierarchischen Inhalte eines medizinisch-biologischen Bildes



Die Bildaufnahme vom Gewebeträger (a) besteht aus dem Bildhintergrund und dem Gewebe (b). Das Gewebe besteht aus dem Bindegewebe und den Zellen (c). Diese wiederum bestehen aus Zellkernen und Zytoplasma (d). Der Zellkern enthält das Nucleoplasm und die DNA (e). Die Ebenen (a) bis (e) sind durch direkte Nachbarschaftsbeziehungen miteinander vernetzt. In dem hierarchischen Netz tragen alle Objekte Information über ihre direkte und indirekte Nachbarschaft. Aus dem Gesamtbild erzeugt die Cognition Network Technology ein klassifiziertes Bildobjektnetz.

Computersprache, die so genannte Cognition Network Language (CNL). Mit ihr lassen sich bildanalytische Lösungen als Skripte interaktiv entwickeln. Dabei verfügen die Entwickler über eine anwenderfreundliche Benutzeroberfläche. Segmentierungs- und Klassifikationsalgorithmen, Variablen und Parameter lassen sich per Mausklick definieren und flexibel kombinieren.

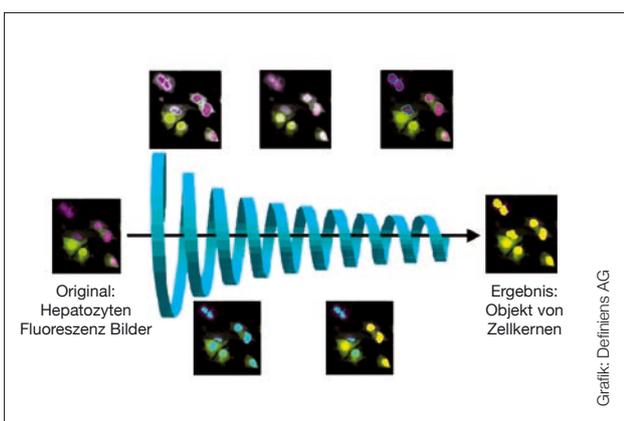
Ein evolutionärer und selbstähnlicher Prozess

Im Unterschied zu gängigen Bildanalysemethoden, die mit vordefinierten Pixeloperationen und ausgeklügelten Filtern die Informationen extrahieren, ist die Bildanalyse mit CNL ein evolutionärer Prozess. Das Zielobjekt wird im Bild iterativ über mehrere Zwischenzielobjekte erzeugt. Dieses schrittweise „Werden“ des Zielobjektes lässt sich als Spirale veranschaulichen. In Abb. 2 repräsentiert die große Spirale den globalen Analyseprozess, der aus lokalen Prozessen resultiert. Diese wiederum werden

vom lokalen Kontext und den sich daraus ergebenden lokalen Eigenschaften im Bild gesteuert. Da jeder lokale Prozess nicht nur aus einem einzelnen Prozess bestehen kann, sondern auch aus lokalen „Subprozessen“, ist die Spirale „selbstähnlich“ und entspricht einem „fraktal hierarchischen System.“ Diese „evolutionäre“ Vorgehensweise hat sich vor allem bei komplexen Bildanalyseproblemen als vorteilhaft erwiesen. Denn die Ergebnisse bestehen nicht nur aus den Eigenschaften einzelner Pixel und Pixelregionen, sondern auch aus miteinander vernetzten Objekten und Klassen sowie den Beziehungen zwischen diesen.

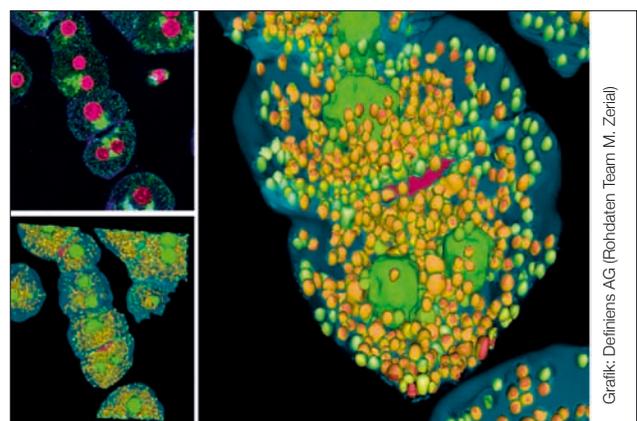
In der Systembiologie wird Wissen vor allem mittels Datenanalysen, mathematischer Modellierung, Simulationen sowie In-vitro- und In-vivo-Experimenten generiert. Dabei etablieren sich Bilddaten zunehmend als Informationsüberträger zwischen Experiment, Modellierung und Simulation. Deren Analyse liefert wichtige

Abbildung 2: Bildanalyse als evolutionärer und selbstähnlicher Prozess



Das Zielobjekt wird im Bild iterativ über mehrere Zwischenzielobjekte erzeugt. Die Spirale veranschaulicht den globalen Analyseprozess, der aus lokalen Prozessen resultiert. Diese wiederum werden vom lokalen Kontext und den sich daraus ergebenden lokalen Eigenschaften im Bild gesteuert. Dabei kann jeder lokale Prozess aus „sublokalen“ Prozessen bestehen.

Abbildung 3: Dreidimensionale Analyse und Visualisierung experimenteller Bilddaten mittels CNL



Einzelne Hepatozyten (grau), Zellkerne (grün), Endosomen (braun, weiß) und Canalicula (rot). Original (Links oben).



Die Autoren von links nach rechts: Maria Athelougou, Günter Schmidt, Gerd Binnig, Owen Feehan

Parameter für Modelle ebenso wie für Experimente. Die aus den Bilddaten gewonnenen Parameter fungieren dann als Input für die Experimente und die zugehörigen Modelle und Simulationen.

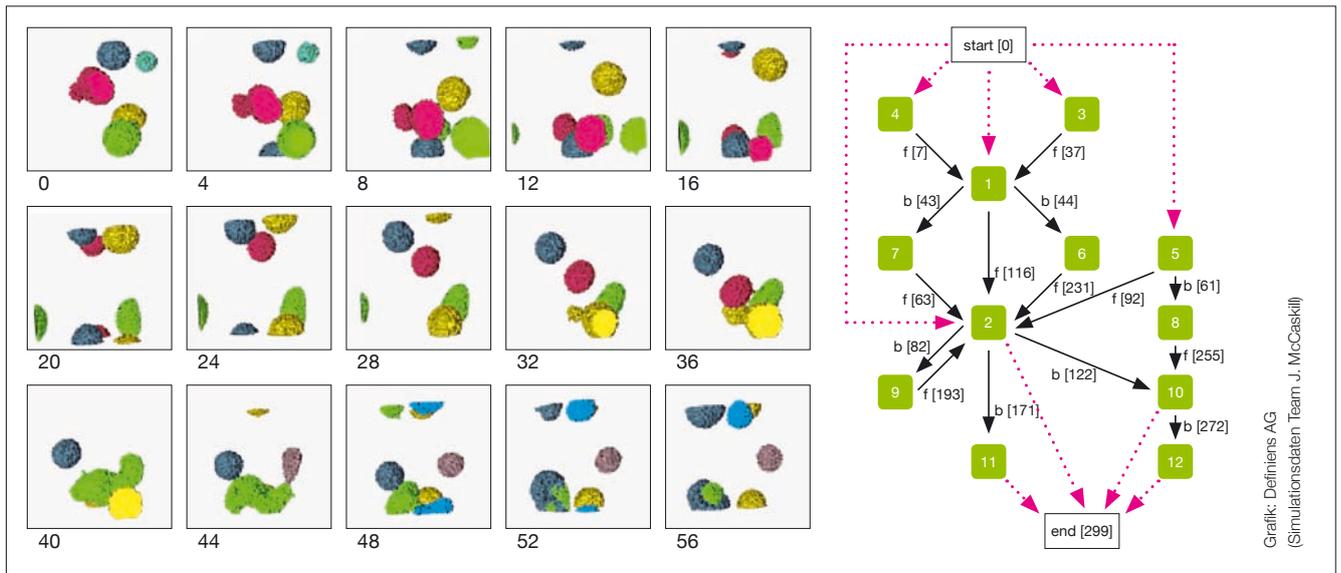
Mittler zwischen Experiment, Modellierung und Simulation

Aus Simulationen resultieren meist alphanumerische Daten, zum Beispiel Raum-Zeit-Koordinaten, die Endosomen repräsentieren. Diese Zellorganellen entstehen bei der Endozytose, bei der ein Areal der Zellmembran ins Zellinnere gestülpt wird. Man unterscheidet zwischen frühen und späten Endosomen: Frühe Endosomen finden sich an der Zellperipherie, späte in der Nähe des Zellkerns (Abb. 3). Die Daten aus Simulationen lassen sich mittels CNL in Bilder konvertieren, die dann genauso wie die experimentellen Bilddaten analysiert werden (Abb. 4). Ziel dieser Vorgehensweise ist es, die Ergebnisse aus Experimenten und Simulationen

zu homogenisieren und vergleichbar zu machen. Somit wird die Bildanalyse zum „Katalysator“ für die Interaktion zwischen Experiment, Modellierung und Simulation. Im Forschungsnetzwerk HepatoSys/EndoSys, das vom BMBF gefördert wird, wurde dieses Verfahren exemplarisch angewandt, um endozytische Vorgänge in den Hepatozyten zu analysieren (Abb. 3 und 4).

In der Systembiologie entstehen Bilder meist aus unterschiedlichen Modalitäten: Wird zum Beispiel die Leber untersucht, erhält man Gewebeaufnahmen mit dem Licht- oder Konfokalmikroskop, Phasenkontrastaufnahmen von lebenden Zellen sowie Ultraschall-, CT-, MRI-, PET/CT-Aufnahmen der ganzen Leber und des ganzen Organismus. Alle diese Bilddaten lassen sich mit CNL iterativ verarbeiten: In einem ersten Schritt werden bestimmte Bildobjekte analysiert. Diese Zwischenergebnisse werden dann als Kontextinformation für die weitere Analyse in einer anderen Modalität genutzt.

Abbildung 4: Analyse von Simulationsergebnissen mittels CNL



Links: Automatische Objektsegmentierung, Klassifikation und Objektverfolgung von Vesikeln mit Hilfe eines CNL-Skripts. Die Zahlen repräsentieren Zeitschritte der Simulation. Jedes Objekt ist einer eigenen Klasse zugeordnet, die hier farbig gekennzeichnet ist. Rechts: Ein automatisch generierter Graph zeigt Ereignisse der Vesikelentwicklung. b [Zeitpunkt] bezeichnet Entstehungsvorgänge (budding), f [Zeitpunkt] Vesikelfusionen, start [0] und end [299] Start und Ende der Simulation.

Liefern die vorhandenen Bilddaten keine geeigneten Kontextinformationen, so können andere Datenquellen, zum Beispiel aus genetischen und klinischen Untersuchungen in die Analyse einbezogen werden. Dadurch bekommt der Begriff "multimodale Bildanalyse" eine ganz neue Qualität. Es entsteht wertvolles vernetztes Wissen, das unser Verständnis biologischer Systeme voranbringt und zum Beispiel neue Diagnoseverfahren oder individualisierte Medikamente ermöglicht.

Steckbrief Firmenporträt:

Die Definiens AG ist ein Softwareunternehmen, das im Jahre 1994 von Nobelpreisträger Prof. Gerd Binnig in München gegründet wurde. Binnig und sein Team entwickelten die Definiens Cognition Network Technology®, eine objekt-, wissensbasierte und kontextgetriebene Technologie, welche sehr erfolgreich im Bereich der Bilddatenanalyse in der Biologie, der Medizin und den Geowissenschaften angewandt wird.

Die vorgestellten Arbeiten fanden im Rahmen des vom BMBF finanzierten Systembiologie-Projektes HepatoSys (EndoSys-Netzwerk) statt: <http://endosys.mpi-cbg.de/index.html>

Beteiligte Partner: Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden, Abt. Marino Zerial; Universitätsklinikum Mannheim, Molekulare Alkoholforschung in der Gastroenterologie, Abt. Steven Dooley; Ruhr-Universität Bochum, Biomolecular Information Processing (BioMIP), Abt. John McCaskill

Referenzen:

M. Athellogou et al, Cognition Network Technology – A Novel Multimodal Image Analysis Technique for Automatic Identification and Quantification of Biological Image Contents, in: Imaging Cellular and Molecular Biological Functions, Spencer L. Shorte • Friedrich Frischknecht Editors, Springer, ISBN-13: 978-3-540-71330-2 e-ISBN-13: 978-3-540-71331-9, 2007

Kontakt:

Dr. Maria Athellogou

Senior Research Scientist

Definiens AG, München

mathellogou@definiens.com

www.definiens.com

limitieren die wirtszellen die influenza-impfstoffproduktion?

Pathogen-Abwehr im Bioreaktor

von Timo Frensing und Udo Reichl

Bild: Margaret Jaszowska – Fotolia.com

Der wirksamste Schutz vor Influenzaviren ist die Impfung. Doch die industrielle Impfstoffproduktion stößt an Grenzen, weil die Virenvermehrung mit eukaryotischen Zellkulturen in Bioreaktoren noch nicht hinreichend erforscht ist. Zwar ist heute gut dokumentiert, wie sich Vermehrung und Stoffwechsel der Wirtszellen sowie die Anzuchtmedien auf die Virusausbeuten auswirken. Viel weniger ist jedoch bekannt, welchen Einfluss die Pathogenabwehr der Wirtszellen auf die Virenvermehrung nimmt.

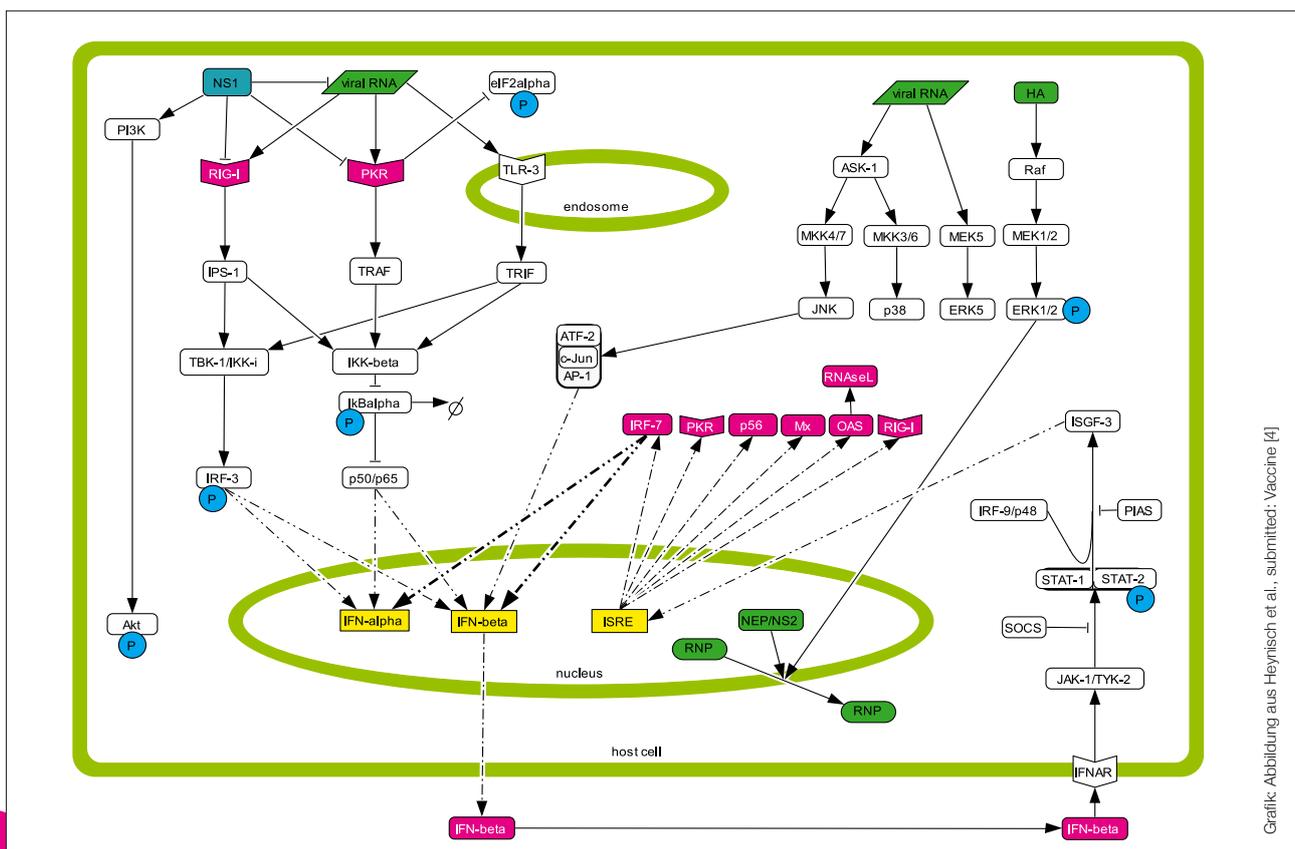
Influenzaviren gehören zu den sehr anpassungsfähigen Orthomyxoviren und werden in die Typen A, B und C unterteilt. Dabei

haben vor allem Influenza A- und B-Viren eine enorme medizinische Bedeutung: Nach Schätzungen des Robert-Koch-Instituts erkranken allein in Deutschland jährlich 2 bis 5 Millionen Menschen an Grippe, und 8.000 bis 11.000 der Erkrankten sterben an den Folgen.

Die Pathogenität und Infektiosität der Influenzaviren werden insbesondere durch ihre sehr hohe genetische Variabilität gefördert. Die genetische Variabilität wird einerseits durch das Auftreten vieler Punktmutationen im Erbgut erzeugt. Als Folge hiervon kommt es zu einer permanenten Veränderung der Viren und ihrer Oberflächenstrukturen (antigene Determinanten und Proteine), einem häufig auch als „Antigendrift“ bezeichnetem Prozess.

Abbildung 1: Modell der zellulären Signalübertragung, die die Abwehrmechanismen gegen Influenza-Viren aktiviert

Grün: Virus-Bestandteile, gelb: Gene, orange: Antivirale Proteine, lila: Die von uns untersuchten Signalübertragungspfade. Modellierung mit Cell Designer™-Software Version 3.5.



Grafik: Abbildung aus Heynisch et al., submitted: Vaccine [4]

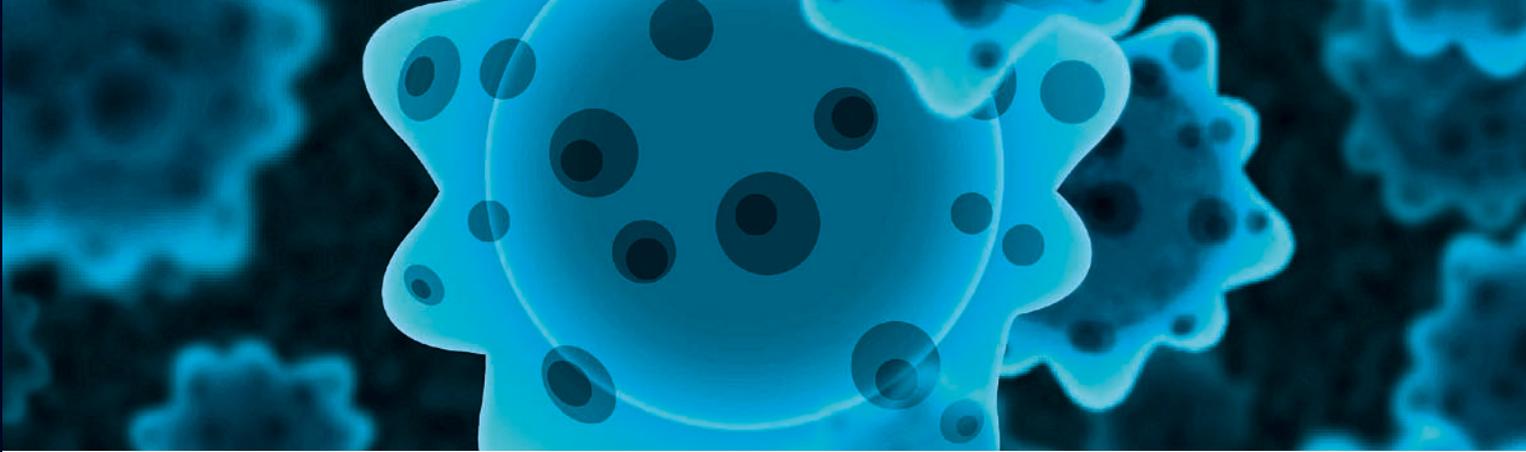


Bild: Margaret Jaszowska – Fotolia.com

Andererseits kann es infolge des segmentierten RNA-Genoms der Influenzaviren zu einem Austausch und einer Neukombination von Gensegmenten kommen, wenn ein Wirtsorganismus gleichzeitig von verschiedenen Influenza-Subtypen infiziert wurde. Dieser sogenannte „Antigenshift“ kann Viren mit völlig neuen Eigenschaften hervorbringen.

Erschwerend kommt hinzu, dass Influenzaviren auch in Tieren wie Schweinen und Pferden vermehrungsfähig sind. Das eigentliche Wirtsreservoir für Influenzaviren sind aber Vögel und insbesondere Wasservögel. So handelt es sich bei dem Pandemie-Influenzavirus aus dem Jahr 2009 um eine neue Variante mit Genom-Segmenten, die aus Schweinen, Vögeln und vom Menschen stammen (Novel Swine-Origin Influenza A H1N1 Virus Investigation Team, 2009).

Gegen diese neue H1N1-Variante besteht in weiten Teilen der Bevölkerung derzeit keine oder allenfalls eine eingeschränkte Immunität. Dies ist eine bedrohliche Gesamtsituation. Denn neue Influenza-Varianten können hohe Mortalitätsraten aufweisen. Man denke nur an die Spanische Grippe aus dem Jahr 1918 oder das sogenannte Vogelgrippe-Virus H5N1.

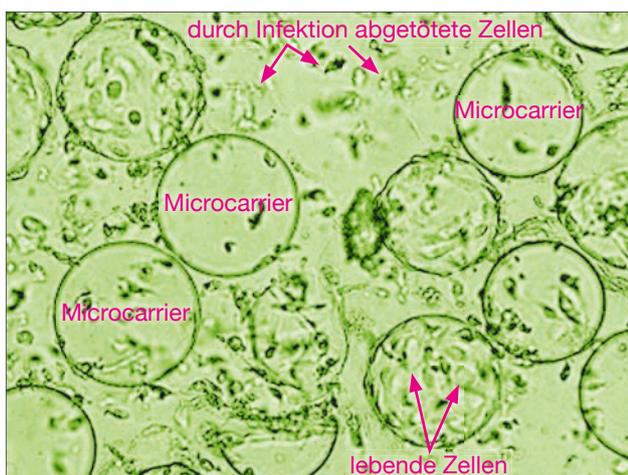
Derzeit sind nur zwei Klassen von Wirkstoffen zur Influenza-Therapie gesetzlich zugelassen. Dies sind der M2-Ionenkanal-Hemmer Amantadin sowie die Neuraminidase-Hemmer Zanamivir und Oseltamivir.

Leider bedingt die häufige und nicht immer korrekte Anwendung dieser Wirkstoffe, dass die Zahl Amantadin- und Oseltamivir-resistenter Virusstämme permanent und schnell zunimmt.

Daher bietet eine Impfung den besten Schutz vor einer Influenza-Infektion. Allerdings verhindern die Phänomene der „Antigen-Drift“ und „Antigenshift“, dass der Immunschutz lange anhält. Die Impfstoff-Zusammensetzung muss jährlich anhand aktuell zirkulierender Stämme aktualisiert werden. Ein Großteil des benötigten Influenza-Impfstoffs wird heute in bebrüteten Hühnereiern hergestellt. Dadurch sind die industriellen Produktionskapazitäten nur in begrenztem Umfang flexibel skalierbar, und im Falle einer Pandemie (gr. pan = alles; demos gr. = Volk), also einer Länder- und Kontinent-übergreifenden Infektion mit einem Vogelgrippe-Virus, ist zu befürchten, dass mit dem Verlust von Legehennen auch die gesamte Produktion einbrechen könnte.

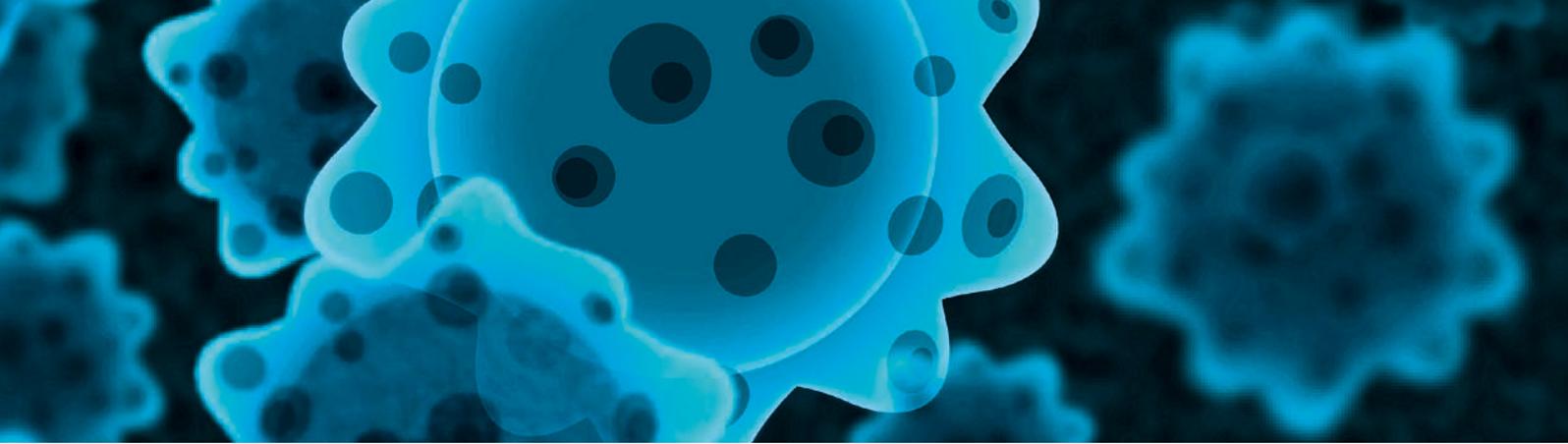
Ferner reichen die derzeitigen Produktionskapazitäten nicht aus, um genügend Impfstoff für die gesamte Weltbevölkerung innerhalb eines Jahres bereitzustellen. Diese Defizite wurden auch während der Pandemie des Jahres 2009 nur allzu deutlich, bei der in kurzer Zeit größere Mengen des Impfstoffs gegen das Pandemie-Virus parallel zu dem trivalenten, saisonalen Impfstoff produziert werden mussten.

Abbildung 2: Mikroskopische Aufnahme von infizierten MDCK-Zellen



Udo Reichl, Universität Magdeburg

Diese wachsen im Bioreaktor auf 200 µm großen Dextrankügelchen, den Microcarriern. Haben diese einen Belag, so sind dies lebende Zellen. Infizierte Zellen sterben jedoch und lösen sich von den Microcarriern ab. Vorher setzen sie Tausende neuer Influenza-Viren frei (bei dieser Vergrößerung nicht erkennbar), die für die Impfstoffproduktion genutzt werden können.



Aufgrund dieser Limitierung setzen die industriellen Impfstoff-Produzenten vermehrt auf Zellkulturen: In Bioreaktoren werden kontinuierliche Zelllinien vermehrt und ab einer bestimmten Zelldichte mit dem Influenzavirus infiziert. Die Infektion breitet sich im gesamten Bioreaktor aus. Nach zwei bis vier Tagen lässt sich eine große Virenmenge gewinnen und zu aufgereinigtem, inaktiviertem Impfstoff verarbeiten.

Ein besseres Verständnis der Interaktion zwischen Virus- und Wirtszellen bringt die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente gegen Influenza voran, aber auch die Impfstoffproduktion in Zellkulturen. Unsere Gruppe für Bioprozesstechnik am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme arbeitet seit 10 Jahren an der Entwicklung und Optimierung von Influenza-Impfstoff-Produktionsprozessen mithilfe eukaryotischer Zellen. So werden in unserer Gruppe verschiedene Zelllinien hinsichtlich ihrer Kultivierbarkeit und Eignung für die Influenza-Produktion untersucht, zum Beispiel die Zelllinie Madin Darby Canine Kidney (MDCK). Diese ist schon lange für ihre guten Virenvermehrungseigenschaften bekannt und wird auch von der Industrie bei der Influenza-Impfstoffherstellung eingesetzt [1]. Neben verfahrenstechnischen Ansätzen zur Prozessoptimierung setzen wir auch molekularbiologische Methoden ein, um die Virus-Wirtszell-Interaktion in Bioreaktorsystemen aufzuklären.

Wie wir zeigen konnten, gibt es abhängig vom verwendeten Virussubtyp unterschiedliche Infektionsdynamiken in den MDCK-Zellen. Ferner lässt sich beobachten, dass verschiedene Virussubtypen in unterschiedlichem Ausmaß die Zellen in den programmierten Zelltod, die Apoptose, treiben [2]. Mithilfe der gewonnenen Versuchsdaten wurden von uns mathematische Modelle entwickelt, die die Virenvermehrung in MDCK-Zellen mathematisch korrekt beschreiben [2].

Eine wichtige Beobachtung war, dass verschiedene Virussubtypen zu spezifischen Veränderungen der zellulären Proteinexpression und Proteinexpressionsmuster führen. So bilden

MDCK-Zellen spezifisch antivirale Proteine wie das Myxovirus Resistance Protein 1 (Mx1) [3]. Die Versuchsergebnisse warfen die Frage auf, wie die spezifischen Wirtszellreaktionen induziert und koordiniert werden, und welchen Einfluss die antiviralen Proteine bzw. die gesamte Pathogen-Abwehr der Zelle auf die Prozessausbeute der Impfstoffproduktion haben.

Hierzu haben wir die intrazelluläre Signaltransduktion analysiert, mit der MDCK-Zellen Virusinfektionen wahrnehmen und die antiviralen Abwehrmechanismen auslösen (Abb. 1). Als Ergebnis dieser Untersuchungen konnten wir zeigen, dass die verwendeten Influenza-Subtypen die zellulären Signaltransduktionspfade in unterschiedlichem Ausmaß aktivieren können [4]. Darüber hinaus ist die Mehrzahl der untersuchten Signaltransduktionspfade mechanistisch eng mit der Induktion apoptotischer Prozesse verbunden, so dass sich zuvor beobachtete Unterschiede in der Apoptose-Induktion auf spezifische Aktivitäten dieser Signaltransduktionspfade zurückführen lassen.

Unter den untersuchten Signaltransduktionswegen war auch der Interferon-Weg, der eine Schlüsselrolle in der zellulären Pathogen-Abwehr einnimmt. Mithilfe dieses Interferon-Signaltransduktionswegs aktivieren eukaryotische Zellen die Transkription und Translation von über 300 Genen der zellulären Pathogen-Abwehr, so dass die beobachteten und aufgezeichneten Wirtszellreaktionen auf Proteinebene zum Großteil der durch Interferon ausgelösten Zellaktivität zugeschrieben werden können.

Um die Rolle der zellulären Pathogen-Abwehr aufzuklären, haben wir diese gezielt manipuliert. Zum Beispiel haben wir die zellulären Abwehrmechanismen aktiviert. Danach konnten wir zwar eine verzögerte Virenvermehrung feststellen, doch letztlich blieb die maximale Virusausbeute unverändert. Im Gegenzug haben wir die Pathogen-Abwehr unterdrückt. Auch hier blieb die maximale Virusausbeute unverändert. Dieser unerwartet geringe Einfluss der Abwehrmechanismen hat uns veranlasst, die antiviralen Proteine der aus einer Hundeniere stammenden MDCK-Zelllinie genauer unter die Lupe zu nehmen. Insbesondere untersuchten wir die Mx-Proteine, denen bei der Influenza-Abwehr des Menschen und anderen Säugetieren eine wichtige Rolle zukommt.

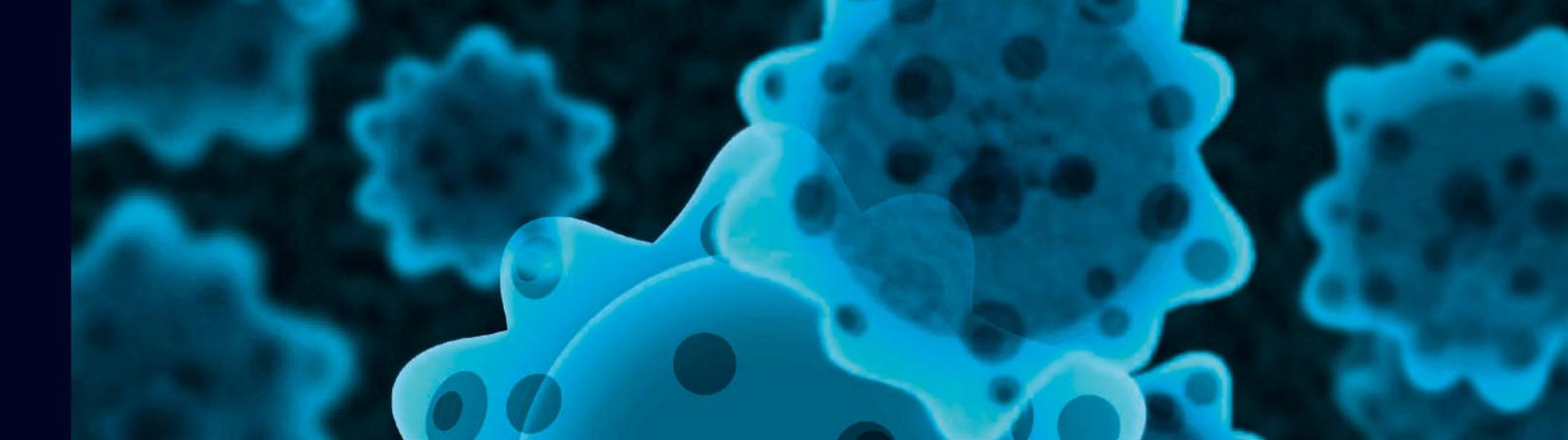


Bild: Margaret Jaszowska – Fotolia.com

Versuche, die wir gemeinsam mit der Arbeitsgruppe von Prof. Georg Kochs, Lehrstuhl für Virologie der Universität Freiburg, durchführten, lieferten schließlich die Erklärung: Im Gegensatz zum humanen MxA und dem Mx1 der Maus zeigen die Mx-Proteine der MDCK-Wirtszelle keine antivirale Aktivität gegen das Influenzavirus. Diese Ergebnisse legen nahe, dass MDCK-Zellen eine unzulängliche Influenza-Abwehr besitzen und sich daher optimal für den Einsatz in der Impfstoff-Herstellung eignen [5].

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: Forschungseinheit der Systembiologie FORSYS-Teilprojekt WPB 9: „Dynamics of Influenza A Virus Replication in Epithelial Cells“

Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung.

Max-Planck-Institut für Dynamik Komplexer Technischer Systeme Magdeburg und Lehrstuhl für Bioprozesstechnik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

www.mpi-magdeburg.mpg.de

Referenzen:

[1] Genzel, Y. and Reichl, U. (2009): Continuous cell lines as a production system for influenza vaccines, *Expert Rev Vaccines*, 8(12):1681-92.

[2] Schulze-Horsel, J., Schulze, M., Agalaridis, G., Genzel, Y., Reichl, U. (2009): Infection dynamics and virus-induced apoptosis in cell culture-based influenza

[3] Vester, D., Rapp, E., Gade, D., Genzel, Y., Reichl, U. (2009): Quantitative analysis of cellular proteome alterations in human influenza A virus infected mammalian cell lines, *Proteomics*, 9(12):3316-27.

[4] Heynisch B., Frensing T., Heinze K., Seitz C., Genzel Y., Reichl U. (2009): Differential activation of host cell signalling pathways through infection with two variants of influenza A/PR/8/34 (H1N1) in MDCK cells; eingereicht: Vaccine.

[5] Seitz C., Frensing T., Höper D., Kochs G., Reichl U. (2010): High yields of Influenza A virus in MDCK cells are promoted by an insufficient IFN-induced antiviral state; akzeptiert: *Journal of General Virology*.

Kontakt:

Dr. Timo Frensing

Bioprozesstechnik

Max-Planck-Institut für Dynamik Komplexer Technischer Systeme, Magdeburg

frensing@mpi-magdeburg.mpg.de

Prof. Dr.-Ing. Udo Reichl

Direktor

Bioprozesstechnik

Max-Planck-Institut für Dynamik Komplexer Technischer Systeme Magdeburg

Lehrstuhlinhaber Lehrstuhl für Bioprozesstechnik

Otto-von-Guericke-Universität, Magdeburg

ureichl@mpi-magdeburg.mpg.de

das Immunsystem besser verstehen lernen

Systembiologische Forschungsverbünde auf der Suche nach neuen Therapieoptionen

von Thomas Höfer, Jonathan Lindquist, Burkhard Schraven und Wolfgang Schamel

Das Immunsystem ist eines der kompliziertesten Organe des menschlichen Körpers. Es schützt uns zuverlässig vor dem kontinuierlichen Ansturm von Bakterien, Viren und Parasiten. Der Segen des Immunsystems kann jedoch auch zum Fluch werden, wenn Fehlfunktionen dieses komplexen Verteidigungssystems körpereigene Strukturen ins Visier nehmen und diese bekämpfen. Dies kann zu Allergien, Asthma und zu schweren Autoimmunerkrankungen wie multipler Sklerose und rheumatoider Arthritis führen. Da die Ursachen dieser Erkrankungen erst im Ansatz verstanden sind, werden die beteiligten Mechanismen auch mit systembiologischen Methoden eingehend untersucht. Im Rahmen dieses Artikels werden einige Ergebnisse der Autoren, die das Immunsystem im Rahmen von mehreren Kooperationsprojekten interdisziplinär erforschen, vorgestellt.

Therapeutische Eingriffe in das Immunsystem sind von hoher Bedeutung für zahlreiche Erkrankungen

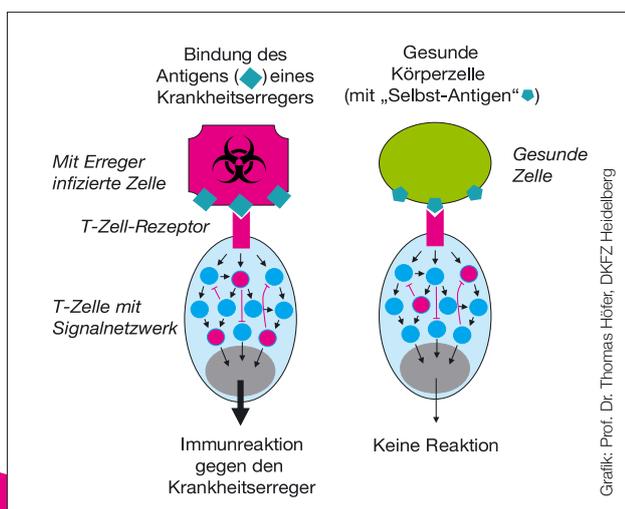
Eine ideale Therapie für Autoimmunerkrankungen würde die fehlgesteuerte Immunreaktion gegen körpereigene Strukturen

beseitigen, ohne die überlebenswichtige Abwehr gegen Krankheitserreger zu beeinträchtigen. In den meisten Fällen sind wir heute jedoch von diesem Ideal noch weit entfernt und die gängigen Therapien sind entweder nicht ausreichend wirksam oder von starken Nebenwirkungen begleitet.

Effektive Methoden für eine Unterdrückung der natürlichen Immunantwort, im Fachjargon Immunsuppression genannt, werden auch für Patienten benötigt, die sich einer Organtransplantation unterzogen haben. Um einer Abstoßungsreaktion gegen das körperfremde Transplantat zuvor zu kommen, müssen die Patienten langfristig mit Immunsuppressiva behandelt werden, die jedoch häufig erhebliche Nebenwirkungen hervorrufen.

Daneben gibt es jedoch auch Erkrankungen, zu deren Therapie man gezielt Immunantworten verstärken möchte. Besonders in der Krebstherapie verspricht diese Strategie Erfolg. Krebszellen werden oft vom Immunsystem – ähnlich wie Pathogene – als zu bekämpfende Strukturen erkannt, da sie sich durch ihre Entartung von normalen Körperzellen unterscheiden. Trotzdem rufen Tumore häufig kaum Immunreaktionen hervor. Die Gründe hierfür sind noch wenig erforscht. Einige Tumore scheinen Immunreaktionen, die gegen sie gerichtet sind, aktiv zu hemmen. Daher

Abbildung 1: T-Zellen müssen „Fremd“ von „Selbst“ unterscheiden



T-Zellen können sehr genau zwischen Antigenen, die von Krankheitserregern stammen, und körpereigenen Substanzen ("Selbst-Antigenen") unterscheiden. Die Entscheidung, ob eine T-Zelle aktiviert wird, sich sehr stark vermehrt und Krankheitserreger bekämpft oder inaktiv bleibt, wird von einem komplexen molekularen Netzwerk im Zellinneren "errechnet."

verspricht man sich von Behandlungen, die diese Hemmmechanismen überwinden und Tumore für das Immunsystem wieder „sichtbar“ machen, neue Therapieansätze gegen Krebs.

Wie das Immunsystem zwischen „Selbst“ und „Fremd“ unterscheidet

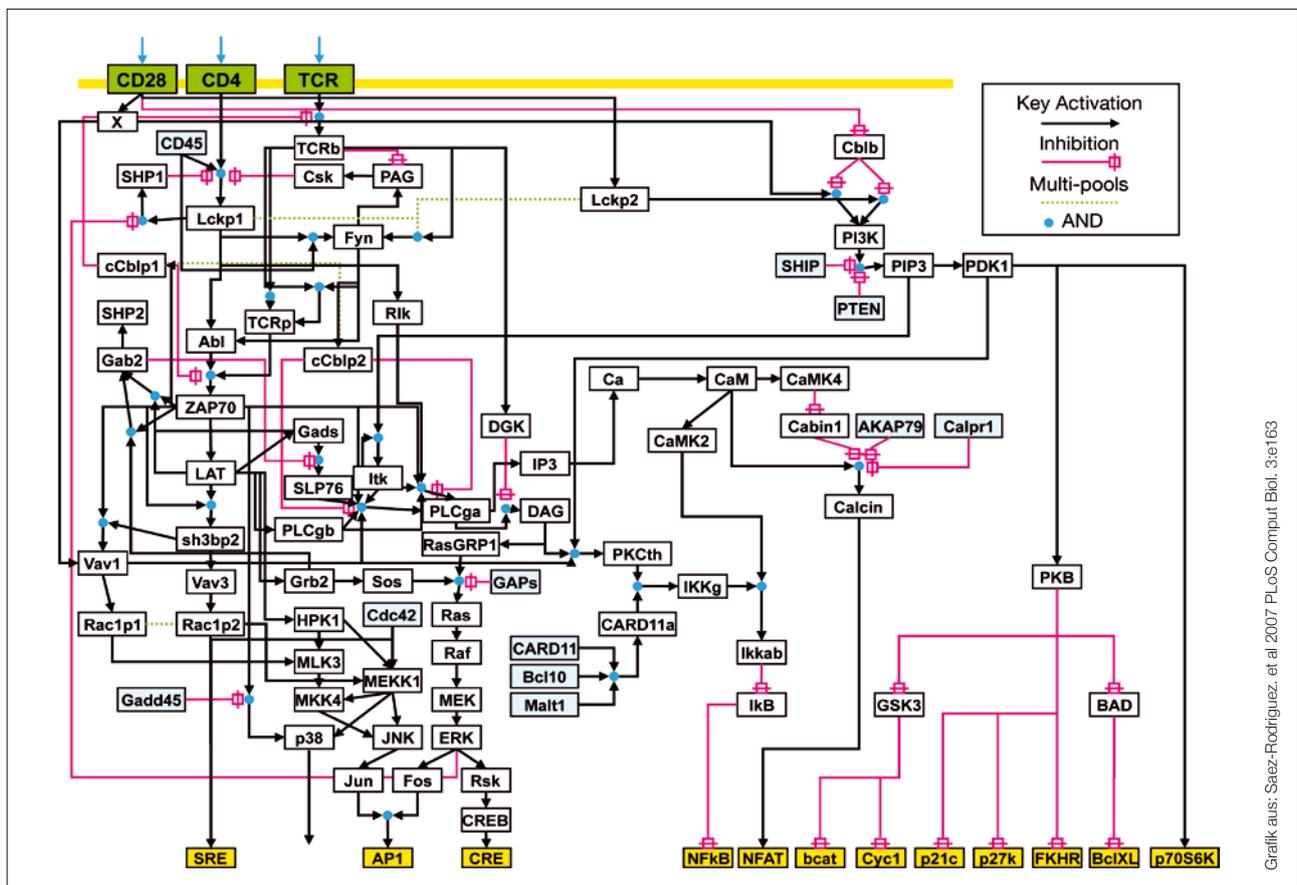
Diese Beispiele zeigen, dass neue Ansätze für Immuntherapien eine Kernfunktion des Immunsystems in Betracht ziehen müssen: die Unterscheidung zwischen „Selbst“ und „Fremd“ auf molekularer Ebene. Gesunde Körperzellen („Selbst“) rufen gewöhnlich keine Immunantworten hervor, während eindringende Bakterien, Viren

und Parasiten und in bestimmten Fällen auch Krebszellen als fremd erkannt und zerstört werden. Den empfindlichsten „molekularen Tastsinn“ besitzen die B- und T-Zellen, die wichtigsten Zelltypen des sogenannten adaptiven Immunsystems.

Diese weißen Blutzellen tragen spezielle Eiweiße auf ihrer Oberfläche, die B- und T-Zellrezeptoren, die Moleküle von Krankheitserregern (vor allem Eiweiße und kleine Eiweißstücke, die Peptide) sehr gut erkennen und diese binden. Demgegenüber reagieren diese Rezeptoren kaum mit Molekülen, die in unserem eigenen Körper vorkommen. Die gut bindenden Fremdmoleküle werden

Abbildung 2: Die molekulare „Landkarte“ der T-Zellaktivierung

Molekulare Landkarte des Netzwerkes, das Signale vom T-Zell-Rezeptor und den kostimulatorischen Molekülen CD4/8 und CD28 verarbeitet und die Genaktivierung steuert (s. Saez-Rodriguez, et al 2007 PLoS Comput Biol. 3:e163). Inputmoleküle sind grün unterlegt, Outputmoleküle gelb. Aktivierende Interaktionen werden durch schwarze Pfeile symbolisiert, während hemmende Interaktionen durch rote Linien dargestellt sind. Die systematische Analyse der Signalpfade in diesem komplexen Netzwerk erfordert mathematische Methoden.



Grafik aus: Saez-Rodriguez, et al 2007 PLoS Comput Biol. 3:e163



Bild: Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com

Antigene genannt. Die Unterscheidung zwischen „Fremd“ und „Selbst“ wurde für T-Zellen besonders gut untersucht. Dabei hat man eine ganz erstaunliche molekulare Selektivität beobachtet: Während eine T-Zelle auf ein bestimmtes Antigen reagiert, ignoriert sie ein nur wenig verändertes Molekül (z. B. mit einer um 20% verringerten Bindungsstärke für den T-Zell-Rezeptor). Besonders ausgeprägt scheint diese Unterscheidungsfähigkeit in der „Kindheit“ der T-Zellen zu sein, wenn sie sich im Thymus zu reifen Immunzellen entwickeln. Bisher kennt man keinen anderen Zelltyp in der Biologie, der so einen hochsensiblen molekularen Tastsinn hat, wie ihn die T- und B-Zellen aufweisen. Von einem tieferen Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen erhoffen wir uns neue Ansätze für Immuntherapien.

Regulatorische Netzwerke vermitteln die Entscheidungen über Aktivierung, Teilung, Migration und Überleben von T-Zellen

Immunologen haben in den vergangenen Jahrzehnten intensiv daran gearbeitet, die Eiweißmoleküle zu finden, die die Aktivierung von T-Zellen durch Antigene vermitteln. Heute verfügen wir über ein umfangreiches Inventar der beteiligten Moleküle und ihrer Aktivitätszustände, das durch neue systembiologische Methoden wie die Massenspektroskopie gegenwärtig noch erweitert wird. Die zentrale Frage jedoch, welche Mechanismen T-Zellen so verlässlich zwischen gefährlichen Antigenen und körpereigenen Molekülen unterscheiden lassen, konnte dadurch noch nicht aufgeklärt werden (Abbildung 1).

Ein wichtiger Grund dafür ist, dass für die Signalverarbeitung viele verschiedene Moleküle in Netzwerken miteinander interagieren, die bisher nur ausschnittsweise untersucht wurden. Um das molekulare Netzwerke der T-Zellaktivierung besser zu definieren, haben Immunologen, Systembiologen und Mathematiker unter Leitung von Burkhard Schraven in Magdeburg umfangreiches Wissen aus der wissenschaftlichen Literatur und ihrer eigenen Forschung zusammengetragen, kritisch ausgewertet und standardisiert abgespeichert. Das dabei entstandene „topologische“ Modell beschreibt ähnlich einer Landkarte die Signalwege, die vom T-Zell-Rezeptor und zwei Korezeptoren bis zur Aktivierung von Genen und der Maschinerie der Zellteilung führen.

Das ursprüngliche Modell umfasst 96 verschiedene Moleküle, die durch 129 Verknüpfungen (biochemische Reaktionen) verbunden sind (Abbildung 2). Damit konnten bisher unbekannt Signalverarbeitungswege vorhergesagt werden, die auch anschließend in Experimenten bestätigt wurden. Neben dem Antigenstimulus integrieren T-Zellen noch viele weitere Signale, die sie von anderen Zellen erhalten, und die mitbestimmen, wann sich die Zellen teilen, an welche Orte sie im Körper gelockt werden und wie lange sie überleben. Gegenwärtig erweitern wir die molekulare Landkarte, um auch diese Signalwege einzubeziehen. Die Analyse der Aktivierungspfade in diesem großen Regulationsnetzwerk wirft hochinteressante neue Fragestellungen auf, die wir in enger Kooperation von Mathematikern und Immunologen erforschen.

T-Zell-Rezeptoren kooperieren

Zum mechanistischen Verständnis von Zellentscheidungen müssen verschiedene Organisationsebenen – vom Einzelmolekül bis hin zu großen Netzwerken mit Tausenden beteiligter Moleküle – untersucht werden. Ein eindruckliches Beispiel dafür lieferten unsere Arbeiten über den Mechanismus der Weiterleitung des Antigenstimulus durch die Zellmembran. Wolfgang Schamel und seine Mitarbeiter konnten vor kurzem zeigen, dass T-Zell-Rezeptoren in Clustern kooperieren und, dass bei der Aktivierung kooperierender T-Zell-Rezeptoren (aber nicht einzelner Rezeptoren) die extrazelluläre Bindung des Antigens eine Veränderung der dreidimensionalen Struktur der Rezeptormoleküle im Inneren der Zelle auslöst. Diese Beobachtungen können erklären, wie die Information über das Vorhandensein von Krankheitserregern über die Zellmembran gelangt und die komplexen Signalnetzwerke in der Zelle stimuliert. In Kooperation mit Thomas Höfer wurde ein mathematisches Modell dieses Prozesses entwickelt. Dieses Modell zeigt, wie die Kooperation von T-Zell-Rezeptoren dazu führt, dass T-Zellen verlässlich zwischen Antigenen und körpereigenen Stimuli unterscheiden können. Dazu war es wichtig, die Dynamik der Wechselwirkungen zwischen T-Zell-Rezeptoren und ihren Liganden als auch zwischen den T-Zell-Rezeptoren selbst im Computer zu simulieren und die theoretischen Vorhersagen experimentell zu testen.

Dynamik zählt!

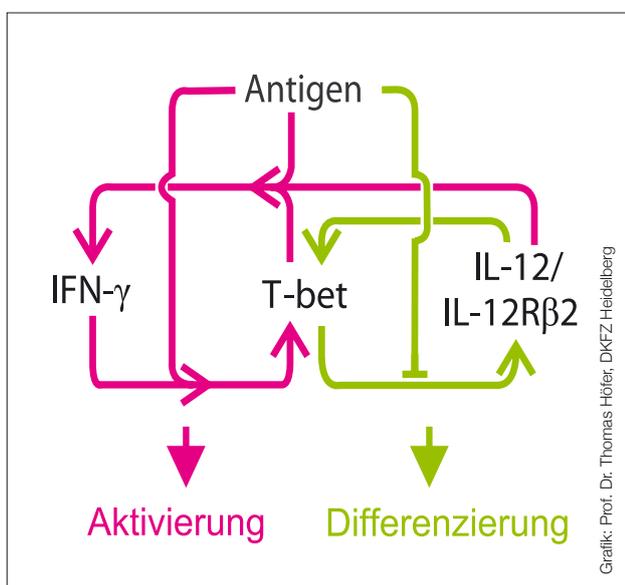
Auch für die intrazellulären Signalnetzwerke, die durch den T-Zell-Rezeptor und andere Rezeptoren auf der Oberfläche der T-Zelle angeregt werden, ist die raum-zeitliche Dynamik entscheidend für ihre Funktion. Das hat die Arbeitsgruppe von Thomas Höfer in Kooperation mit Wissenschaftlern um Andreas Radbruch am Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin für Signalwege, die die Zellteilung und Differenzierung steuern, herausgefunden. Durch den Vergleich von Computersimulationen mit zeitaufgelösten experimentellen Messungen ist uns aufgefallen, dass die bisherigen Kenntnisse über die während einer Immunreaktion gegen Viren oder Tumoren initiierte Differenzierung von T-Zellen in hocheffiziente „Gedächtnis“-Zellen nicht ausreichend waren, um die Daten zu erklären. Dadurch wurden Experimente initiiert, die uns zur Entdeckung eines neuen Aktivierungsweges geführt haben. Dieser ist Teil eines zeitlich abgestimmten Programms, das zunächst die Aktivierung ruhender T-Zellen und im Anschluss daran ihre Entwicklung in Gedächtniszellen vermittelt (Abbildung 3).

Computersimulationen helfen auch, um sogenannte emergente Phänomene in Regulationsnetzwerken aufzudecken. Damit bezeichnet man Vorgänge, die nicht allein durch die Eigenschaf-

ten einzelner Moleküle sondern durch ihre dynamischen Wechselwirkungen zustande kommen. Wir konnten zeigen, dass es in der T-Zellaktivierung einen Schalter gibt, der bestimmt, ob sich eine antigenstimulierte Zelle teilt oder nicht. Dieser wird nicht direkt durch den T-Zell-Rezeptor ausgelöst sondern durch ein dazwischengeschaltetes Signal, das von den T-Zellen selbst produziert wird. Dieses Signal – der Botenstoff Interleukin-2 – stimuliert in einer Rückkopplungsschleife die Teilung der Zellen. Diese Rückkopplung führt zu einer Alles-oder-Nichts-Reaktion, die es nur ausreichend starken Antigen signalen erlaubt, die Zellteilung anzuregen. Diese Ergebnisse helfen uns besser zu verstehen, wie das gesunde Immunsystem Autoimmunreaktionen verhindert.

Obwohl wir in unserem Systemverständnis der T-Zell-Regulation erst am Anfang sind, zeigen diese Beispiele bereits, wie durch das enge Zusammengehen von Theorie und Experiment neue, medizinisch wertvolle Einsichten gewonnen werden können. Wir arbeiten gegenwärtig eng mit vielen Kollegen in Forschungsnetzwerken zusammen, um Modelle der T-Zellaktivierung zu entwickeln. Diese integrieren Daten von der molekularen Ebene bis zur Zellfunktion und sollen Vorhersagen über Funktionen und mögliche Störungen des Immunsystems erlauben.

Abbildung 3: Rückkopplungen steuern die Aktivierung von T-Zellen



Das zentrale Netzwerk der Differenzierung von T-Zellen in Gedächtniszellen, die effizient Viren und Tumorzellen bekämpfen können, besteht aus zwei miteinander verbundenen Rückkopplungsschleifen (s. Schulz et al. 2009 Immunity 30, 673). Die magenta dargestellte Schleife vermittelt die Aktivierung der Zellen in Gegenwart von Antigen, während der grün dargestellte Rückkopplungsweg entscheidend für die Differenzierung ist. Dieses Netzwerk integriert das Antigen signal und Stimuli, die durch die Botenstoffe Interferon-γ (IFN-γ) und Interleukin-12 (IL-12) ausgelöst werden. Die Aufklärung dieses Netzwerkes ist durch die Kombination von Experimenten mit mathematischer Modellierung gelungen.

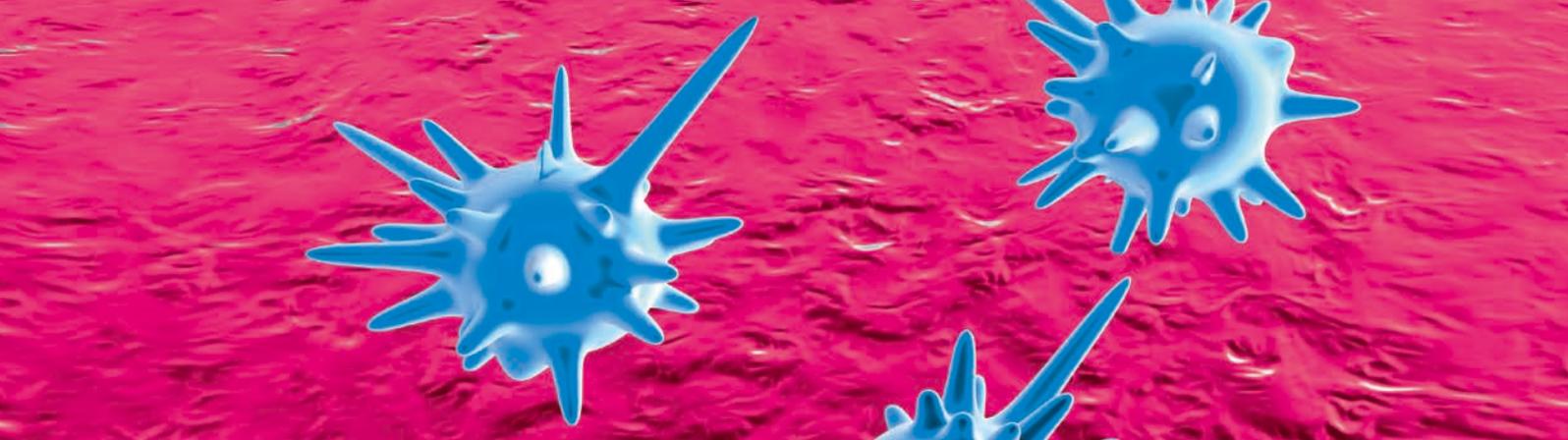


Bild: Spectral-Design – Fotolia.com

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: SYBILLA – Systems Biology of T-cell Activation in Health and Disease”

Konsortium aus 18 Europäischen Arbeitsgruppen gefördert durch das 7. EU-Forschungsrahmenprogramm. Die Autoren dieses Artikels sind Mitglieder des SYBILLA-Konsortiums, das durch Prof. Dr. Wolfgang Schamel koordiniert wird.

www.sybilla-t-cell.de/

Projektname: “Magdeburg Center for Systems Biology” (MaCS) gefördert als Fördereinheit für Systembiologie (ForSys-Zentrum) durch das BMBF. Das Projekt zur Systembiologie von T-Zellen im MaCS wird von Prof. Dr. Burkhard Schraven geleitet.

www.mpi-magdeburg.mpg.de/MaCS

Projektname: “Transkriptionelle Programmierung von T-Zellen” ForSys-Partner-Gruppe am Deutschen Rheumaforschungszentrum Berlin (Koordinator: Dr. Ria Baumgraß, mit Prof. Dr. Andreas Radbruch und Prof. Dr. Max Löhning), dem DKFZ und BioQuant-Zentrum Heidelberg (Prof. Dr. Thomas Höfer) und weiteren Organisationen, die eng mit MaCS und dem Heidelberger ForSys-Zentrum “ViroQuant” zusammenarbeiten.

Projektname: „Helmholtz-Allianz Systembiologie“

Fördermaßnahme der Helmholtz-Gemeinschaft unter Beteiligung von sechs Helmholtz-Zentren und über 10 weiteren Partnern. Das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg koordiniert die Allianz und leitet das Netzwerk SBCancer – Systembiologie der Signalwege bei Krebs, in das die Arbeitsgruppe von Prof. Thomas Höfer eingebettet ist.

www.helmholtz.de/systembiologie

Beteiligte Partner:

Centro de Biología Molecular Severo Ochoa Madrid: Prof. Dr. Balbino Alarcon; Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung Braunschweig: Dr. Hansjörg Hauser; Deutsches Rheumaforschungszentrum und Charité Universitätsmedizin Berlin: Prof. Dr. Max Löhning, Prof. Dr. Andreas Radbruch; Harvard Medical School, Boston: Prof. Dr. Anjana Rao

Referenzen:

Busse D, de la Rosa M, Hobiger K, Thurley K, Flossdorf M, Schefold A, Höfer T. (2010) Competing feedback loops shape IL-2 sig-

naling between helper and regulatory T lymphocytes in cellular microenvironments. *Proc Natl Acad Sci USA* 107, 3058-3063.
Minguet S, Swamy M, Alarcón B, Luescher IF, Schamel WW (2007) Full activation of the T cell receptor requires both clustering and conformational changes at CD3. *Immunity* 26, 43-54.
Saez-Rodriguez J, Simeoni L, Lindquist JA, Hemenway R, Bomhardt U, Arndt B, Haus UU, Weismantel R, Gilles ED, Klamt S, Schraven B (2007) A logical model provides insights into T cell receptor signaling. *PLoS Comput Biol* 3:e163.
Schulz EG, Mariani L, Radbruch A, Höfer T (2009) Sequential polarization and imprinting of type 1 T helper lymphocytes by interferon-gamma and interleukin-12. *Immunity* 30, 673-683.
Wang X, Simeoni L, Lindquist JA, Saez-Rodriguez J, Ambach A, Gilles ED, Kliche S, Schraven B. (2008) Dynamics of proximal signaling events after TCR/CD8-mediated induction of proliferation or apoptosis in mature CD8+ T cells. *J Immunol* 180, 6703-6712.

Kontakt:

Prof. Dr. Thomas Höfer

Leiter der Arbeitsgruppe „Modellierung biologischer Systeme“ am Deutschen Krebsforschungszentrum und BioQuant-Zentrum Heidelberg
t.hoefer@dkfz-heidelberg.de

Dr. Jonathan Lindquist

Leiter der Arbeitsgruppe Systembiologie am Institut für Molekulare und Klinische Immunologie der Universität Magdeburg, Mitglied des Magdeburg Center for Systems Biology (MaCS)
jon.lindquist@med.ovgu.de

Prof. Dr. Burkhard Schraven

Direktor des Instituts für Molekulare und Klinische Immunologie der Universität Magdeburg, Mitglied des Magdeburg Center for Systems Biology (MaCS)
burkhart.schraven@med.ovgu.de

Prof. Dr. Wolfgang Schamel

Professor für Immunologie an der Universität Freiburg und am Zentrum für biologische Signalstudien (BIOSS) Freiburg
schamel@immunbio.mpg.de

das gewicht des biomarkers

Firmenportät Bruker Daltonik

von Detlev Suckau und Ralf Ketterlinus

Die in Bremen ansässige Bruker Daltonik GmbH ist Pionier bei der Entwicklung massenspektrometrischer Analyseverfahren für die Biomedizin. Das 500 Mitarbeiter starke Unternehmen blickt in 2010 auf eine 30-jährige Tradition in der Entwicklung von Massenspektrometern für biochemische, pharmazeutische und klinische Anwendungen zurück und erschließt gegenwärtig neue und leistungsfähigere Verfahren für die klinische Diagnostik (Ref. 1).

Ein Massenspektrometer ist eine Hightech-„Waage“, die einzelne Moleküle wiegen kann. Das durch Massenbestimmung erhaltene Molekulargewicht gestattet es, die Moleküle in einem Gewebe zu identifizieren, um Hinweise auf Krankheiten wie Diabetes, bakterielle Infektionen oder Krebs zu erhalten. In einem histologischen Gewebeschnitt können beispielweise Proteine sichtbar gemacht werden, die als Biomarker bestimmte Tumorzellen anzeigen. Dabei wird von jedem Punkt der Gewebeoberfläche die Verteilung der entsprechenden Molekülmassen ermittelt: das Massenspektrum (Abb. 1 unten).

Vorstoß in die molekulare Dimension

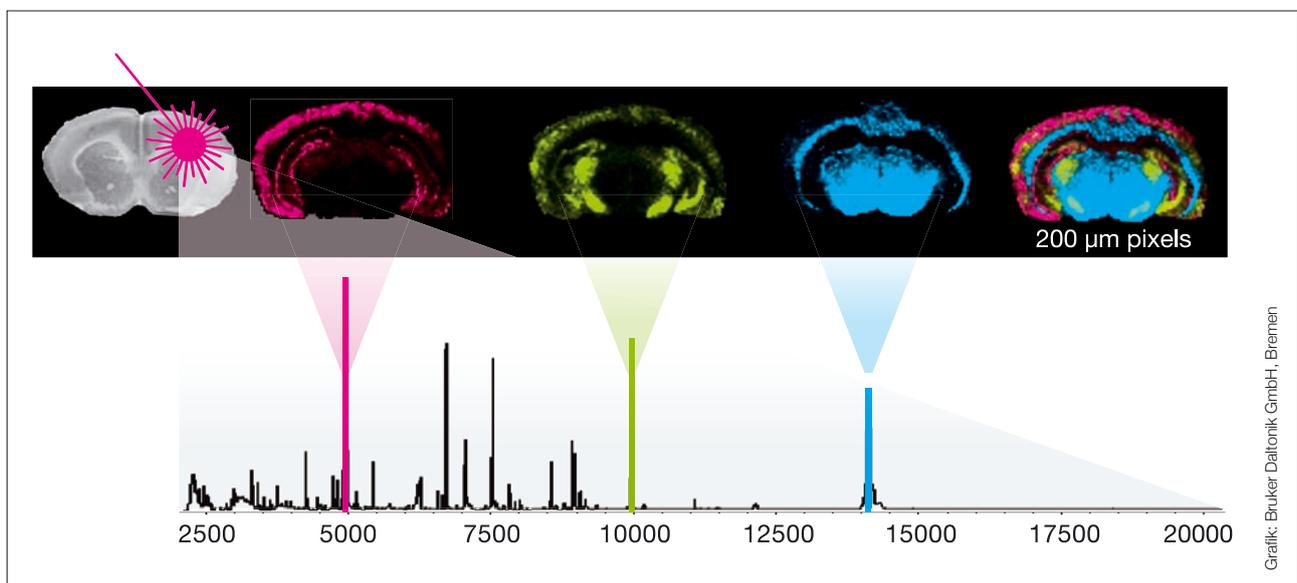
Die Massenspektren aller Bildpunkte zusammen ergeben dann die Verteilung des jeweiligen Moleküls im Gewebeschnitt. Diese Technologie heißt „MALDI Imaging“. Zwar steckt sie noch in den Kinderschuhen, aber sie hat enormes Potential für die Systembiologie, Proteomics und Medizin (Ref. 2).

MALDI steht dabei für „Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionisation“. Damit lassen sich Moleküle, die eigentlich nicht verdampfbar sind, sondern bei Wärmezufuhr nur „anbrennen“ würden, vergleichbar dem Fleisch auf dem Grill, im Vakuum des Massenspektrometers verdampfen – eine ideale Untersuchungsmethode für Biomoleküle, zum Beispiel Proteine oder Lipide.

Diese werden in eine chemische Matrix eingebettet. Bei der Verdampfung der Matrix durch Laserbeschuss kommt es zur Desorption: Die Moleküle werden mit in die Gasphase gerissen und durch die Matrix protoniert, also mit einer Ladung versehen. Im Massenspektrometer werden die Moleküle dann durch ein elektrisches Feld beschleunigt, bis sie auf einen Detektor treffen.

Abbildung 1: Prinzip des MALDI Imaging

Für jeden Bildpunkt eines Gewebeschnitts wird durch Beschuss mit einem Laserpuls ein Massenspektrum, z. B. von Proteinen, aufgenommen (unten). Die Intensitätsverteilung mehrerer Proteine (grün-rot-blaue Peaks) wird dem Gewebebild zugeordnet. Die Überlagerung dieser Falschfarbenverteilungen (rechts) zeigt die räumliche Verteilung verschiedener Proteine in der Gewebeprobe. Ein Krebsmarker kann auf diese Weise spezifisch detektiert und lokalisiert werden.



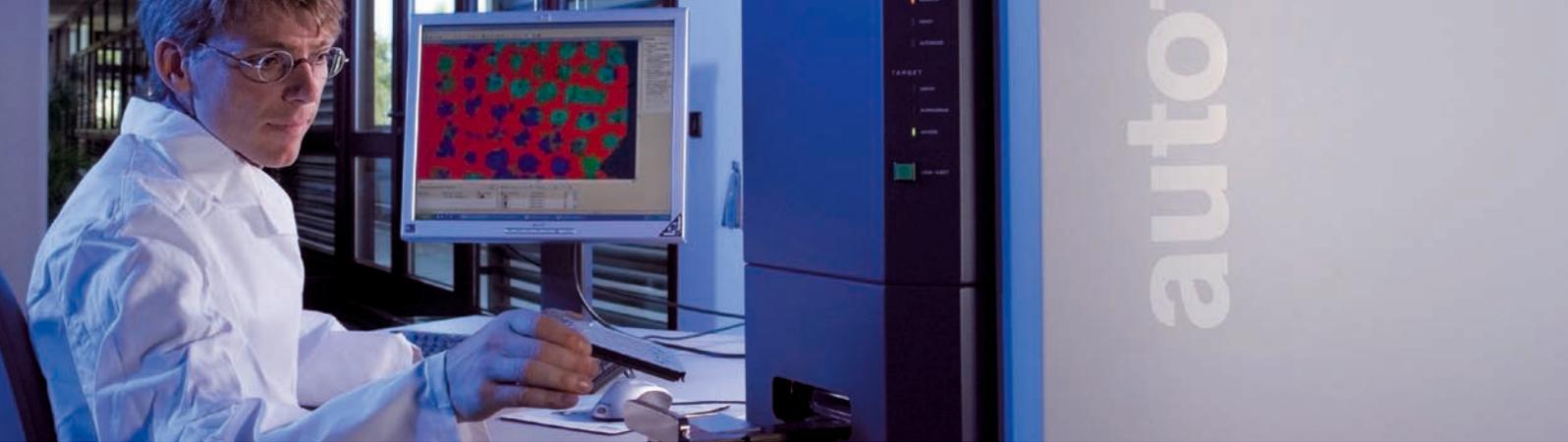


Abbildung 2: MALDI Massenspektrometer: Moderne MALDI-Massenspektrometer werden von der Bruker Daltonik GmbH komplett mit Software und Workflow entwickelt. Eine neuartige Anwendung ist die molekulare Histologie. Damit lässt sich die Verteilung von Proteinen in klinischen Gewebeprobe bestimmen. (Bild: Bruker Daltonik GmbH, Bremen)

Leichte Moleküle erreichen den Detektor schneller als schwere. Die Flugzeiten der Moleküle bewegen sich in Bereichen von Nanosekunden bis Mikrosekunden! Dieses Messverfahren nennt sich Flugzeitmassenspektrometrie oder "Time-of-Flight", kurz: TOF. „MALDI-TOF“ wurde in Deutschland Ende der 80er Jahre erfunden und 2002 mit dem Nobelpreis für Chemie gewürdigt.

Instrument für die medizinische Diagnostik

„MALDI Imaging“ erweitert die Histologie um eine molekulare Dimension und ermöglicht es, in Gewebeprobe die Verteilung verschiedener Molekülsorten mit nahezu zellulärer Auflösung sichtbar zu machen. Auf diese Weise gelang es bereits, HER2-Brustkrebsmarker in Gewebeprobe nachzuweisen (Ref. 2). Als weltweit führender Anbieter kann die Bruker Daltonik einen Biomarker-Detektions- und Identifizierungsworkflow für Gewebeprobe durchgängig bedienen – von der Probenpräparation und Messung bis zur statistischen Evaluierung von Patientendaten.

In einem Teilprojekt des vom BMBF geförderten Vorhabens SYSTEC wird die Technologie weiterentwickelt, um das Tempo der Bildaufnahme zu steigern und eine Bildauflösung zu erreichen, die einzelne Zellen abbilden kann. Ein weiteres Entwicklungsziel sind statistische Algorithmen, um anhand von MALDI Images Krebs automatisch erkennen und klassifizieren zu können. Das Projekt ist die konsequente Fortsetzung der wegweisenden Forschungen zum MALDI Imaging, die die Bruker Daltonik seit 2005 vorantreibt. Es ist zu erwarten, dass die MALDI-TOF-Massenspektrometrie für die Histopathologie und die Klinische Mikrobiologie zunehmend an Bedeutung gewinnen wird.

Steckbrief Firmenporträt:

Mittelständiges Unternehmen, beschäftigt sich seit 30 Jahren mit der Entwicklung von Massenspektrometern, insbesondere der Entwicklung massenspektrometrischer Analyseverfahren für biochemische, pharmazeutische und klinische Anwendungen. Beteiligung an einem Verbundprojekt im Rahmen des BMBF-Förderschwerpunkts „Neue Methoden in der Systembiologie (SysTec)“ mit dem Ziel neue leistungsfähigere und kostengünstigere Verfahren für die klinische Diagnostik zu entwickeln.

www.bdal.de

Beteiligte Partner: Helmholtz Zentrum München; Institut für Humangenetik: Marius Ueffing; Institut für Pathologie: Axel Walch, Heinz Höfler; Institut für Biologisches und Medizinisches Imaging (IBMI): Vasilis Ntziachristos; Institut für Biomathematik und Biometrie: Rupert Lasser; Definiens AG: Günter Schmidt
Bruker Daltonik Bremen: Detlev Suckau

Referenzen:

Mellmann et al. (2009) High Inter-Laboratory Reproducibility of MALDI-TOF Mass Spectrometry-Based Species Identification of Nonfermenting Bacteria. *J. Clin. Microbiol.* doi:10.1128/JCM.00921-09
Rausser S. et al. (2010) Classification of HER2 Receptor Status in Breast Cancer Tissues by MALDI Imaging Mass Spectrometry. *J. Proteomics Res.*, Publication Date (Web): February 19, 2010, doi: 10.1021/pr901008d

Kontakt:

Dr. Detlev Suckau und Dr. Ralf Ketterlinus

Detlev.Suckau@bdal.de; Ralf.Ketterlinus@bdal.de
Bruker Daltonik GmbH, Bremen



Lebendzell-RNA-Interferenz-Screens mit höchster Aussagekraft

Die RNAi-Screening Facility am BioQuant-Zentrum

von Holger Erfle

Die Genetik ist mit den weitreichenden Möglichkeiten der RNA-Interferenz in Säugerzellen einen großen Schritt nach vorne gegangen. Diese Methode – kombiniert mit intelligenter Automatisierung bei Probenvorbereitung und Mikroskopie – lässt heute Aussagen über biologische Prozesse auf bislang unerreichtem Niveau zu. RNA-Interferenz, kurz: RNAi, erlaubt die gezielte Unterdrückung der Expression einzelner Gene und führt somit zum punktgenauen „knock-down“ der Genfunktion.

Vergleichbar zur klassischen Genetik lässt sich der Phänotyp (die äußerlich feststellbaren Merkmale) menschlicher Zellen anhand der Morphologie (Struktur und Form) bestimmen und so die Auswirkungen der Gen-Unterdrückung durch RNAi analysieren. Kultivierte Zellen ermöglichen eine einzigartig detaillierte phänotypische Analyse nach RNAi durch fluoreszierende Pathogene, Reporterproteine oder Immunfluoreszenzmikroskopie.

Massive Parallelisierung

Um die Analyse massiv zu parallelisieren, wurde im BioQuant, dem Zentrum für Quantitative Analyse Molekularer und Zellulärer Biosysteme der Universität Heidelberg, die neuartige Fest-

phasentransfektion auf dünnen Glasträgern (Zellarrays) [1] sowie in Lochplatten (Multiwellplatten) [2] etabliert und optimiert. Das Prinzip der Zellarrays beruht darauf, dass unterschiedliche siRNAs zusammen mit einer Transfektionslösung in einer räumlich wohldefinierten Anordnung („Array“) auf einen Glasträger gedruckt werden. Diese Arrays werden getrocknet und danach mit adhärenen Säugerzellen überschichtet. Anschließend nehmen die Zellen an distinkten Stellen („Spots“) die unterschiedlichen siRNAs auf. Dies führt dazu, dass die Expression des jeweiligen Proteins unterdrückt wird. So lässt sich im Hochdurchsatzverfahren die Gen-Phänotyp-Beziehung untersuchen. Auf Zellarrays oder in Lochplatten werden alle proteinkodierenden Gene des menschlichen Genoms mit kurzen, doppelsträngigen RNA Molekülen (21 Nukleotide lange, small interfering, siRNAs) einzeln unterdrückt. Dafür wurde im Rahmen von ViroQuant eine genomweite siRNA-Bibliothek erworben, die es ermöglicht, die Expression von 20.203 Genen zu unterdrücken.

Spitzentechnologie für die Forschung

Die Spots des Arrays bzw. die Löcher der Lochplatten lassen sich mit automatisierten Mikroskopen anfahren, um Bilder der Zellmorphologie nach RNAi-Anwendung zu gewinnen. Robotik und Mikroskope wurden im Rahmen des ViroQuant Projektes und mit

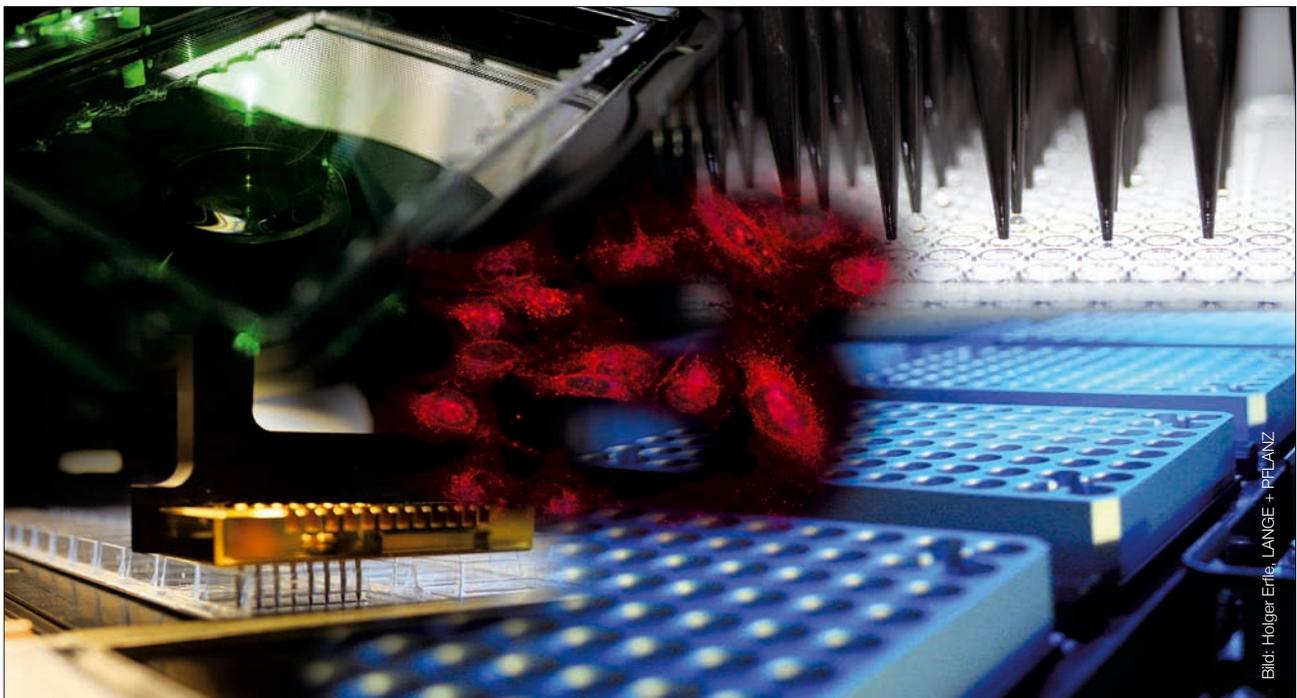


Bild: Holger Erfle, LANGE + PELANZ



Dr. Holger Erfle leitet die RNAi-Screening Facility am BioQuant-Zentrum in Heidelberg.

Unterstützung des Exzellenzclusters „CellNetworks“ erworben. Die Arbeitsgruppe bietet für die automatisierte Bildaufnahme drei Weitfeldmikroskope und zwei konfokale Mikroskope an, die mittlerweile alle für Lebendzellmessungen einsetzbar und an das lokale Serversystem angeschlossen sind. Die großen Datenmengen werden über Gigabitleitungen – Lichtwellenleitersysteme sind in der Aufbauphase – auf lokale Serversysteme transferiert, automatisch analysiert und archiviert [3]. Im Rahmen der Viroquant Initiative des BMBF wurden in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Hans-Georg Kräusslich und Ralf Bartenschlager, Universität Heidelberg, die humanen Wirtsproteine bestimmt, die bei Eintritt und Replikation der viralen Pathogene HIV (Humane Immune Deficiency Virus), HCV (Hepatitis C-Virus) und DV (Dengue-Virus) eine Rolle spielen mit dem Ziel, eine Breitbandtherapie zu entwickeln.

Auf dem Weg zur preiswerten Genom-Analyse

Mittlerweile konnte die Zahl der Spots pro Zellarray in Pilotversuchen von 384 auf 9216 erhöht werden [4]. Die klare Zielsetzung: ein vollständiges Genom auf einem Zellarray unterzubringen, so dass sich der Preis pro Screen beträchtlich senken ließe – auf nur noch 1.000 Euro pro Screen. Das würde die Methode einer größeren Zahl von Labors zugänglich machen. Zudem ermöglichen die hohen Probindichten auch kombinatorische Screens und den Einsatz seltener Patientenzelllinien. Die Arbeitsgruppe koordiniert mittlerweile zwei Forschungsprojekte: Eines wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert, das andere von der Landesstiftung Baden-Württemberg. Beide Projekte zielen auf die Verbindung der Hochdurchsatzmikroskopie mit der hochauflösenden Mikroskopie. Zudem sollen Bildverarbeitung, Statistik und Bioinformatik integriert werden, um voll automatisierte Abläufe für eine effiziente Informationsgewinnung zu schaffen. Im Fokus des BMBF-Projekts steht die RNAi von nichtkodierenden Genen, während das Projekt der Landesstiftung vorwiegend regulatorische Netzwerke von miRNAs adressiert.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Die ViroQuant-CellNetworks RNAi Screening Facility wurde 2007 im Rahmen der ViroQuant Initiative im damals neugegründeten BioQuant Zentrum für Systembiologie der Universität Heidelberg

gegründet. Die Einheit bietet neueste Technologien für Hochdurchsatztransfektionen von siRNAs und cDNAs sowie die automatische Datenacquire und Analyse auf automatischen Weitfeld- und konfokalen Lebendzellmikroskopen an mit dem Ziel den höchstmöglichen Informationsgewinn eines Screen zu erreichen.

www.bioquant.uni-heidelberg.de/technology_platforms.html

Beteiligte Partner: Deutsches Krebsforschungszentrum, Abt. Theoretische Bioinformatik und Universität Heidelberg, IPMB und Bioquant: Roland Eils; Universitätsklinikum Heidelberg, Abt. für Infektiologie, Virologie: Hans-Georg Kräusslich; Universitätsklinikum Heidelberg, Abt für Molekulare Virologie: Ralf Bartenschlager

Referenzen:

- [1] Reverse transfection on cell arrays for high content screening microscopy; Erfle H, Neumann B, Liebel U, Rogers P, Held M, Walter T, Ellenberg J and Pepperkok R.; Nature Prot., 2007 VOL.2 NO.2, 392-399.
- [2] Workflow for multiplexing siRNA assays by solid phase reverse transfection in multi-well plates; Erfle H, Neumann B, Rogers P., Bulkescher J., Ellenberg J. and Pepperkok R.; J. Biomol. Screen., 2008, 13 (7), 575-580.
- [3] From experimental setup to bioinformatics: an RNAi screening platform to identify host factors involved in HIV-1 replication; Börner K, Hermle J, Sommer C, Brown, N, Knapp B, Glass B, Kunkel J, Torralba G, Reymann J, Beil N, Beneke J, Pepperkok R, Schneider R, Ludwig T, Hausmann M, Hamprecht F, Erfle H, Kaderali L, Kräusslich HG and Lehmann M.; Biotechnol J. 2010 Jan;5(1): 39-49.
- [4] Next generation 9216 microwell cell array for high content screening microscopy; Reymann J, Beil N, Beneke J, Kaletta PP, Burkert K and Erfle H.; Biotechniques, 2009 Oct;47(4): 877-8.

Kontakt:

Dr. Holger Erfle

BioQuant Zentrum Universität Heidelberg
ViroQuant-CellNetworks RNAi Screening Facility
Holger.Erfle@bioquant.uni-heidelberg.de
Gruppenmitglieder:

Dr. Jürgen Reymann, Nina Beil, Jürgen Beneke

schmerzsensitivierung lässt sich gezielt auslöschen

Junges Projekt mit überraschenden Resultaten

von Tim Hucho

Der Signalmotor, der anhaltende Schmerz wahrnehmung antreibt, ist Gegenstand des Forschungsverbunds "Modellierung von peripheren Schmerzschaltern". Mit Fördermitteln des BMBF werden hier erstmals intrazelluläre Signalmodule und deren Zusammenspiel untersucht. Gleich zu Beginn des Projekts gab es eine Überraschung: Mit zelleigenen Mechanismen ließen sich schmerzverstärkende Signale in schmerzauslöschende umwandeln. Dies eröffnet die Chance, mit Hilfe körpereigener Signalnetzwerke schädliche Signalkaskaden umzuprogrammieren – ein großer Schritt auf dem Weg zur mechanismenbasierten Schmerztherapie.

Jeder kennt Schmerz. Schon daran zu denken, ist unangenehm. Was kann weh tun? Mit welchem unserer fünf Sinne nehmen wir Schmerz wahr? Warum hört Schmerz manchmal nicht mehr auf? Warum hilft ein Schmerzmittel nicht? Und wie kommt es, dass manchmal bereits normale Alltagsreize weh tun? Obwohl Schmerzempfinden zu unseren Alltagserfahrungen gehört, können wir solche Fragen nur unzureichend beantworten. Denn wir wissen zu wenig über die zellulären Ursachen.

So ist Schmerz noch immer ein gesellschaftliches Problem ersten Ranges. Schätzungsweise 20 Prozent der Bevölkerung erfahren im Leben mindestens eine lang anhaltende Schmerzphase. Rund Dreiviertel der Patienten wird durch die heutigen Medikamente, zum Beispiel nicht-steroidale antientzündliche Schmerzmittel (Aspirin) oder Opiate (Morphium) nicht zufriedenstellend geholfen. Darüber hinaus haben diese Substanzen häufig Nebenwirkungen wie Übelkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit und erhöhtes Infarktrisiko. Außerdem können sie abhängig machen. Die Anwendbarkeit der heutigen Schmerzmittel ist also stark eingeschränkt. Daher ist es notwendig, die Mechanismen der Schmerzentstehung besser zu verstehen und dieses Verständnis in neue therapeutische Ansätze zu übersetzen.

Unangenehm, aber lebensnotwendig

Kurz einige „Hintergrundsplitter“: Schmerzauslösende Reize, zum Beispiel ein Schlag auf den Daumen, werden meist von spezialisierten sensorischen Nerven des peripheren Nervensystems aufgenommen, den sogenannten Nozizeptoren. Diese reagieren nur auf sehr starke, eben schmerzhafte Reize wie hoher Druck oder große Hitze. Schwache Alltagsreize aktivieren diese Nerven nicht. Die meisten nozizeptiven Neuronen sind nicht durch eine

Mit MoPS den Schmerz "zurückdrehen"



Bild: arsdigital.de - Fotolia.com



Schmerz ist ein Warnsignal, das gesundheitlichen Schaden minimieren hilft und uns zum Beispiel veranlasst, den Zahnarzt aufzusuchen.
Bild: Klaus Eppele – Fotolia.com

Myelinschicht isoliert. Sie haben daher eine langsame Reizweiterleitung. Vermutlich kennt jeder den überraschend langsamen Griff auf die heiße Herdplatte. Erreicht die Aktivierung der Nozizeptoren schließlich das Gehirn, so löst dies akute Schmerzwahrnehmung aus. Diese ist sinnvoll und lebensnotwendig. Denn durch die Reaktion auf den Reiz wird gesundheitlicher Schaden minimiert. Zudem lernt, wer Schmerz wahrnimmt, künftig ähnlichen Reizen und Situationen aus dem Weg zu gehen. Dagegen kann die Unfähigkeit, akuten Schmerz zu empfinden, lebensbedrohlich sein. Das Wissenschaftsjournal *Nature* beschrieb den Fall eines Jungen, der aufgrund eines genetischen Defekts vollkommen schmerzunempfindlich war. Der Junge führte regelmäßig vor, wie er sich mit Messern durch die Arme stach. 13-jährig fand er den Tod, als er, ohne ein Vorstellungsvermögen für die Folgen, vom Dach eines Hauses sprang [1].

Wenn Berührung mit Textilien schmerzt

Akuter Schmerz ist aber nur die eine Hälfte der Geschichte. Die andere Hälfte ist vor allem klinisch relevant: Wiederholte Schmerzreizung oder zum Beispiel Entzündungen führen zur Sensitivierung nozizeptiver Neurone [2]. Dabei nimmt die Reaktionsstärke zu, während die Erregungsschwelle sinkt. Die Folge: Alltagsreize, wie etwa die bloße Berührung mit Kleidungsstoff oder ein normal warmes Bad, können bereits Schmerzempfindungen auslösen. Diese Schmerzsensitivierung, die auch als Hyperalgesie oder Allodynie bezeichnet wird, kann lange anhalten – Tage, Wochen, ja sogar Monate und Jahre. Für Patienten kann das eine extreme Beeinträchtigung der Lebensqualität bedeuten. Mögliche Folgen sind chronischer Schlafmangel, starke Bewegungseinschränkung und vollständige Arbeitsunfähigkeit.

Sensitivierung wird zum Beispiel durch eine Gewebsverletzung bei einem Unfall oder einer Operation hervorgerufen. Stoffe wie Prostaglandin E2, Histamin, Serotonin, Wachstumsfaktoren, aber auch Gewebeansäuerung wirken über zahlreiche, unterschiedliche Rezeptoren auf die nozizeptiven Neuronen ein und sensitivieren diese. Zelluläre Mechanismen wie die Phosphorylierung von Ionenkanälen sind am Sensitivierungsprozeß beteiligt. Sie sind aber zu kurzlebig, als dass sie der alleinige Motor für lang-

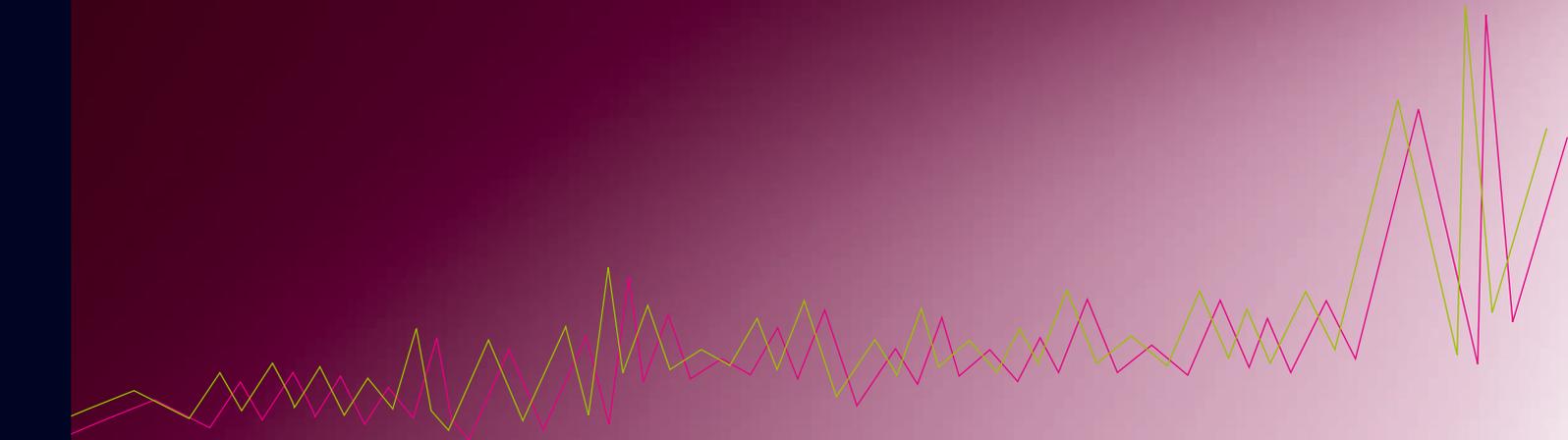
anhaltende Sensitivierung sein könnten. Welche Signalwege in den Nozizeptoren den Sensitivierungsmotor am Laufen halten, ist bislang erst in Ansätzen verstanden.

Der Motor der Schmerzwahrnehmung

Anders als viele Projekte der heutigen Schmerzforschung fokussiert der vom BMBF geförderte Forschungsverbund „Modellierung von peripheren Schmerzschaltern“ (MoPS) nicht auf Ionenkanäle. Stattdessen wird versucht, die Beteiligung von Signalnetzwerken am Signalmotor der Sensitivierung aufzuklären. Grundgedanke ist, dass ähnliche Schmerz-Phänotypen aus ähnlichen Signalvorgängen in den nozizeptiven Neuronen hervorgehen. Ähneln sich die dadurch erzeugten Sensitivierungen, so könnte dies darauf hinweisen, dass innerhalb der Zelle gemeinschaftlich verwendete Signalmaschinerien, so genannte Signalmodule, angestoßen wurden. Der junge Forschungsverbund sieht seine Aufgabe darin, das neue Konzept der Schmerzsignalmodule weiter zu entwickeln, die Module molekular und bioinformatisch zu charakterisieren und dieses Wissen schließlich in die Klinik zu tragen.

Erstaunliche Schmerzauslöschung

Die Aufgabe ist anspruchsvoll. Denn bislang kennt man kaum mehr als zwei Komponenten pro sensitivierendem Signalweg. Wie können da Teilaspekte als Schmerzsignalmodul identifiziert werden? Die Analyse eines Signalwegs, an dem die Protein-Kinase C epsilon (PKCe) beteiligt ist, erlaubte genau dies [3]. Wie sich zeigte, aktivieren so unterschiedliche Stoffe wie Adrenalin und Östrogen Signalkaskaden, die bei PKCe konvergieren, und somit tatsächlich den Begriff „Modul“ rechtfertigen. Doch die Daten lieferten noch eine weitere Überraschung: Wir fanden erstmalig, dass sich ein sensitivierender Signalweg aufspaltet: in ein sensitivierendes und ein desensitivierendes Modul. Das desensitivierende Modul ließ sich von den sensitivierenden Signalen abkoppeln und einzeln ansprechen. Dies machte es möglich, nachfolgende Sensitivierungsversuche zu unterbinden. Faszinierenderweise hatte es auch die Wirkung, eine bereits etablierte Sensitivierung wieder auszulöschen.



Signalkontext polt Schmerzsignale um

Die Funktionsweise des desensitivierenden Moduls ist von genereller Bedeutung. Wir haben nicht nur ein neues Modul beschrieben, das einem bereits bekannten zellulären Vorgang entgegenwirkt. Stattdessen finden wir, dass die Signalvergangenheit einer Zelle ein sensitivierendes Signal in ein desensitivierendes umwandeln kann! Im Gegensatz zu bislang beschriebenen Systemen hat die Zelle also nicht nur die Möglichkeit, über sogenannte „negative Feedback-Loops“ Signalwege an- und auszuschalten. In unserem Beispiel bleibt der Signalweg „an“. Aber er wird derart umgelenkt, dass er nicht Sensitivierung, sondern Auslöschung von Sensitivierung bewirkt.

Systemanalytisch könnte man daher von einer biologischen Implementierung der logischen NON- oder XOR-Verknüpfung sprechen. Die Wirkung und der Mechanismus dieser Signalumkehr wurden im zellulären System, aber auch im Tier sowie in ersten Ansätzen im Menschen repliziert. Es wird spannend werden, die molekularen, zellulären und systembiologischen Implikationen auszuloten. Dieses erste Ergebnis des jüngst gegründeten Forschungsverbunds könnte ein Meilenstein auf dem Weg zur mechanismenbasierten Schmerz-Therapie sein [4] [5].

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: Modellierung von peripheren Schmerzschaltern (MopS)

Das Verbundprojekt wird im Rahmen der dreijährigen BMBF Förderaktivität „Medizinische Systembiologie-MedSys“ gefördert. An der Aktivität sind Konsortien aus Industrie und Akademie beteiligt, die sich hauptsächlich mit Krebserkrankungen, Immunologie/Infektion aber auch Schmerz, metabolischen Erkrankungen, Biofilmen oder chronischen Wunden beschäftigen.

www.molgen.mpg.de

Beteiligte Partner: MPI for Molecular Genetics, Berlin: Harald Seitz; Universität Kiel, Klinik für Neurologie - Sektion Neurologische Schmerzforschung und -therapie: Ralf Baron; Universität Erlangen, Institut für Physiologie und experimentelle Pathophysiologie: Peter Reeh; Universität Magdeburg, Institut für Biologie: Wolfgang Marwan; Charité Berlin, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Christoph Stein; Universität Kassel, Institut für Biologie, Abteilung Biochemie: Friedrich Herberg; TU Cottbus, Institut für Informatik: Monika Heiner; MicroDiscovery GmbH, Berlin, Johannes Schuchhardt.

Referenzen:

- [1] Cox, J.J. et al., Nature 444, 894-898, 2006
- [2] Hucho, T. and Levine, J.D., Neuron 55(3), 365-76, 2007
- [3] Hucho, T. et al., manuscript circulatingKräusslich HG and Lehmann M.; Biotechnol J. 2010 Jan;5(1): 39-49.
- [4] www.neuro.med.tu-muenchen.de/dfns/
- [5] www.pain-signaling.org

Kontakt:

Dr. Tim Hucho

Max Planck Institut für molekulare Genetik, Berlin
hucho@molgen.mpg.de

zitat

“To understand biology at the system level, we must examine the structure and dynamics of cellular and organismal function, rather than the characteristics of isolated parts of a cell or organism.”

Hiroaki Kitano, 2002

Science (2002) Vol. 295. No. 5560, S. 1662 - 1664

„Um die Biologie als Gesamtsystem verstehen zu können, müssen wir die Struktur und Dynamik der Funktion von Zellen und Organismen untersuchen und nicht die Eigenschaften von einzelnen Teilen einer Zelle oder eines Organismus.“

auf dem weg zur virtuellen leber

Forschungsnetzwerk startet in neue Phase

von Johannes Bausch

Die Leber ist ein besonderes Organ: Jeden Tag setzt sie über 10.000 verschiedene Stoffwechselprodukte um. Sie entgiftet unseren Körper und hat die einzigartige Fähigkeit, sich nach Verletzungen zu regenerieren. Aufgrund ihrer komplexen Stoffwechselwege und Strukturen ist das Verständnis der Leber für die Wissenschaft eine Herausforderung. Die erste deutsche Systembiologie-Initiative HepatoSys stellte sich vor sechs Jahren auf zellulärer Ebene dieser Herausforderung und wird nun vom Netzwerk Virtuelle Leber auf Organebene abgelöst.

2004 wurde HepatoSys vom Bundesministerium für Bildung und Forschung ins Leben gerufen. Es entstand ein deutschlandweites Kompetenznetzwerk, das sich durch gemeinsame Forschungsanstrengungen an standardisiertem Zellmaterial sowie durch intensiven Daten- und Erfahrungsaustausch auszeichnet. Die Teams von HepatoSys haben einfachen Zugriff auf jedes Forschungsergebnis, das andere Gruppen des Netzwerks erarbeiten. Dafür sorgen ein zentrales Datenmanagement und ein leistungsfähiges Intranet. Nachdem die Infrastruktur aufgebaut wurde, widmete sich HepatoSys seit 2007 verstärkt den inhaltlichen

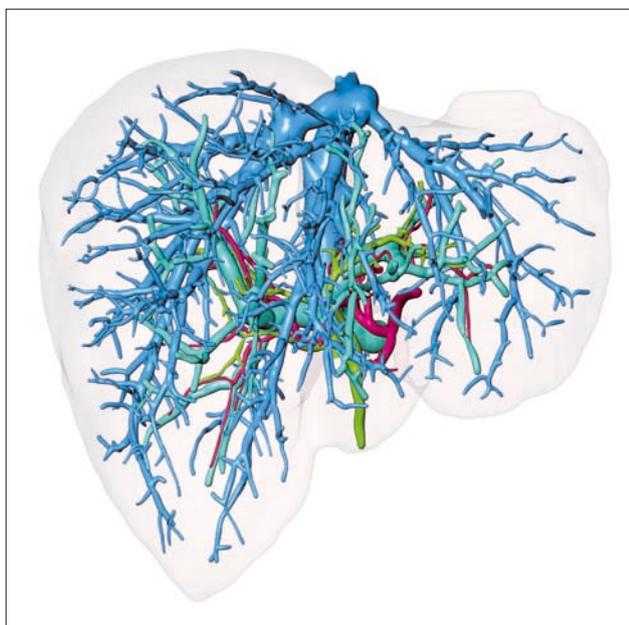
Fragen. Vier Teilprojekte zu den Themen Entgiftung, Endozytose, Regeneration und Eisenstoffwechsel bildeten den biologischen Schwerpunkt. Zwei weitere Vorhaben konzentrierten sich auf zellbiologische und mathematische Methoden. Das Ziel: die experimentellen Resultate in Computermodellen zusammenzuführen.

Von der Zelle zum ganzen Organ

Seit April 2010 ist HepatoSys nun in eine neue Phase eingetreten: das Netzwerk *Virtuelle Leber*. Dieses will den Schritt von der zellulären Ebene auf übergeordnete Skalen wagen. Es werden also nicht nur einzelne Zellen betrachtet, sondern auch Zellverbände bis hin zu Lebergewebe. Zudem wollen die Forscher künftig auch Fragen beantworten, die das gesamte Organ betreffen. Ziel ist es, die Verbindungen und Wechselwirkungen zwischen den Ebenen herauszuarbeiten und letztlich ein Modell zu erschaffen, das die zentralen Leberprozesse wie Entgiftung, Signalverarbeitung und Zellvermehrung abbildet.

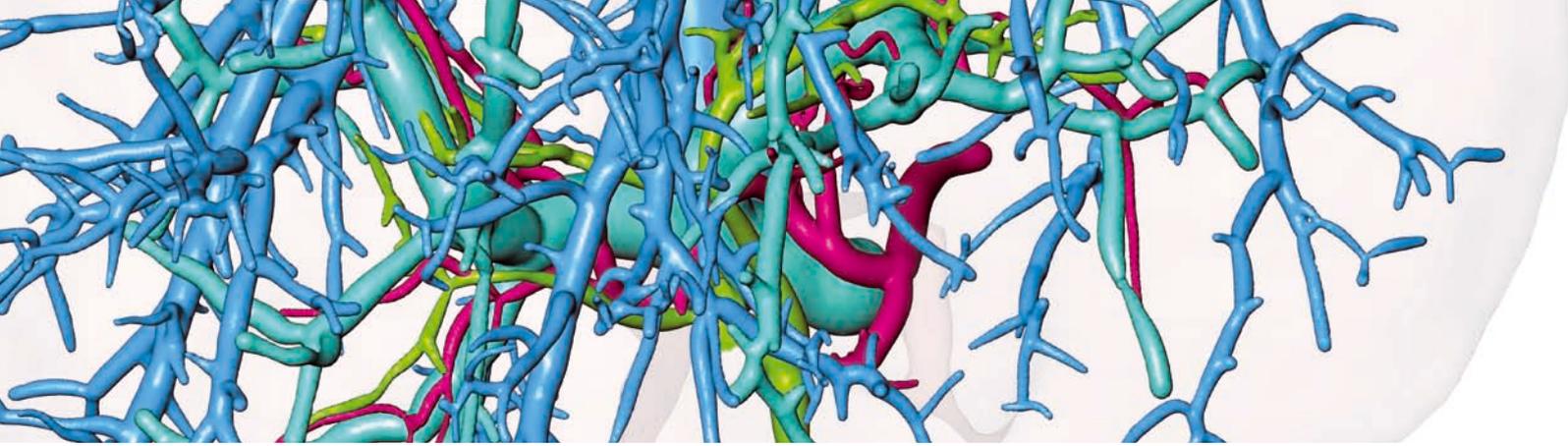
Die Forscher untersuchen den gesunden Organzustand, aber auch typische Störungen. Dafür haben sie beispielhaft die Zustände Entzündungen, Fettleber, Entgiftung und Leberregeneration ausgewählt. Davon erhofft sich das Netzwerk *Virtuelle Leber*

Darstellung der Lebergefäße aus kontrastmittelverstärkten CT Aufnahmen



Bildnachweis: Fraunhofer MEVIS, Bremen

Die Leber enthält die Gallengänge (grün) sowie drei Gefäßsysteme: die Leberarterien (rot), die Lebervenen (blau) und die Pfortader (hellblau). Die Gefäße durchdringen einander und schöpfen das ganze Lebervolumen aus.



einen medizinischen Nutzen: Man will Erkrankungen ursächlich verstehen und zur Entwicklung individueller Behandlungskonzepte beitragen.

Erkenntnisse für die Medizin

Das Netzwerk gliedert sich in Teilprojekte, die stets das Laborexperiment mit der Modellierung verknüpfen. Gleichzeitig wird das Datenmanagement weiterentwickelt und technische Standards für Bildverarbeitung sowie zur Analyse von Stoffwechsel- und Proteindaten geschaffen. Denn sämtliche Forschungsergebnisse münden letztlich in ein mathematisches Modell: die vom Forschungsnetzwerk gemeinsam angestrebte virtuelle Leber. Dabei will man auch die Brücke zur klinischen Forschung schlagen. Neue Erkenntnisse zum Thema Entgiftung fließen in medizinische Studien ein, deren Ergebnisse wiederum auf die Grundlagenorientierte Forschung zurückwirken.

Fast 70 Arbeitsgruppen werden im Netzwerk *Virtuelle Leber* mit mehr als 40 Millionen Euro gefördert. Größe und interdisziplinäre Zusammensetzung des Forschungsnetzes machen die Koordination zu einer echten Herausforderung und bedürfen einer klaren Struktur sowie eines stringenten Programmmanage-

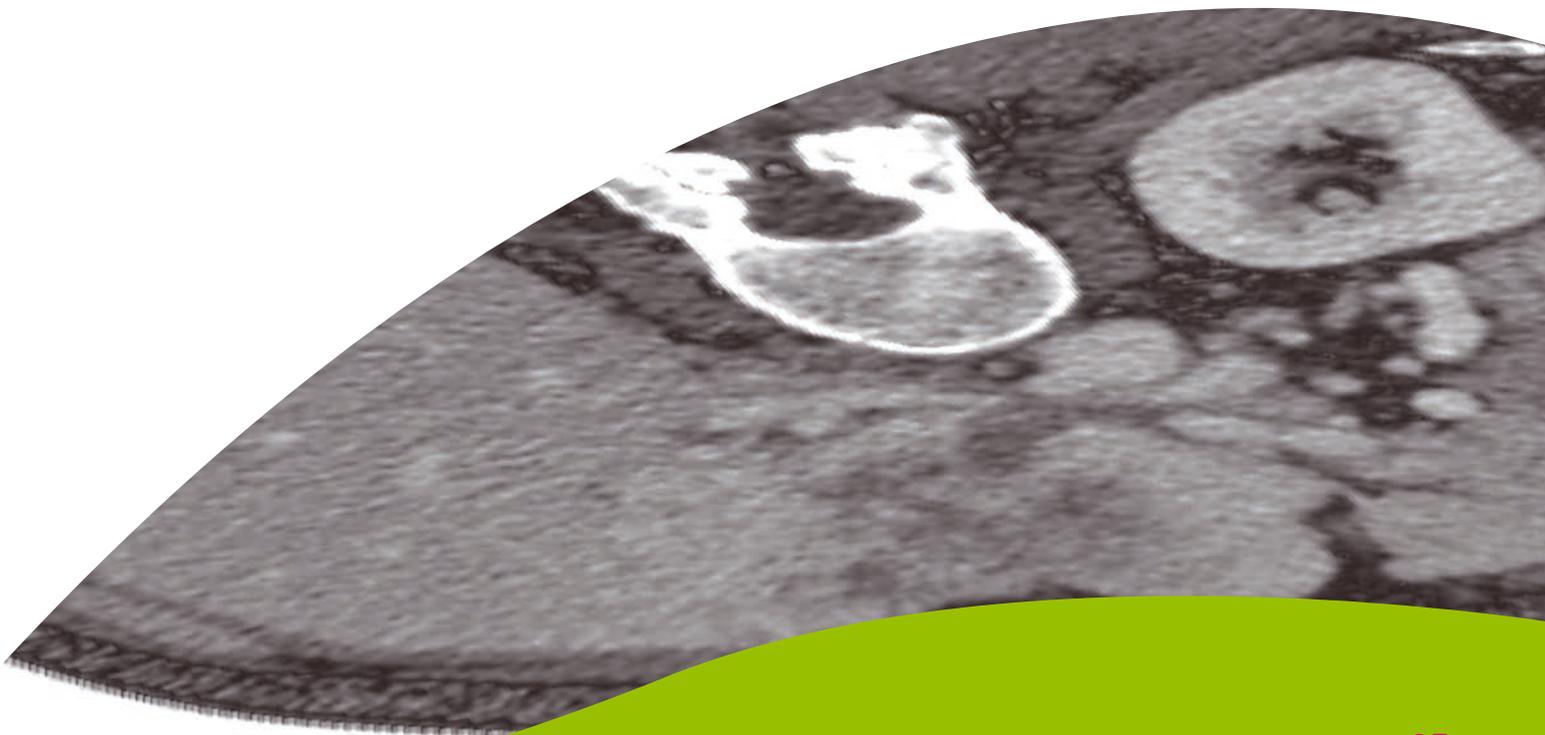
ments. Ein unabhängiger Programmleiter, der von den Leitern der Teilprojekte und medizinischen Experten für Lebererkrankungen unterstützt wird, soll diese Aufgabe meistern. Ihm steht dafür ein Beirat mit international renommierten Wissenschaftlern zur Seite.

Virtuelle Leber ist das weltweit erste Projekt, das Erkenntnisse über ein Organ von der molekularen und zellulären Ebene bis hin zur Organebene integriert. Es hat Modellcharakter für künftige Forschungsanstrengungen, die dem Verständnis anderer Organe dienen.

Kontakt:

Johannes Bausch

Wissenschaftliches Projektmanagement „Die Virtuelle Leber“
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 327, R. 203
D-69120 Heidelberg
Email: johannes.bausch@fdm.uni-freiburg.de



wie die entwicklung von stammzellen gesteuert wird

Regulationsnetzwerke im Embryo

von Wolfgang Driever und Daria Onichtchouk

Embryonale Stammzellen haben ein unschätzbare Potential für die regenerative Medizin denn sie können die Gewebe sämtlicher Organe bilden. Doch wie lässt sich die Entwicklung dieser Zellen gezielt steuern und dabei verhindern, dass sie unkontrolliert wachsen und aus ihnen Tumore entstehen? Das gelingt nur, wenn wir besser verstehen, wie die Zelldifferenzierung im Embryo reguliert wird. Jetzt hat ein kombinierter Ansatz aus Embryologie, Bioinformatik und systembiologischer Modellierung neue Einblicke in die ersten Entwicklungsentscheidungen embryonaler Stammzellen eröffnet. Dabei zeigt sich eine erstaunliche Übereinstimmung zwischen den Regulierungsmechanismen von Fischen und Säugetieren.

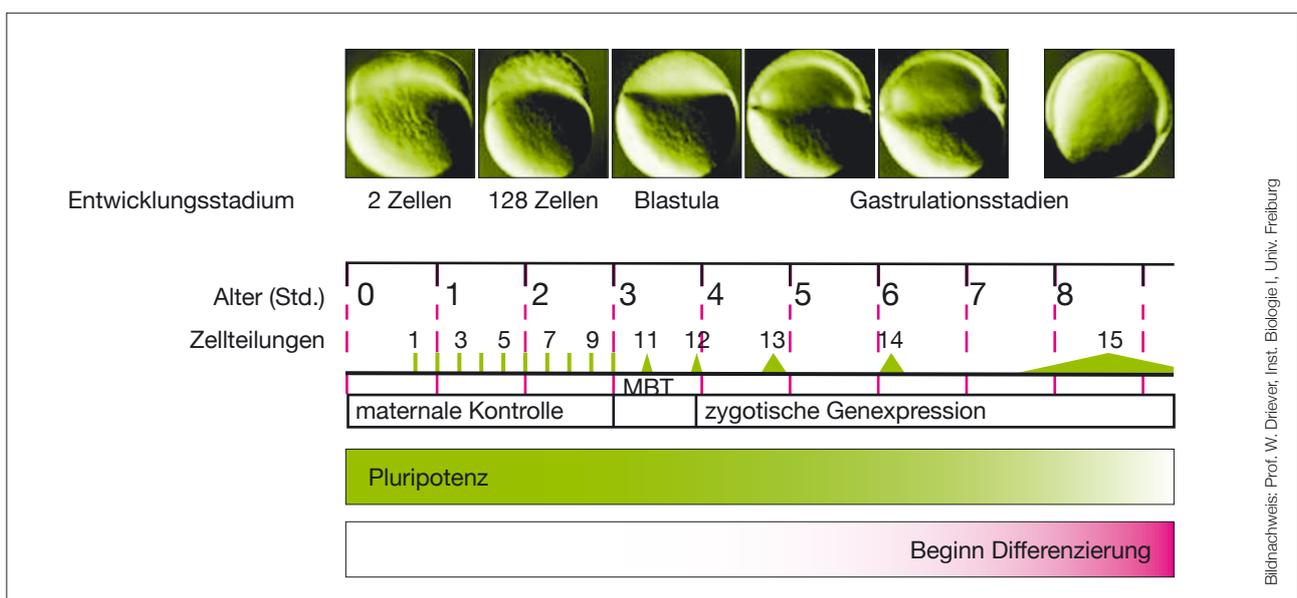
Stammzellen könnten Patienten mit degenerativen Erkrankungen neue Heilungschancen eröffnen. Auf besonderes Interesse stoßen Stammzellen, die das Potenzial haben, viele verschiedene Gewebe zu bilden – die so genannten „pluripotenten“ Zellen.

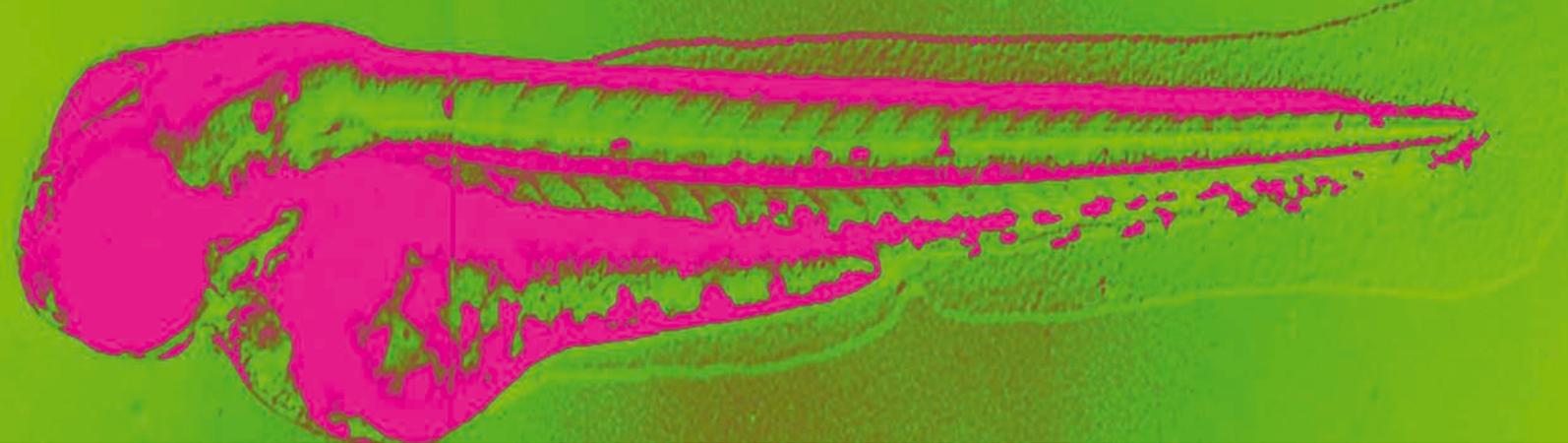
Dazu zählen die embryonalen Stammzellen (ES-Zellen), die früher nur aus embryonalem Gewebe gewonnen werden konnten. Aber in den letzten Jahren gelang es, Körperzellen zur Umwandlung in pluripotente Stammzellen anzuregen. Dies hat neue biomedizinische Erwartungen geweckt.

Doch die vielfältigen Entwicklungsmöglichkeiten pluripotenter Stammzellen sind gleichzeitig Hoffnung und Gefahr: Wie kann sichergestellt werden, dass aus Stammzellen stabile Zellen des gewünschten Typs werden, aber keine Tumore? Um eine solche Sicherheit zu gewinnen, benötigen wir ein besseres Verständnis der Regulationsmechanismen, die die natürliche Differenzierung von Stammzellen in embryonale Gewebe kontrollieren. Netzwerke aus Signalen und Genregulatoren steuern diese Differenzierung in aufeinander folgenden Schritten. Diese Differenzierungsschritte sind schwierig zu untersuchen: In Zellkulturen verlaufen sie asynchron, und im Säugetierembryo sind die entsprechenden Entwicklungsstadien experimentell schlecht zugänglich.

Abbildung 1: Zebrafischembryonen

Zebrafischembryonen entwickeln sich synchron. Sie sind ein ideales Modellsystem für die Erforschung der Regulationsmechanismen beim Übergang von pluripotenten Zellen zu festgelegten Zellschicksalen.





Zwei Tage alte Zebrafischlarve – Bildnachweis Prof. W. Driever, Inst. Biologie I, Univ. Freiburg

Synchrone Entwicklung hunderter Fischembryonen

Deshalb haben wir einen anderen Ansatz gewählt: Mit der Modellierung der Regelnetzwerke, die an der Steuerung der Stammzeleigenschaften beteiligt sind, wollen wir die Wege der Stammzeleendifferenzierung aufklären. Das verwendete Modellsystem ist der Zebrafisch, aus dessen frühen Entwicklungsstadien sich große Mengen pluripotenter Zellen gewinnen lassen. Der Zebrafisch bietet noch einen weiteren Vorteil: Im Labor lässt sich mühelos die synchrone Entwicklung von mehreren hundert Embryonen erreichen, so dass man für die Modellierung präzise, zeitaufgelöste Daten erhält.

Pou5f1, auch Oct4 genannt, ist ein Regulator der Genexpression, der in Säugern eine entscheidende Funktion bei der Aufrechterhaltung der Pluripotenz im Embryo wie auch bei der Bildung neuer induzierter pluripotenter Stammzellen im Zellkulturexperiment hat. In den letzten Jahren wurden mehrere hundert Gene identifiziert, die in Stammzellkultursystemen von Pou5f1 reguliert werden. Eines der Zielgene von Pou5f1, der Genregulator Sox2, kooperiert mit Pou5f1 bei der Regulation zahlreicher weiterer Zielgene. Zu den Zielgenen gehören im Säugersystem Klf2, Klf4 und Foxd3, welche sich in komplexer Weise an der weiteren Entwicklung des Embryos beteiligen. Die begrenzten experimentellen Möglichkeiten im Säugersystem bedingen, dass die Eigenschaften des frühen regulatorischen Stammzellnetzwerkes bislang nur unzureichend verstanden sind.

Evolution konserviert Regulationsnetzwerk

Ist der Zebrafisch ein gutes Modell für die Funktion von Pou5f1-abhängigen regulatorischen Netzwerken? Wir konnten eine erstaunliche Konservierung der Funktion von Pou5f1 im Embryo zeigen: Zebrafischembryonen, die während der Bildung des Eis (maternal) und nach der Befruchtung (zygotisch) kein funktionales Pou5f1 Protein bilden (sogenannte maternal und zygotische MZ Pou5f1 mutante Embryonen) konnten durch Injektion von mRNA, die Maus Pou5f1 kodiert, vollständig in ihrer Entwicklung gerettet werden. Das bedeutet, dass das Säuger Pou5f1 im frühen embryonalen Regulationsnetzwerke die selbe Funktion erfüllt wie das Fischprotein.

Wir haben im Zebrafisch-Modell die Komponenten des von Pou5f1 gesteuerten Regelnetzwerks identifiziert. Interessanterweise sind trotz des evolutionären Abstandes von über 400 Millionen Jahren von gemeinsamen Vorfahren der Knochenfische und Säuger große Teile des Pou5f1 Zielgenetzwerkes konserviert: 120 (23%) der 503 im Zebrafisch durch Pou5f1 hochregulierten Gene sind auch in der Maus von Pou5f1 abhängig. Für die Pou5f1-abhängig im Fisch herunterregulierten Gene ist der konservierte Anteil mit 152 (29%) von 507 Genen sogar noch höher.

Ein Mechanismus für alle Wirbeltiere?

Von entscheidender Bedeutung für ein besseres Verständnis der Regulationsmechanismen waren zeitaufgelöste Untersuchungen, bei denen an 10 Entwicklungszeitpunkten jeweils für Wildtypen und Pou5f1-defiziente Embryonen die embryonale Genexpression untersucht wurde. Der analysierte Zeitbereich deckt Stadien von frühen pluripotenten Zellen bis zur beginnenden Differenzierung ab.

Eine bioinformatische Untersuchung ergab folgende Befunde: Neben den direkt regulierten Genen werden erstaunlicherweise fast ein Drittel aller im frühen Zebrafischembryo exprimierten Gene in ihrer zeitlichen Expressionsdynamik signifikant verändert.

Eine große Gruppe von Differenzierungsgenen, zum Beispiel das „Augen-Kontrollgen“ pax6, wird deutlich verfrüht exprimiert. Somit ist Pou5f1 auch im frühen Embryo für die Repression von Differenzierungsgenen verantwortlich.

Direkt von Pou5f1 aktiviert wird eine Gruppe von Proteinen, welche die Expression anderer Gene unterdrücken, so genannte Repressoren. Wie wir zeigen konnten, korreliert die Expression des Repressors Her3 mit der Repression des Differenzierungsgens pax6 für Vorläuferzellen des Nervensystems. Somit postulieren

wir, dass ein Mechanismus der Pou5f1-abhängigen Aufrechterhaltung der Pluripotenz die Aktivierung spezifischer Repressoren ist. Für *her3* konnten wir die Bindungsstellen für Pou5f1 und Sox2 identifizieren und den molekularen Mechanismus der Expressionskontrolle aufklären. Ferner konnten wir zeigen, dass auch in Maus-ES-Zellen Pou5f1 die Expression von *Hes3*, dem Maus *Her3* homologen Gen, steuert. Wir postulieren deshalb, dass es sich hier um einen für Wirbeltiere universellen Mechanismus handelt.

Interessanterweise sind die Pou5f1-abhängigen Repressoren nicht in allen Zellen des Embryos exprimiert, sondern jeweils nur in bestimmten Bereichen, aus denen sich definierte Gewebeklassen (Nervensystem, Haut, Muskel/Skelett/innere Organe) bilden. Wir hoffen hiermit einen neuen Mechanismus zur gesteuerten Differenzierung von Stammzellen entdeckt zu haben: Durch experimentelle Kontrolle der Expression dieser gewebespezifischen Repressoren sollte es möglich sein, Stammzellen in eine bestimmte Differenzierungsrichtung zu lenken.

Neue Einblicke durch Netzwerkmodell

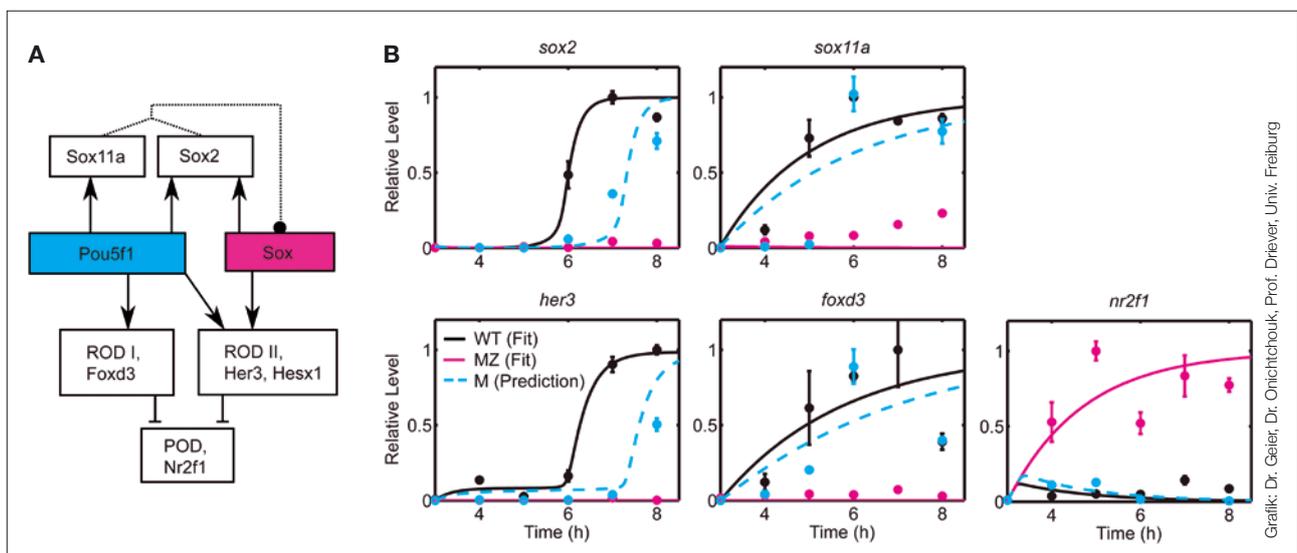
Für ein detailliertes Verständnis der Regulationseigenschaften haben wir ein kleines Netzwerkmodell einiger wichtiger Komponenten des embryonalen Stammzellnetzwerkes entwickelt (Abb. 2). Abhängig von Pou5f1 wird im frühen Embryo mehr und mehr Sox-Genaktivität (*Sox2* und *Sox11a*) aufgebaut. Es werden zwei Typen von Repressoren der Differenzierung (ROD) gesteuert: solche die nur von Pou5f1 abhängen, wie z. B. *Foxd3*, und solche die von Pou5f1- und Sox-Aktivität kontrolliert werden, wie z. B. *Her3* und *Hesx1*. Die Repressoren der Differenzierung kontrollieren einzeln oder gemeinsam die Promotoren der Differenzierung (PODs), wie hier den Orphan Nuclear Receptor *Nr2f1*.

Kann dieses Modell zeitliche Abläufe der frühen Entwicklung korrekt vorhersagen? Hierzu wurde das Netzwerkmodell auf ein System von Differentialgleichungen abgebildet. Anhand der in den Wildtypen (Abb. 2 schwarz) und den MZ-Pou5f1-Mutanten Embryonen (Abb. 2 rot) gemessenen Transkriptmengen wurden die Parameter optimiert. Mit diesem optimierten Modell wurde

Abbildung 2:

(A) Vereinfachtes Netzwerkmodell aus dem Stammzellfaktor Pou5f1 und den Sox-Genregulatoren, die gemeinsam Repressoren (RODs) und Promotoren (PODs) der Differenzierung regulieren.

(B) Modelliertes Verhalten des frühen Stammzellnetzwerkes. Wildtypen entsprechen schwarzen Punkten, vollständig Pou5f1/Oct4-defiziente Embryonen roten Punkten, maternal defiziente Pou5f1-Embryonen blauen Punkten. Die schwarzen und roten Graphen resultieren aus den Differentialgleichungen des dynamischen Systems. Die blau gestrichelte Linie zeigt die Vorhersage des Modells für die maternal defizienten Pou5f1-Embryonen. (Modifiziert aus Onichtchouk et al., 2010).



Grafik: Dr. Geier, Dr. Onichtchouk, Prof. Driever, Univ. Freiburg

dann die zeitliche Dynamik des Netzwerkes in lediglich maternal Pou5f1-mutanten Embryonen (M; hellblau in Abb. 2) berechnet. Diese Embryonen haben zu Beginn der Entwicklung kein maternales Pou5f1, exprimieren dann aber zygotisch und langsam zunehmend Pou5f1.

Aus dem Modell konnten wir schließlich folgende Vorhersagen ableiten, die für das Verständnis der zeitlichen Dynamik des Stammzellnetzwerkes bedeutsam sind:

Nur Pou5f1 - abhängige Gene haben eine einphasige Expressionsdynamik mit direkter Aktivierung nach Beginn der zygotischen Genexpression (siehe Abb2, FoxD3).

Zielgene, die sowohl von Pou5f1 als auch von Sox2 abhängen zeigen zweiphasige Aktivierung mit einer frühen schwachen Aktivierung und einer um wenige Stunden verzögerten starken Aktivierung (siehe Abb2, Her3, Sox2).

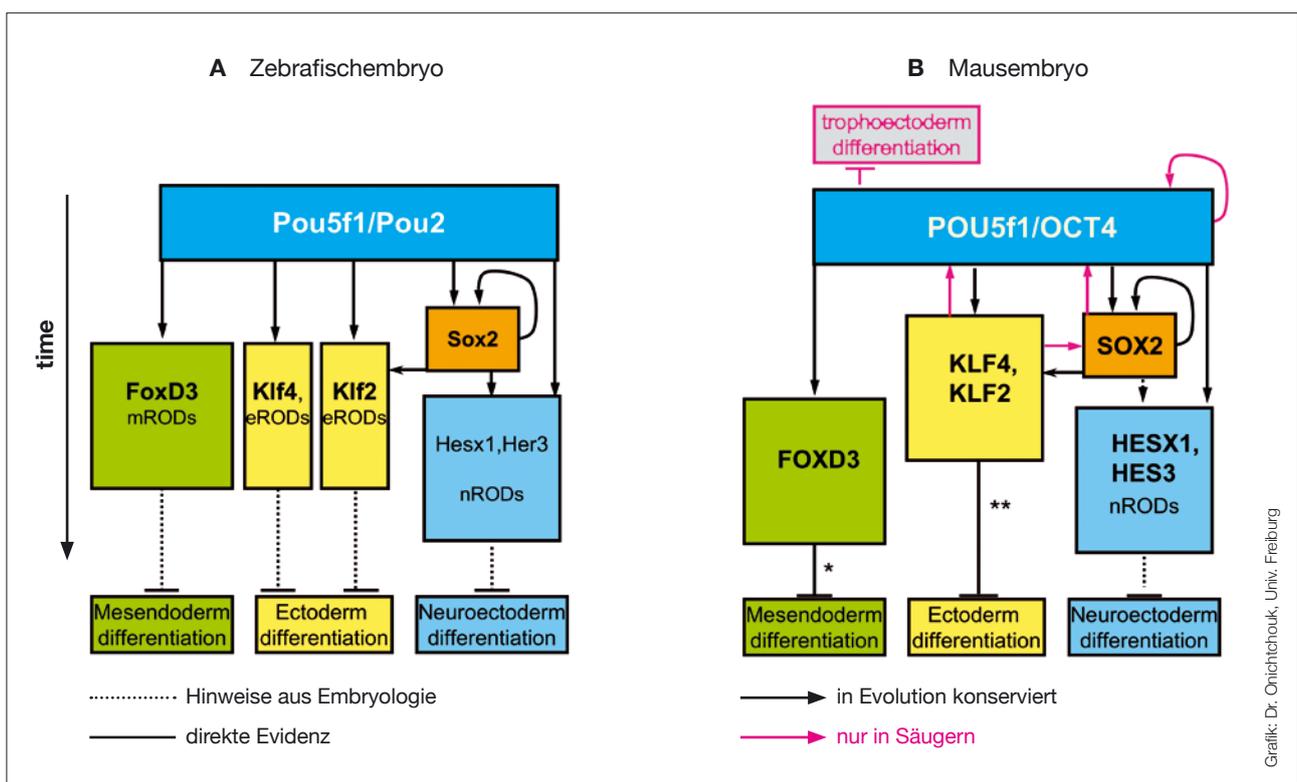
Die Modellierung ergab, dass die zeitliche Dynamik zweiphasig aktivierter Gene hauptsächlich von der zeitlichen Dynamik des Anstieges der Sox-Genaktivität abhängt, nicht aber von Veränderungen in Pou5f1.

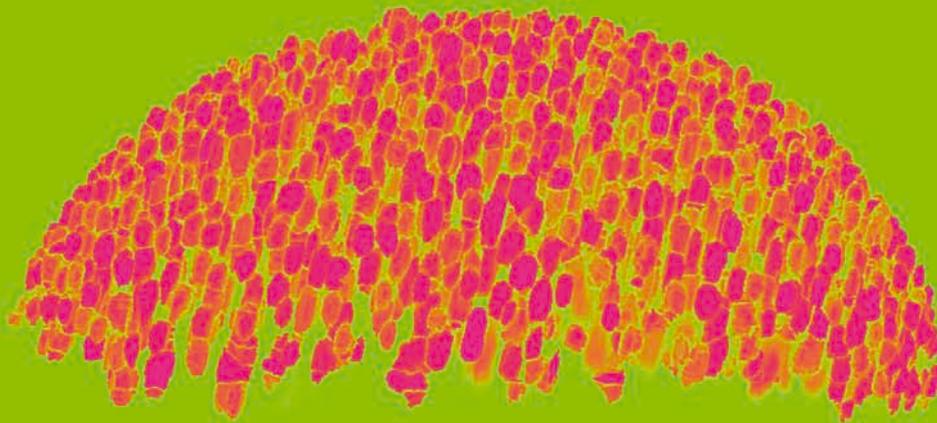
Mit diesen Ergebnissen verfügen wir erstmals über ein quantitatives Verständnis der zeitlichen Steuerung des Stammzell- und frühen Differenzierungsnetzwerkes im Wirbeltierembryo. Dabei hat die Kombination von Embryologie, Bioinformatik und systembiologischer Modellierung nicht nur Einblicke in die zeitliche Dynamik ermöglicht, sondern auch in die Struktur, Funktion und Evolution des Stammzellnetzwerkes.

Abb. 3 zeigt ein vereinfachtes Modell des Stammzellnetzwerkes in Zebrafischen (A) sowie ein daraus abgeleitetes postuliertes Modell für Säuger (B). Natürlich gibt es Unterschiede in der Evolution: Bei Säugern hat sich der Regelkreis zur Aufrechterhaltung

Abbildung 3: Modelle zur Organisation des früheren Stammzellnetzwerkes

Im Zebrafisch (A) und Mausembryo (B). Details siehe Text. (Modifiziert aus Onichtchouk et al., 2010).





Zellkerne pluripotenter Zellen im frühen Zebrafischembryo – Bildnachweis Prof. W. Driever, Inst. Biologie I, Univ. Freiburg

der Pluripotenz unter Bildung von Sox2-Pou5f1-Autoregulation und der Einbeziehung von Klf3 so entwickelt, dass Pluripotenz über längere Entwicklungsphasen aufrechterhalten bleibt. Wichtige konservierte Elemente scheinen aber die gewebespezifischen Repressorsysteme zu sein, die in ES-Zellen von Säugern zu einem einzigen Netzwerk fusioniert sind. Das neue evolutionäre Verständnis des Stammzellnetzwerkes könnte es ermöglichen, neue Paradigmen für die kontrollierte Differenzierung von Stammzellen abzuleiten. Dies wäre ein erheblicher Fortschritt für die regenerative Medizin.

Referenzen:

- Boyer LA et al., Core transcriptional regulatory circuitry in human embryonic stem cells. *Cell* 122:947-956.
- Loh YH et al., The Oct4 and Nanog transcription network regulates pluripotency in mouse embryonic stem cells. *Nat Genet* 38:431-440.
- Lunde K et al., Zebrafish pou5f1/pou2, homolog of mammalian Oct4, functions in the endoderm specification cascade. *Current Biology* 14:48-55.
- Niwa H, How is pluripotency determined and maintained? *Development* 134:635-646.
- Onichtchouk D et al., Zebrafish Pou5f1-dependent transcriptional networks in temporal control of early development. *Molecular Systems Biology*, doi: 10:1038/msb.2010.9

Steckbrief Forschungsprojekt:

FRISYS – Freiburg Initiative for Systems Biology

www.frisys.biologie.uni-freiburg.de

FRISYS-Forschungseinheiten der Systembiologie, gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung

www.forsys.net

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg - Zentrum für Biosystemanalyse ZBSA

www.zbsa.uni-freiburg.de

Beteiligte Partner: Universität Freiburg, Fakultät für Physik:

Prof. Jens Timmer

MPI für Immunbiologie Freiburg, Dr. Verdon Taylor

Kontakt:

Prof. Dr. Wolfgang Driever

Abteilung für Entwicklungsbiologie

Fakultät für Biologie, FRISYS, ZBSA und FRIAS

Universität Freiburg

driever@biologie.uni-freiburg.de

Dr. Daria Onichtchouk

Akad. Rätin Entwicklungsbiologie

Fakultät für Biologie und FRISYS

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

daria.onichtchouk@biologie.uni-freiburg.de

zuverlässige Informationen für pharmazeutische r&d-entscheidungen

Firmenporträt Bayer Technology Services

von Jörg Lippert

Die Bayer Technology Services GmbH (BTS) ist eine weltweit operierende Bayer-Tochter, die ganzheitliche Lösungen entlang des Lebenszyklus von chemisch-pharmazeutischen Anlagen bietet – von der Entwicklung über die Planung und den Bau bis hin zur Prozessoptimierung bestehender Betriebe. Dabei erarbeitet das Unternehmen auch maßgeschneiderte Dienstleistungen rund um die Arzneimittelentwicklung. Dieser Aufgabe widmet sich schwerpunktmäßig das Kompetenzzentrum Systembiologie von BTS. Das Zentrum stellt mathematische Modellierungswerkzeuge, wie PK-Sim® und MoBi®, bereit und führt komplette Modellierungs- und Datenanalyseprojekte durch. Dabei übernimmt es die Datenaufbereitung, die Recherche von Primärinformationen, die mathematische Modellierung und Simulation bis hin zur Erstellung von Berichten für Zulassungsbehörden.

Das Kompetenzzentrum Systembiologie sieht seine wesentliche Aufgabe in der Bereitstellung optimaler Informationen für fundierte R&D-Entscheidungen. Dies ist für die BTS-Kunden von größtem Interesse. Denn bei der Entwicklung und Anwendung neuer pharmakologischer Therapien müssen regelmäßig Entscheidungen getroffen werden, die ethische, regulatorische, medizinische, ökonomische und praktische Gesichtspunkte berücksichtigen und abwägen. Dabei können Fehlentscheidungen für einzelne Patienten oder eine Patientengruppe fatale Folgen haben. Häufig kommt es auch zu erheblichen Kostensteigerungen. Und schließlich kann das Scheitern eines Arzneimittel-Entwicklungsprogramms sogar die wirtschaftliche Existenz eines Pharmaunternehmens bedrohen. Vor diesem Hintergrund setzen Pharmahersteller für Ihre Entscheidungsprozesse vermehrt mathematische Modelle ein. Modellierung und Simulation sind inzwischen selbstverständliche Werkzeuge, die Unternehmen auch für die gesetzlich vorgeschriebenen Zulassungsverfahren bei den Arzneimittelbehörden nutzen.

Tendenzfreie und wiederverwertbare Informationen

Bislang arbeiten die meisten Firmen mit Modellierungsverfahren, die auf klinischen Daten für einzelne Medikamentenkandidaten beruhen. Allerdings sind diese datenbasierten Ansätze kaum in der Lage, substanzunabhängiges biologisches, pharmakologisches und medizinisches Wissen einzubeziehen, das in publizierter Form oder in internen Quellen vorliegt. Auch wenn solche Studien medikamentenunabhängige Informationen enthalten, zum Beispiel über patho-physiologische Patientenmerkmale, ist es schwierig, diese Informationen zu extrahieren und in Zukunft für andere Anwendungen zu verwerten.

Das Kompetenzzentrum Systembiologie von BTS überwindet diese Grenzen klassischer datenbasierter Verfahren mit systembiologischen Modellierungsmethoden. Damit lassen sich Expertenwissen, öffentliche und publizierte Informationen sowie proprietäre Daten aus präklinischen und klinischen Forschungs- und Entwicklungsprogrammen des Kunden integrieren und diese Informationen für die Entscheidungsfindung bereitstellen. Dabei gewährleisten die konsistente Datenaufbereitung und die mathematische Formalisierung eine tendenzfreie Entscheidungsgrundlage. Aus Daten, die für einen bestimmten Medikamentenkandidaten erhoben wurden, lassen sich substanzunabhängige Informationen extrahieren und für aktuelle wie künftige Anwendungen bereitstellen.

Umfassende Projekterfahrung

Die Modellierungsexperten von BTS verfügen über umfassende Erfahrung in der Anwendung systembiologischer Methoden. In den letzten fünf Jahren führten sie über 100 Projekte mit mehr als zwei Dutzend Unternehmen erfolgreich durch. Die Kunden reichen von Top-5-Pharma-Unternehmen bis hin zu mittleren und kleinen Biotech-Firmen. Und die Projekte deckten sämtliche Phasen und Arten pharmazeutischer Entscheidungsprozesse ab: von Fragen des optimalen Targets und geeigneter Targeting-Konzepte, über die Auswahl geeigneter Lead-Kandidaten, die Bewertung von Einlizensierungskandidaten, die Vorhersage von Dosierungen für Erstanwendungen, das Design und die Prognose von Phase-III-Zulassungsstudien bis hin zum Life-Cycle-Management generischer Arzneimittel.

Ein so breit gefächertes Anwendungsspektrum wurde durch ausgereifte Softwaretools wie PK-Sim® und MoBi® ermöglicht, die ständig weiterentwickelt werden, und durch ein begleitendes systembiologisches Forschungsprogramm. Dabei profitiert BTS von der Zusammenarbeit mit akademischen Partnern sowie Förderprogrammen des BMBF und der EU. Beispielhaft sind hier HepatoSys (Virtual Liver), QuantPro, das FORSYS-Partner Programm und die D-Grid Initiative zu nennen.

Kontakt:

Dr. Jörg Lippert

Kompetenzzentrum Systembiologie, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen

joerg.lippert@bayertechnology.com

www.systems-biology.com

www.bayertechnology.com

systematische ansätze zur untersuchung der proteinbiogenese

Translation im Fokus

von Gong Zhang und Zoya Ignatova

Die in der Natur vorkommenden 20 proteinogenen Aminosäuren bieten eine unvorstellbar große Anzahl von Kombinationsmöglichkeiten für einzigartige Proteinsequenzen – insbesondere wenn man bedenkt, dass Proteine aus Abfolgen von Hunderten Aminosäuren bestehen. Die Funktion eines Proteins ist jedoch nicht nur von seiner primären Aminosäuresequenz sondern vielmehr auch von seiner spezifischen dreidimensionalen räumlichen Struktur abhängig. Darüber hinaus wird die Rolle eines jeden einzelnen Proteins in der Gesamtzellphysiologie häufig ganz entscheidend von der in einer Zelle vorliegenden Proteinmenge geprägt.

Unsere Forschungsarbeiten zielen auf ein besseres Verständnis des zellulären Proteingleichgewichts ab und beschäftigen sich mit der Frage, wie die zelluläre Regulation dieser Homöostase durch äußere Einflüsse (Umweltbedingungen) beeinflusst wird. Dieser Frage gehen wir mit Hilfe von Modellierungstechniken und innovativen experimentellen Ansätzen und Technologien nach. Größere Ungleichgewichte und Störungen der Homöostase, z. B. wie sie als Folge von Veränderungen der Primärsequenz eines Proteins, Veränderungen seiner räumlichen Struktur, oder Veränderungen seiner Menge eintreten können, haben das Potenzial die Vitalität einer Zelle nachhaltig zu verringern und können spezifische Krankheitsbilder verursachen. Dies gilt auch für Abweichungen von zelltypspezifischen Anpassungsmechanismen und Proteinexpressionsmustern mithilfe derer sich eine Zelle an verändernde Umweltveränderungen anpasst.

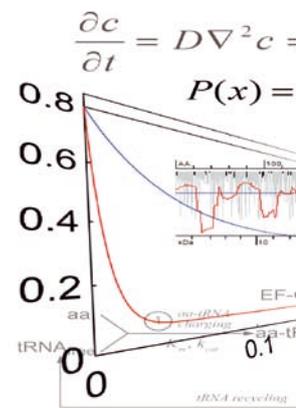
Stille Mutationen im Blickfeld: Kovariationen in der tRNA als Schlüsselregulator

DNA-Mutationen, die zu Veränderungen der Aminosäuresequenz eines Proteins führen, können schädliche Auswirkungen auf seine Funktionalität und Spezifität haben. Im Gegensatz dazu wurde der Austausch einzelner Nukleotide, die aufgrund der Degeneriertheit des genetischen Codes zu keiner Veränderung der Aminosäuresequenz eines Proteins führen, lange Zeit als unproblematisch bewertet. Sie werden deshalb auch als stille oder synonyme Mutationen bezeichnet. Jedoch mehren sich die

Hinweise, dass auch solche stillen Mutationen zu einer erhöhten phänotypischen Variabilität führen können. Dieser Effekt lässt sich mit einer veränderten Splicing-Genauigkeit, einer herabgesetzten Genauigkeit der Proteintranslation und einer daraus resultierenden strukturellen und funktionellen Veränderung von Proteinen erklären. Wie wichtig diese lange Zeit wenig beachteten Vorgänge unter Umständen sind, zeigt, dass mittlerweile 40 verschiedene genetische Erkrankungen mit stillen Mutationen in Verbindung gebracht werden.

Während der Translation, also der Synthese eines Proteins nach Vorgabe des genetischen Codes auf der mRNA, paart sich eine komplementäre tRNA, beladen mit ihrer spezifischen Aminosäure, mit dem Triplet-Codon der mRNA, und die Aminosäure wird mit der wachsenden Polypeptidkette des neu synthetisierten Proteins verknüpft. Hierbei kann die Konzentration der verschiedenen tRNAs um das bis zu zehnfache schwanken. Dieses Ungleichgewicht des tRNA-Vorkommens in Bezug auf die Anzahl von Triplets innerhalb einer mRNA kann zu Variationen in der Translationsrate eines jeden einzelnen Triplets führen. Ferner ist die Rate der Translation innerhalb eines offenen Leserahmens nicht notwendigerweise einheitlich. Es existieren mRNA-Bereiche, die langsamer als andere translatiert und zu Protein umgesetzt werden. Diese Bereiche langsamer Translation folgen typischerweise einem spezifischen, nicht-zufälligen Muster.

Mithilfe der Nutzung eines breiten Spektrums von Versuchsansätzen und bioinformatischen Analysen konnten wir zeigen, dass die unterschiedlich schnelle Translation einzelner mRNA-Bereiche offensichtlich Prozesse beeinflusst und erleichtert, die dem eigentlichen Translationsprozess nachgeschaltet sind. So befinden sich Cluster von langsam translatierten mRNA-Codons bevorzugt stromaufwärts der Grenzen von Multidomänen-Proteinen. Der langsame Fortschritt der Translation an diesen Brückenregionen innerhalb von Proteinen begünstigt die Faltung dieser Proteindomänen, indem sie ihnen das hierzu notwendige Zeitfenster schaffen. Somit kann eine stille Mutation in der kodierenden Region eines Gens, durch eine resultierende Beschleunigung oder Verlangsamung des Translationsprozesses, in der Folge zur Synthese eines falsch gefalteten und somit nicht mehr funktionellen Proteins führen.



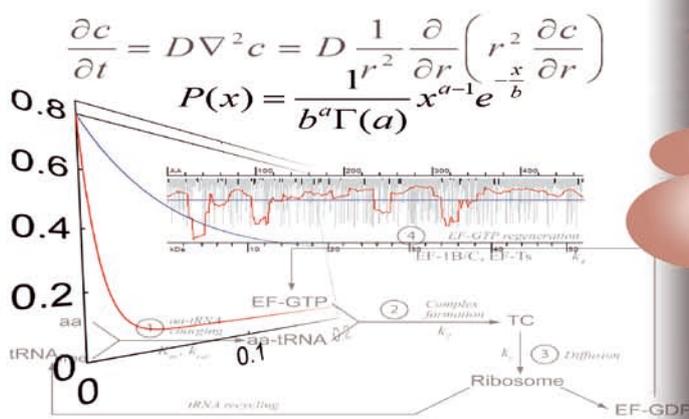
Wie seit längerer Zeit bekannt ist, wird der zelluläre Gehalt an tRNAs in Abhängigkeit von Umweltfaktoren und Umweltveränderungen moduliert und reguliert. Daher spiegelt die Zusammensetzung des zellulären tRNA-Pools die spezifischen Anforderungen einer Zelle für die Synthese von Proteinen zu einem gegebenen Zeitpunkt unter gegebenen Umständen wider. Wir haben nun ein Modell entwickelt, mithilfe dessen wir die Dynamik des Proteinsyntheseprozesses vorhersagen und zuverlässig berechnen können. Damit gelingt es uns tiefere Einsichten in die Wechselbeziehung der Geschwindigkeit der Translation von mRNA in Abhängigkeit von spezifischen Umweltbedingungen zu gewinnen. So lässt sich u. a. schlussfolgern, dass Schwankungen in der Konzentration von mit Aminosäuren beladenen tRNAs offenbar auch zu einer transienten „Abschaltung“ der Ribosomen während des Translationsprozesses führen können. Aufgrund unseres Modells führen also die stressabhängigen Veränderungen in der tRNA-Verfügbarkeit zu einer verfrühten Termination der Translation und Dissoziation der Ribosomen. Alternativ könnte auch ein transienter nicht von der Zelle zu deckender hoher Bedarf an einer einzigen tRNA-Spezies einen Frameshift sowie eine vorzeitige Beendigung des Translationsprozesses herbeiführen.

Da bekannt ist, dass die Konzentration geladener tRNAs die örtliche Translationsrate beeinflusst, kann sie demzufolge vermutlich auch die Effizienz der Translation und somit auch die zelluläre Proteinmenge regulieren. Um die Funktion von tRNAs auf die Regulierung eines Proteoms (Gesamtheit der Proteine einer Zelle) untersuchen zu können, ist es notwendig, die Menge jeder einzelnen tRNA-Spezies in der Zelle unter verschiedenen Bedingungen zu ermitteln. Der genetische tRNA-Pool des Bakteriums *Escherichia coli* umfasst 50 tRNAs, der der Maus 249 und der des Menschen mehr als 400 tRNAs. Für die quantitative Auswertung des zellulären tRNA-Pools wendeten wir verschiedene Methoden an. Darunter finden sich die klassischen Ansätze (2D-Elektrophorese, HPLC) und neuere hochauflösende Methoden (Mikroarrays, Deep sequencing und quantitative RT-PCR). In ihrer Gesamtheit besitzen diese neuartigen experimentellen und bioinformatischen Ansätze das Potenzial, uns eine systemische Einsicht in die Veränderungen der tRNA-Pools und ihrer Auswirkung auf das Proteom einer Zelle zu geben.

Systemischer Blick auf die Aggregation von Proteinen

Bei einer Vielzahl neuropathologischer Krankheiten, einschließlich Huntington und verschiedener Ataxien, formen die für die Krankheit verantwortlichen Proteine unlösliche fibrilläre Amyloide und Plaques. Im Hinblick auf diese Thematik liegt der Forschungsschwerpunkt unserer Gruppe auf dem Gebiet der sogenannten Polyglutaminerkrankungen. Diese werden in der Neuropathologie für mindestens neun verschiedene Krankheiten verantwortlich gemacht. Ein auffallendes Merkmal der Polyglutamine (Polyglutaminproteine) deren Primärsequenz z. T. stark von anderen humanen Proteinen abweicht, ist die Präsenz eines labilen, homopolymeren Polyglutaminbereichs mit bis zu 30-40 Glutaminresten. Die Länge und Anzahl der Wiederholungen innerhalb des Proteins ist dabei umgekehrt proportional zur Schwere der Erkrankung und dem Alter des Patienten zum Zeitpunkt des Ausbruchs der Krankheit. Durch eine Kombination von in vitro und in vivo Methoden mit Komplex- und Einzelmolekülaufösung, konnten wir nachweisen, dass die Aggregation polyglutaminhaltiger Proteine ein mehrstufiger Vorgang ist, währenddessen sich die reifen Fibrillen aus verschiedenen Aggregaten ausbilden. Der Aufbau und die Toxizität der Aggregate sind hierbei unterschiedlich, und die Dynamik des Gesamtprozesses wird von den die Polyglutamine flankierenden Sequenzen und dem zellulären Milieu beeinflusst. Mithilfe von dynamischen molekularen Simulationen können wir Konformationsänderungen und Gruppierungsereignisse verfolgen, die für experimentelle Methoden unsichtbar sind.

Ausgehend von der Annahme, dass prinzipiell jede Art von äußerer Belastung zu Fluktuationen des Zellvolumen und der im Cytosol gelösten Substanzen und Stoffe führen können, ist es denkbar, dass Umwelteinflüsse somit eine verminderte Stabilität der zellulären Proteinmasse hervorrufen und zu einer beschleunigten Proteinaggregationsrate führen. Um den verschiedenen physiologischen Belastungen, die die Proteinstabilität und Funktion gefährden, entgegenzuwirken, synthetisieren und akkumulieren Zellen eine Vielzahl kleiner organischer Moleküle, die Osmolyte oder auch chemische Chaperone genannt werden. Diese chemischen Chaperone vermögen es das intrazelluläre Milieu



Systembiologischer Forschungsansatz zum Verständnis der Proteinbiogenese (Bild: Zoya Ignatova, Universität Potsdam)

dergestalt zu verändern, dass sich auch die Bedingungen für die Aggregation von Polyglutaminen verändert. Diese sogenannte Veränderung der Polyglutamin-Amyloidogenese geschieht auf verschiedene Art und Weise, wie wir in weitreichenden Versuchen in vivo und in vitro unter Nutzung von biochemischen, zellbiologischen und hochauflösenden spektroskopischen Ansätzen (FCS = Fluorescence Correlation Spectroscopy, FRAP = Fluorescence Recovery After Photobleaching) zeigen konnten. So verlagern die Osmolyte Trimethylamin N-Oxide (TMAO) und Prolin beispielsweise die Ausbildung der Amyloid-Fibrillogenese des pathologischen Huntington Exon 1-Fragments zu nicht-amyloidogenen amorphen Proteinansammlungen mithilfe zweier unterschiedlicher molekularer Wirkmechanismen. Während der stark solvophobe Effekt von TMAO eine schnelle Bildung von amorphen Proteinaggregaten mit minimal exponierten Oberflächen bewirkt, stabilisiert Prolin das monomere Protein und unterdrückt eine Ansammlung früher transientser Proteinaggregate. Im Gegensatz hierzu verstärkt Glycinbetain die Fibrillogenese von Polyglutaminen durch einen Mechanismus, der an den Prozess der funktionellen Amyloidbildung erinnert. Bemerkenswerterweise kann keines der bisher charakterisierten nativen Osmolyte die Bildung von Proteinaggregaten vollständig unterbinden. Unbestritten ist jedoch, dass Osmolyte die Amyloidogenese auf alternative Wege umleiten, die zur Bildung von Proteinaggregaten geringerer Toxizität führen.

Unter Anwendung eines breiten Spektrums experimenteller Ansätze in Verbindung mit Modellierungsansätzen, bioinformatischen Methoden und dynamischen molekularen Simulationen waren wir in der Lage, einen systematischen Plan des stark heterogenen Aggregationsprozesses und seiner spezifischen Kinetik zu entwickeln.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: „SysMO“: Systembiologie an Mikroorganismen
 SysMo ist eine transnationalen Initiative zur Forschungsförderung, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gemeinsam mit Ministerien und Forschungsorganisationen Österreichs, der Niederlande, Norwegen, Spaniens und Großbritanniens getragen wird. KOSMOBAC ist ein Teilprojekt

von SysMo und untersucht die Ionen- und Soluthomöostase in Enterobakterien.

Beteiligte Partner: Universität Aberdeen: Institut für Biologische Medizin, Prof. Ian Booth, Dr. Samantha Miller, Dr. Celso Grebogi, Dr. Alessandro de Moura; Ludwig-Maximilians-Universität München: Abteilung für Mikrobiologie, Prof. Dr. Kirsten Jung. Universität Groningen: Abteilung für Biochemie, Prof. Bert Poolman; Instituto de Investigaciones Marinas IIM: Abteilung für Bioverfahrenstechnik, Prof. Julio R. Banga; Max-Planck-Institut für Dynamik Komplexer Systeme Magdeburg: Dr. Andreas Kremling

Referenzen:

- Zhang G. et al., Nucleic Acids Res. 2010 Mar 31.
- Zhang G. and Ignatova, Z, PLoS One 4:e5036.
- Zhang G. et. al., Nat Struct Mol Biol. 2009 Mar;16(3):274-80.
- Zhang G. and Ignatova, Z, Isolation of homogeneous ribosome-nascent complexes from coupled cell-free transcription-translation system. Nature Protocols, online.

Kontakt:

Prof. Dr. Zoya Ignatova und Gong Zhang, Ph.D.
 Universität Potsdam Campus Golm, Institut für Biochemie und Biologie
 ignatova@uni-potsdam.de; gong.zhang@uni.potsdam.de
www.bio.uni-potsdam.de

„theorie braucht experimentelle partner“

Interview **Jana Wolf**

Seit 2008 leitet Jana Wolf die Nachwuchsgruppe „Mathematische Modellierung zellulärer Prozesse“ am traditionsreichen Berliner Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC). Dort nutzen die meisten Wissenschaftler ausgeklügelte Experimente und empfindliche Messverfahren, um die verwobenen Vorgänge in den Zellen aufzuklären. Ganz anders Jana Wolf: Die 39-jährige rückt der Komplexität des Lebendigen mit den Methoden der Mathematik und der Computersimulation zuleibe. Jana Wolf sprach mit systembiologie.de über ihre Arbeit und Kreativität und die aufregende Dynamik in den Lebenswissenschaften.

Frau Wolf, warum sind Sie ans MDC gegangen?

Meine Nachwuchsgruppe wird von der systembiologischen Initiative FORSYS und der Helmholtz-Allianz gefördert. Die Förderkonditionen erlaubten mir, den Forschungsort auszuwählen. Ich habe mich fürs MDC entschieden, weil es dort für eine theoretisch arbeitende Gruppe exzellente Möglichkeiten der Zusammenarbeit gibt. Denn Theorie braucht experimentelle Partner. Unser wichtigster Kooperationspartner am MDC ist das Team von Claus Scheidereit. Inzwischen arbeiten wir mit einigen weiteren Gruppen am MDC zusammen und auch mit Teams von anderen Instituten.

Die mathematische Modellierung und die empirisch-experimentelle Untersuchung von Lebensvorgängen sind ja zwei sehr verschiedene Herangehensweisen. Wie finden beiden Seiten zusammen?

Das MDC bietet ein sehr anregendes Umfeld. Hier gibt es viele Anknüpfungspunkte, weil sich unsere Theoriegruppe mitten unter hochkarätigen experimentellen Teams befindet. Beim Mittagessen oder während eines Kaffees kommt man ins Gespräch. Und inzwischen wenden sich Kollegen mit einem experimentellen Schwerpunkt direkt an mich, zum Beispiel, weil ihre Ergebnisse widersprüchlich oder unübersichtlich sind und sie mit einem rein experimentellen Ansatz nicht weiterkommen. Sie überlegen dann, ob vielleicht ein Modell weiterhelfen könnte.

Gibt es bei Laborbiologen nicht eine verbreitete Zurückhaltung gegenüber mathematischen Methoden und Modellen?

Da ändert sich was. Denn es werden immer mehr quantitative und systemweite Daten erhoben, die man mit verbalen Argumenten allein nicht mehr erklären kann. Die mathematische Modellierung wird daher zunehmend als wertvolles Hilfsmittel gesehen.

Auf welche biologischen Fragestellungen wenden Sie Ihre mathematischen Werkzeuge an?

Unser übergeordnetes Thema ist die Signalübertragung und die Regulation der Genaktivität in den Zellen. Von außen gelangen Signale in die Zelle, diese werden verarbeitet und aktivieren oder inaktivieren dann im Zellkern die Expression von Genen. Die Signalübertragung ist aber keine lineare Kette, sondern ein Netzwerk mit vielen Knotenpunkten und Regulationsmechanismen. Einer dieser Knotenpunkte ist der Transkriptionsfaktor NF- κ B. Dieser ist zum Beispiel für die Immunantwort und die embryonale Entwicklung wichtig und spielt auch eine Rolle bei der Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dem Hodgkin-Lymphom. Unser Ziel ist es, zu verstehen, wie dieses komplexe Signalnetzwerk die resultierende Dynamik erzeugt und wie Störungen der Signalwege mit Krankheiten zusammenhängen.

„Das Interdisziplinäre hat mich fasziniert. Ich habe nie anders gearbeitet.“

Wie sieht Ihr mathematischer Werkzeugkasten aus?

Die wichtigste Methode ist die mechanistische Modellierung und Simulation. Dabei bilden wir die molekularen Akteure in den Zellen und ihre zeitlichen Konzentrationsänderungen auf Systeme von Differentialgleichungen ab. Wir übersetzen also Hypothesen über die zellulären Prozesse in ein mathematisches Modell. Wenn das Modell dann ähnliche Reaktionen auf Störungen zeigt, wie sie die Kollegen im Labor beobachten, so werten wir das als Hinweis, dass unsere Hypothesen richtig sind. Darüber hinaus führen wir



Dr. Jana Wolf (Bild: Jana Wolf, MDC Berlin)

auch Bifurkations- und Sensitivitätsanalysen durch. Damit können wir den Einfluss einzelner Prozesse auf das Gesamtverhalten bestimmen.

Wo stoßen Sie an die Grenzen der mechanistischen Modellierung?

Bei sehr großen Signal- und Regulationsnetzwerken. Da muss man zuerst Subsysteme bilden und diese dann zum übergeordneten Netzwerk verknüpfen. Aber hier sind möglicherweise logisch-qualitative Modelle, die nur beschreiben, wer mit wem interagiert, besser geeignet. Diesen Ansatz wollen wir in Zukunft verstärkt anwenden und weiter entwickeln.

Welche Brennpunkte und Trends sehen Sie in der systembiologischen Forschung?

Es gibt eine aufregende Dynamik in der Biologie, weil die Menge und Qualität der Daten immer besser wird. Ein Beispiel ist das neue, vom MDC und der Charité gemeinsam getragene Berliner Institut für Medizinische Systembiologie. Dort kommen jetzt leistungsfähige massenspektrometrische Methoden und High Throughput Sequencing zum Einsatz, um Proteom und Genom mit bislang unerreichter Genauigkeit zu erfassen. Damit bekommen wir eine sehr dichte und umfassende Datengrundlage, die das biologische Verständnis voranbringen wird. Ein weiteres Thema ist die Spezifität von Zellen, die zunehmend in den Brennpunkt der systembiologischen Forschung rückt. Offenbar sind die Signalnetzwerke und Regulationen selbst für grundlegende Prozesse nicht in allen Zellen gleich. Es gibt Unterschiede zwischen den Gewebetypen sowie zwischen Geweben im kranken und gesunden Zustand. Selbst innerhalb eines Gewebetyps können Zellen ein ausgeprägtes Spektrum von Regulationsmustern zeigen. Diese Zellspezifität müssen wir besser verstehen, um gezielte und wirksame Therapien, zum Beispiel gegen Krebs und neurodegenerative Erkrankungen, zu entwickeln.

Kann denn die Modellierung zur Lösung dieser Fragen beitragen?

Mit der Zellspezifität muss ein ganzes Level von Regulationen neu aufgeklärt und in unser bisheriges Verständnis einbezogen werden. Dabei reicht es nicht, nur die Prozessebenen separat zu betrachten, also nicht nur die Signaltransduktion, die Genregulation und die Stoffwechselprozesse. Notwendig ist ein übergeordnetes Verständnis, wie diese Ebenen miteinander wechselwirken. Dafür brauchen wir mathematische Modelle.

Wie haben Sie zur theoretischen Biologie und zur mathematischen Modellierung gefunden?

Ich hatte schon immer ein großes Interesse an Mathematik und an biologischen Vorgängen. Auch das Interdisziplinäre hat mich fasziniert. Ich habe nie anders gearbeitet. Die interdisziplinäre Forschung ist definitiv reizvoll, weil man mit Leuten aus verschiedenen Richtungen zusammenkommt. In Berlin habe ich Biophysik studiert, Biomathematik gab es nicht. Das Handwerk der Modellierung habe ich während meines Studiums und meiner Promotion bei Professor Reinhart Heinrich an der Humboldt-Universität Berlin gelernt. Die Arbeit in seiner Gruppe war eine sehr wertvolle Erfahrung. In meiner Postdoc-Zeit war ich auch in einer pharmazeutischen F&E-Abteilung tätig. Ich fand es sehr spannend zu erleben, wie dort die mathematische Modellierung genutzt wird, um die Wirksamkeit von Medikamenten vorherzusagen und Produktionsprozesse zu optimieren.

Was brauchen Sie, um kreativ zu bleiben?

Ein gutes Umfeld, anregende Diskussionen, interessante Gesprächspartner und einen guten Kaffee. Ideen sprudeln im Gespräch mit Leuten, die andere Blickwinkel haben. Dafür ist das MDC perfekt. Aber auch Berlin mit seiner vielfältigen Wissenschaftslandschaft ist sehr anregend. Außerdem kann ich hier das private Leben mit dem wissenschaftlichen verbinden. Es gibt hier eine gute Infrastruktur für die Kinderbetreuung, und auch mein Mann kann sich hier beruflich verwirklichen.

Das Interview führte Thomas Früh.

Kontakt:

Dr. Jana Wolf

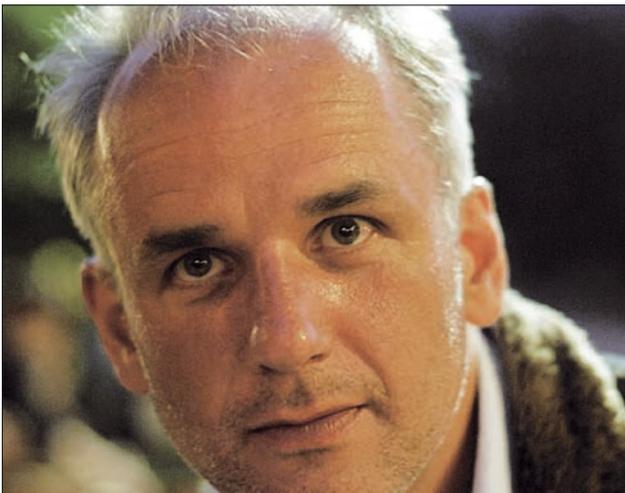
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin

jana.wolf@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de/wolf

Berliner Wissenschaftspreis für den Systembiologen Nikolaus Rajewsky

Nikolaus Rajewsky vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch hat den Wissenschaftspreis des Regierenden Bürgermeisters von Berlin erhalten. Der Preis wurde im Rahmen der Eröffnungsveranstaltung des Wissenschaftsjahres 2010 verliehen und ist mit 40.000 Euro dotiert. Berlin würdigt damit seine „hervorragenden Forschungsleistungen, die in ihrer Umsetzung zu Problemlösungen in Wissenschaft und Gesellschaft beitragen“. Nikolaus Rajewsky ist Professor für Systembiologie am MDC und der Charité in Berlin-Buch sowie wissenschaftlicher Leiter des Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB).



Professor Nikolaus Rajewsky (Pressemitteilung MDC/Foto privat)

Seit 2008 ist er außerdem Global Distinguished Professor of Biology an der New York University. Professor Rajewsky erforscht die Funktion von microRNAs, kleinen Ribonukleinsäure-Molekülen, und konnte zeigen, dass eine einzige microRNA die Bildung von mehreren hundert verschiedenen Proteinen steuern kann. Damit bestätigte er, dass microRNAs fast alle wichtigen Lebensprozesse in Zellen und Organismen regulieren. Mit Hilfe von microRNAs lassen sich krankheitsspezifische Vorgänge aufklären und in Zukunft möglicherweise auch therapieren.

Quelle: Pressemitteilung MDC

Vorstoß in die dritte Dimension: Zellen schwebend kultiviert

Die künstliche Kultivierung menschlicher Zellen, etwa aus Tumoren, ist eine bedeutsame Methode für die Biomedizin. Damit lassen sich die Folgen von Genmutationen ebenso untersuchen wie die Wirkungen neuer Medikamente. Die Zellkultur hat jedoch einen gravierenden Nachteil: Die kultivierten Zellen wachsen zumeist nur als Einzelschichten in Länge und Breite – ganz anders als in unserem Körper, wo jede Zelle Teil eines dreidimensionalen Verbands ist. Forschern an der Universität von Texas ist es nun gelungen, Zellen dreidimensional zu kultivieren. Bei der überraschend einfachen Methode werden Zellen mithilfe von Magneten angehoben und in der Schwebelage gehalten. Zuvor werden die Zellen mit einem Gemisch aus Gold- und magnetischen Eisenoxidpartikeln sowie mit Bakteriophagen versetzt. Wie sich zeigte, bilden die schwebenden Zellen dreidimensionale Strukturen aus, die denen im Körper sehr ähneln. Auch die Genaktivität der Zellen ist mit der Situation im Körper vergleichbar. Die neuen 3D-Zellkulturen könnten die Aussagekraft von Medikamententests deutlich verbessern, so die Hoffnung der texanischen Forscher.

Quelle: Nature Nanotechnology 2010, 5, 291-296.

Aus Pflanzen geborgter Lichtschalter als Fernbedienung für Säugerezellen

Forscher um Anselm Levskaya von der Universität von Kalifornien in San Francisco können aus Mäusen gewonnene Hautzellen durch Licht fernsteuern. Mit der in der Zeitschrift Nature publizierten Methode ist es zum Beispiel möglich, Zellen durch Einwirkung von Laserlicht gezielt in eine bestimmte Form wachsen zu lassen. Um dies zu erreichen, borgten sich die Forscher einen Schaltmechanismus aus der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* und verpflanzten diese in die Mäusezellen. Das Protein Phytochrome B, das es Pflanzen beispielsweise ermöglicht, den Schatten anderer Pflanzen zu meiden, wurde dabei mit Proteinen kombiniert, die in Mäusezellen für die Weitergabe von Signalen verantwortlich sind. Die neue Methode eröffnet die Chance, eine Vielzahl von zellulären Prozessen durch Licht steuerbar zu machen sowie gezielt an- und abzuschalten.

Quelle: Nature 461, 997-1001.

Kommunikative Architektur fördert interdisziplinäres Arbeiten – Systembiologie-Zentrum BioQuant erhält Architekturpreis

Das 2007 fertiggestellte interdisziplinäre Forschungszentrum BioQuant der Universität Heidelberg wurde im Oktober 2009 mit dem Hugo-Häring-Preis des Bundes Deutscher Architekten (BDA, Landesverband Baden-Württemberg) ausgezeichnet. Das durch die Landesstiftung Baden-Württemberg und den Bund finanzierte Gebäude setzt aus Sicht der Preisjury einen Akzent im Heidelberger Forschungscampus Neuenheimer Feld. Das Gebäude verbindet Kommunikation und Funktionalität auf herausragende Weise.



Das BioQuant-Zentrum auf dem Heidelberger Campus

So schafft es die Grundlage für die Zusammenarbeit zwischen biowissenschaftlich-empirischer Forschung in exzellent ausgestatteten Experimentallabors und den theoretisch ausgerichteten Aktivitäten in den Bereichen des wissenschaftlichen Rechnens. Seit seiner Eröffnung nutzen mehr als 300 Wissenschaftler die Vorzüge des Gebäudes. Es beheimatet unter anderem das FORSYS-Zentrum „ViroQuant“, das Zentrum für Simulation und Modellierung in den Lebenswissenschaften (BIOMS) sowie wesentliche Teile des Heidelberger Exzellenzclusters „CellNetworks“ und des „SBCancer“-Netzwerks der Helmholtz-Allianz Systembiologie.

Quelle: Bund Deutscher Architekten

Analytica Forschungspreis für Dr. Matthias Selbach vom MDC - Neue Methode zur Messung der Produktion tausender Proteine entwickelt

Der Biologe Dr. Matthias Selbach vom Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch ist mit dem Analytica Forschungspreis 2010 ausgezeichnet worden. Dr. Selbach erhielt den mit 25.000 Euro dotierten Preis „für seine Arbeiten über den Einfluss von microRNAs auf die Proteinproduktion von Krebszellen“.



Dr. Matthias Selbach (Bildnachweis: David Ausserhofer/ MDC)

Den Preis vergibt die Gesellschaft für Biochemie und Molekularbiologie e. V., das Preisgeld stiftet das Pharmaunternehmen Roche. Dr. Selbach und seine Mitarbeiter wurden für die Entwicklung einer neuen Methode ausgezeichnet, mit der sich die Produktion von tausenden Proteinen gleichzeitig messen lässt. Die Methode wurde in Kooperation mit der Gruppe von Prof. Nikolaus Rajewsky bereits erfolgreich angewandt. Die Gruppe um Selbach konnte außerdem zeigen, dass eine einzige microRNA die Bildung von hunderten von Proteinen steuern kann. Da in Krebszellen andere microRNAs aktiv sind als in gesunden Zellen, gelten microRNAs als aussichtsreiche Kandidaten für Diagnostik und Therapie.

Quelle: Pressemitteilung MDC

veranstaltungen

Tagungsberichte und Ankündigungen

Wie wachsen Pflanzen? Wissenschaftler tagen zum Thema Regulation des Pflanzenwachstums

Bericht zur internationalen Tagung „Regulation of Plant Growth“ vom 12. bis 14. April 2010 der Universität Potsdam

Wie wachsen Pflanzen? Für Wissenschaftler ist das eine hochspannende Frage, deren Beantwortung noch immer aussteht. Vor dem Hintergrund des Klimawandels und seiner Problematik für die Landwirtschaft beschäftigen sich viele Wissenschaftler intensiv mit dieser Fragestellung. Die jüngst in Potsdam von Prof. Bernd Müller-Röber, einem der Sprecher des Potsdamer Zentrums für pflanzliche Systembiologie GoFORSYS, ausgerichtete Tagung „Regulation of Plant Growth“ widmete sich eingehend diesem Thema. Bernd Müller-Röber eröffnete die Veranstaltung und begrüßte 120 Teilnehmer aus Europa, den USA und Japan. „Wir müssen dafür sorgen, dass die Pflanzen widerstandsfähiger werden“, beschreibt Prof. Müller-Röber das gesteckte Ziel. Klimawandel und auch veränderte Essgewohnheiten sind es jedoch nicht allein, die zum Handeln zwingen. Höhere Ernteerträge müssen auch deshalb her, weil die pro Kopf verfügbare, landwirtschaftlich nutzbare Fläche durch das weltweite Bevölkerungswachstum künftig weiter abnehmen wird. Bis 2050 schätzungsweise um 30-40%. Zudem sind Pflanzen in zunehmendem Maße auch für die Energiegewinnung oder stoffliche Nutzung von Bedeutung. An drei Tagen wurden neueste Forschungsergebnisse rund um das Thema Pflanzenwachstum vorgestellt und diskutiert. Neben Vorträgen von international ausgewiesenen Experten hatte auch der wissenschaftliche Nachwuchs Gelegenheit, Forschungsarbeiten vorzustellen. Die anwesenden Referenten und Teilnehmer lobten das hohe wissenschaftliche Niveau, die ausgezeichnete Organisation und die angenehme Atmosphäre im historischen Ambiente Potsdams. Die Tagung bildete den Auftakt einer Reihe von Veranstaltungen, mit denen die am Standort vorhandene Expertise im Bereich der Pflanzengenomforschung sichtbar nach außen kommuniziert, vorhandene Kooperationen gestärkt und neue Partner für den Standort Potsdam gewonnen werden sollen.

Weitere Informationen: www.uni-potsdam.de/plantgenomics

Systembiologie zur Bekämpfung von Erkrankungen: Systems Biology of Human Disease

Internationale Konferenz vom 16. bis 18. Juni 2010 in Boston, USA

Peter Sorger (Harvard Medical School, Boston), Pascal Braun (Dana-

Farber Cancer Institute, Boston) und Roland Eils (DKFZ und Universität Heidelberg) veranstalten gemeinsam am 16.-18. Juni 2010 die internationale Konferenz „Systems Biology of Human Disease“. Die Konferenz fokussiert sich auf die Systembiologie von Säugerzellen und ihre therapeutische Anwendung, Proteinnetzwerke, systemische Pharmakologie und „Computational Biology“. Zukünftig wird diese Veranstaltung jährlich im Wechsel zwischen USA und Deutschland stattfinden.

Weitere Informationen: www.csb2.org/events/sbhd-2010

Drittes Berlin Summer Meeting

Internationales Meeting vom 24. bis 26. Juni 2010 in Berlin Das „Berliner Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB)“ des MDC Berlin-Buch veranstaltet das dritte Berlin Summer Meeting im historischen Langenbeck-Virchow-Haus in Berlin-Mitte. Das Meeting widmet sich der Schnittstelle zwischen experimenteller Biologie und computergestützten Modellen. Ein Fokus liegt auf der „Quantitativen Genomik“ und auf Effekten der Sequenzvariationen im Transkriptom oder Proteom.

Weitere Informationen: www.berlinsummermeeting.org

Jena Life Science Forum 2010: Molekularsprache des Lebens

Klausurwoche für NachwuchswissenschaftlerInnen vom 23. bis 27. August 2010

Das Jena Live Science Forum (JLSF) lädt NachwuchswissenschaftlerInnen aller Disziplinen zu einer Klausurwoche vom 22. bis 27. August nach Jena ein. Dort können sie das Thema „Molekularsprache des Lebens“ mit renommierten Forschern diskutieren und eigene Forschungen vorstellen. Unter ‚Sprache‘ soll dabei ein informations- und kommunikationsbasiertes Organisationsprinzip des Lebendigen verstanden werden. Denn die komplexe Funktionalität in Lebewesen ist stets mit der Verarbeitung bedeutungstragender Information verbunden. Veranstaltungsort des JLSF 2010 ist die Friedrich-Schiller-Universität Jena. Das Frege Centre for Structural Sciences, das seit 2009 das JLSF organisiert, trägt für 18 teilnehmende NachwuchswissenschaftlerInnen auf den Qualifikationsstufen DoktorandIn, PostdoktorandIn, HabilitandIn und PrivatdozentIn die Reise- und Aufenthaltskosten. Es können sich ForscherInnen sowohl aus den Lebens-, Natur- und Ingenieurwissenschaften als auch aus den Kultur- und Geisteswissenschaften bewerben.

Weitere Informationen: www.frege.uni-jena.de

Systembiologie für die Industrie: Dynamik und Regulation der metabolischen Balance in *Escherichia coli*

Internationaler Workshop vom 7. bis 8. Oktober 2010 in Jena

Der inzwischen achte Workshop zu systembiologischen Themen, den das Hans-Knöll-Institut, die BioControl Jena GmbH und das Jenaer Centrum für Bioinformatik jedes Jahr gemeinsam ausrichten, wendet sich gezielt an die pharmazeutische und biotechnologische Industrie. Denn diesmal geht es um ein Thema, das vor allem für die Produktion therapeutischer Proteine interessant ist: Die metabolischen und genregulatorischen Netzwerke in *Escherichia coli* sowie die Balance von Katabolismus und Anabolismus in diesem Bakterium. Auf dem Workshop präsentieren Projektpartner des FORSYS-Partner-Projekts „Dynamik und Regulation der metabolischen Balance in *Escherichia coli*“ sowie weitere Referenten aus dem akademischen und industriellen Bereich ihre Ergebnisse. Weitere Informationen: www.biocontrol-jena.com

International Conference on Systems Biology (ICSB) 2010: Systembiologie tagen 2010 in Schottland

Internationale Konferenz vom 11. bis 14. Oktober 2010 in Edinburgh, Schottland

Die seit 2000 jährlich ausgerichtete internationale Konferenz für Systembiologie findet diesjährig vom 11. bis 14. Oktober in Edinburgh in Schottland statt. Die ICSB ist ein weltweites Forum für wissenschaftliche Diskussionen im Fachgebiet Systembiologie und wird von der internationalen Gesellschaft für Systembiologie (ISSB) vergeben.

Weitere Informationen: www.icsb-2010.net

Bitte vormerken: Deutschland als Ausrichter der International Conference on Systems Biology (ICSB) 2011

Internationale Konferenz vom 28. August bis 1. September 2011 in Heidelberg / Mannheim

Nachdem im Jahre 2004 die ICSB erfolgreich in Heidelberg von der Gemeinschaft der deutschen Systembiologen ausgerichtet wurde, erhielt Heidelberg erneut für das Jahr 2011 von der „International Society for Systems Biology“ (ISSB) den Zuschlag für die Organisation der „International Conference on Systems Biology“.

Weitere Informationen: www.icsb-2011.net

systembiologie.de

Das Magazin für systembiologische Forschung in Deutschland – Ausgabe 01, Juni 2010

systembiologie.de ist ein halbjährlich erscheinendes Magazin mit Informationen aus der deutschen Systembiologieforschung.

Herausgeber:

systembiologie.de wird herausgegeben von den Geschäftsstellen der Forschungsnetzwerke „FORSYS-Forschungseinheiten der Systembiologie“, der „Helmholtz-Allianz Systembiologie“, des Kompetenznetzwerks „Systembiologie des Hepatozyten (HepatoSys) – Die virtuelle Leber“ und dem Projektträger Jülich (PtJ).

Redaktion:

Chefredakteur: Prof. Dr. Roland Eils (DKFZ/Universität Heidelberg)

Redaktion:

PD Dr. Klaus-Peter Michel (FORSYS, DKFZ), Dr. Jan Eufinger (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ), Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ), Dr. Thomas Früh (FORSYS, DKFZ), Dr. Gisela Miczka (PtJ), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Dr. Bernhard Gilleßen (PtJ), Dr. Angela Oberthür (BioQuant/ViroQuant, Universität Heidelberg), Johannes Bausch (Systembiologie des Hepatozyten (HepatoSys) – Die virtuelle Leber, Universität Freiburg), Irina Zaitseva (DKFZ)

Anschrift:

Redaktion systembiologie.de
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
Abteilung Theoretische Bioinformatik - B080
Im Neuenheimer Feld 580, D-69120 Heidelberg

Der Inhalt von namentlich gekennzeichneten Artikeln liegt in der Verantwortung der jeweiligen Autoren. Wenn nicht anders genannt, liegen die Bildrechte der in den Artikeln abgedruckten Bilder und Abbildungen bei den Autoren der Artikel. Die Redaktion trägt keinerlei weitergehende Verantwortung für die Inhalte der von den Autoren in ihren Artikeln zitierten URLs.

Gestalterische Konzeption und Umsetzung:

LANGE + PFLANZ Werbeagentur GmbH Speyer (www.LPsp.de)

Druck:

E&B Engelhardt und Bauer (www.ebdruck.de)

Aboservice:

Das Magazin wird aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert und kostenlos abgegeben. Diese Veröffentlichung ist Teil der Öffentlichkeitsarbeit der unter Herausgeber genannten Initiativen. Sie wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.

Wenn Sie das Magazin abonnieren möchten, füllen Sie bitte das Formular auf www.systembiologie.de aus oder wenden sich an:

Redaktion systembiologie.de
c/o Abteilung Theoretische Bioinformatik B080
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 580
D-69120 Heidelberg
abo@systembiologie.de

wir über uns

die systembiologie.de-Redaktion stellt sich vor

systembiologie.de möchte die Erfolge der deutschen Systembiologie auf anschauliche Weise einem breiten Publikum zugänglich machen. Erstellt wird das zunächst zweimal jährlich erscheinende Heft gemeinsam durch die Geschäftsstellen der bundesweiten Systembiologienetzwerke Helmholtz-Allianz Systembiologie, FORSYS –Forschungseinheit der Systembiologie, Virtuelle Leber sowie durch den Projektträger Jülich (PtJ). Finanziert wird das

Heft aus Mitteln der über den Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft finanzierten Helmholtz-Allianz Systembiologie und aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung.

Die Redaktionsmitglieder der ersten Ausgabe von systembiologie.de (v. links n. rechts)

Reihe 1: Dr. Thomas Früh (FORSYS), Dr. Angela Oberthür (BioQuant/ViroQuant), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ);

Reihe 2: PD Dr. Klaus-Peter Michel (FORSYS), Irina Zaitseva (DKFZ), Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie), Prof. Dr. Roland Eils (FORSYS und Helmholtz-Allianz Systembiologie);

Reihe 3: Dr. Jan Eufinger (Helmholtz-Allianz Systembiologie), Johannes Bausch (Netzwerk Virtuelle Leber), Dr. Bernhard Gilleßen (PtJ);

Nicht auf dem Foto: Dr. Gisela Miczka (PtJ)



kontakt

Helmholtz-Allianz Systembiologie

Koordination: Prof. Dr. Roland Eils
Wissenschaftliches Projektmanagement: Ulrike Conrad, Dr. Jan Eufinger
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg
Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080
Im Neuenheimer Feld 580
D-69120 Heidelberg
Email: u.conrad@dkfz.de, j.eufinger@dkfz.de



Alliance on Systems Biology

FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie

Sprecher: Prof. Dr. Roland Eils
Projektkoordinator: PD Dr. Klaus-Peter Michel
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg
Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080
Im Neuenheimer Feld 580
D-69120 Heidelberg
Email: k.michel@dkfz.de



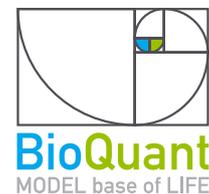
Kompetenznetzwerk „Die Virtuelle Leber“

Programm Direktor: Dr. Adriano Henney
Wissenschaftliches Projektmanagement: Johannes Bausch
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 327, R. 203
D-69120 Heidelberg
Email: johannes.bausch@fdm.uni-freiburg.de



BioQuant – Universität Heidelberg

Direktorium: Prof. Dr. Roland Eils, Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich,
Prof. Dr. Jürgen Wolfrum
Geschäftsleitung: Dr. Angela Oberthür
Im Neuenheimer Feld 267
D-69120 Heidelberg
Email: angela.oberthuer@bioquant.uni-heidelberg.de



Projekträger im Forschungszentrum Jülich GmbH – PtJ

Ansprechpartner: Dr. Gisela Miczka
Wilhelm-Johnen-Straße
D-52425 Jülich
Email: g.miczka@fz-juelich.de



systembiologie.de ist ein halbjährlich erscheinendes Magazin, das über Menschen und Forschungsprojekte, Lehre und Ausbildung, Veranstaltungen und Termine innerhalb des Forschungsfeldes der Systembiologie in Deutschland informiert. Es wird gemeinsam von FORSYS - Forschungseinheiten der Systembiologie, der Helmholtz-Allianz Systembiologie, dem Forschungsverbund Virtual Liver Network und dem Projektträger Jülich herausgegeben und aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des BMBF gefördert. Das Magazin kann kostenfrei bezogen werden. Ein entsprechendes Formular finden Sie unter:

www.systembiologie.de

The bottom of the page features a decorative graphic consisting of several white, wavy lines that flow across the width of the page. Below these lines is a solid, bright pink curved shape that also spans the width, creating a modern, abstract design.