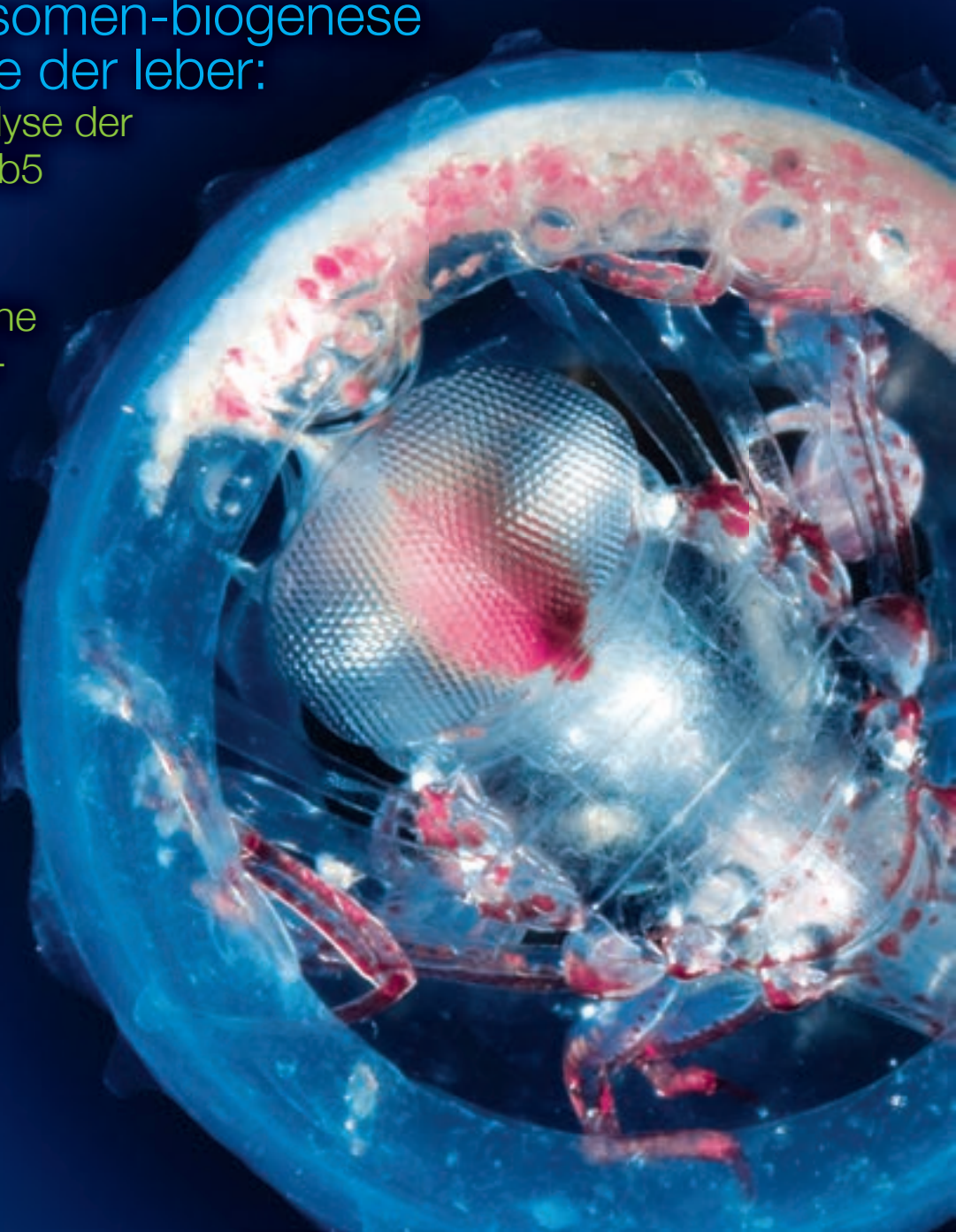


der blick für das ganze braucht perspektive:
warum die systembiologie ihre philosophische seite entdecken sollte
seite 8

porträts:
Ria Baumgrass und Anne Hamacher-Brady
seite 14 und seite 49

von der endosomen-biogenese
zur physiologie der leber:
eine multiskale analyse der
kleinen GTPase Rab5
seite 43

tara oceans:
das weltweite marine
plankton-sampling-
projekt zur
systemanalyse
seite 61



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 Magazin systembiologie.de, wie dieser faszinierende und aufstrebende Wissenschaftszweig arbeitet und welche Antworten er auf die bislang ungelösten Fragen des menschlichen Lebens findet.



Titelbild: Flohkrebs *Pronima* sp. (Amphipoda) (siehe auch Artikel Seite 61 ff)

Foto: M. Ormestad/Kahikai/Tara Oceans

grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



seit mehr als zehn Jahren ist die Förderung des systembiologischen Forschungsansatzes ein wichtiges Anliegen des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF). Mit dem Ziel, die Systembiologie in Deutschland zu etablieren und für den internationalen Innovationswettbewerb zu stärken, wurden seit 2004 mehr als 350 Millionen Euro dafür aufgewendet. Durch Fördermittel des Bundes wurden systembiologische Zentren geschaffen, Nachwuchswissenschaftler unterstützt und internationale Kooperationen aufgebaut.

Als eine bedeutende Weiterentwicklung der Systembiologie wird die Systemmedizin betrachtet, die den Ansatz noch stärker in die Nähe von klinischer Forschung und Praxis bringen wird. Mit dem kürzlich veröffentlichten Forschungs- und Förderkonzept „e:Med – Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin“ eröffnet das BMBF Möglichkeiten, um den translationalen Charakter der Systembiologie noch weiter zu stärken. Auf europäischer Ebene beteiligt sich Deutschland an der Koordinierungsaktivität Systemmedizin (Coordinating Action Systems Medicine – CASyM), in deren Rahmen die relevanten Akteure eine Roadmap für den Übergang zur Systemmedizin erstellen werden.

Wohin entwickelt sich die Systembiologie? Waren die zeitlichen und finanziellen Investitionen in Deutschland und darüber hinaus nachhaltig? Was wurde erreicht und welche Potentiale können noch erschlossen werden? In der vorliegenden Ausgabe von systembiologie.de geben führende Wissenschaftler eine Einschätzung zum weiteren Entwicklungspotential der Systembiologie.

Informieren Sie sich über die Chancen der Systembiologie. Dafür wünsche ich Ihnen eine spannende Lektüre von systembiologie.de.

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

vorwort

Schlechte Wissenschaft

zeichnet sich durch eine Vielzahl von Merkmalen aus. Schlechte Wissenschaft erkennt man mitunter daran, dass Antworten zu Fragen gefunden werden, die niemanden wirklich interessieren – außer vielleicht einen selbst. Gute Wissenschaft hingegen ist charakterisiert dadurch, dass ganz einfache Antworten zu mitunter schwierigen Fragen gefunden werden, die auf einmal viele Dinge in einem neuen Licht erscheinen lassen und somit eine Kettenreaktion von weiteren wissenschaftlichen Studien auslösen.

Hierfür ist das spannende Projekt *Tara Oceans* ein Beispiel par excellence. Dieses ehrgeizige, globale Systembiologieprojekt hat sich zum Ziel gesetzt, die Erforschung der marinen Ökologie und Evolution auf eine gänzlich neue, quantitative Datenbasis zu stellen. Konsequenterweise wählten die Forscher um Eric Karsenti hierzu einen systembiologischen Ansatz.

Grundlage der Untersuchung ist die Vorstellung, dass Systeme, Formen und Funktionen eng miteinander verbunden sind. Somit können sich Systembiologen nicht damit begnügen, die Bausteine des Lebens zu identifizieren. Sie müssen vielmehr verstehen, wie die Interaktion dieser Bausteine funktionelle Einheiten hervorbringt. Durch eine Volkszählung maritimer Organismen und ihrer molekularbiologischen Charakterisierung, verknüpft mit chemisch-physikalischen Daten des Meerwassers und maritimen Geodaten ist ein globales Projekt der Systembiologie geschaffen worden. Eric Karsenti hat sich in nur kürzester Zeit mit dieser Idee in den Köpfen von Mentoren und Sponsoren festgesetzt, die ihm und dem transdisziplinären Team von Ozeanografen, Molekularbiologen, Modellierern und Bioinformatikern erlaubten, das spannende Projekt zügig anzugehen. In Frankreich weckt *Tara Oceans* – zu Recht – ein großes mediales Interesse. Gerade erst wurden mehrere Sendungen in der Vorweihnachtszeit zu besten Sendezeiten im französischen Fernsehen geschaltet. In Deutschland sickert dieses Projekt erst langsam in die mediale Öffentlichkeit. Eric Karsenti gelingt es in seinem Beitrag für sein Thema zu begeistern, er erklärt komplexe Zusammenhänge und Theorien in einfachen Worten (ab Seite 61).

Eine gute wissenschaftliche Theorie sollte einer Bardame erklärbar sein, meinte Ernest Rutherford (1871-1937), ein in Neuseeland gebürtiger Physiker, der 1908 den Nobelpreis für Chemie für seine bahnbrechenden Untersuchungen über den Zerfall radioaktiver Elemente verliehen bekam. Ist dies als eine implizite Aufforderung an Systembiologen zu verstehen häufiger eine Bar aufzusuchen und so im Praxistest zu versuchen, die Wissenschaft an den Mann oder die Frau zu bringen? Wohl kaum! Aber es bleibt eine große Herausforderung, die komplexen Zusammenhänge eines Forschungsgebiets allgemeinverständlich darzustellen.

Zooplankton Ruderfußkrebse *Sapphirina* sp. (Copepoda) (Foto: C. Sardet und S. Mirshak, plankton chronicles / cnrs, Tara Oceans).





In dieser Ausgabe von systembiologie.de kommen eine Reihe von Persönlichkeiten zu Wort, die weit über den Tellerrand der Systembiologie hinausschauen und auch der allgemeinen Öffentlichkeit viel Interessantes mitzuteilen haben und dieses auch sehr gekonnt umsetzen. Kritisch setzt sich ein philosophischer Artikel mit den Grenzen, aber auch den Möglichkeiten der Systembiologie auseinander. Für den Überblick braucht man eine Perspektive – wohl formuliert von Stefan Artmann. So freuen wir uns, in seinem Artikel zu lesen, dass Aristoteles und Kant von der Systembiologie angetan gewesen wären (ab Seite 8). Angetan bin ich wiederum von der Betrachtung der Systembiologie in Hinsicht auf eine zweckhafte Ordnung, wo „jedes Organ zum Überleben des ganzen Organismus beiträgt, aber auch nur dank der zweckhaften Ordnung des ganzen Organismus funktionstüchtig ist“. Mit ähnlichen Metaphern kann man auch den Organismus der Forschungsgemeinschaft betrachten, wo die einzelnen Organe (Forschungsinstitute) zum Überleben des Organismus (der Forschungsgemeinschaft) beitragen, aber die einzelnen Organe ohne das Ganze nicht überlebensfähig wären.




Systembiologie ist richtig gute Wissenschaft! Sie liefert aufregende Erkenntnisse, die eine Kettenreaktion von Fragen und Antworten auslösen, sie erlaubt uns eine neue Perspektive auf vermeintlich wohl Bekanntes. Vieles davon findet sich in diesem Heft und macht Lust auf neue Fragen und Antworten. Ich wünsche Ihnen, liebe Leserinnen und Leser, frische Einsichten in bekannte und weniger bekannte Forschungsgebiete im Kaleidoskop der Systembiologie.



Ihr Roland Eils

Chefredakteur

inhalt

grußwort Prof. Dr. Annette Schavan, MdB, Bundesministerin für Bildung und Forschung	3	
vorwort Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur	4	
der blick für das ganze braucht perspektive Warum die Systembiologie ihre philosophische Seite entdecken sollte von Stefan Artmann	8	
BioSysNet – das Bayerische Forschungsnetzwerk für Molekulare Biosysteme Molekulare Biosystemforschung – oder wie sich Leben organisiert von Horst Domdey, Ulrike Kaltenhauser und Claudia Szeibert	11	
die frau, die an den drehkreuzen des immunsystems drehen will Porträt über Ria Baumgrass von Stefanie Reinberger	14	
wer hat an der uhr gedreht? Regulationsmechanismen der Segmentierung im Wirbeltierembryo von Hendrik B. Tiedemann, Elida Schneltzer, Stefan Zeiser, Bastian Hoesel, Johannes Beckers, Gerhard K. H. Przemeck und Martin Hrabě de Angelis	16	
systembiologie in luxemburg – das luxembourg centre for systems biomedicine (LCSB) Ein neues Institut und die Biomedizin-Initiative Luxemburgs stärken einen neuen Wissenschaftsstandort von Philippe Lamesch und Hannes Schlender	20	
mit systembiologie zum verständnis altersassoziierter erkrankungen Der Kölner Forschungskern Sybacol stellt sich vor von Martin Höhne	24	
purpurbakterien Interessante Modellorganismen mit biotechnologischem Potenzial von Steffen Klamt, Oliver Hädicke und Hartmut Grammel	28	
neuigkeiten aus dem BMBF	32	
neuigkeiten der helmholtz-gemeinschaft	36	
quantifizierung und vorhersage zellulärer prozesse durch Insilico Cells™ Firmenporträt Insilico Biotechnology AG von Bettina Stahnke	40	
von der endosomenbiogenese zur physiologie der leber Eine multiskale Analyse der kleinen GTPase Rab5 von Anja Zeigerer, Jerome Gilleron, Yannis Kalaidzidis und Marino Zerial	43	

fanci: funktionsanalyse nichtkodierender RNAs in lebenden zellen	47	
Ein Erfolgsbericht zur BMBF-Fördermaßnahme „SysTec“ von Holger Erfle		
zellulärer selbstkannibalismus – wie autophagie und apoptose zusammenspielen	49	
Porträt über Anne Hamacher-Brady von Claudia Eberhard-Metzger		
systemrelevant: alterung von stammzellen	53	
Das SyStaR-Projekt an der Universität Ulm von Hans Kestler		
ITFoM: it future of medicine	57	
Eine europäische Initiative für die Zukunft personalisierter Medizin von Babette Regierer, Valeria Zazzu, Ralf Sudbrak und Hans Lehrach		
TARA OCEANS	61	
Das weltweite marine Plankton-Sampling-Projekt zur Systemanalyse von Eric Karsenti		
die netzwerke der moleküle	66	
Interview mit Thomas Höfer von Claudia Eberhard-Metzger		
wie viel systembiologie braucht die virtuelle leber?	68	
von Adriano M. Henney		
von mäusen und modellen	71	
Genetiker und Systembiologen trafen sich am 28. - 30. Juni beim „Berlin Summer Meeting 2012“ Tagungsbericht von Alexander Löwer		
events	74	
news	78	
impressum	81	
wir über uns	82	
kontakt	83	

der blick für das ganze braucht perspektive

Warum die Systembiologie ihre philosophische Seite entdecken sollte

von Stefan Artmann

Das ambitionierte Ziel der Systembiologie, Organismen auf der Basis gewaltiger Datenmengen so umfassend wie möglich in mathematisch präzisen Modellen zu beschreiben, hat viele philosophische Facetten: von der Definition des Systembegriffs über die Beziehung zwischen abstraktem Modell und konkretem Lebewesen bis zum Ort der Systembiologie in der Wissenschaftsgeschichte. Wenn sich Systembiologen fragen, in welche Richtung sie ihre Disziplin weiterentwickeln sollen, dann liegt es nahe, auch Philosophen in den Dialog einzubeziehen. Gesprächsstoff gibt es genug: Sind Systeme ‚Ganzheiten‘? Ist Leben überhaupt mathematisch fassbar? Hat der Einstieg in die biologische Großforschung begonnen?

Warum Aristoteles und Kant von der Systembiologie fasziniert wären

Wer sich auf die Suche begibt, wo in der westlichen Geistesgeschichte erstmals versucht worden ist, das Lebendige auf Grund genauer Beobachtungen rational nachvollziehbar zu erklären, landet unvermeidlich in der griechischen Antike und dort insbesondere bei dem Philosophen Aristoteles (384–322 v. Chr., Abb. 1). Für Aristoteles lebt ein Gegenstand, wenn er in einem aus sich selbst heraus gesteuerten Prozess die ihm eigentümliche Form entwickelt und bewahrt, die das zweckvolle Zusammenspiel seiner Organe verwirklicht – beispielsweise beim Stoffwechsel und der Sinneswahrnehmung. Modern formuliert: Aristoteles definiert ein Lebewesen als sich selbst organisierendes System funktional ausdifferenzierter Teilsysteme, die gemeinsam dafür sorgen, dass das System bestimmte Verhaltensweisen realisieren kann.

Ungefähr 2000 Jahre nach Aristoteles beschreibt einer der bedeutendsten Philosophen der Neuzeit, Immanuel Kant (1724–1804, Abb. 2), den Organismus auf eine ähnliche Weise. Lebewesen sind nach Kant Gegenstände, die durch und durch von innerer Zweckmäßigkeit geprägt sind: Der Organismus bildet eine Einheit, die

sich selbst organisiert, indem jeder ihrer Teile für jeweils alle anderen zugleich Mittel und Zweck ist. Das heißt, dass jedes Organ zum Überleben des ganzen Organismus beiträgt, aber auch nur dank der zweckhaften Ordnung des ganzen Organismus funktionsfähig ist.

Aristoteles und Kant sind zwei Philosophen, die die Eigenschaft, Systeme zu bilden, als entscheidendes Merkmal von Lebewesen betrachtet haben. Daher wären beide von der heutigen Systembiologie fasziniert – und würden zugleich die Erfolgsaussichten der Systembiologen in Frage stellen.

Systemisch oder ganzheitlich? Plädoyer für eine deutliche Grenzziehung

Aristoteles und Kant wären davon irritiert, dass die Systembiologie versucht, das Systemische an Lebewesen mathematisch präzise mittels einer quantitativen Modellierung physikalisch-chemischer Prozesse zu erklären. Denn für beide Philosophen ist genau dies prinzipiell unmöglich. Ihr wichtigstes Gegenargument lautet: Die systemische Einheit eines Lebewesens gründet sich auf das zielgerichtete Ineinandergreifen seiner Teile, das in Begriffen wie Funktion und Zweck qualitativ beschrieben werden muss. Solche Begriffe kommen aber nicht in den Gesetzen der Physik und Chemie vor, die quantitative Größen betreffen und denen die stofflichen Bestandteile des Lebewesens unterworfen sind. Kant hat daraus geschlossen, dass es „für Menschen ungereimt (sei) ... zu hoffen, dass noch dereinst ein Newton aufstehen könne, der auch nur die Erzeugung eines Grashalms nach Naturgesetzen, die keine Absicht geordnet hat, begreiflich machen werde“ (Kant, 1968, p. 400). Zu einer solchen Erklärung des Zweckhaften auf der Grundlage ‚absichtsloser‘ Gesetze will aber die Systembiologie beitragen.

Gerade weil Philosophen wie Kant und Aristoteles mit den Systembiologen darin übereinstimmen, dass der systemische Charakter von Lebewesen für sie wesentlich ist, sollten Biologen ihren Systembegriff deutlich von solchen abgrenzen, mit deren Hilfe ihr Forschungsprogramm für illusorisch erklärt werden

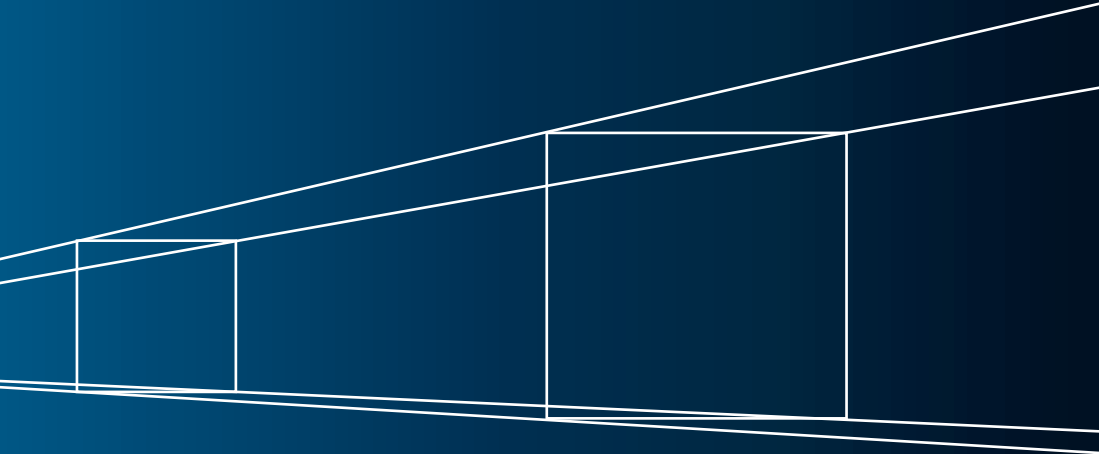


Abbildung 1: Für Aristoteles ist jedes Lebewesen das Ergebnis eines aus sich selbst heraus gesteuerten Entwicklungsprozesses, der zu einer zweckhaften Form führt.

Datei: Bild_Aristoteles.jpg (Marmorbüste des Aristoteles. Römische Kopie nach dem griechischen Bronze-Original von Lysippos, um 330 v. Chr.)
Gemeinfrei veröffentlicht unter: http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Aristotle_Altemps_Inv8575.jpg?uselang=de (abgerufen am 29.7.2012)

kann. Das heißt auch, dass Systembiologen sich von einem Begriff wie ‚Ganzheit‘ verabschieden sollten. Denn Lebewesen als Ganzheiten zu präsentieren und folgerichtig ihr holistisches Verständnis zu fordern, ist geistesgeschichtlich mit solchen philosophischen Positionen verknüpft gewesen – und immer noch verknüpft –, die die Biologie für eine prinzipiell andere Wissenschaft als Physik und Chemie halten (Harrington, 2002). Spielarten hiervon sind die Annahme einer nicht-mechanischen Lebenskraft (Vitalismus) und die Unterstellung, dass das strukturbildende Zusammenwirken materieller Prozesse im Organismus durch Faktoren geordnet wird, die mittels einer Art Top-Down-Kausalität des Ganzen auf seine Teile wirken (Organismus).

Aus philosophischer Sicht ist die Systembiologie geradezu der Versuch, holistische Ganzheitslehren überflüssig zu machen. Dies sollten sich Systembiologen bewusst machen, wenn sie nicht ungewollt Gewährleute für das Wiederaufleben wissenschaftlich in die Irre führender Philosophien des Lebens sein wollen.

Auf dem Weg zur Strukturwissenschaft lebender Systeme

Ein Systembegriff, wie er in der Biologie verwendet werden sollte, kann nur im Zusammenhang mit anderen Konzepten entwickelt werden, die in den letzten Jahrzehnten eine immer größere Bedeutung für die lebenswissenschaftliche Forschung angenommen haben. Begriffe wie Selbstorganisation und Information sind unabdingbar, wenn es darum geht, Lebewesen als funktional komplexe materielle Systeme biologisch fassbar zu machen.

Naturwissenschaftlich geprägte Philosophen wie Carl Friedrich von Weizsäcker und Bernd-Olaf Küppers haben Forschungsprogramme, denen es um die formale Bestimmung und empirische Anwendung solcher Begriffe geht, *Strukturwissenschaften* genannt (Küppers, 2008, S. 313ff.). Beispiele sind die Kybernetik, die Informations- und die Netzwerktheorie. Strukturwissenschaften beschreiben auf mathematische Weise abstrakte rela-

tionale Ordnungen – also Strukturen – wie z.B. Regelkreise, Codes und Netzwerke. Die möglichst vielfältige Anwendung ihrer formalen Modelle auf unterschiedlichste Bereiche der Erfahrungswirklichkeit ist der eigentliche Antrieb der Strukturwissenschaften – nicht die Formalisierung um ihrer selbst willen. Zwischen den verschiedenen Anwendungsbereichen werden Analogien gesehen, so dass etwa mittels der Informationstheorie Ingenieurwissenschaftler, Biologen und Linguisten voneinander lernen können.

In der Systembiologie kann der Ausgangspunkt einer strukturwissenschaftlichen Betrachtungsweise die intuitive Vorstellung eines Systems als Menge von Elementen sein, zwischen denen Beziehungen bestehen, die das Verhalten der miteinander verbundenen Elemente mitbestimmen und hierdurch das System von seiner Umwelt abgrenzen. Um die dynamischen Eigenschaften von Organismen abstrakt zu fassen, kann diese einfache Systemvorstellung durch Modelle der Selbstorganisation ergänzt werden. Für die formale Darstellung des Ordnungstyps von Lebewesen liegt es nahe, Netzwerkmodelle zu verwenden. Und um den funktionalen Charakter organischer Prozesse mathematisch zu fassen, bietet sich die Informationstheorie an, die Signale als bedeutungstragend betrachtet, weil ihr Vorkommen bestimmte Prozesse auslöst oder inhibiert, so dass diese Signale hierdurch eine Funktion im Organismus besitzen (Artmann, 2011).

Werden solche strukturwissenschaftlichen Betrachtungsweisen zusammengeführt, lässt sich die Systembiologie als diejenige biologische Disziplin definieren, die die Einheit des Organismus in seiner Umwelt erklärt, indem sie zeigt, wie er sich als komplexes Netzwerk in einer Umwelt informationsgesteuert selbst organisiert. Je nach Schwerpunkt eines Forschungsprojekts können einzelne Aspekte dieser Definition hervorgehoben werden – z.B. der informationelle, so dass etwa eine Zelle vorrangig als bedeutungsverarbeitendes System betrachtet wird (Görllich *et al.*, 2011). Ein deutliches Bewusstsein dieses Zusammenspiels strukturwissenschaftlicher Begriffe kann der Systembiologie

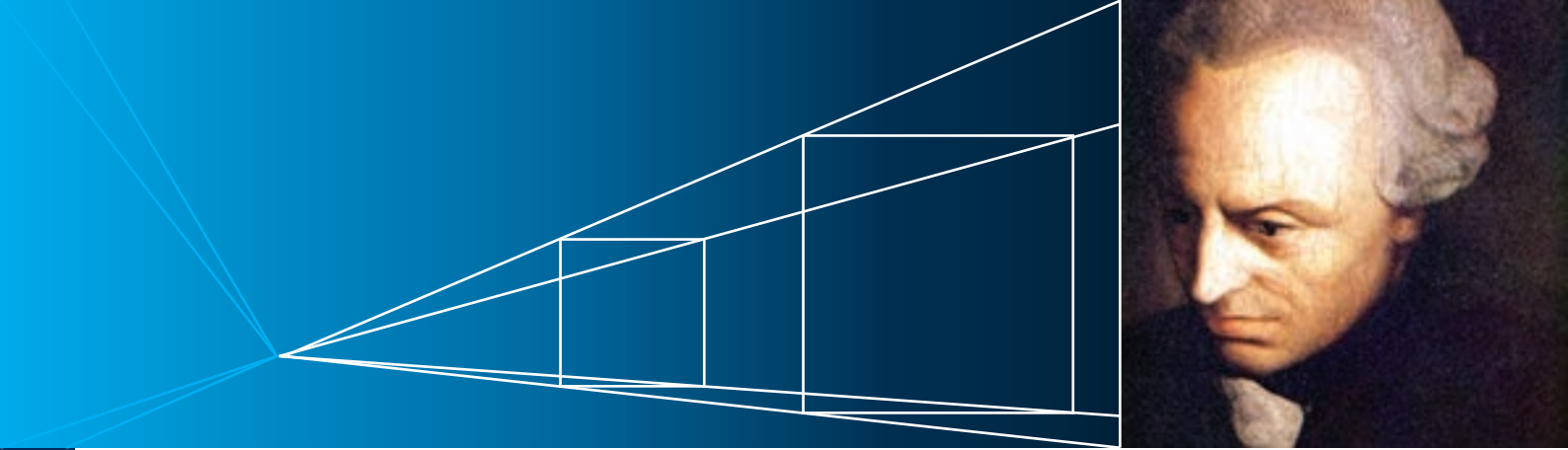


Abbildung 2: Kant beschreibt Organismen als Systeme, in denen jeder Teil zugleich Mittel und Zweck aller anderen Teile ist.

Datei: Bild_Kant.jpg (Porträt Immanuel Kants aus dem 18. Jahrhundert)

Gemeinfrei veröffentlicht unter: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Immanuel_Kant_\(painted_portrait\).jpg?uselang=de](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Immanuel_Kant_(painted_portrait).jpg?uselang=de) (abgerufen am 29.7.2012)

helfen, angesichts der empirischen und technischen Herausforderungen, vor denen sie steht, den Kombinationsspielraum ihrer Grundbegriffe besser auszuschöpfen.

Quo vadis, Systembiologie? Per aspera ad astra!

Der Systembiologie geht es nicht mehr nur darum, abstrakte Modelle von grundlegenden Eigenschaften lebender Wesen aufzustellen und radikal vereinfachte Realisierungen zu konstruieren – so wie es beispielsweise John von Neumann (1903–1957) mit seiner strukturwissenschaftlichen Theorie sich selbst reproduzierender Automaten versuchte. Denn gleichzeitig wendet die Systembiologie solche Modelle auf konkrete Lebewesen an. Philosophisch formuliert, geht es ihr damit um die ideelle Synthese wirklicher Organismen. Dies ist möglich, weil eine immer größere Menge von Messdaten zu einzelnen Vorgängen in Lebewesen erhoben und mit Hilfe des Computers analysiert werden kann, um sie für die Entwicklung und Überprüfung mathematischer Modelle der kausalen Struktur immer umfassenderer Prozesse in Organismen zu nutzen (Küppers, 2008, pp. 412f.). Darauf aufbauend versucht die synthetische Biologie, mögliche Organismen real herzustellen.

Das systembiologische Ziel, große Mengen empirischen Wissens über einzelne Prozesse in einem Organismus in umfassende mathematische Modelle des Gesamtorganismus zu integrieren, führt zwangsläufig zu Forschungseinrichtungen, deren Ausmaße in der Biologie bisher unbekannt waren: Sie wird zur Großforschung – auch wenn ihre Organisationsformen anders aussehen mögen als in der Physik, die diesen Prozess vor mehr als fünfzig Jahren durchlief. Dies ist ein wissenschaftssoziologisches Indiz dafür, dass die Systembiologie keine Ausnahmeerscheinung in der Geschichte der modernen Wissenschaft ist, sondern den mühevollen Weg überaus fruchtbarer Forschungsprogramme geht, die durch theoretische Fortschritte bekannte empirische Tatsachen erklären und neue empirische Tatsachen korrekt voraussagen. Eine solche nüchterne Sicht auf die zukünftige Entwicklung der Systembiologie mag überzogene Hoffnungen

enttäuschen, zeigt aber zugleich auf, dass sich die Mühe lohnen kann. *Quo vadis, Systembiologie? Per aspera ad astra!* Über raue Wege zu den Sternen!

Referenzen:

- Artmann, S. (2011). Biological information. In A Companion to the Philosophy of Biology, S. Sarkar and A. Plutynski, eds. (Chichester, UK: Wiley-Blackwell), pp. 22–39.
- Görlich, D., Artmann, S., and Dittrich, S. (2011). Cells as semantic systems. *Biochimica and Biophysica Acta* 1810, 914–923.
- Harrington, A. (2002). Die Suche nach Ganzheit: Die Geschichte biologisch-psychologischer Ganzheitslehren vom Kaiserreich bis zur New-Age-Bewegung (Reinbek bei Hamburg, Germany: Rowohlt Taschenbuch Verlag).
- Kant, I. (1968). Kritik der Urtheilskraft (Erstausgabe 1790). In Kants Werke: Akademie-Textausgabe Band V (Berlin, Germany: Walter de Gruyter & Co.), pp. 165–485.
- Küppers, B.-O. (2008). Nur Wissen kann Wissen beherrschen: Macht und Verantwortung der Wissenschaft (Köln, Germany: Fackelträger Verlag).

Kontakt:



PD Dr. Stefan Artmann
Institut für Philosophie &
Frege Centre for Structural Sciences
Friedrich-Schiller-Universität Jena
stefan.artmann@uni-jena.de

BioSysNet – das Bayerische Forschungsnetzwerk für Molekulare Biosysteme

Molekulare Biosystemforschung – oder wie sich Leben organisiert

von Horst Domdey, Ulrike Kaltenhauser und Claudia Szeibert

Die Systembiologie ist eines der dynamischsten und zugleich sehr zukunftsweisenden Forschungsfelder unserer Zeit. 2011 wurde das Bayerische Forschungsnetzwerk für Molekulare Biosysteme (BioSysNet) ins Leben gerufen, um die vorhandenen Kompetenzen in Bayern zu bündeln und zu erweitern und damit dieses Forschungsgebiet zu stärken. Das Forschungsnetzwerk bietet Wissenschaftlern in ganz Bayern die Möglichkeit, gemeinsam an aktuellen und relevanten Fragestellungen zu forschen. Der Schwerpunkt des Netzwerks liegt in der fächerübergreifenden Zusammenarbeit verschiedener Universitäten und Einrichtungen in Bayern.

Struktur und Aufgabe des Netzwerks

Aufbauend auf dem großem Erfolg des seit 2004 bestehenden Bayerischen Genomforschungsnetzwerks (BayGene) hat die Bayerische Staatsregierung ein neues Förderprogramm zur Erforschung molekularer Biosysteme eingerichtet. Ziel ist es, die in Bayern vorhandene Expertise der Wissenschaftler zu bündeln, durch die Gewinnung exzellenter Nachwuchswissenschaftler von außerhalb Bayerns zu erweitern und damit ideale Voraussetzungen für dieses Forschungsfeld im Freistaat zu schaffen. Für den wissenschaftlichen Ausbau der Biosystemforschung einschließlich des Kernzentrums an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München hat Bayern Mittel in Höhe von 18,1 Millionen Euro zur Verfügung gestellt. Hinzu kommen 13,65 Millionen Euro für die Errichtung eines Forschungsbaus an der LMU München mit dem fachlichen Schwerpunkt „Molekulare Biosysteme“.

Unter der Koordination von Prof. Dr. Horst Domdey (BioM GmbH) werden im Rahmen des Forschungsnetzwerks aktuell insgesamt 24 Projekte an den bayerischen Universitäten Erlangen-Nürnberg, München (LMU und TU), Regensburg und Würzburg gefördert.

Die Initiative machte es möglich, fünf exzellente und international erfolgreiche Nachwuchswissenschaftler nach Bayern zu holen, die jeweils rund 1,5 Mio. Euro über die nächsten fünf Jahre als Startfinanzierung zur Etablierung einer eigenen und unabhängigen Nachwuchsgruppe erhalten:

- Dr. Ana Eulalio am Institut für Molekulare Infektionsbiologie der Universität Würzburg erforscht, wie Bakterien Funktionen von Wirtszellen manipulieren, um ihr eigenes Überleben zu sichern. Untersucht wird auch, ob Bakterien in den RNA-Stoffwechsel der Wirtszellen eingreifen und in welcher Weise dies dem bakteriellen Lebenszyklus nutzt, mit dem langfristigen Ziel, neue Therapien gegen bakterielle Infektionen zu entwickeln.
- Am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität (TU) München untersucht Dr. Olaf Groß die molekularen Mechanismen der zweistufigen Interleukin(IL)-Aktivierung. Die Synthese von IL-1 ist bereits bekannt, trotzdem wirft die Ausschüttung aus der Zelle noch immer große Fragen auf. Fokus der Forschung ist vor allem die Untersuchung der molekularen Mechanismen der IL-Aktivierung und der nachfolgenden IL-Ausschüttung. Bis jetzt ist bekannt, dass die Freisetzung von Interleukin durch die Bildung eines Inflammasom-Komplexes veranlasst wird.
- Mit Dr. Tobias Madl konnte eine zweite Nachwuchsforschungsgruppe an der TU München etabliert werden. Im Mittelpunkt seiner Forschung stehen molekulare Mechanismen, mit denen intrinsische und unstrukturierte Proteine als Schlüsselregulatoren bei essentiellen Prozessen in der Zelle agieren. Für die Untersuchung von Funktion, Regulation und Fehlfunktion im Krankheitsfall sollen multidisziplinäre Ansätze mit Kernspinresonanz-Spektroskopie, Röntgen/Neutronen-Kleinwinkelstreuung und Modellierung kombiniert werden.
- Die Kontrolle der Translation ist Gegenstand der wissenschaftlichen Arbeit von Dr. Jan Medenbach an der Universität Regensburg. Die kürzlich erfolgte Entdeckung eines RNA-Bindeproteins, das die Aktivität von upstream Open Reading Frames (uORFs) kontrolliert, hat die Sichtweise auf die Regulation der Translation beutend beeinflusst. Ziel der Regensburger Nachwuchsgruppe ist es, auf molekularer Ebene aufzuklären, wie uORFs die Proteinsynthese steuern und welche Störungen im Krankheitsfall vorliegen.

➤ Die dritte Münchner Nachwuchsgruppe wird von Dr. Fabiana Perocchi am Genzentrum der LMU geleitet. Im Fokus ihrer Arbeit stehen mitochondriale Signalnetzwerke und deren Funktionen in der Calcium-Homöostase. Dabei sollen molekulare Maschinen und Mechanismen identifiziert werden, die die Übertragung von Informationen in die Mitochondrien steuern.

Neben der Finanzierung der neuen Nachwuchsgruppen wird durch die Ko-Finanzierung von 18 bereits etablierten Forschungsgruppen an bayerischen Universitäten die Weiterentwicklung der vorhandenen Expertise sichergestellt. Dadurch soll eine fruchtbare Umgebung für intensive Kooperationen und nachhaltigen wissenschaftlichen Austausch geschaffen werden.

Verschiedene Disziplinen – ein gemeinsames Netzwerk

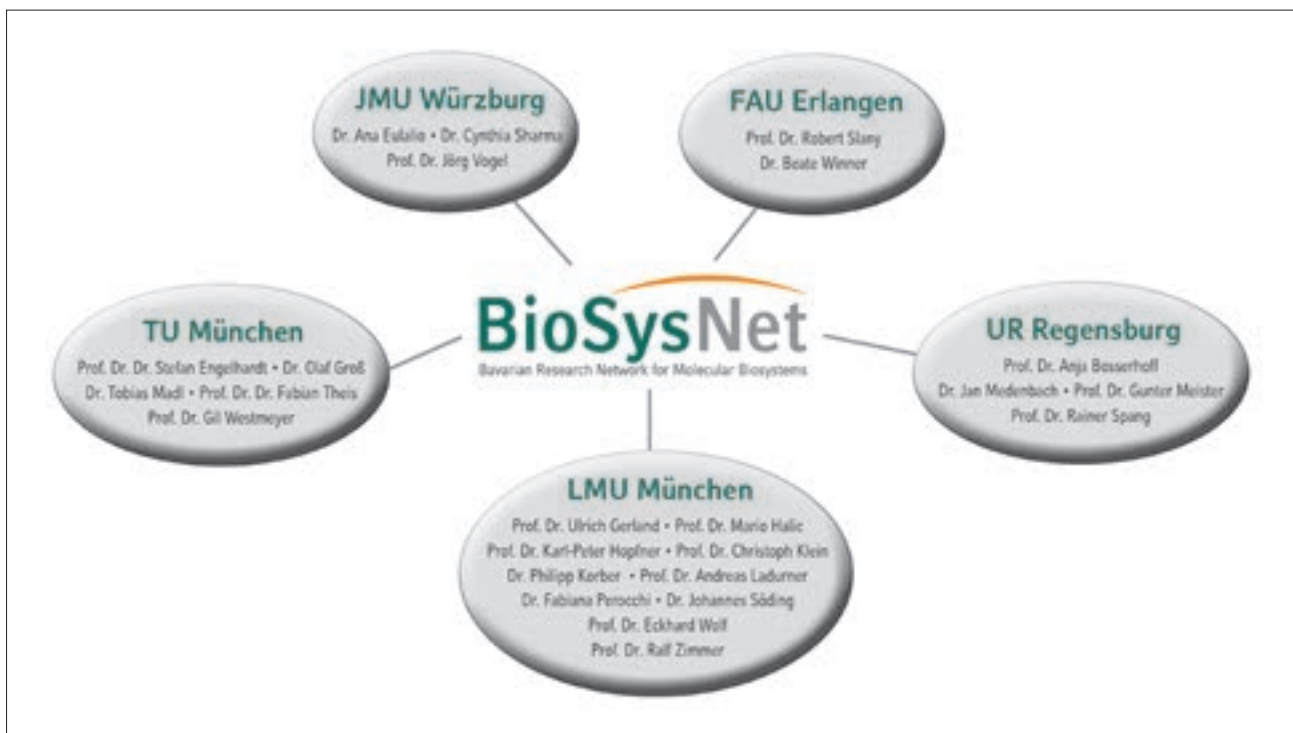
Um eine effiziente Forschung und systembiologische Betrachtung zu garantieren, müssen verschiedene Disziplinen kooperieren. Die Analyse komplexer biologischer Regulationssysteme ist ein interdisziplinäres Unterfangen und erfordert die koordinierte Zusammenarbeit verschiedener Disziplinen wie Chemie, Biologie, Medizin und Bioinformatik. Neue Technologien haben den Bereich der Lebenswissenschaften revolutioniert und eine neue Ära der Methodik eingeleitet. Neben den experimentellen Arbeiten sind heute auch mathematische Modellierungen zentraler Bestandteil der Systembiologie.

Aufgabe von BioSysNet ist es, durch bayernweit geförderte Forschungsprojekte eine interdisziplinäre Vernetzung und einen engen Austausch der Wissenschaftler zu ermöglichen.

BioSysNet ist Teil des neuen Bayerischen Forschungszentrums für Molekulare Biosysteme

Das Bayerische Forschungszentrum für Molekulare Biosysteme unter der Leitung von Prof. Dr. Patrick Cramer (Direktor des Genzentrums der LMU München) umfasst neben dem vorgestellten Netzwerk auch ein neues Kernzentrum an der LMU München. Dieses baut auf dem seit 1984 bestehenden Genzentrum auf und kann sich auf die Leistungsfähigkeit des Campus Großhadern/Martinsried und des Exzellenzclusters „Center for Integrated Protein Science“ (CIPSM) stützen. Schwerpunkte des Kernzentrums sind der Ausbau der molekularen Biosystem-Forschung, der Aufbau von Hochtechnologie-Plattformen und die Ausbildung von interdisziplinär und systemisch denkenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern. Das Kernzentrum dient zugleich als Koordinierungsstelle für die lokalen und bayernweiten Aktivitäten sowie für die Vernetzung von Wissenschaft und Wirtschaft. Mit dem Kernzentrum wird der Campus München-Großhadern/Martinsried als innovativer Forschungsstandort weiter gestärkt. Das Kernzentrum kann sich auf den Forschungsneubau für Molekulare Biosysteme (BioSysM) stützen, der bis zum Jahr 2015 auf dem Biomedizin-Campus München-Großhadern/Martinsried entstehen wird.

Abbildung 1: Übersicht der durch das Bayerische Forschungsnetzwerk für Molekulare Biosysteme geförderten Projekte



Quelle: BioSysNet

Weltweit wird Bayern mit dem hohen Standard seiner biotechnologischen Forschung in Wissenschaft und Industrie assoziiert. Dies ist maßgeblich auf die exzellenten bayerischen Hochschulen und außeruniversitären Forschungseinrichtungen sowie die guten wirtschaftlichen Standortbedingungen zurückzuführen, die sich – gestützt auf die Förderung durch den Freistaat Bayern – zu diesem hohen Niveau entwickeln konnten. Mit dem Bayerischen Forschungsnetzwerk für Molekulare Biosysteme setzt die Bayerische Staatsregierung ein deutliches Zeichen, dass dieser Weg konsequent weiter beschritten wird.

Kontakt:



Dr. Ulrike Kaltenhauser
Genzentrum der LMU München
Kaltenhauser@biosysnet.de



Prof. Dr. Horst Domdey
BioM Biotech Cluster Development GmbH
Martinsried
domdey@biosysnet.de

Referenzen:

www.biosysnet.de

Abbildung 2: Molekulare Biosystemforschung – oder wie sich Leben organisiert



die frau, die an den drehkreuzen des immunsystems drehen will

Porträt über Ria Baumgrass

von Stefanie Reinberger

„Haben wir es nicht schön hier?“ Ria Baumgrass deutet durch die große Glasfront nach draußen, wo sich in der Sommersonne die altehrwürdigen Backsteingebäude der Berliner Charité aneinander reihen. Dazwischen steht der moderne Bau des Deutschen Rheumaforschungszentrums (DRFZ): Roter Klinker schmiegt sich in die Umgebung, Glas und Beton grenzen sich kontrastreich ab und setzen neue Impulse. „Ich finde das sehr gelungen“, sagt die Forscherin lächelnd.

Sie arbeitet gerne hier, in dieser wissenschaftstrunkenen Atmosphäre, in der sich medizinische Tradition und innovative Forschung die Hand reichen. „Hier im Haus herrscht ein reger Austausch zwischen den verschiedenen Arbeitsgruppen und zudem mit Klinikern.“ Letzteres sei besonders wichtig, da es am Ende um Patienten geht. Ria Baumgrass forscht an T-Zellen. Sie will wissen, wie diese Abwehrspieler des Körpers aktiviert werden. Die Erkenntnisse, so hofft sie, sollen helfen, die Vorgänge bei Rheuma und verschiedenen Autoimmunerkrankungen zu verstehen – und letztlich den Grundstein für neue Therapien legen.

Forschungsgebäude haben es Ria Baumgrass schon früh in ihrem Leben angetan. „Meine Mutter war Chemikerin und arbeitete im Physiologisch-chemischen Institut der Universität Halle“, verrät sie. „Mein Zwillingbruder und ich waren als Kinder oft dort, und ich fand das total spannend.“ Den speziellen Geruch, eine Mischung aus Chemie und altem Gemäuer, habe sie noch heute in der Nase.

Vielleicht wurde damals schon der Grundstein für ihre spätere Karriere als Wissenschaftlerin gelegt. Spätestens aber nach dem Abitur, als sie unbedingt Biochemie studieren wollte – entgegen aller Widerstände und anders lautender Ratschläge. „Es gab damals in der DDR nur sehr wenige Studienplätze für dieses Fach, und alle haben mir geraten, mich für etwas anderes zu bewer-

ben“, erinnert sich Ria Baumgrass. Sie habe dann ausschließlich Biochemie angegeben und tatsächlich einen der begehrten Studienplätze in Halle ergattert.

Den Durchsetzungswillen hat sie möglicherweise vom Leistungssport mitgebracht. Schwimmen war ihre Disziplin als Jugendliche. „Da ist so manche Träne im Becken geflossen, aber man lernt auch durchzuhalten und weiter zu machen, wenn es gerade nicht so gut läuft und eigentlich keinen Spaß mehr macht“, sagt Baumgrass. Und man erlebe, dass es nach Durststrecken wieder aufwärts geht.

Heute ist sie der Überzeugung, dass vor allem die Freude überwiegen muss, wenn man dauerhaft Erfolg haben will. Das hat sie auch ihren erwachsenen Kindern mitgegeben, als es um die Berufsentscheidung ging. Und das vermittelt sie auch ihren Doktoranden. „Es ist so schön zu sehen, wenn sie motiviert sind und sich langsam aber sicher zu selbstbewussten Wissenschaftlern entwickeln.“

Ria Baumgrass will ihnen gerne Mentorin sein. Und sie lehrt mit Begeisterung: an der Universität Potsdam, wo sie Privatdozentin ist, aber auch in der Immunologie-Schule, einem Herbstkurs, den sie mit einigen Kollegen aufgebaut hat und betreut. Schließlich durfte sie selbst während ihres Studiums von engagierter Lehre profitieren. „Wir waren ja nur 15 Studenten im Semester, da hatten wir einen engen Kontakt zu unseren Professoren.“

Bis zu ihrem Forschungsfeld und ihrem eigenen Selbstbewusstsein als Wissenschaftlerin war es aber ein langer Weg. Baumgrass probierte sich in verschiedenen Gebieten aus, kündigte eine feste Stelle, war als Postdoc in den USA, kehrte nach Deutschland und schließlich nach Halle zurück. Dort forschte sie an Calcineurin, einem Enzym, das bei der T-Zell-Aktivierung eine Rolle spielt – und das letztlich ihr Wegbereiter in Richtung Immunsystem war.

„In der Immunologie habe ich mein wissenschaftliches Zuhause gefunden“, sagt sie und erklärt, warum sie T-Zellen so toll findet: „Sie sind ein wichtiger Teil der Immunantwort und man kann sie



Ria Baumgrass leitet die Arbeitsgruppe Signaltransduktion am Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin (Foto: S. Reinberger).

leicht aus dem Blut isolieren und mit ihnen arbeiten.“ Und die Systembiologie dränge sich in diesem Feld geradezu auf, so komplex wie es ist.

Die Forscherin gibt ein Beispiel: „Wir haben beobachtet, dass sich IL-2 ganz unterschiedlich auf verschiedene T-Zell-Populationen auswirkt, je nachdem, in welcher Dosis es wirkt.“ Hohe IL-2-Dosen wirken anregend auf die so genannten inflammatorischen T-Zellen, also die Untergruppen, die eine starke Immunantwort hervorrufen, aber auch entzündliche Prozesse fördern. So wie eben Rheuma. Bei niedrig dosiertem IL-2 werden vor allem regulatorische T-Zellen aktiv und vermehren sich, also die Mitspieler, die unter anderem Entzündungsreaktionen verhindern. „Dann gibt es noch weitere Untergruppen, die ebenfalls wieder anders auf IL-2 reagieren, und alle beeinflussen sich zudem gegenseitig“, fasst Baumgrass kurz zusammen. Und natürlich ist alles noch viel komplizierter, weil sich eine Vielzahl von Botenstoffen und Transkriptionsfaktoren auf die T-Zellaktivierung auswirkt. Um all diese Vorgänge zu überblicken, braucht es die Systembiologie.

Für die Wissenschaftlerin stellt sich dabei nie die Frage nach der Definition des Begriffs. „Ich finde beides wichtig: Die Hochdurchsatzmethoden, damit wir möglichst alle Mitspieler identifizieren, und die Modelle, um einen Überblick über die wahrscheinlichsten Szenarien zu gewinnen und gezielt Experimente zu planen.“

Derzeit strebt sie gemeinsam mit ihren Kooperationspartnern an, so genannte „Hubs“ zu definieren, Drehkreuze im Aktivierungsprozess, die darüber entscheiden, in welche Richtung sich die Immunantwort entwickelt. „Wenn wir die kennen, finden wir vielleicht auch Wege, die überschießende Abwehrreaktion bei Entzündungskrankheiten wie Rheuma oder bei Autoimmunerkrankungen zu beeinflussen.“

Besonders stolz ist Ria Baumgrass darauf, dass ihre Erkenntnisse in einem Fall tatsächlich schon zur Therapieverbesserung beigetragen haben. „Ich habe mit Margitta Worm, einer leitenden Dermatologin an der Charité, über meine Beobachtungen bei der T-Zell-Aktivierung gesprochen, und die Ärztin war sehr

interessiert.“ Bei der Behandlung von schwerer Neurodermitis setzen Mediziner nämlich das Immunsuppressivum Cyclosporin A ein. Dabei gibt es zweierlei Herangehensweisen: Entweder man beginnt mit einer hohen Dosis, die man langsam senkt, oder umgekehrt. Worm ist Verfechterin der niedrigen Dosis bei Therapiebeginn, und Ria Baumgrass' Ergebnisse deuteten darauf hin, dass sie Recht hat.

Die Wissenschaftlerinnen untersuchten daraufhin gemeinsam Patienten und stellten fest: Eine hohe Dosierung dämpft die überschießende Abwehrreaktion, macht allerdings das ganze Immunsystem platt. Eine niedrige Dosierung hat ebenfalls einen dämpfenden Effekt, lockt aber gleichzeitig die regulatorischen Zellen aus der Reserve, die zusätzlich die Entzündungsreaktion drosseln. Man unterstützt also das Immunsystem, sich selbst ein Stück weit zu normalisieren und hat einen besseren Therapieeffekt bei weniger Nebenwirkungen.

„Das war schon sehr erhebend, denn dass Forschungsergebnisse so direkt zur Anwendung kommen, ist eher selten“, schwärmt Baumgrass. Die Entdeckung könnte auch Patienten mit Krankheiten wie Morbus Crohn oder Multiple Sklerose zugute kommen. „Das untersuchen wir derzeit bei Mäusen, denn dafür müssen wir wieder den langen Weg gehen: Vom Labor zum Tierexperiment und dann vielleicht irgendwann zur klinischen Studie.“

Kontakt:

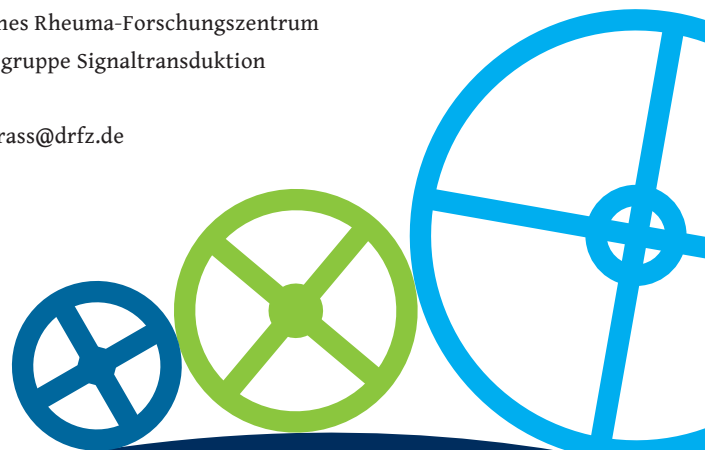
PD Dr. Ria Baumgrass

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum

Arbeitsgruppe Signaltransduktion

Berlin

baumgrass@drfz.de



wer hat an der uhr gedreht?

Regulationsmechanismen der Segmentierung im Wirbeltierembryo

von Hendrik B. Tiedemann, Elida Schneltzer, Stefan Zeiser, Bastian Hoesel, Johannes Beckers, Gerhard K. H. Przemeck und Martin Hrabě de Angelis

Die Somitogenese ist ein Prozess in der Embryonalentwicklung aller Vertebraten, bei der die Grundlage für die Segmentierung des Wirbeltierkörpers gelegt wird. Vom mesenchymalen Gewebe seitlich des Neuralrohrs spalten sich am Vorderende kleine Zellballen (Somiten) ab, aus denen später die Wirbel hervorgehen. Dies geschieht mit einer speziesspezifischen Periodizität. Die molekularen Grundlagen dieser Somitogenese-Uhr sind noch immer nicht restlos aufgeklärt. Um diese Mechanismen besser verstehen zu können, haben wir ein Computermodell entwickelt, das es erlaubt, diese Vorgänge durch Differentialgleichungen zu beschreiben, für viele Zellen eines Gewebes zu berechnen und Genexpressionen anschaulich darzustellen.

Segmentierung des präsomitischen Mesoderms

Das gemeinsame Merkmal aller Wirbeltiere ist die Segmentierung ihrer Körperlängsachse. Die namensgebenden Knochen der Wirbelsäule sind dabei nur ein strukturbildendes Element – Nerven und Rumpfmuskulatur spiegeln die Periodizität entlang der Längsachse ebenso wider. Die Segmentierung wird früh in der Embryonalentwicklung angelegt – allerdings nicht auf einmal. Vielmehr wächst der sich entwickelnde Embryo quasi vom Kopf- zum Schwanzende. Dabei bildet sich ein mesenchymales Gewebe, in dem Zellen relativ locker gepackt und beweglich sind, zu beiden Seiten des Neuralrohrs, dem zukünftigen Rückenmark. Dieses präsomitische Mesoderm (PSM) wächst an seinem hinteren Ende und schnürt gleichzeitig am vorderen Ende regelmäßig wie ein Uhrwerk kleine Zellballen (Somiten) zu beiden Seiten des Neuralrohrs ab (Abb. 1). Das PSM wächst dabei in dem Maß am Hinterende nach, wie am Vorderende Somiten abgetrennt werden. Das Gleichgewicht zwischen Wachstum und Somitenbildung endet erst, wenn eine speziesspezifische Anzahl an Somiten erreicht wurde.

Uhr- und Wellenfront-Modell der Somitogenese

Dieser uhrwerkgleiche Mechanismus hat Biologen schon früh fasziniert. 1976 wurde zu seiner Erklärung das Uhr- und Wellenfront-Modell entworfen (Cooke & Zeeman, 1976). Es postuliert, dass ein molekularer Oszillator jede Zelle des PSMs in verschiedene Zustände bringt und gleichzeitig von der wachsenden Schwanzspitze ein Signal ausgeht, das aber nur eine begrenzte Reichweite hat. Sobald die Zellen am vorderen Ende des PSMs außerhalb der Reichweite dieses Signals geraten, das mit der wachsenden Schwanzspitze zurückweicht, wird ihr molekularer Schwingungszustand quasi eingefroren und zwischen Zellen mit verschiedenem Schwingungszustand eine Grenze zwischen dem neu zu bildenden Somiten und dem Rest des PSMs gebildet. Die genauen molekularen und zellbiologischen Mechanismen, die all das bewirken sollten, spezialisierte das Modell allerdings noch nicht.

Oszillierende Gene im präsomitischen Mesoderm

Erst vor 15 Jahren wurde im Hühnchenembryo das Gen *c-hairy1* beschrieben, das ein dem Modell entsprechendes periodisches Verhalten im PSM zeigt (Palmeirim *et al.*, 1997). Seine Oszillation in jeder Zelle beruht darauf, dass das von *c-hairy1* codierte Protein an den eigenen Promoter binden und eine Ablesung durch die RNA-Polymerase II verhindern kann. Allerdings währt diese Blockade nicht ewig. Das entsprechende Protein in der Maus (HES7) wird mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Minuten in der Zelle abgebaut, ebenso wie die dazugehörige Boten-RNA. Dadurch wird die Blockade des Gens gelockert und das Gen kann abgelesen werden. Die Boten-RNA wird erneut produziert und wandert aus dem Zellkern ins Zytoplasma, wo sie in das Protein übersetzt wird, das dann wieder in den Kern transportiert wird und sich erneut am Promoter anlagert und ihn blockiert. Dieses Spiel führt zu einer oszillierenden Genexpression mit einer Periode von ca. 120 Minuten bei der Maus oder 90 Minuten beim Hühnchen.

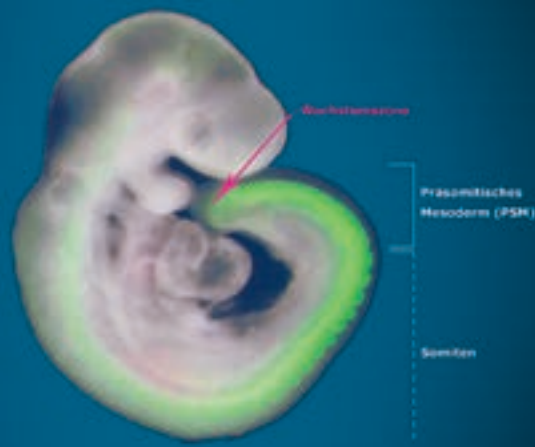


Abbildung 1: Mausembryo am Tag 9,5 der Embryonalentwicklung. Das PSM und die Somiten sind grün angefärbt (Fluoreszenzmarkierung mit GFP) (Quelle: G. Przemec).

Gradienten im PSM

In den folgenden Jahren wurden immer mehr oszillierende Gene im PSM gefunden. Nun ist nicht klar, ob alle gleich wichtig sind, oder ob es einen Hauptoszillator gibt, der alle anderen steuert. Mit den Fgf- und Wnt-Signalwegen wurden außerdem zwei Kandidaten für das Signal gefunden, das vom Hinterende ausgeht. In beiden Fällen setzen dabei Zellen Moleküle frei, die an Oberflächenrezeptoren binden und weitere Vorgänge in den Empfängerzellen auslösen können. Der Mechanismus, wie ein von hinten nach vorne abnehmendes Signal entsteht, ist allerdings besonders – auch hier spielt der Molekülabbau eine Rolle. Das PSM wächst nicht insgesamt, sondern nur an seinem hinteren Ende in einer Wachstumszone. Nur dort sind die *Fgf*- und *Wnt*-Gene angeschaltet und bilden Boten-RNA. Da diese eine lange Halbwertszeit von mehr als zwei Stunden haben, ergibt sich durch ihren langsamen Zerfall außerhalb der Wachstumszone im PSM ein Gradient der Signalintensität, der nach vorne hin abnimmt.

Das Zusammenspiel von Oszillator und Gradient – Leuchtreklame im präsomitischen Mesoderm

Eine weitere Besonderheit der Genexpression im PSM ist die Tatsache, dass die oszillierenden Gene nicht im ganzen PSM synchron schwingen, sondern dass eine Art Welle von hinten nach vorne läuft, sich dabei zusammenzieht und hinter dem zukünftigen Somiten zum Stehen kommt. Wir haben in einer früheren Arbeit gezeigt, dass diese Welle wie bei einem Reklameleuchtband zustande kommt, das aus einer Kette einzelner LEDs besteht (Tiedemann *et al.*, 2007). Jede Zelle (entsprechend einer LED im Leuchtband) oszilliert, aber die vorderen langsamer als die hinteren, was den Eindruck einer laufenden Welle erzeugt. In unserer Theorie ist einer der Gradienten im PSM dafür verantwortlich, die Abbauprozesse in der Zelle zu beeinflussen. Die Abbauraten der Protein- und Boten-RNAs bestimmen wiederum maßgeblich die Periode der zellulären Oszillatoren bzw. der genetischen negativen Feedback-Prozesse, die wir oben beschrieben haben.

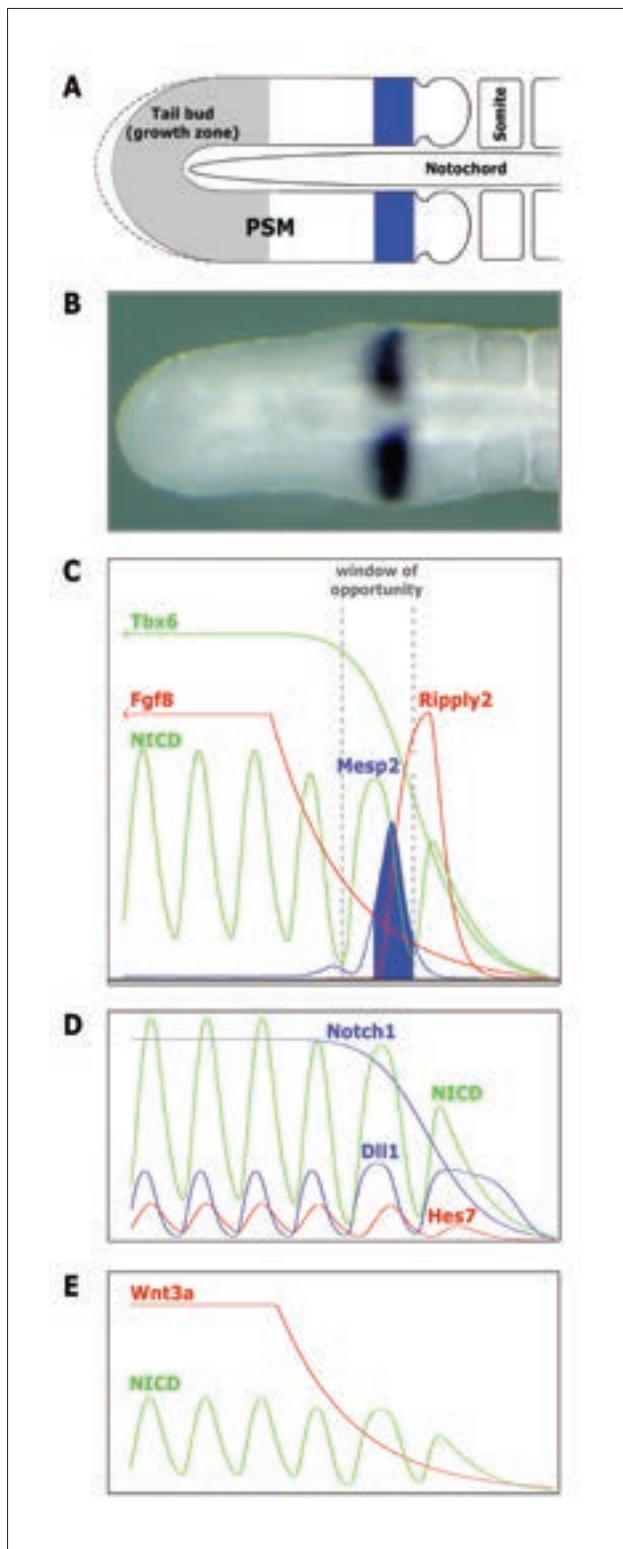
Synchronisation der molekularen Uhr

Das hört sich alles relativ einfach an, ist aber doch etwas komplizierter. Die schwingenden Gene jeder Zelle müssen zumindest auf gleicher Länge des PSMs miteinander synchronisiert sein, da sonst alle Zellen wild durcheinander „blinken“ würden und kein Muster bzw. keine definierte Wellenfront erkennbar wäre. Experimentell wurde festgestellt, dass der Delta/Notch Signalweg dafür verantwortlich ist. Eingebettet in die Zellmembran sind Liganden und Rezeptoren. Bindet ein Delta-Ligand (z.B. DLL1) einer Zelle an den Notch-Rezeptor einer benachbarten Zelle, wird im Notch-Molekül eine Schnittstelle für ein Schneide-Enzym zugänglich. Dies führt dazu, dass die intrazelluläre Domäne des Notch-Moleküls (NICD) abgetrennt wird und in den Zellkern wandert, wo sie sich an den Promoter der *Hes*-Gene anlagert und ihre Ablesung ermöglicht. Da durch die Bindung von Liganden einer Zelle an Rezeptoren einer anderen Zelle ein molekulares Signal gesendet wird, ergibt sich die Möglichkeit, die Oszillatoren der verschiedenen Zellen des PSMs miteinander zu koppeln und damit zu synchronisieren. Gleichzeitig entsteht dadurch im PSM eine Welle aus „aktiviertem Notch“ (NICD), die sich ebenfalls von hinten nach vorne bewegt, sich in Richtung der Längsachse des PSMs zusammenzieht und vor der nächsten noch zu bildenden Somitengrenze zum Stehen kommt.

Der Effektor

Der eigentliche Effektor der Grenzbildung ist dabei das *Mesp2*-Gen, das dafür sorgt, dass sich an seiner vorderen Expressionsgrenze die Zellen des PSMs auseinander bewegen, so dass sich ein Spalt bilden kann, der den neuen Somiten vom Rest des PSMs trennt. Eine Analyse des *Mesp2*-Promoters ergab, dass das Gen durch die gemeinsame Einwirkung von NICD und TBX6 aktiviert und durch die Wirkung von FGF8 gehemmt werden kann. Das *Tbx6*-Gen wird dabei im gesamten PSM durch den Wnt-Signalweg induziert. Da das TBX6-Protein aktivierend und

Abbildung 2: Zusammenhang der zeitlich und räumlich begrenzten Genexpression in der Somitogenese



Das Schema in **A** zeigt das PSM mit bereits gebildeten Somiten (rechts), der Wachstumszone (links) und einem sich bildenden Spalt, wobei die vordere Expressionsgrenze von *Mesp2* die zukünftige Somitengrenze induziert. **B** zeigt die *Mesp2* Expression im PSM eines Mausembryos. **C**: *Mesp2* wird durch die dynamische NICD Expression und TBX6 aktiviert und durch FGF8 und RIPPLY2 unterdrückt. **D**: NICD oszilliert, da es aus der Reaktion zwischen NOTCH1 und DLL1 hervorgeht. Die Expression von *Dll1* ist dynamisch, da es in unserem Modell durch den negativen Feedback-Oszillator *Hes7* beeinflusst wird. **E**: Die Expression von NICD erscheint wellenförmig, da die Oszillationen in den Zellen durch den WNT3A Gradient verlangsamt werden.

(A, C, D, E entnommen aus Tiedemann *et al.* (2012), PLoS Comput. Biol. 8, e10002586, doi:10.371/journal.pcbi.1002586.g001)

FGF8 im hinteren Teil des PSMs hemmend wirkt, ergibt sich ein nach hinten wandernder begrenzter Bereich im vorderen Teil des PSMs, in dem *Mesp2* aktiviert werden kann, falls auch NICD dazukommt (Oginuma *et al.*, 2010). Da NICD periodisch in der oben erwähnten Welle auf den vorderen Teil des PSMs trifft, in dem TBX6 die Aktivierung ermöglicht, ergibt sich eine scharf begrenzte periodische *Mesp2* Expression, die nach hinten wandernd im Takt der Uhr regelmäßig aufsteht und neue Somitengrenzen induziert (Abb. 2).

Einfache Computermodelle bilden nur einen Teil der Beobachtungen ab

In einfachen Computermodellen wurden sowohl die *Mesp2* Induktion durch eine dynamische NICD Expression als auch der negative Feedback der *Hes*-Gene auf sich selbst simuliert. Allerdings mussten dabei immer Teile „von Hand“ eingefügt werden, z.B. periodische Funktionen, die für die NICD-Expression stehen, oder experimentell bestimmtes Oszillationsverhalten für *Hes7*. Wie genau die NICD-Welle nun zustande kommt, war damit aber nicht geklärt. Überdies sind die einfachen Modelle letztlich auch unbefriedigend, da keine vollständige Kausalkette beschrieben wird und somit auch nicht geklärt ist, ob alle Teilprozesse wirklich so zusammenwirken, wie man sich das denkt.

Zell- und genbasierte Computersimulationen der Somitogenese helfen bei der Identifizierung des zentralen Oszillators

Wir haben nun ein zellbasiertes Computermodell entwickelt, in dem die wesentlichen molekularbiologischen Prozesse im PSM durch Differentialgleichungen beschrieben werden (Tiedemann *et al.*, 2012). Diese werden gleichzeitig in vielen hunderten bis tausenden „virtuellen Zellen“ numerisch gelöst. Die Zellen im Computer können sich außerdem in der Endzone des PSMs vermehren, über Delta-Liganden und Notch-Rezeptoren miteinander kommunizieren und die Konzentration eines beliebig gewählten Genprodukts durch Farbintensität anzeigen (virtuelle *in situ* Färbung).

Ausgehend von experimentellen Befunden an Mäuseembryonen postulieren wir in unserem Modell *Hes7* als den zentralen Oszillator im PSM mit einem negativen Feedback des HES7-Proteins nicht nur auf seine eigene Expression, sondern auch auf den *Delta*-Promoter. Außerdem nehmen wir an, dass der Wnt-Gradient

den Abbau von NICD beeinflusst. Mit diesen Annahmen ergeben sich in unserem virtuellen PSM die charakteristischen Expressionsmuster von NICD, *Hes7*, *Dll1*, *Mesp2* und anderen Genen (Abb. 3). Außerdem lassen sich damit auch Störungen der Somitogenese besser verstehen, die beim Menschen zu Fehlbildungen der Wirbelsäule führen können, wenn „an der Uhr gedreht“ wird, z.B. durch Mutationen in den Genen *Hes7*, *Mesp2* oder *Lfng*. Letzteres spielt auch in unserem Modell eine Rolle, wurde aber aus Platzgründen hier nicht besprochen.

Ausblick: Computermodelle helfen, die Embryonalentwicklung besser zu verstehen

Natürlich ist unser Modell nur ein erster Schritt hin zu einem vollständigen Verständnis der Vertebraten-Segmentierung. Viele Prozesse sind noch nicht im Detail geklärt und quantitative Informationen zu den Zerfalls- und Bildungsraten vieler Genprodukte sind nur teilweise bekannt. Dennoch werden Computermodelle wie unseres mit der Zeit immer besser werden und die Möglichkeit bieten, auch andere Bereiche der Entwicklungsbiologie zu beleuchten. Aus Experimenten abgeleitete Hypothesen können dann überprüft, ihre Konsequenzen errechnet und quantitativ darstellbar gemacht werden.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das Projekt wird in der Arbeitsgruppe *Functional Genetics* im Institut für Experimentelle Genetik am Helmholtz Zentrum München bearbeitet und wurde unter anderem durch die Helmholtz-Allianz Systembiologie (Netzwerk CoReNe) finanziert.

Referenzen:

- Cooke, J., and Zeeman, E.C. (1976). A clock and wavefront model for control of the number of repeated structures during animal morphogenesis. *J. Theor. Biol.* 58, 455-476.
- Oginuma, M., Takahashi, Y., Kitajima, S., Kiso, M., Kanno, J., Kimura, A., and Saga, Y. (2010). The oscillation of Notch activation, but not its boundary, is required for somite border formation and rostral-caudal patterning within a somite. *Development* 137, 1515-1522.
- Palmeirim, I., Henrique, D., Ish-Horowicz, D., and Pourquie, O. (1997). Avian hairy gene expression identifies a molecular clock linked to vertebrate segmentation and somitogenesis. *Cell* 91, 639-648.
- Tiedemann, H.B., Schneltzer, E., Zeiser, S., Rubio-Aliaga, I., Wurst, W., Beckers, J., Przemeck, G.K.H., and Hrabě de Angelis, M. (2007). Cell-based simulation of dynamic expression patterns in the presomitic mesoderm. *J. Theor. Biol.* 248, 120-129.
- Tiedemann, H.B., Schneltzer, E., Zeiser, S., Hoesel, B., Beckers, J., Przemeck, G.K.H., and Hrabě de Angelis, M. (2012). From dynamic expression patterns to boundary formation in the presomitic mesoderm. *PLoS Comput. Biol.* 8, e1002586.

Kontakt:

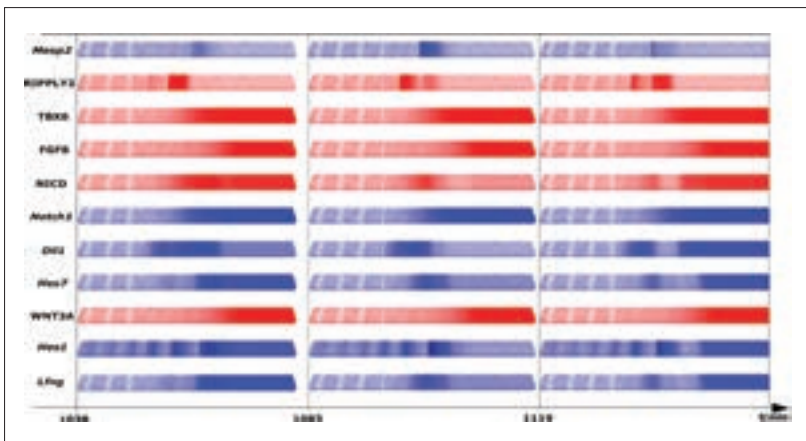


Dr. Hendrik Tiedemann

Institut für Experimentelle Genetik
Helmholtz Zentrum München,
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit
und Umwelt GmbH
tiedemann@helmholtz-muenchen.de

www.helmholtz-muenchen.de/ieg/

Abbildung 3: Virtuelle Expressionsmuster zu drei verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines Zyklus der Somitogenese-Uhr



Gezeigt ist eine Hälfte des nach rechts wachsenden PSMs. Die Konzentrationen der Boten-RNA sind blau, die der Proteine rot angezeigt.

(Abbildung entnommen aus Tiedemann *et al.* (2012), *PLoS Comput. Biol.* 8, e10002586, doi:10.371/journal.pcbi.1002586.g003)

systembiologie in luxemburg – das luxembourg centre for systems biomedicine (LCSB)

Ein neues Institut und die Biomedizin-Initiative Luxemburgs stärken einen neuen Wissenschaftsstandort

von Philippe Lamesch und Hannes Schlender

Vor rund drei Jahren fiel in Luxemburg der Startschuss für eine neue Forschungseinrichtung: Damals nahm das Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) unter Leitung von Prof. Dr. Rudi Balling seine Arbeit auf. Das LCSB will die personalisierte Medizin maßgeblich voranbringen und fokussiert dabei ganz auf die Parkinson-Krankheit (PD). Eingebettet ist das Institut in die Biomedizin-Initiative des Großherzogtums Luxemburg: Biologen und Mediziner arbeiten hier gemeinsam mit Informatikern, Mathematikern und Ingenieuren daran, komplexe biologische Systeme zu erforschen. Die zentralen Fragen lauten: Wie entstehen Krankheiten? Wie kündigen sie sich an? Wie können sie patientenspezifisch bekämpft werden? Kernfragen der Systembiologie also. Ausgestattet mit leistungsfähigen Rechnern und modernster Analysetechnologie wollen die luxemburgischen Forscher gemeinsam mit ihren internationalen Partnern die Interaktionen von Genen, Proteinen und Stoffwechselprodukten untersuchen und verstehen – und so einen wichtigen Beitrag für die personalisierte Medizin der Zukunft leisten.

Am Anfang, im September 2009, bestand das LCSB aus genau einer Person: Professor Dr. Rudi Balling. Der renommierte Genetiker wechselte von seinem Direktorenposten am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung in Braunschweig in ein fast leeres Büro der Universität Luxemburg, um bei Null anzufangen und das LCSB aufzubauen. Ein fundamentaler Schritt für einen angesehenen Wissenschaftler und Forschungsmanager wie Balling. Doch für ihn hat ein „weißes Blatt Papier“ eine magische Anziehungskraft. Zudem kannte Balling die Dimension und das Potential der luxemburgischen Forschungsinitiative. Die Entschlossenheit der luxemburgischen Ministerien, in die Bereiche Systembiologie und Biomedizin zu investieren, beeindruckte Balling so sehr, dass er seine etablierte Position in der deutschen Wissenschaftslandschaft verließ und nach Luxemburg zog.

Seit seiner Ankunft wächst das junge Forschungszentrum, das zur Universität Luxemburg gehört, kontinuierlich. Über 70 Wis-

senschaftler und Mitarbeiter arbeiten heute am LCSB, Tendenz steigend. Balling verfolgt mit diesem Wachstum ein klares Ziel: In fünf Jahren soll der Forschungsstandort Luxemburg im Bereich der Biomedizin eine weltweit bekannte Größe darstellen. Die Forschungsergebnisse sollen auch für die Industrie interessant sein, zu Auslizenzierungen und Produktentwicklungen führen. Für Luxemburg hieße das: „Return on Investment“ und eine Diversifizierung der Wirtschaft, die bisher stark auf Dienstleistungen vor allem im Bankensektor spezialisiert ist. Um das LCSB so schnell wie möglich in der internationalen Wissenschaft zu verankern, investiert Luxemburg intensiv in den Wissenstransfer. So gelangt Expertise im Bereich Biomedizin nach Luxemburg, die bisher noch nicht im ausreichenden Maße vorhanden war. Eine strategische Partnerschaft mit dem weltweit führenden Institut im Bereich der Systembiologie, dem Institut for Systems Biology (ISB) in Seattle, USA, hat für zügigen Start der wissenschaftlichen Arbeit am LCSB gesorgt. Luxemburger Wissenschaftler forschen nicht nur am LCSB, sondern auch am ISB in Seattle, bilden sich dort in den neuesten Technologien fort, und sorgen für einen regen Austausch von Forschungsideen und -konzepten.

Was sind die Gründe für die luxemburgische Biomedizin-Initiative? 140 Millionen Euro investiert das Land in das Programm – für das kleine Großherzogtum eine erhebliche Menge Geld. Bisher ist Luxemburg als renommierter Standort für Bankgeschäfte und als Schauplatz diverser EU-Aktivitäten bekannt. Forschung und Wissenschaft spielten hier bisher eine untergeordnete Rolle. Doch das ändert sich, seit die Regierung vor einigen Jahren die Weichen für die Entwicklung der Wissenschaft gestellt hat. Die Universität Luxemburg dient dabei als Lokomotive. Eine umfassende Analyse der relevantesten Forschungsfelder, die vom Wirtschaftsministerium in Auftrag gegeben wurde, führte zum so genannten „Luxembourg Health Science Plan“ – und das Luxembourg Centre for Systems Biomedicine spielt darin eine Hauptrolle. Denn die Biomedizin wurde als Betätigungsfeld mit großem Zukunftspotential identifiziert. Die LCSB-Forschung soll den Kristallisationskeim bilden, an dem zukünftige wirtschaftliche Aktivitäten im Life-Science- und High-Tech-Bereich kondensieren.



Dr. Paul Antony, Mitglied der Gruppe für experimentelle Neurobiologie des LCSB, am Optical Path Opera Mikroskop (Bild: Dirk Hans/LCSB).

Mit diesem ambitionierten Auftrag ist das LCSB in Luxemburg keineswegs allein. Seine strategischen Partnerschaften mit dem ISB in Seattle und weitere Kooperationen mit dem Massachusetts Institute of Technology (MIT), der Universität Cambridge und dem Systems Biology Institute in Tokio sind Teil eines pulsierendes Netzwerks, das in Luxemburg entsteht. Denn die Investitionen der Regierung fließen nicht nur in das LCSB. Mit den Mitteln wurde auch die Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL) aufgebaut, die mit nationalen und internationalen Krankenhäusern zusammenarbeitet um Gewebe- und Blutproben von Patienten zu sammeln, die für Wissenschaftler von unschätzbarem Wert sind. Das Centre de Recherche Public Santé und Krankenhäuser wie das Centre Hospitalier de Luxembourg bringen mit ihrer über Jahre aufgebauten Kompetenz das medizinisch-klinische Know-how in dieses Konsortium ein. Mit der Gründung des ‚Personalized Medicine Consortium‘ hat das Netzwerk auch einen eigenen Namen bekommen.

Wissenschaft am LCSB

Da den Herausforderungen der kompetitiven biomedizinischen Wissenschaft am besten begegnet werden kann, indem man unterschiedliche Disziplinen miteinander verbindet, fördert das LCSB die Integration von verschiedenen Technologien, Modellen und Fachkenntnissen. Diese Fachkenntnisse reichen von mathematischer Theorie über Bioinformatik bis hin zu Molekularbiologie. Eines der ersten wissenschaftlichen Ziele des LCSB

ist es, mit der Hilfe von mathematischen und informatischen Methoden Expertise im Modellieren von Krankheitsprozessen zu entwickeln. Dies ist eine kritische und essenzielle Komponente der zukünftigen wissenschaftlichen Arbeit am LCSB.

Doch auch die Rolle des Mediziners in der Wissenschaft wird am LCSB nicht unterschätzt. „Die Integration der Medizin in die biomedizinische Wissenschaft ist eine unserer Hauptprioritäten“, sagt Balling. Während die medizinischen Beobachtungen der Ärzte in der täglichen klinischen Betreuung die Wissenschaft in wichtige neue Richtungen lenken kann, hilft die Interaktion zwischen Wissenschaftlern und Medizinern auch, wissenschaftliche Entdeckungen schnell in klinische Anwendungen umzusetzen.

Zelluläre Störungen bei Parkinson verstehen

Der wissenschaftliche Schwerpunkt des LCSB liegt in der Erforschung der molekularen und zellulären Grundlagen neurodegenerativer Krankheiten mit einem speziellen Fokus auf der Parkinson Krankheit (PD). Obwohl ca. 7 bis 10 Millionen Menschen weltweit an PD leiden, steckt die Wissenschaft über diese Krankheit noch in den Kinderschuhen. Die genauen mul-



Im Sommer 2011 ist das LCSB in sein neues Laborgebäude, das „House of Biomedicine“, in Esch-sur-Alzette eingezogen. Das interdisziplinäre Zentrum ist damit ein Pionier der Universität Luxemburg: Der Campus „Belval“ wird in wenigen Jahren der Hauptstandort der Universität sein – errichtet in mitten alter Industrieanlagen, die von der Geschichte der Stahlindustrie in Luxemburg Zeugnis ablegen (Bild: LCSB).

tifaktoriellen Ursachen, die PD auslösen, sind nicht ausreichend verstanden, und folglich gibt es noch immer keine Heilung für diese neurodegenerative Krankheit. Wichtige Kriterien bei der Entscheidung des wissenschaftlichen Schwerpunktes am LCSB waren die medizinische Relevanz der Heilung neurodegenerativer Krankheiten, sowie die Notwendigkeit eines interdisziplinären Ansatzes um solche, durch viele Faktoren ausgelöste Krankheiten zu studieren.

In der Erforschung von PD konzentrieren sich die LCSB Wissenschaftler derzeit auf die Merkmale, die für einen Durchbruch im Verständnis dieser Krankheit am aussichtsreichsten sind: Neue wissenschaftliche Erkenntnisse sprechen dafür, dass Funktionsstörungen in den Mitochondrien eine wichtige Rolle in der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen wie PD und Alzheimer spielen. Einige der derzeit bekannten familiären Parkinson-Gene sind für mitochondriale Aufgaben wie zum Beispiel Fusion/Spaltung, Energieerzeugung und Antwort auf zellulären Stress zuständig. Das LCSB hat eine Reihe verschiedener Ansätze aufgegriffen, um diese mitochondriale Dysfunktion in PD aufzuklären. Eines der Projekte wird derzeit von Ballings Arbeitsgruppe durchgeführt, indem die Forscher das auf mitochondrialer Fehlfunktion basierende Genexpressions-Netzwerk analysieren. Ihr Ziel ist es, diese Gene in funktionelle Gruppen einzuteilen, die verschiedene physiologische Prozesse im Zusammenhang mit mitochondrialer Funktionsstörung darstellen.

Parkinson und Alzheimer gehen in der Regel mit Entzündungen einher. Verschiedene Untersuchungen deuten darauf hin, dass Entzündungsmediatoren aus nicht-neuronalen Zellen, einschließlich Mikroglia und Astrozyten, das Fortschreiten dieser Krankheiten modulieren. Es ist jedoch noch nicht geklärt, ob die beobachtete Entzündung Ursache der Krankheitsentwicklung ist oder eine sekundäre Wirkung der primären Neurodegeneration. Um die Verbindung zwischen Neuroinflammation und Neurodegeneration besser zu verstehen, studieren Forscher am LCSB die zellulären Bestandteile von degenerierenden Neuronen und messen die metabolischen Veränderungen im Zusammenhang

mit Neuroinflammation. Die Identifizierung neuer Stoffwechselwege, die in neurodegenerativen Erkrankungen eine Rolle spielen, ist eines der wichtigsten Ziele von Dr. Karsten Hiller. Sein Labor hat eine Massenspektrometrie-Metabolomics-Plattform entwickelt, mit deren Hilfe man die metabolische Dynamik in Zellen messen kann. Mit dieser Methode haben Wissenschaftler in Hillers Labor einen noch unbekanntem Stoffwechselweg identifiziert, der während Entzündungen eine Rolle in den Immunzellen von Säugetierzellen spielt. Ein Protein, dessen biologische Rolle in diesem Prozess bisher unbekannt war, katalysiert hierbei die Produktion des antimikrobiellen Metaboliten Itaconsäure. Die Rolle, die dieser Stoffwechselweg in neurodegenerativen Krankheiten spielen könnte, wird derzeit im LCSB weiter erforscht.

Gemeinsame Krankheitsmechanismen mittels Bioinformatik aufdecken

Es gibt immer mehr Beweise dafür, dass bestimmte molekulare Vorgänge sowohl für verschiedene neurodegenerative Erkrankungen als auch für andere Krankheiten, wie zum Beispiel Diabetes, verantwortlich sein können. Phänomene wie Entzündung oder Funktionsstörungen in Mitochondrien hat man auch bei anderen chronischen Krankheiten beobachtet. Das deutet darauf hin, dass neurodegenerative Erkrankungen Teil eines Kontinuums von phänotypischen chronischen Krankheiten sein könnten. Wissenschaftler in Dr. Reinhard Schneiders Gruppe arbeiten derzeit an einem Text-mining-Projekt, in dem hunderte von kompletten biomedizinischen Publikationen analysiert werden. Mit Hilfe dieser bioinformatischen Analysen versuchen sie, die molekularen und zellulären Netzwerke zu identifizieren, die von mehreren Krankheiten geteilt werden.

Haben mikrobielle Gemeinschaften Einfluss auf Parkinson?

Wissenschaftler sind sich einig, dass auch das enterische Nervensystem, auch Darmnervensystem genannt, als „zweites Gehirn“ eine wichtige Rolle in der Pathogenese von neurodegenerativen Erkrankungen spielt. Eine besondere Bedeutung



wird dabei der Rolle der mikrobiellen Gemeinschaften im Darm zugesprochen, die einen starken Einfluss auf die Immunreaktion der Zellen in der Darmschleimhaut ausüben. Am LCSB hat Dr. Paul Wilmes ein Forschungsprojekt aufgesetzt, um den Cross-talk-Mechanismus zwischen Darmepithelzellen und dem Darm-Mikrobiom zu studieren. Zu diesem Zweck hat er ein ‚*in vitro* Mikrofluidik‘ Gerät (HuMiX) entwickelt, das die verlängerte Co-Kultivierung von differenzierten humanen epithelialen Zelllinien und Proben menschlicher mikrobieller Gemeinschaften ermöglicht. Mit Hilfe dieses Gerätes möchte die Gruppe um Dr. Wilmes den menschlichen proximalen Kolon, den ganzen menschlichen Magen-Darm-Trakt und das humane gastrointestinale Gewebe als Modell rekonstruieren.

Die „PD-Map“: ein Wissensspeicher zur Parkinson-Krankheit

Zusätzlich zu den Projekten der einzelnen Labore werden am LCSB auch mehrere Leitprojekte durchgeführt, in denen Wissenschaftler aus verschiedenen Bereichen, wie zum Beispiel der Molekularbiologie und Bioinformatik, zusammenarbeiten. Ein solches Projekt beinhaltet beispielsweise die Entwicklung einer PD-Map, eines Wissensspeichers zur Parkinson-Krankheit, der die Beziehungen zwischen den verschiedenen pathologischen Faktoren der Krankheit zusammenfasst und als zusammenhängende Module darstellt. Als erste biologische Karte, die alle bekannten molekularen Komponenten und Stoffwechselwege beinhaltet, die in PD beteiligt sind, dient diese PD-Map somit als Navigations- und Explorations-Werkzeug. Es ermöglicht den Benutzern, verschiedene Krankheitsgebiete im Detail zu erforschen und neue Hypothesen aufzustellen. „Diese Karte kann Wissenschaftlern als Ausgangspunkt dienen, um tiefere bioinformatische Analysen durchzuführen und gemeinschaftliche Kollaborationen zu entwickeln“, sagt Dr. Marek Ostaszewski, Leiter dieses Projektes. Eine Art Navigationssystem, das den Wissen-

Prof. Dr. Rudi Balling, Direktor des Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, LCSB. Der renommierte Genetiker kam 2009 nach Luxemburg, um das LCSB aufzubauen. Wissenschaftlich widmet er sich mit seinem Team der Erforschung der Parkinson-Krankheit – mit dem Ziel, neue Behandlungsansätze aus der Grundlagenforschung in die klinische Anwendung zu bringen (Bild: Dirk Hans/LCSB).

schaftlern am LCSB, aber auch weltweit, Orientierung bietet bei dem Bestreben, die Ursachen von PD zu verstehen – und neue Heilungskonzepte zum Wohl des Patienten zu entwickeln.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das im Jahr 2009 in Luxemburg gegründete LCSB ist ein interdisziplinäres Forschungszentrum, in dem Biologen und Mediziner eng mit Computerwissenschaftlern, Mathematikern und Ingenieuren zusammenarbeiten, um komplexe biologische Systeme zu erforschen. Themenschwerpunkt des LCSB ist die Parkinson-Erkrankung.

Kontakt:

Prof. Dr. Rudi Balling

University of Luxembourg

Luxembourg Centre for Systems Biomedicine

lcsb@uni.lu

mit systembiologie zum verständnis altersassoziierter erkrankungen

Der Kölner Forschungskern Sybacol

stellt sich vor

von Martin Höhne

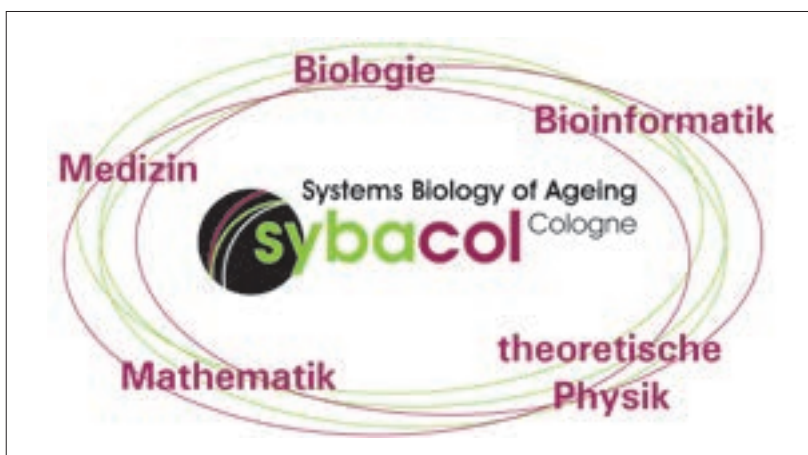
Das beständige Ansteigen der Lebenserwartung seit Mitte des 19. Jahrhunderts ist zweifellos ein Triumph des allgemeinen Gesundheitswesens und der medizinischen Versorgung. Das bedeutet jedoch auch, dass zunehmend mehr Menschen alt genug werden, um an altersassozierten Erkrankungen zu leiden. Bereits heute sind die Ärzte mit einer Vielzahl von altersbedingten Erkrankungen, wie zum Beispiel Diabetes, Arteriosklerose, Herzversagen, Krebs, Nierenerkrankungen, sowie einer breiten Spanne an neurologischen Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz oder Parkinson-Erkrankung, konfrontiert. Mit dem Anstieg des Anteils alter Menschen in der Bevölkerung werden ohne Zweifel immer mehr Menschen an diesen altersassozierten und altersbedingten Erkrankungen leiden. Darüber hinaus ist zu befürchten, dass die dramatische Zunahme an altersassozierten Erkrankungen ein kaum zu handhabendes ökonomisches Problem für unser Gesundheitssystem darstellen wird. Es ist deshalb essentiell, den Alterungsprozess auf zellulärer und molekularer Ebene besser zu verstehen, um neue Strategien zur Prävention und The-

rapie altersassoziierter Erkrankungen entwickeln zu können. Die Bedeutung dieses Themas wurde vom BMBF bereits frühzeitig erkannt und hat zur Entwicklung der GerontoSys-Fördermaßnahme geführt, die den „Einsatz der Systembiologie für die Gesundheit im Alter“ fördert (Boukamp *et al.*, 2011).

Sybacol: Systems Biology of Ageing Cologne

Mit dem erfolgreichen Exzellenzcluster für altersassozierte Erkrankungen (Cologne Excellence Cluster on Cellular Stress Responses in Aging-Associated Diseases, CECAD), dem Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns, dem neu auf metabolische Erkrankungen fokussierten Max-Planck-Institut für neurologische Forschung und der Universitätsklinik mit Schwerpunkten im Bereich der Krebs-, Nieren- und Metabolismusforschung existiert in Köln eine Vielzahl von Institutionen, die sich mit der Erforschung altersassoziierter Erkrankungen beschäftigen, wodurch sich die Stadt Köln zu einem weltweit führenden Zentrum der Altersforschung entwickelt hat. Zudem macht die räumliche Nähe zu den Instituten der Theoretischen Physik, die eine lange Tradition und eigene Sonderforschungsbereiche im Bereich biologischer Fragestellungen aufweisen, und dem international bekannten Cologne

Abbildung 1: Sybacol ist ein multidisziplinäres Konsortium



Im Sybacol-Forschungskern sind experimentelle und theoretische Disziplinen vertreten, die gemeinsam systembiologische Fragestellungen der Biologie des Alterns bearbeiten (Grafik: MedizinFotoKöln, Uniklinik Köln).



Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* (links) und die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* (rechts) sind gut etablierte Modellorganismen der Altersforschung (Bild: *C. elegans* – F. Fabretti; *D. melanogaster* – M. Höhne).

Center for Genomics Köln zu einem idealen Standort, um systembiologische Fragestellungen der Biologie des Alterns anzugehen. In der Überzeugung, dass die komplexen Zusammenhänge des Alterungsprozesses und der altersassoziierten Erkrankungen nicht mit herkömmlichen Methoden alleine erforscht werden können, sondern die interaktive Zusammenarbeit theoretischer Wissenschaftler mit Ärzten, Biologen und Genetikern erfordert, haben sich Kölner Wissenschaftler unter der Leitung von Professor Thomas Benzing, Direktor der Klinik 2 für Innere Medizin an der Universitätsklinik Köln, zum Sybacol-Verbund (Systems Biology of Ageing Cologne) zusammengeschlossen, der einen der beiden GerontoSys2-Forschungskerne darstellt. In diesem Forschungskern haben sich auf dem Kölner Campus Forscher aus den unterschiedlichen Disziplinen Medizin, Biologie, Physik, Mathematik und Bioinformatik gemeinsam dieser neuen Herausforderung angenommen (Abb. 1).

Offene Fragen

Das zentrale Ziel der Kölner Forscher ist es, ein dynamisches, auf Interaktionen von Signalwegen basierendes Bild der Alterungsprozesse und altersassoziierten Erkrankungen zu erhalten. Dieses Ziel geht weit über die herkömmliche funktionelle Charakterisierung einzelner Gene hinaus und kann nur mit einem systembiologischen Ansatz erreicht werden. Ein großer Schritt wäre bereits getan, wenn folgende Fragen beantwortet werden können: Welche Genexpressionsnetzwerke sind für die Festlegung der Lebensspanne zuständig? Wie beeinflussen sog. Langlebigkeitsgene (*longevity genes*) die stochastische Akkumulation von DNA-Schäden und deren Reparatur? Welchen Einfluss haben andere Signalwege auf die Langlebigkeit (Signalwege) und welche physiologischen Konsequenzen ergeben sich aus der Interaktion dieser Signalwege? Und letztlich, wie wirken sich Veränderungen von Lebensstil und Umwelt auf diese Signalwege aus?

Kölner Antworten

Es ist vollkommen klar, dass die oben gestellten Fragen über das hinausgehen, was der Kölner Forschungskern oder auch die GerontoSys-Initiative in absehbarer Zukunft wird beantworten können. Für die Sybacol-Initiative wurden deshalb zwei Kernthe-

men von zentraler Bedeutung herausgegriffen. Diese werden in zwei Projektbereichen bearbeitet: Projektbereich A – *Systems Biology of Longevity Pathways* und Projektbereich B – *Quantitative Modelling of Insulin Signalling in Longevity and Disease*.

Projektbereich A: Systems Biology of Longevity Pathways – Systembiologie von Signalwegen, die die Lebensspanne regulieren

Dieser Projektbereich wird von Adam Antebi, Direktor am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns, und Björn Schumacher, Professor im CECAD, koordiniert und beschäftigt sich mit der Systembiologie von Signalwegen, die die Lebensspanne beeinflussen. „Hauptakteur“ in diesem Projektbereich ist jedoch der etwa 1 mm große Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*.

Altersforschung am Fadenwurm

Forschungen an dem Modellorganismus *C. elegans* haben in den letzten Jahrzehnten zu einem enormen Wissenszuwachs in der Biologie geführt, was nicht zuletzt an der Zahl der Nobelpreise abzulesen ist, die für den Erkenntnisgewinn durch Arbeiten an diesem Organismus vergeben wurden (Sydney Brenner, H. Robert Horvitz, John E. Sulston (2002); Andrew Z. Fire, Craig C. Mello (2006) und Martin Chalfie (2008)). Für die Altersforschung ist der Fadenwurm *C. elegans* mit seiner relativ kurzen Lebensspanne von zwei bis drei Wochen ein Glücksfall. Die Erforschung der Regulation der Lebensspanne dieses Fadenwurms hat gezeigt, dass es verschiedene Signalwege gibt, die sich auf die Lebensspanne auswirken. Eine vermehrte oder verminderte Aktivität dieser Signalwege, als Beispiele seien der Insulin-Signalweg, oder der HIF (*Hypoxia Inducible Factor*)-Signalweg genannt, kann eine drastische Verlängerung oder Verkürzung der Lebensspanne zur Folge haben (Abb. 2). Interessanterweise sind diese Signalwege evolutionär stark konserviert und finden sich auch in Hefen, Fruchtfliegen und bei uns Menschen. Wir wissen, dass diese verschiedenen Signalwege nicht-redundant in ein übergeordnetes Signalkennetzwerk eingebunden sind, das in Wirbeltieren nicht nur bei der Regulation der Lebensspanne, sondern auch beim Auftreten von altersassoziierten Erkrankungen eine Rolle spielt. Jedoch bleiben noch viele Fragen offen, die in diesem Projektbereich bearbeitet

werden: Gibt es gemeinsame Nenner, die unter unterschiedlichen Paradigmen die Lebensspanne verlängern? Welche Modulationen der charakterisierten Signalwege werden genau benötigt, um die Lebensspanne zu verlängern? Was ist das exakte zelluläre oder biochemische Korrelat dieser Modulationen, und wann genau ist der Punkt erreicht, an dem die gestörte Signalweiterleitung in einen negativen Effekt, sprich dem Überhandnehmen von zellulärem Stress, umschlägt? Welche Gewebe sind es, in denen diese Signalwege geändert werden müssen, um sich auf den Gesamtorganismus auszuwirken? Natürlich darf nicht vernachlässigt werden – und dies wird in die Modelle mit einbezogen – dass Altern auch mit einem vermehrten Auftreten von DNA-Schäden und der Ansammlung von toxischen Aggregaten assoziiert ist.

Untersucht wird die Transkriptionsaktivität, also das Ausmaß in dem Gene aktiv sind, über verschiedene Altersstufen und verschiedene Wurmstämme hinweg. Hierzu werden die sogenannten Expressionprofile der proteincodierenden Boten-RNAs (mRNA) und den regulatorisch aktiven kleinen microRNAs erstellt und verglichen. Auf diese Art und Weise sollen Signaturmodule und -signalwege identifiziert werden, die das Altern charakterisieren. Diese Module können dann *in silico* modelliert werden. Die Herausforderung liegt darin, quantitative, dynamische Modelle von miteinander interagierenden Signalwegen zu entwickeln. Doch genau solche Modelle werden benötigt, um den *cross-talk* der verschiedenen Signalnetzwerke vorherzusagen und bisher unbekannte funktionelle Module und Knotenpunkte in diesen Netzen identifizieren zu können.

Projektbereich B: Quantitative Modelling of Insulin Signalling in Longevity and Disease – Quantitative Modellierung des Insulinsignalwegs hinsichtlich Lebensspanne und Gesundheit

Wir alle kennen Insulin als das Hormon, von dem der Körper bei Diabetes mellitus zu wenig produziert. Nicht allgemein bekannt sein dürfte hingegen, dass Insulin auch für die Altersforschung

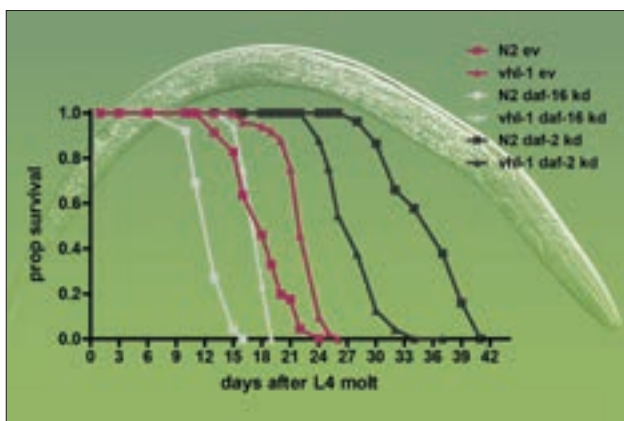
eines der interessantesten Hormone ist. Im Projektbereich B, der von Linda Partridge, Direktorin am Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns, und Jens Brüning, Direktor an der Uniklinik Köln und am Max-Planck-Institut für neurologische Forschung, koordiniert wird, beschäftigen sich die Forscher des Sybacol-Konsortiums mit dem bekannten, aber noch unverstandenen Insulin-Paradoxon.

Das Insulin-Paradoxon

Wie bereits erwähnt, führt eine vollständige Insulinresistenz zum Diabetes mellitus Typ 2. Im Gegensatz dazu hat jedoch eine teilweise Insulinresistenz in den verschiedensten Modellorganismen, wie zum Beispiel dem Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* (Abb. 3) oder der Maus sogar einen positiven Effekt: Die Lebensspanne verlängert sich und altersassoziierte Erkrankungen treten seltener auf! Wie lässt sich dieses Paradoxon erklären? Mindestens zwei mechanistische Modelle kommen in Frage: Das erste Modell beinhaltet, dass eine teilweise Insulinresistenz zu einer entsprechend teilweisen Beeinträchtigung oder Abschwächung aller Insulin-stimulierten Signalwege führt und so den vorteilhaften Effekt der Insulinresistenz auf die Lebensspanne bewirkt, wohingegen eine stark ausgeprägte Beeinträchtigung aller Insulin-stimulierten Signalwege letztlich zu einer reduzierten Lebensspanne führt und mit dem Auftreten von Diabetes mellitus einhergeht. Gemäß einem alternativen Modell benötigen verschiedene Insulin-stimulierte Signalwege unterschiedliche Insulin-Level für eine *Alles-oder-Nichts*-Antwort. Mit einem leicht erniedrigten Insulinspiegel könnten dementsprechend diejenigen Signalwege noch aktiviert werden, die sich positiv auf die Verlängerung der Lebensspanne auswirken, während bei einer stärkeren Reduktion des Insulin-Signallings weitere Signalwege betroffen sind, was dann zu einer Verkürzung der Lebensspanne aufgrund der Erkrankung an Diabetes mellitus führt.

Die zugrundeliegende molekulare Basis für das beschriebene Paradoxon ist noch völlig unklar. Um dieser auf die Spur zu kom-

Abbildung 2: *Caenorhabditis elegans* ist ein exzellentes Modell für die Altersforschung



Die Manipulation einzelner Signalwege wirkt sich deutlich messbar auf die Lebensspanne der Tiere aus. Im hier gezeigten Beispiel wird die Lebensspanne wildtypischer, d.h. „normaler“ Würmer (rote Kurve ■), mit der Lebensspanne von Würmern verglichen, denen das Gen *vhl-1* (ein Regulator des HIF-Signalwegs) fehlt (rote Kurve ▲). Die *vhl-1*-defizienten Würmer leben messbar länger. Die weißen und dunkelgrauen Kurven beschreiben die Lebensspanne von wildtypischen bzw. *vhl-1*-defizienten Würmern, bei denen zusätzlich der Insulinsignalweg aktiviert (weiß) bzw. abgeschwächt (dunkelgrau) wurde. Mittels solcher Experimente können Erkenntnisse zur Interaktion verschiedener Signalwege gewonnen werden (modifiziert nach Müller *et al.*, JASN 2009).

men und sie zu verstehen, müssen mathematische Modelle entwickelt werden, was im Zentrum des wissenschaftlichen Interesses dieses Projektbereichs steht. Die experimentellen Grundlagen für diese Modelle müssen zeitlich aufgelöste quantitative Daten sein. Man kann also nicht „einfach“ mit Insulinresistenz-Ja/Nein-Modellen arbeiten, sondern das Ausmaß der Insulinresistenz muss definiert reguliert werden können. Solche quantitativen experimentellen Modelle, die eine definierte Reduktion des Insulin-Signallings am lebenden Organismus zulassen, wurden und werden für die Modellorganismen *Drosophila melanogaster* und die Maus entwickelt. Die Daten selbst werden wieder Genexpressionsprofile sein, also Informationen darüber, welche Gene unter welchen experimentellen Konditionen in welchem Ausmaß angeschaltet sind. Mittels dieser experimentellen Systeme hofft man zwischen den oben erwähnten alternativen Modellen unterscheiden zu können: Ob sich nämlich eine graduelle Abschwächung des Insulin-Signallings in definierten Insulinsignalwegen in einer ebensolchen graduellen Abschwächung der Insulinantwort auswirkt, oder ob es einen Alles-oder-Nichts Schwellenwert gibt. Da diese Analysen zudem noch nach verschiedenen Organen getrennt durchgeführt werden, werden sie auch Informationen darüber liefern, welches Organsystem wie stark auf ein bestimmtes Niveau an Insulin-Signalling anspricht.

Die Sybacol-Forscherinnen und Forscher sind überzeugt, dass ihre Fragestellungen und ihre Herangehensweise zum Verständnis der dynamischen Prozesse des Alterns und des Auftretens von altersassoziierten Erkrankungen auf der Ebene der molekularen Systembiologie beitragen und somit ein weiterer Schritt hin zur Identifizierung neuer Biomarker und letztlich der Entwicklung neuer Wirkstoffe und Medikamente zur Behandlung von altersassoziierten Erkrankungen gemacht werden kann. Nur ein gemeinschaftlicher Ansatz mit Brücken zwischen Experiment und Theorie sowie die Etablierung neuer Modelle, die prüfbare Hypothesen generieren, wird die komplexen Prozesse des Alterns und die Grundlagen altersassoziiertes Erkrankungen verstehen lassen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Systems Biology of Ageing Cologne (Sybacol) ist ein Forschungskern im Rahmen der vom BMBF geförderten GerontoSys2-Maßnahme. Auf einem Campus arbeiten Forscher der Universität Köln, der Uniklinik Köln und des Max-Planck-Instituts für Biologie des Alterns am Verständnis der grundlegenden komplexen Prozesse, die beim Altern eine Rolle spielen.

Der interdisziplinäre Forschungskern bündelt die Kompetenzen von Biologen, Medizinern, Physikern, Mathematikern und Bioinformatikern. Mit dem Max-Planck-Institut für Biologie des Alterns und dem Kölner Exzellenzcluster für altersbedingte Erkrankungen (CECAD) ist der Sybacol-Forschungskern in eine



Abbildung 3: Kulturen der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* (Bild: M. Wodak, MedizinFotoKöln, Uniklinik Köln).

Forschungslandschaft eingebettet, die das Verständnis des Alterns als Herausforderung angenommen hat.

Beteiligte Partner: Prof. Thomas Benzing, Prof. Adam Antebi, Prof. Michael Lässig, Prof. Linda Partridge, Dr. Bianca Habermann, Dr. Silvia Gruhn, PD Dr. Bernhard Schermer, Prof. Johannes Berg, Prof. Joachim Krug, Dr. Björn Schumacher, Prof. Jens Brüning

Koordinatoren: Prof. Thomas Benzing (thomas.benzing@uk-koeln.de), Prof. Adam Antebi (antebi@age.mpg.de), Prof. Michael Lässig (mlaessig@uni-koeln.de)

Projektbüro: Dr. Martin Höhne (martin.hoehne@uk-koeln.de)

Weitere Informationen: www.sybacol.org

Referenzen:

Boukamp, P., Sühnel, J., Osiewacz, H.D., und Dreesen, B. (2011). GerontoSys – Neue Wege in der Altersforschung. Systembiologie.de 3, 95-96.

Kontakt:



Dr. Martin Höhne

Koordinator und Projektmanager
Sybacol – Systems Biology of Ageing Cologne
Nephrologisches Forschungslabor Uniklinik Köln
martin.hoehne@uk-koeln.de

www.sybacol.org

purpurbakterien

Interessante Modellorganismen mit biotechnologischem Potenzial

von Steffen Klamt, Oliver Hädicke und Hartmut Grammel

Schwefelfreie Purpurbakterien sind in der Lage, ihren Stoffwechsel an verschiedenste Umweltbedingungen anzupassen und können so beispielsweise zwischen photosynthetischem und respirativem Lebensstil wechseln. Wegen ihrer außergewöhnlichen Flexibilität und den damit verbundenen Regulationsmechanismen bieten sich diese Bakterien als interessante Modellorganismen für die Systembiologie an. Aufgrund ihres Potenzials zur Produktion von Biowasserstoff, Biopolymeren und photoaktiven Pigmenten, versprechen sich Forscher durch ein verbessertes Verständnis der Purpurbakterien zudem auch neue biotechnologische Anwendungen. In enger Kooperation aus experimenteller und theoretischer Forschung konnten am Magdeburger Max-Planck-Institut in einem vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Projekt eine ganze Reihe neuer biologischer Einsichten gewonnen werden.

Purpurbakterien als Multitalente des Energiestoffwechsels

Schwefelfreie Purpurbakterien sind in der Natur weit verbreitet und gehören bezüglich ihrer Stoffwechselleistungen zu den vielseitigsten Lebensformen. In Anwesenheit von Sauerstoff erfolgt ihr Wachstum durch Atmungsstoffwechsel mit Hilfe der Elektronentransportkette (ETK) in vergleichbarer Weise wie in menschlichen Mitochondrien. Wenn Sauerstoff in der Umgebung jedoch fehlt, dafür aber Licht vorhanden ist, kommt es zu einer völligen Umorganisation des Bakteriums. Durch die Bildung von ausgedehnten intracytoplasmatischen Membranen (ICM) mit Lichtsammlerkomplexen und Reaktionszentren gehen die Zellen zu photosynthetischer Lebensweise über. Mit Licht als Energiequelle wird dabei ATP durch einen zyklischen Elektronentransport gewonnen. Der Gehalt an Bakteriochlorophyll und Carotinoiden in photosynthetisch aktiven Proteinkomplexen führen zu der charakteristischen Purpur-Färbung. Die Umstrukturierung ist abhängig von äußeren Signalen wie Sauerstoff, Lichtintensität oder

dem gewählten Substrat und wird über verschiedene Regulationsmechanismen gesteuert, die den Redoxzustand der ETK und der gesamten Zelle erfassen und darauf reagieren. Andere wichtige Stoffwechselwege neben der ETK sind die Fixierung von Kohlendioxid über den Calvin-Zyklus oder (partiellen) reduktiven Zitronensäurezyklus, Stickstoff-Fixierung über eine Nitrogenase (bei der als Nebenprodukt Wasserstoff freigesetzt wird) und die Gärung, wenn weder Licht noch Sauerstoff zur Verfügung stehen.

Die Ausbildung von ICM in Abhängigkeit der Umweltfaktoren Sauerstoff und Licht stellt eines der am besten untersuchten Modellsysteme für Membrandifferenzierung bei Bakterien dar (Abb.1). Obwohl zahlreiche Studien an Purpurbakterien, insbesondere bei den Vertretern *Rhodospirillum rubrum* und *Rhodobacter sphaeroides*, in den vergangenen Jahrzehnten wesentlich zu unserem heutigen Verständnis fundamentaler Stoffwechselprozesse beigetragen haben, ist eine ganzheitliche Betrachtung aller beteiligten Komponenten und Einflussgrößen schwer intuitiv möglich und es gibt noch immer viele offene Fragen.

Konsequenter systembiologischer Ansatz

Im Rahmen der FORSYS Initiative MaCS (Magdeburger Zentrum für Systembiologie) wurde in den vergangenen Jahren *Rhodospirillum rubrum* intensiv als systembiologischer Modellorganismus für Redoxstoffwechsel und Redoxregulation untersucht und biotechnologische Potenziale ausgelotet (Abb. 2). Unter dem Dach des Max-Planck-Instituts für Dynamik komplexer technischer Systeme kooperierten die experimentell arbeitende Gruppe von Hartmut Grammel und die mit mathematischer Modellierung befasste Arbeitsgruppe von Steffen Klamt.

Schwerpunkt der experimentellen Untersuchungen waren Kulturen von *R. rubrum* (vornehmlich im Bioreaktor), aus denen enzymatische Profile unter aeroben, mikroaeroben und photosynthetischen (anaeroben) Bedingungen erstellt wurden. Darüber ließ sich die Organisation der zentralen Stoffwechselwege unter den drei genannten Bedingungen charakterisieren. Darüber hinaus wurden zentrale Redoxmetabolite, wie Ubichinon-10, Glutathion und NAD(P)H quantitativ erfasst – teilweise *in vivo* mittels spektroskopischer Verfahren (Grammel und Ghosh, 2008).

Für *R. rubrum* konnte dabei ein Kultivierungsverfahren genutzt werden, welches überraschenderweise die Produktion von hohen Mengen an ICM völlig unabhängig von Licht unter chemoheterotrophen Bedingungen im Dunkeln erlaubt. Bei diesem Verfahren führt die Anwendung mikroaerober Sauerstoffbedingungen (weniger als 1 % Gelöstsauerstoff) und einem Nährmedium mit zwei verschiedenen Kohlenstoffquellen (Succinat und Fruktose) zur maximalen Produktion von ICM im Dunkeln. Es wurden dabei Mengen erreicht, die bislang nur bei phototrophen – also unter Licht gezüchteten – Kulturen beobachtet wurden (siehe auch Abb. 1). Dieses Phänomen bietet einen experimentellen Zugang, um zu untersuchen, wie zelluläre Redoxzustände die Signalverarbeitung und Genregulation quantitativ beeinflussen.

Ein Modell der Elektronentransportkette

Ausgehend von den experimentellen Untersuchungen erstellte die Gruppe Klamt ein kinetisches Modell der ETK (Klamt *et al.*, 2008), um ein besseres Verständnis davon zu bekommen, wie die externen Signale Licht, Sauerstoff und Substrate den Redoxzustand zentraler Komponenten der ETK beeinflussen und dadurch redox-gesteuerte Regulationswege in Gang setzen. Zur Validierung des Modells dienten experimentelle Daten der Gruppe Grammel. Als ein Schlüsselresultat konnte mit Hilfe des Modells die lange bestehende Vermutung bestätigt werden, dass der Redoxzustand des Ubiquinons ein geeignetes Signal für die Regulation photosynthetischer Gene ist. Insbesondere war bisher nicht eindeutig geklärt, ob der Redox-Carrier Ubiquinon unter phototrophen Schwachlichtbedingungen im Vergleich zu hohen Lichtintensitäten reduzierter oder oxidiert vorliegt. Ersteres wäre aber notwendig, sollte der Redoxzustand von Ubiquinon ein sinnvoller Signalgeber für die Regulation der Genexpression sein. Tatsächlich konnte das Modell dieses eher nicht-intuitive Verhalten in robuster Weise für einen großen Parameterbereich widerspiegeln und erklären. Über spezielle Messverfahren bestätigte die Gruppe Grammel schließlich auch eine stärkere Reduktion von Ubiquinon unter Schwachlichtbedingungen. Das Modell konnte auch den oben angesprochenen Succinat/Fruktose-Effekt wiedergeben: der zytoplasmatische NADH-Pool steigt (wie gemessen) bei dieser Substratkombination an, wodurch verstärkt Elektronen in die ETK gelangen und damit zu einer stärkeren Reduktion von Ubiquinon-10 führen. Im Prinzip verursacht die spezielle Substratkombination damit

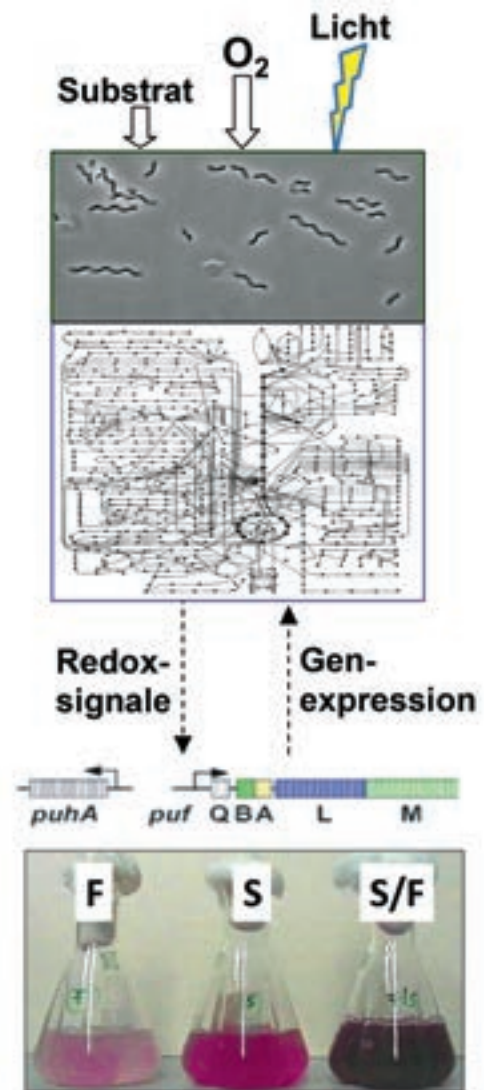


Abbildung 1: Schwefelfreie Purpurbakterien: Sauerstoff, Licht und Substrat sind die wichtigsten Umweltfaktoren, die zentrale zelluläre Redoxzustände beeinflussen und darüber die Regulation des Stoffwechsels und die Ausprägung des makroskopischen Phänotyps beeinflussen. Das Bild unten zeigt den Phänotyp für drei verschiedene Kulturen – gewachsen mikroaerob im Dunkeln auf Fruktose (F), Succinat (S) und auf einem Succinat-Fruktose-Gemisch (S/F) (Grafik: Hartmut Grammel).

im Dunkeln einen Effekt, der mit einer Reduktion der Lichtintensität unter phototrophen Bedingungen vergleichbar ist. Die gefundenen Zusammenhänge sind möglicherweise von allgemeiner Bedeutung für Redoxregulationsprozesse in Bakterien.

Stöchiometrisches Stoffwechselmodell

Neben den Vorgängen in der ETK sind auch die Regulation und Anpassung der Stoffflussverteilungen im Redox- und Zentralstoffwechsel unter den verschiedenen Wachstumsbedingungen von großem Interesse. Da hier eine viel größere Menge an Metaboliten und enzymatischen Reaktionen betrachtet werden muss und kinetische Informationen nicht ausreichend zur Verfügung stehen, wurde ein stöchiometrisches Stoffwechselmodell für schwefelfreie Purpurbakterien erstellt und in der Software *CellNetAnalyzer* implementiert (Hädicke *et al.*, 2011; Abb. 3). Obwohl es lediglich auf der Stöchiometrie der wichtigsten ca. 120 metabolischen Reaktionen in diesen Organismen basiert, konnte durch Verfah-

ren der Flussbilanzanalyse eine ganze Reihe von experimentell beobachteten Phänomenen im Computer simuliert und dadurch die Rolle zentraler Stoffwechselwege unter verschiedenen Umweltbedingungen untersucht werden. Ein Schlüsselresultat hierbei war die modellbasierte Erklärung, warum der CO₂-fixierende Calvin-Zyklus bei photosynthetischem Wachstum auf bestimmten Substraten wie Malat oder Succinat essentiell ist, obwohl unter diesen Bedingungen netto eine CO₂-Freisetzung gemessen wird: Der Calvin-Zyklus fungiert hier primär als notwendige Senke für NADH, das bei der Metabolisierung der Substrate entsteht; die Re-Fixierung eines Teils des dabei freigesetzten CO₂ ist quasi nur ein günstiger Nebeneffekt. Bei Acetat als Substrat können einige Vertreter der Purpurbakterien ohne Calvin-Zyklus auskommen, andere wiederum nicht. Auch hier konnte das Modell erklären, wie aufgrund von spezifischen Besonderheiten in einigen Arten derartige Unterschiede zustande kommen können.

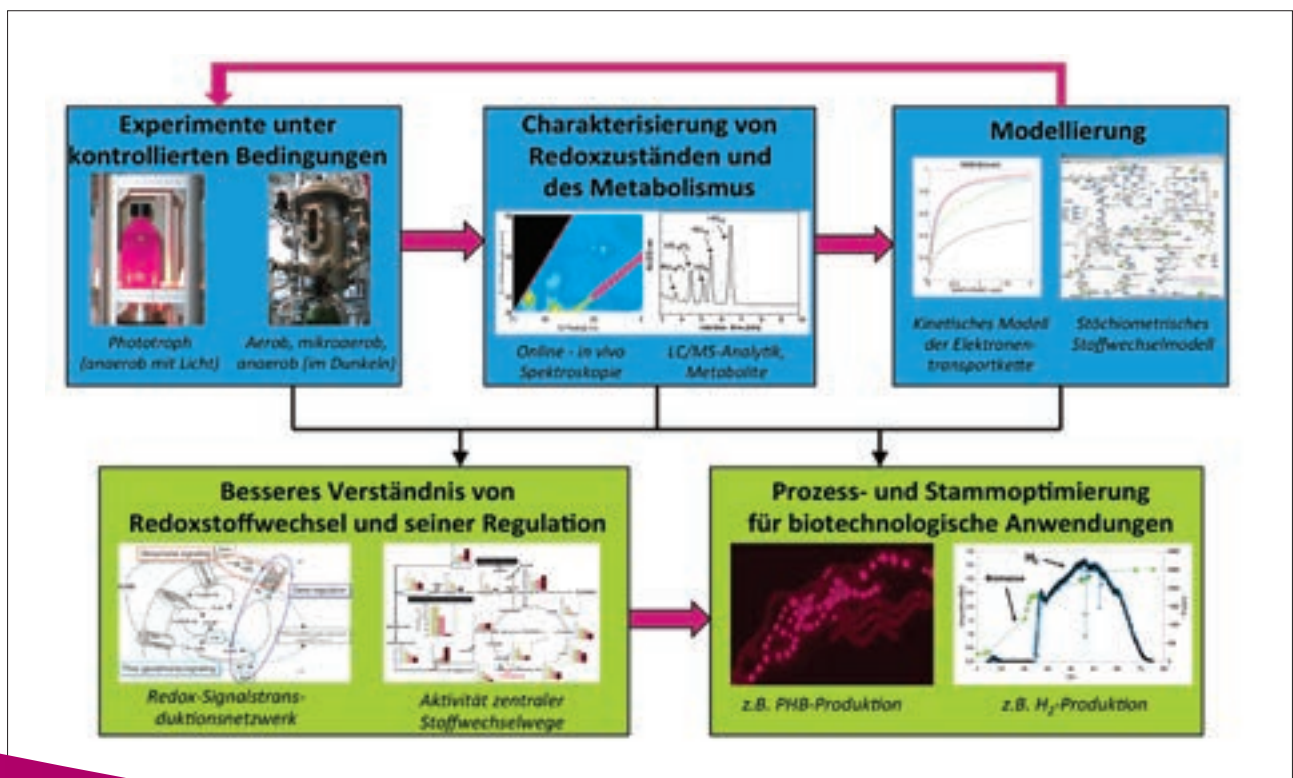
Biotechnologische Anwendungen und Perspektiven

Das mit den Stoffwechselleistungen der Purpurbakterien verbundene Anwendungspotenzial für die Biotechnologie wurde schon seit langem erkannt und spiegelt sich in zahlreichen Publikationen und Einträgen in Patentdatenbanken wider. Einsatzgebiete betreffen z.B. die Produktion von Biowasserstoff, Biopolymeren, Coenzymen (Q10), Vitaminen und rekombinanten Membranproteinen. Vom Bakteriochlorophyll abgeleitete Porphyrinderivate können außerdem für die photodynamische Tumortherapie genutzt werden.

Besonders intensiv untersucht wurde die biologische Erzeugung von molekularem Wasserstoff (H₂). *R. rubrum* verfügt über mehrere enzymatische Routen die zur H₂-Freisetzung führen. Insbesondere die Eigenschaft der Nitrogenase, neben Stickstoff auch Protonen zu reduzieren, trägt zur Kapazität als H₂-Produzent bei. Mit dem erstellten Stoffwechselmodell lässt sich der potenzielle Ertrag von H₂ aus einem gegebenen Substrat errechnen (Hädicke *et al.*, 2011). Interessanterweise stellte sich dabei heraus, dass der molekulare Ertrag an H₂ größer sein kann als die Menge des im Substrat gebundenen Wasserstoffs. So können zum Beispiel durch hydrolysierende Enzymreaktionen 12 Mol H₂ aus einem Mol Fruktose gewonnen werden: 6 Mol direkt aus in Fruktose gebundenem Wasserstoff und 6 weitere Mol aus Wasser.

Ein wesentliches Hindernis für die industrielle biotechnologische Nutzung von Purpurbakterien besteht bislang in den technischen Schwierigkeiten, ausreichend Licht in photosynthetische Kulturen bei großen Kulturvolumina und hohen Zelldichten einzubringen. Die oben beschriebene dramatische Steigerung der Mengen an exprimierten Membranen unter mikroaeroben Bedingungen und Anwendung des Succinat/Fruktose-Mediums im Dunkeln eröffnet hier eine neue Perspektive zur Herstellung großer Mengen photosynthetischer Produkte in herkömmlichen Rührkesselreaktoren und ohne komplizierte Beleuchtungseinrichtungen. Basierend auf einem kinetischen Prozessmodell konnte die Grammel-Gruppe einen Prozess etablieren, der mit *R. rubrum* Zelldichten von ca. 60 g Biotrockenmasse/L liefert (Zeiger und Grammel, 2010). Dieser Wert

Abbildung 2: Systembiologischer Ansatz zur Charakterisierung von Redoxphänomenen in schwefelfreien Purpurbakterien und ihre biotechnologische Anwendungen



Grafik: Steffen Klant

wurde bislang mit anderen photosynthetischen Mikroorganismen nicht annähernd erreicht und liegt in Bereichen von bio-industriellen Prozessen mit nicht-photosynthetischen Organismen.

Für das Metabolic Engineering, d.h. für die gezielte genetische Optimierung der Bakterien hin zu einer gesteigerten Produktion von gewünschten Chemikalien, soll in Zukunft auch das Stoffwechselmodell genutzt werden, da es die Suche nach geeigneten Interventionsstrategien (z.B. Knockouts oder Überexpression bestimmter Gene) unterstützt. Zum Einsatz kommen soll hier auch ein neuer mathematischer Ansatz, welcher jüngst von der Klamt-Gruppe vorgeschlagen wurde (Hädicke und Klamt, 2011) und die Berechnung aller für ein Optimierungsziel relevanten Knockout-Strategien in einem stöchiometrischen Modell ermöglicht.

Die beschriebenen Ergebnisse und Vorarbeiten bilden die Grundlage für ein neu initiiertes Projekt im Rahmen der BMBF-Initiative „Biotechnologie 2020+ - Basistechnologien für eine nächste Generation biotechnologischer Verfahren“. Die langfristige Vision besteht hierbei in der zellfreien Anwendung von CO₂-fixierenden Enzymsystemen in Purpurbakterien um CO₂ als Rohstoff für die elektrochemische Synthese organischer Wertstoffe zu nutzen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: Redoxphänomene in photosynthetischen Bakterien – Systembiologische Untersuchung und biotechnologische Anwendungen
Das Projekt wurde im Rahmen der fünfjährigen BMBF-Förderinitiative FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie am Magdeburger Zentrum für Systembiologie (MaCS) initiiert. Beteiligt waren die experimentelle Nachwuchsgruppe „Redox Phenomena in Photosynthetic Bacteria“ von Hartmut Grammel sowie die Gruppe „Analysis and Redesign of Biological Networks“ von Steffen Klamt am Magdeburger Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme. In einem FORSYS-Partner-Projekt wird außerdem in Zusammenarbeit mit der Universität Stuttgart ein Produktionssystem zur Herstellung von Carotinoiden mit *R. rubrum* entwickelt. Weitere Kooperationen bestehen zum Forschungszentrum „Dynamische Systeme – Biosystemtechnik“ in Magdeburg.

Referenzen:

- Grammel, H. and Ghosh, R. (2008) Redox state dynamics of ubiquinone-10 imply cooperative regulation of photosynthetic membrane expression in *Rhodospirillum rubrum*. *Journal of Bacteriology* 190, 4912-4921.
- Hädicke, O., Grammel, H., and Klamt, S. (2011) Metabolic network modeling of redox balancing and biohydrogen production in purple nonsulfur bacteria. *BMC Systems Biology* 5, 150.
- Hädicke, O. and Klamt, S. (2011) Computing complex metabolic intervention strategies using constrained minimal cut sets. *Metabolic Engineering* 13, 204-213.

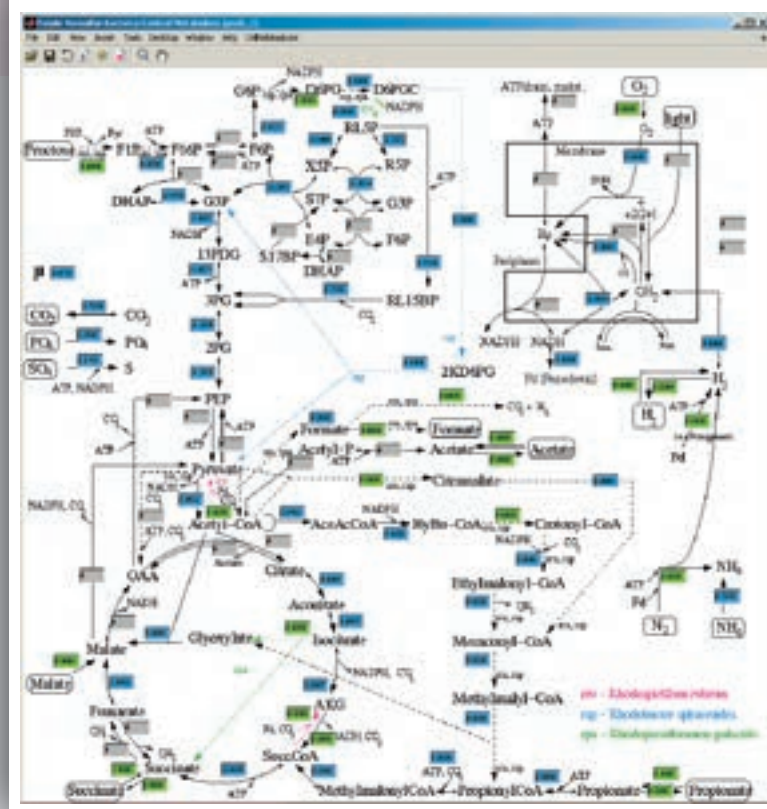


Abbildung 3: Das stöchiometrische Stoffwechselmodell für schwefelfreie Purpurbakterien (Screenshot vom CellNetAnalyzer). Das dargestellte Szenario zeigt berechenbare Flüsse (blaue Textboxen) für photoheterotrophes Wachstum auf Succinat (grüne Textboxen zeigen vorgegebene Flüsse an) (Grafik: Oliver Hädicke).

Klamt, S., Grammel, H., Straube, R., Ghosh, R., and Gilles, E.D. (2008) Modeling the electron transport chain of purple non-sulfur bacteria. *Molecular Systems Biology* 4, 156.

Zeiger, L. and Grammel, H. (2010) Model-based high cell density cultivation of *Rhodospirillum rubrum* under respiratory dark conditions. *Biotechnology and Bioengineering* 105, 729-739.

Kontakt:



Prof. Dr. Hartmut Grammel
Hochschule Biberach
grammel@hochschule-bc.de



Oliver Hädicke
Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme Magdeburg
AG „Analyse und Redesign Biologischer Netzwerke“
haedicke@mpi-magdeburg.mpg.de



Dr.-Ing. Steffen Klamt
Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme Magdeburg
Leiter der AG „Analyse und Redesign Biologischer Netzwerke“
klamt@mpi-magdeburg.mpg.de

Neuigkeiten aus dem BMBF



Bild: © Oliver Boehmer – Fotolia.com

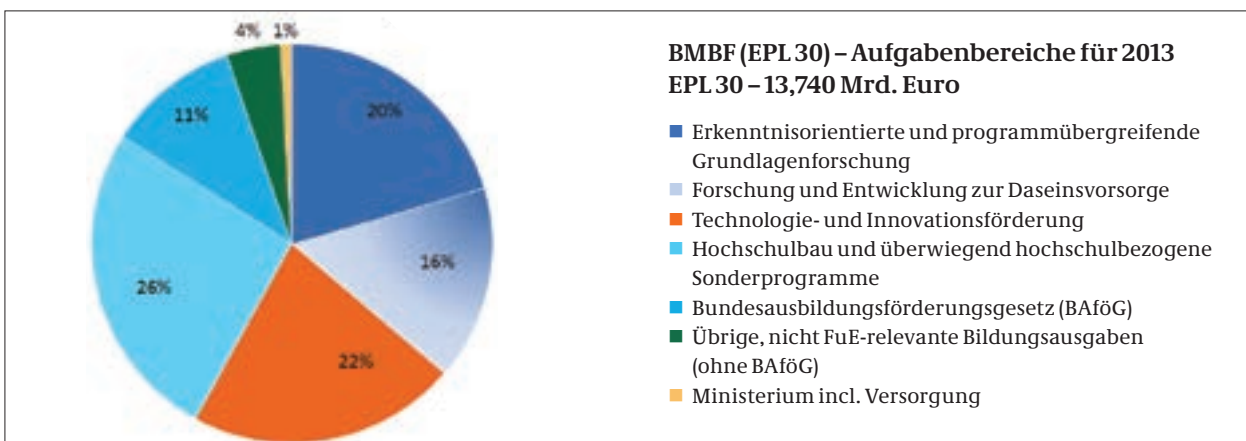
Bundshaushalt 2013

Mit Beschluss des Bundshaushalts 2013 bestätigt die Bundesregierung erneut die grundlegende Bedeutung von Bildung und Forschung. „Die Zukunftschancen der jungen Generation zu sichern, gehört zu den vornehmsten Aufgaben einer Gesellschaft. Indem wir gute Bedingungen für Bildung, Ausbildung und Studium schaffen, sichern wir die Zukunftsfähigkeit Deutschlands“, sagte Bundesministerin Schavan.

Im Vergleich zum Vorjahr steigt der Bundeshalt 2013 um 6,2 Prozent auf 13,7 Millionen Euro an. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der akademischen Ausbildung und Forschung. Im Rahmen des Hochschulpakts 2020 erhalten die Länder im kommenden Jahr rund 1,85 Milliarden Euro für die Einrichtung zusätzlicher Studienplätze. Ergänzend ermöglicht der Qualitätspakt

Lehre durch weitere 200 Millionen Euro die Verbesserung der Studienbedingungen und die Qualität der Lehre. Mit der Exzellenzinitiative und mit den Programmpauschalen werden darüber hinaus rund 680 Millionen Euro für die Stärkung der Forschung an den Hochschulen eingesetzt werden können.

Aber auch die institutionelle und die Projektförderung werden weiter gestärkt: Die Mittel für Projektförderung unter dem Dach der Hightech-Strategie steigen dazu auf 2,3 Milliarden Euro an, für den Ansatz im Pakt für Forschung und Innovation wird die jährliche Steigerungsrate von 5 Prozent aufrechterhalten. Im Vordergrund stehen dabei zentrale gesellschaftliche und globale Herausforderungen wie Klimawandel, demographischer Entwicklung, Verbreitung von Volkskrankheiten, Sicherstellung der Welternährung und Endlichkeit fossiler Rohstoff- und Energiequellen.





Forschungscampus

Die zehn Gewinner der Förderinitiative „Forschungscampus – öffentlich-private Partnerschaft für Innovationen“ des BMBF stehen fest. Bundesforschungsministerin Annette Schavan, Henning Kagermann, Präsident der Deutschen Akademie der Technikwissenschaften e.V. (acatech), und Ernst Rietschel, Präsident der Leibniz-Gemeinschaft i.R., haben die Ergebnisse der Juryentscheidung gemeinsam bekannt gegeben.



Die auf bis zu 15 Jahre angelegten lokalen Kooperationen von Hochschulen, Forschungsinstituten und Wirtschaftsunternehmen decken ein breites wissenschaftliches Spektrum ab: Nachhaltige Mobilität und Produktion der Zukunft (ARENA 2036), intelligente Heimvernetzung (Connected Living), Laser in Produktion und Bauteilfertigung (Digital Photonic Production), nachhaltige Energietechnik (Elektrische Netze der Zukunft), Kopplung intelligenter Netze und Elektromobilität (EUREF), effizienter und schneller Nachweis von Infektionserregern (Infec-Gnostics), molekulare medizinische Interventionsumgebungen (M²OLIE), Modellierung, Simulation und Optimierung in Logistik und Medizintechnik (MODAL AG), hybrider Leichtbau (Open Hybrid LabFactory) und bildgeführte minimal-invasive medizinische Methoden (STIMULATE).

Im wettbewerblichen Verfahren konnten sich diese zehn Konsortien gegen 80 Konkurrenten durchsetzen. Die Juryvorsitzenden betonten dabei die hohe Qualität der Bewerber.

Weitere Informationen unter:
<http://www.bmbf.de/press/3350.php>

Lesen und Schreiben – Mein Schlüssel zur Welt

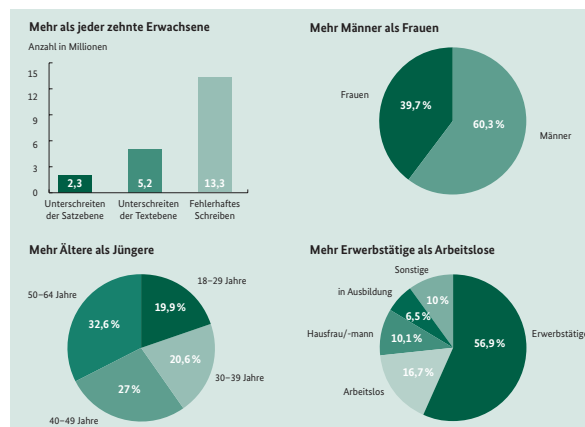
Mehr als jeder Zehnte erwerbsfähige Deutsche kann nicht oder nur unzureichend lesen und schreiben, ein weiteres Viertel kann selbst gebräuchliche Wörter nur fehlerhaft schreiben.

Mit der bundesweiten Aufklärungskampagne „Lesen und Schreiben – Mein Schlüssel zur Welt“ verdeutlicht das BMBF, welche privaten und beruflichen Perspektiven das Lesen- und Schreibenlernen eröffnet und warum es nie zu spät ist, diesen „Schlüssel zur Welt“ selbst in die Hand zu nehmen. Die Kampagne ist Teil der „Nationalen Strategie für Alphabetisierung und Grundbildung Erwachsener in Deutschland“ von Bund und Ländern und zielt vor allem darauf ab, das Thema Analphabetismus zu enttabuisieren und auf die zahlreichen Unterstützungsangebote aufmerksam zu machen.

Eine eigens entwickelte interaktive Ausstellung trägt das Thema seit Oktober 2012 in Länder und Kommunen. Gemeinsam mit den Partnern der Alphabetisierung in Deutschland informiert die Ausstellung bei regionalen Informations-Veranstaltungen über alles Wissenswerte rund um das Thema.

Weitere Informationen unter:
<http://www.bmbf.de/press/3346.php>
<http://www.bmbf.de/de/426.php>
<http://www.mein-schlüssel-zur-welt.de>

7,5 Millionen Menschen in Deutschland können nicht richtig lesen und schreiben.



Quelle: leo.-Level-One Studie, Universität Hamburg;
Bildnachweis: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

Education at a Glance 2012

Die jährlich erscheinende, internationale Veröffentlichung der OECD „Education at a Glance / Bildung auf einen Blick“ beleuchtet bildungspolitische Fragen und ist eine Orientierungshilfe bei der Bewertung und Weiterentwicklung des Bildungssystems. „Der aktuelle Bericht belegt die Leistungsfähigkeit des deutschen Bildungswesens“, erklärte Cornelia Quennet-Thielen, Staatssekretärin im BMBF, bei der Präsentation der OECD-Statistik. „Vom frühkindlichen Bereich bis hin zur Weiterbildung ist die Bildungsbeteiligung in Deutschland überdurchschnittlich hoch. Dies ist eine wesentliche Voraussetzung für den wirtschaftlichen Erfolg unseres Landes.“ Der OECD-Bericht belegt: Je höher der Bildungsstand, desto höher das individuelle Einkommen sowie der gesellschaftliche Ertrag und desto geringer das Arbeitslosigkeitsrisiko.

Deutschland punktet dabei in mehreren Kategorien: 2010 besuchten beispielsweise 89% der Dreijährigen eine Einrichtung des Elementarbereichs (OECD-Durchschnitt 66%). Mit einer Bildungsbeteiligung von 51% bei den 15- bis 29-Jährigen liegt Deutschland ebenfalls über dem OECD-Durchschnitt (47%). Nicht nur die Zahl der Studienanfänger hat einen Höchststand erreicht (2011, 517.000), mit 30% hat sich die Quote der Hochschulabsolventen seit 1995 mehr als verdoppelt.

Mehr Informationen unter:

<http://www.bmbf.de/press/3338.php>

Demographischer Wandel / 3. Bürgerdialog

Kaum eine Entwicklung wird Deutschland in den kommenden Jahren so prägen wie der demografische Wandel. Die Alterung und die Abnahme der Bevölkerung lassen sich kurzfristig zwar nur wenig beeinflussen. Politik und Gesellschaft können die Folgen der demografischen Veränderungen jedoch aktiv mitgestalten. „Der demografische Wandel hat längst begonnen, und wir können ihn nicht rückgängig machen. Deshalb gehört die Frage, wie unser Land ideenreich und innovativ bleiben kann, zu den großen Gestaltungsaufgaben für unsere Gesellschaft“, sagte Bundesbildungsministerin

Annette Schavan zur Eröffnung des Kongresses „Zukunftsforum Langes Leben“ in Berlin.

Als Instrument zur Einbindung der Gesellschaft hat sich der Bürgerdialog etabliert. Unter der zentralen Fragestellung „Wie bleibt unser Land ideenreich und innovativ?“ tauschen sich Bürgerinnen und Bürger auf Konferenzen und im Netz mit Experten über die Chancen und Herausforderungen des demografischen Wandels aus. Die Empfehlungen aus diesem Bürgerdialog werden als Orientierungspunkte für die Demografiestrategie an Entscheidungsträger in Politik, Wirtschaft und Wissenschaft übergeben.

Weitere Informationen unter:

<http://www.bmbf.de/press/3348.php>

<http://www.buergerdialog-bmbf.de/demografischer-wandel/index.php>

<http://www.bmbf.de/de/20112.php>

Super MUC

Mit der Inbetriebnahme des Supercomputers „SuperMUC“ am Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften in Garching bei München festigt Deutschland seine starke Position im Bereich der Hochleistungsrechner: Insgesamt 20 der 500 weltweit schnellsten Computer stehen in Deutschland, zwei davon erreichen sogar Spitzenplätze in den Top 10.

Der „SuperMUC“ der Firma IBM schafft drei Billionen Rechenoperationen in der Sekunde (3 Petaflops) und belegt auf der weltweiten Rangliste Platz vier. Zusammen mit Partnerzentren in Jülich und Stuttgart bildet Garching seit 2007 das nationale „Gauss Centre for Supercomputing“ (GCS) und gehört dem europäischen Supercomputer-Netzwerk „Partnership for Advanced Computing in Europe“ (PRACE) an.

Der Bund und der Freistaat Bayern teilen sich die Kosten in Höhe von rund 135 Millionen Euro für Beschaffung und Betrieb des Höchstleistungsrechners in den nächsten Jahren.

Weitere Informationen unter:

<http://www.bmbf.de/press/3316.php>

<http://www.bmbf.de/de/298.php>



Bild: Bundesminister Peter Altmaier, CDU; Bundesministerin Annette Schavan, CDU, und Jeremy Rifkin, The Foundation on Economic Trends (USA) (v.l.)

Green Economy

Mit weniger Rohstoffen, weniger Schadstoffausstoß und geringerem Energieeinsatz die Produktivität erhalten oder sogar erhöhen – das ist ein Ziel der so genannten Green Economy. Für Deutschland ist dieser Ansatz bereits ein echter Wettbewerbsfaktor: Bei den „Umweltfreundlichen Energien und der Energiespeicherung“ liegt der Weltmarktanteil bei 23 Prozent. In der Umweltbranche arbeiten heute bereits über 2 Millionen Menschen. Die Projektförderung der Nachhaltigkeitsforschung hat sich in den letzten acht Jahren fast verdoppelt – auf derzeit rund 430 Millionen Euro.

Um diese Entwicklung weiter zu beschleunigen, haben Bundesforschungsministerin Annette Schavan und Bundesumweltminister Peter Altmaier im September rund 450 Experten aus Wissenschaft, Wirtschaft, Politik, Verbänden und Gesellschaft unter dem Titel „Green Economy – Ein neues Wirtschaftswunder?“ zu einer zweitägigen Konferenz nach Berlin eingeladen.

Die Minister greifen damit ein Ergebnis des Rio+20 Gipfels der Vereinten Nationen auf, die hierin ein zentrales strategisches Instrument für nachhaltige

Entwicklung sehen, und bereiten einen gemeinsamen Agendaprozess vor. Hierbei werden alle Felder wirtschaftlichen Handelns in Deutschland und im internationalen Kontext unter Vergleich verschiedener Sichtweisen betrachtet: Finanzen, Arbeit, Produktion und Konsum. Das BMBF plant hierfür eine Neujustierung der Forschungsförderung im Rahmenprogramm Forschung für Nachhaltige Entwicklungen (FONA).

Weitere Informationen unter:

<http://www.bmbf.de/press/3336.php>

<http://www.fona.de/green-economy>

Kontakt

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

HELMHOLTZ-INITIATIVE SYNTHETISCHE BIOLOGIE GESTARTET

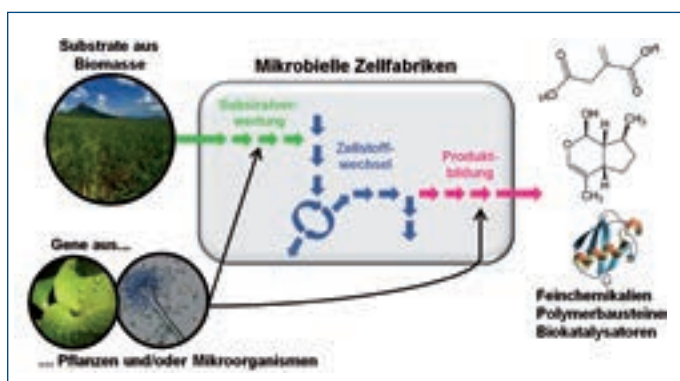
Seit September 2012 fördert die Helmholtz-Gemeinschaft das aufstrebende Forschungsfeld der synthetischen Biologie. Die neue Disziplin gilt als innovative Schlüsseltechnologie und verspricht wichtige Beiträge in der Gesundheits- und Umweltforschung. Künftige Anwendungsgebiete liegen beispielsweise in der schnelleren Entwicklung neuer Impfstoffe oder bei der Beseitigung von Umweltverschmutzungen. Ferner verfügt sie über große Potentiale bei der Erzeugung nicht-fossiler Brennstoffe und in der Biotechnologie, etwa bei der kostengünstigen Produktion neuer Medikamente oder chemischer Produkte.

Die neue Helmholtz-Initiative integriert Forscher aus fünf Helmholtz-Zentren und zwei Universitäten und wird in den kommenden Jahren mit drei Millionen Euro aus dem Impuls- und Vernetzungsfonds (IVF) der Helmholtz-Gemeinschaft unterstützt. Die beteiligten Institutionen steuern noch einmal die gleiche Summe aus eigenen Mitteln bei. Im Rahmen der zunächst bis 2014 finanzierten Startphase sollen die Grundlagen für nachhaltige Forschungsstrukturen geschaffen werden, die anschließend im Rahmen der grundfinanzierten Programmorientierten Förderung der Helmholtz-Gemeinschaft in den Forschungsbereichen Gesundheit und Schlüsseltechnologien als Querschnittsthema weitergeführt werden sollen.

Kombination von Lebenswissenschaften mit Ingenieurwesen

Die grundlegende Idee der synthetischen Biologie ist die zielgerichtete Erzeugung von Organismen mit neuen, gewünschten Eigenschaften nach einem zuvor entworfenen Bauplan. Um dies zu erreichen wird neben den klassischen Disziplinen der theoretischen und experimentellen Naturwissenschaften eine dritte Disziplin benötigt: die Ingenieurwissenschaften. Eine einfache und pragmatische Definition

Mikrobielle Zellfabriken



In der Biotechnologie werden Bakterien als umweltfreundlich arbeitende mikrobielle Zellfabriken genutzt. Durch Methoden der synthetischen Biologie können in diese Zellfabriken nun neue Biosynthesewege auf Basis von Genen verschiedenster Organismen integriert werden, die die effektive Produktion wertvoller Metabolite aus Biomasse ermöglichen.

Quelle: Forschungszentrum Jülich, J. Marienhagen

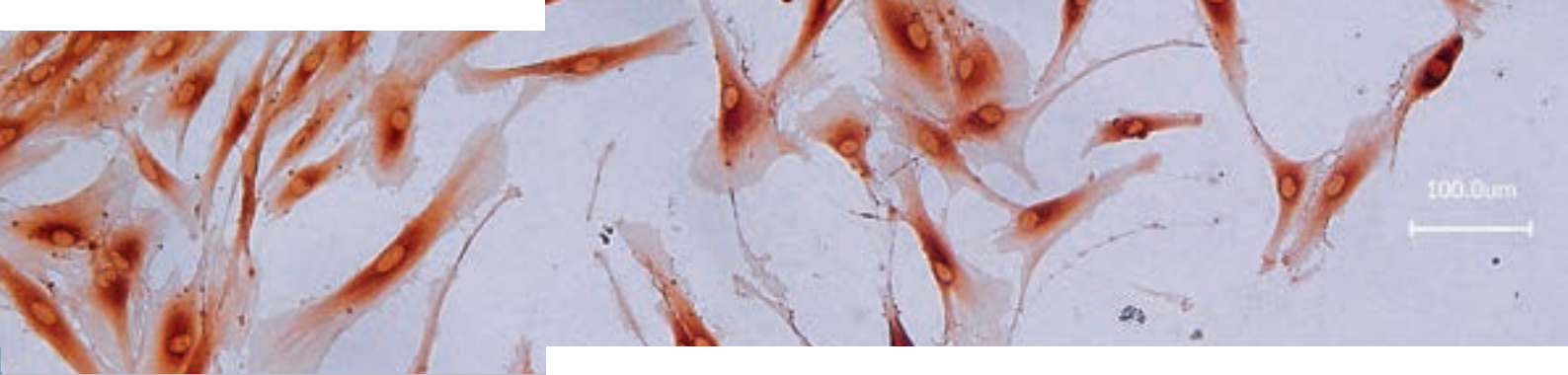
gibt hier Drew Endy von der Stanford-Universität: „*Make biology easy to engineer*“ (www.openwetware.org/wiki/Endy:Research). Das Ziel der synthetischen Biologie ist es also, dazu beizutragen die Biologie zu Konstruktionszwecken einzusetzen. Biologische Bausteine, wie Promotoren oder Proteindomänen werden dabei zu komplexeren Schaltkreisen, wie Enzymkaskaden oder genetischen Schaltkreisen – sogenannten „*biological devices*“ – zusammengefügt und dann in bestehende Organismen – das „*chassis*“ – eingebaut, um dort neue Funktionen zu übernehmen. Einschneidende Durchbrüche der synthetischen Biologie in den letzten Jahren waren z. B. das gezielte Umprogrammieren der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* zur Synthetisierung einer Vorstufe des Antimalariamedikaments Artemisinin (Ro *et al.*, 2006), sowie die Generierung des ersten Organismus mit einem synthetisch nachgebauten Genom, *Mycoplasma mycoides* JCVI-syn1.0, durch das Forscherteam um Craig Venter (Gibson *et al.*, 2010).

Helmholtz-Zentren und Universitäten entwickeln innovative biologische Systeme

Mit der „Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie“ soll nun erstmals ein nationales Forschungsnetzwerk in Deutschland gefördert werden. Dabei arbeiten Forscher der Helmholtz-Zentren in Heidelberg, Karlsruhe, Jülich, München und Braunschweig eng mit Wissenschaftlern der Universitäten Heidelberg und Freiburg zusammen. Das Forschungsprogramm umfasst dabei Technologieplattformen und Anwendungsprojekte in den Forschungsbereichen Gesundheit und Schlüsseltechnologien, sowie zwei Gemeinschaftsprojekte, die die Entwicklung der synthetischen Biologie in Deutschland zu einem leistungsfähigen und verantwortungsbewussten Forschungsfeld befördern sollen.

Das Forschungsspektrum der Technologieplattformen umfasst Projekte aus der Krebsforschung, Virologie, Biosensorik, Enzymologie, Polymerchemie und Mathematik. Die hier entwickelten molekularen Bausteine und Schaltkreise sollen dann in den interdisziplinären Anwendungsprojekten zum Einsatz kommen.

In einem Projekt beschäftigen sich beispielsweise Forscher der Universität Heidelberg und des Helmholtz-Zentrums München mit dem Aufbau neuer Designvehikel für die gezielte Gentherapie, die auf natürlich vorkommenden Viren basieren. Im Vordergrund steht dabei die Kombination von Oberflächenproteinen verschiedener natürlicher viraler Isolate mit synthetischen Sequenzen, die eine selektive Therapie einzelner Gewebe- und Zelltypen, zum Beispiel bei Pankreaskrebs oder viralen Infektionen, ermöglichen soll. Am Forschungszentrum Jülich hingegen werden modulare synthetische Enzymkaskaden entwickelt. Diese sollen in mikrobielle Zellfabriken eingebaut werden, um beispiels-



Funktionalisierte biohybride Polymere sollen als 3D Matrizen für die Differenzierung von Stammzellen genutzt werden. Hier gezeigt sind menschliche Fibroblasten, die auf einem durch äußere Stimuli justierbaren Hydrogel gewachsen sind.

Quelle: Universität Freiburg, R. Gübeli, W. Weber

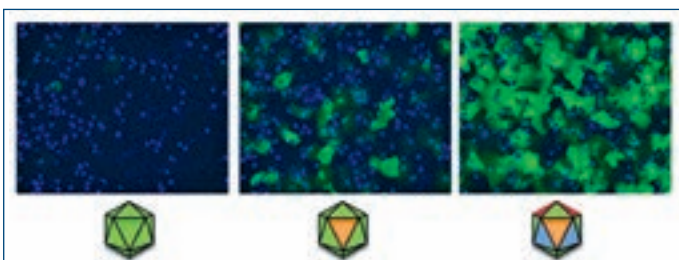
weise die Nutzung alternativer Kohlenstoff- und Energieressourcen möglich zu machen, oder die Synthese von optisch aktiven Bausteinen zu ermöglichen, die z. B. als Pharmazeutika, Nahrungsergänzungsmittel oder Feinchemikalien genutzt werden können. Die Entwicklung neuartiger biohybrider Polymere haben sich Forscher an der Universität Freiburg zum Ziel gesetzt. Dabei werden neue Materialien mit justierbaren mechanischen und biologischen Eigenschaften durch den Einbau von synthetischen biologischen Schaltern funktionalisiert, und können so von Forschern des Karlsruher Instituts für Technologie als 3D-Matrizen für die gezielte Differenzierung von neuronalen Stammzellen genutzt werden.

Verantwortungsbewusste Forschung unter Einbeziehung gesellschaftlicher Vorstellungen

Neben den Chancen der synthetischen Biologie werden national und international vermehrt auch Bedenken über potentielle Risiken diskutiert. Diese beziehen sich auf den Schutz vor Missbrauch („*biosecurity*“), auf mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit und die Umwelt („*biosafety*“) sowie auf sozioökonomische Risiken (König *et al.*, 2012) und traditionelle Vorstellungen von Leben (Boldt und Müller, 2008). Deshalb befasst sich ein eigenes Begleitforschungsprojekt der Initiative speziell mit ethischen und sozialen Aspekten sowie mit der verantwortungsvollen Entwicklung und Governance von synthetischer Biologie.

Um die wissenschaftliche Gemeinschaft in der synthetischen Biologie zu stärken, möchten die Wissenschaftler der Initiative den Aufbau eines Repositoriums für biologische „Bauteile“ (Helmholtz-Repository of BioParts, HeRBi) vorantreiben. Die Bereitstellung neuer, standardisierter biologischer Bausteine in einer öffentlich zugänglichen Datenbank soll synthetischen Biologen zukünftig den Griff in die „molekulare Toolbox“ erleichtern.

Verbesserung der Infektivität von synthetischen Designervehikeln



Durch Kombination von natürlich vorkommenden (grün) und synthetischen (blau, orange, rot) viralen Oberflächenproteinen soll die Effizienz und die Spezifität bei der Genterapie verbessert werden. Hier dargestellt sind infizierte Leberzellen, bei denen durch Expression eines grün fluoreszierenden Proteins die Stärke der Infektion mit dem Zielgen sichtbar gemacht wurde.

Quelle: Universität Heidelberg, K. Börner, D. Grimm

Die Beschäftigung mit den Chancen und Risiken der synthetischen Biologie besitzt eine hohe strategische Relevanz für die Helmholtz-Gemeinschaft. Mit der neuen Helmholtz-Initiative soll die synthetische Biologie als aufstrebendes Gebiet der Lebenswissenschaften nachhaltig gestaltet und international wettbewerbsfähig positioniert werden.

Referenzen

- Boldt, J., Müller, O. (2008). Newtons of the leaves of grass. *Nat. Biotechnol.* 26, 387-389.
- Gibson, D.G., *et al.* (2010). Creation of a bacterial cell controlled by a chemically synthesized genome. *Science* 329, 52-56.
- König, H., Frank, D., Heil, R., Coenen, C. (2012). Synthetic genomics and synthetic biology applications between hopes and concerns. *Current Genomics* (Epub ahead of print).
- Ro, D.K., *et al.* (2006). Production of the antimalarial drug precursor artemisinic acid in engineered yeast. *Nature* 440, 940-943.

BETEILIGTE ZENTREN UND PROJEKTLEITER:

ZENTREN DER HELMHOLTZ-GEMEINSCHAFT:

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
Prof. Dr. Roland Eils (Koordination), Prof. Dr. Thomas Höfer

Forschungszentrum Jülich (FZJ)
Prof. Dr. Michael Bott, Prof. Dr. Andreas Offenhäusser,
Prof. Dr. Wolfgang Wiechert

Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Dr. Christopher Coenen, Prof. Dr. Armin Grunwald,
Prof. Dr. Andreas Guber, Dr. Harald König, Prof. Dr. Uwe Strähle

Helmholtz-Zentrum München (HMGU)
Prof. Dr. Ruth Brack-Werner, Prof. Dr. Ulrike Protzer

Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Braunschweig
Prof. Dr. Rolf Müller, Dr. Dagmar Wirth

UNIVERSITÄRE PARTNER:

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Dr. Dirk Grimm, Prof. Dr. Andres Jäschke

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Prof. Dr. Wilfried Weber

ANSPRECHPARTNER UND WEITERE INFORMATIONEN:

www.helmholtz.de/syntheticbiology

Prof. Dr. Roland Eils (Koordination)
r.eils@dkfz.de

Dr. Julia Ritzerfeld (Projektmanagement)
j.ritzerfeld@dkfz.de

EUROPÄISCHES RESSOURCENZENTRUM FÜR ZEBRAFISCHE AM KIT ERÖFFNET

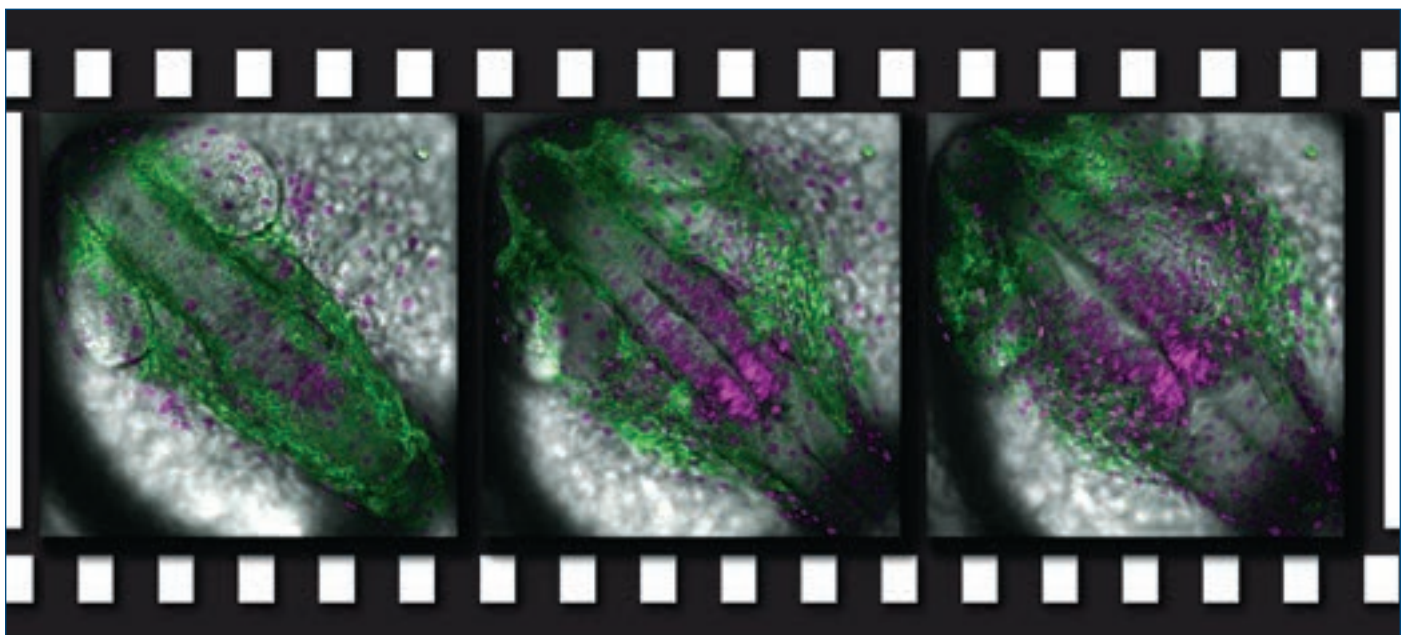
Zebrafische haben die meisten Organsysteme mit dem Menschen gemeinsam. Das macht sie unter anderem zu idealen Modellorganismen für die Untersuchung der Ursachen von Krebs oder Herzkrankheiten. Die Forschung benötigt dafür eine Vielfalt an Zebrafischstämmen. Mit dem im Juli eröffneten Europäischen Zebrafisch-Ressourcenzentrum (EZRC) betreibt das Karlsruher Institut für Technologie (KIT) nun das erste zentrale Archiv für solche Stämme in Europa. Finanziert wird es durch das Biointerfaces-Programm der Helmholtz-Gemeinschaft und die Klaus Tschira Stiftung, die das Vorhaben mit 1,5 Millionen Euro für drei Jahre fördert.

„Zebrafische sind robust, klein und vermehren sich schnell, haben aber gleichzeitig als Wirbeltiere die meisten wichtigen Organsysteme mit dem Menschen gemeinsam. Für die biomedizinische Forschung sind sie damit ideal geeignet“, erläutert Professor Uwe Strähle, Leiter des Instituts für Toxikologie und Genetik (ITG), welches das Zebrafisch-Ressourcenzentrum am KIT-Campus Nord betreibt.

„Ein durchtrenntes Rückenmark, Herz- und Nierenverletzungen oder ein zerstörter Sehnerv reparieren sich bei ihnen von selbst – und dabei erlangen sie die vollständige Organfunktion zurück.“

Die Eier der Zebrafische sind zudem transparent und entwickeln sich außerhalb des Körpers der Mutter: So können Forscher im Embryo oder der ebenfalls durchsichtigen Larve die Entwicklung von Organen oder gar einzelnen Zellen beobachten, ohne erwachsene Tiere zu schädigen. Solche Experimente können etliche Tierversuche in Ratten oder Mäusen ersetzen. Die Fische sind nicht nur sehr gut geeignet für die Untersuchung der Ursachen von Krebs, Herzkrankheiten und Verhaltensstörungen, sondern auch für die Evaluierung möglicher Medikamente. In den vergangenen Jahren haben Labors dafür alleine in Europa tausende von Zebrafisch-Stämmen erzeugt: Jeder von ihnen trägt entweder eine bestimmte Veränderung des Erbgutes (Mutation), die als Modell für eine Krankheit dienen kann, oder einen fluoreszierenden Marker, der ein bestimmtes Gewebe kennzeichnet.

Konfokale Zeitraffer-Mikroskopie eines lebenden Zebrafisch-Embryos im Alter von 16 bis 24 Stunden nach der Befruchtung



Grün fluoreszierende Zellen (Neuralleistenzellen) migrieren aus dem Neuralrohr und entwickeln sich zu zahlreichen Strukturen (Knorpel, Pigmentzellen, Nervensystem etc.). Eine Gruppe von Zellen im späteren Gehirn zeigt hohe Aktivität des Signalmoleküls Wnt, visualisiert mit Hilfe eines Fluoreszenzmarkers (violett).

Quelle: EZRC, KIT



Zebrafische sind wichtige Modellorganismen für die biomedizinische Forschung. An Ihnen können grundlegende Mechanismen studiert werden, die auch bei Herz-Kreislaufkrankungen oder Krebs eine Rolle spielen.

Quelle: EZRC,KIT

Ein zentrales Archiv zur Haltung und Verteilung der Fische fehlte jedoch bislang, diesen Bedarf wird künftig das EZRC decken. Das Zentrum verfügt über mehr als 3.000 Aquarien für die Haltung lebender Fische sowie über Gefriertruhen für circa 80.000 Spermaproben. Besonders wichtig bei der Aufnahme neuer Fischstämme ist dabei der separate Quarantänebereich. Hier werden die zum Zweck der Langzeitlagerung zugesandten Fische importiert. Unter Einhaltung strikter Hygienevorschriften darf der Quarantäneraum nur von autorisiertem Personal betreten werden. Sämtliches Equipment, das in der Quarantäne zum Einsatz kommt, wird hier gereinigt und desinfiziert und verbleibt in der Einrichtung. Eingeschleust werden externe Fischlinien ausschließlich als oberflächendesinfizierte Eier und nach umfangreicher Protokollierung des Ursprungslabors, des rechtlichen Status, des Genotyps und phänotypischer Erkennungsmerkmale.

Nach mikroskopischer Eingangsuntersuchung werden die Embryos hochgezogen, gekreuzt und ihre identifizierten Nachkommen werden ebenfalls als desinfizierte Eier in die Core Facility transferiert.

Das EZRC fungiert außerdem als erstes Zebrafisch-Screening-Zentrum weltweit: Es erlaubt Gastwissenschaftlern systematische Forschungen an seiner Stammsammlung und stellt Technologien wie die Hochdurchsatz-Synthese von Wirkstoffkandidaten für die Medikamentenentwicklung, Genomsequenzierung, sowie Robotik und Software für Probenhandling, Mikroskopie und Bildanalyse bereit. Das EZRC wird auch zentrale Drehscheibe von ZF-HEALTH sein, eines kürzlich begonnenen Kooperationsprojekts im 7. Rahmenprogramm der Europäischen Kommission.

Am EZRC werden in mehr als 3.000 Aquarien Zebrafisch-Stämme mit verschiedensten genetischen Mutationen gehalten



Um die Gesundheit der Tiere zu sichern, werden die Aquarien permanent mit Frischwasser gespeist und die wichtigsten Parameter wie pH-Wert, Temperatur und Wasserzufuhr zusätzlich elektronisch überwacht

Quelle: EZRC,KIT

WEITERE INFORMATIONEN UND KONTAKT:

Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Institut für Toxikologie und Genetik (ITG)
www.itg.kit.edu
Direktoren: Prof. Dr. U. Strähle, Prof. Dr. S. Bräse
Europäisches Zebrafisch-Ressourcenzentrum (EZRC)
www.itg.kit.edu/ezrc

ANSPRECHPARTNER:

Prof. Dr. Uwe Strähle, Dr. Robert Geisler
Europäisches Zebrafisch-Ressourcenzentrum (EZRC)
uwe.straehle@kit.edu, robert.geisler@kit.edu

quantifizierung und vorhersage zellulärer prozesse durch Insilico Cells™

Firmenporträt

Insilico Biotechnology AG

von Bettina Stahnke

Bei welchen Patientengruppen wird ein neues Medikament wirksam sein? Bei welchen individuellen Veranlagungen muss mit Nebenwirkungen gerechnet werden? Wie können Tierversuche ersetzt werden? Wie wirken sich in biotechnologischen Produktionsprozessen Änderungen des Nährmediums oder der Prozessführung auf die Produktivität der Zellen aus? Fragen wie diese sind in der Pharma- und Biotechnologiebranche alltäglich. Insilico Biotechnology unterstützt innovative Life-Science-Unternehmen durch computergestützte Vorhersagen bei der Lösung dieser Fragestellungen.

Der Druck, mit neuen Produkten möglichst zeitnah an den Markt zu kommen und gleichzeitig die Entwicklungsrisiken und Kosten möglichst gering zu halten, stellt für die Unternehmen der Pharma- und Biotechnologiebranche eine zunehmende Herausforderung dar. Das Bestreben, Fermentationsprozesse oder Medikamentenwirkung und -sicherheit zu optimieren, lenkt den Fokus früher oder später auch auf die Quantifizierung und das Verständnis der intrazellulären Mechanismen.

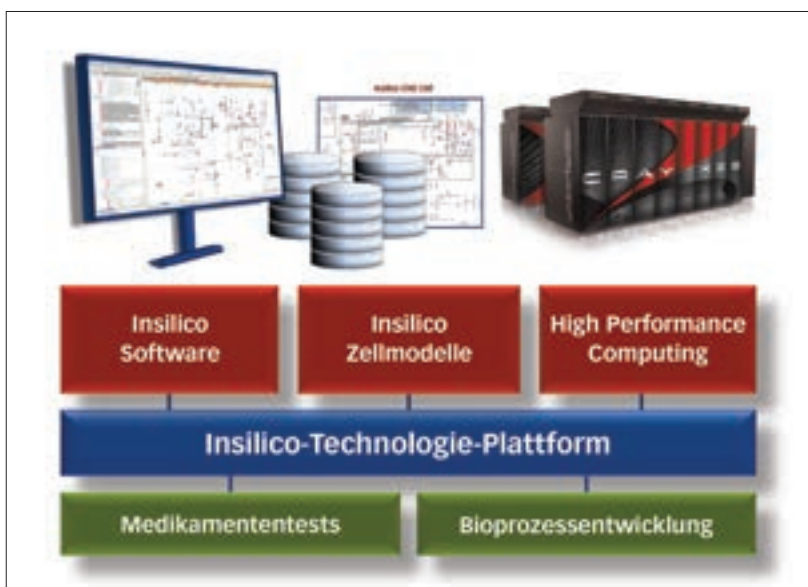
Wirksame und sichere Medikamente – aber wie?

In der Pharmabranche ist das Risiko, einen Medikamentenkandidaten durch erst in späten klinischen Testphasen beobachtete Nichtwirksamkeit oder inakzeptable Nebenwirkungen fallenlassen zu müssen, nach wie vor hoch. Bis dahin sind jedoch meist bereits mehrere hundert Millionen Euro in die Entwicklung investiert worden – in diesem Fall vergeblich.

Wünschenswert ist daher eine frühzeitige Abschätzung der zu erwartenden Effekte eines Medikaments möglichst bevor teure klinische Studien gestartet werden. Hierzu ist eine Ausweitung der vorklinischen Tests notwendig, bei der auch die Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen ausreichend abgebildet werden können. Primärzellmaterial einer ausreichend hohen Anzahl verschiedener Patienten ist jedoch häufig nicht verfügbar.

Üblicherweise werden in der präklinischen Phase Tierversuche durchgeführt, die allerdings zur Abschätzung der Effekte im Menschen nur bedingt geeignet sind und individuelle Unterschiede zwischen Patienten nicht berücksichtigen. Die gesellschaftliche Akzeptanz von Tierversuchen ist zudem nach wie vor gering.

Insilico-Technologie-Plattform



Zur Lösung von Fragestellungen aus Medikamentenentwicklung und Biotechnologie werden tausende biochemischer Reaktionen in computergestützten Zellmodellen, den Insilico Cells™, miteinander verknüpft. Insilico Cells™ können bei Bedarf zu Organ- und Ganzkörpermodellen verknüpft werden. Die große Zahl und höchste Komplexität der durchgeführten Rechenoperationen kann dank Zugriff auf den hochparallelen High-Performance-Computer „Hermit“, einen der schnellsten Computercluster Europas, bestens bewältigt werden (Foto: Cray Inc.).



(Foto: Insilico Biotechnology AG)

Insgesamt steht der Vielzahl medizinischer Fragestellungen zwar ein durchaus ansehnliches Spektrum an Testmethoden zur Verfügung, doch sind diese Methoden zum einen limitiert in ihrer Aussagekraft, zum anderen ist das Handling und die umfassende, vernetzte Interpretation der entstehenden Datensätze eine Aufgabe von höchster Komplexität, die ohne Zuhilfenahme rechnerbasierter Methoden kaum bewältigt werden kann.

Insulin & Co. in hohen Mengen – aber woher?

Ähnliches gilt auch für die biotechnologische Produktion komplexer Verbindungen. Sowohl industriell genutzte Enzyme als auch therapeutisch eingesetzte Wirkstoffe wie z. B. Insulin werden heutzutage bevorzugt in lebenden Organismen hergestellt. Je nach gewünschtem Produkt kommen sowohl bakterielle Expressionssysteme wie *Escherichia coli* oder *Bacillus subtilis*, als auch Zellen höherer Organismen wie Hefen oder Säugetier-Zellen zum Einsatz. Jeder Produktionsprozess bietet dabei eine Vielzahl von Ansatzpunkten zur Optimierung. Änderungen beispielsweise der Medienzusammensetzung oder der Fütterungsstrategie einzeln oder durch statistische Versuchsplanung (DoE) zu implementieren und zu testen, erfordert jedoch hohe experimentelle Ressourcen und einen sehr langen Atem.

In-silico-Ansätze liefern Antworten

Hier setzt die in Stuttgart ansässige Insilico Biotechnology AG an, indem sie das Testen verschiedenster zellulärer Szenarien von der *In-vitro*- und *In-vivo*-Ebene auf die *In-silico*-Ebene, also auf die Ebene der computergestützten Modellierung und Simulation verlagert. Tausende biochemische Reaktionen und ihre mathematischen Abbildungen werden zusammengestellt und miteinander zu Reaktionsnetzwerken, den Insilico Cells™, verknüpft. Das Spektrum der berücksichtigten Pathways umfasst dabei sowohl Stoffwechsel- wie auch Genregulations- und Signaltransduktionsreaktionen.

Nach kundenspezifischer Anpassung und Verifikation der Insilico Cells™ durch Implementation von Messdaten des Kunden können dank High Performance Computing und firmeneigener Software

systematisch Millionen verschiedenster zellulärer Szenarien durchgespielt werden, was einerseits die Quantifizierung und andererseits die Vorhersage der Effekte potenzieller Änderungen erlaubt. Hierdurch können zu erwartende erwünschte und unerwünschte Effekte gegeneinander abgewogen werden und entsprechende Empfehlungen durch Insilico ausgesprochen werden.

Steigerung von Produktausbeute und Produktivität in der biotechnologischen Produktion

So konnte beispielsweise ein Produktionsprozess mit CHO-Zellen *in silico* optimiert werden, so dass durch die Nutzung der von Insilico ermittelten idealen Medienzusammensetzung eine Steigerung des finalen Produkttiters um 50 % erreicht wurde.

Weitere Projekte umfassten das Design kompletter Zelllinien und bakterieller Produktionsstämme durch Neuzusammenstellung bekannter Stoffwechselwege sowie die Anpassung der Nährmedien für besonders vielversprechende Einzelklone. Anders herum können für Plattformprozesse, bei denen der Prozessablauf und die verwendeten Medien weitestgehend standardisiert sind, Klone anhand der Prozessvorgaben selektiert werden. Auch dies ist dank der Insilico-Technologie ohne weiteres möglich.

Verbesserung der Wirksamkeit und Sicherheit von Medikamenten

Im Pharmabereich unterstützt Insilico den Entwicklungsprozess von der Targetvalidierung, also der Überprüfung der Nutzbarkeit eines möglichen Ansatzpunktes für ein neues Medikament, bis zur präklinischen und frühen klinischen Charakterisierung des Medikamentenkandidaten.

Ein Beispiel hierfür ist die Abschätzung der potenziellen Effekte von Veränderungen der zellulären Signaltransduktion, welche im Rahmen von Kombinationstherapien zur Behandlung von Krebserkrankungen in Frage kommen. Die Auswirkungen dieser



Insilico Biotechnology ist seit Ende 2010 im Stuttgarter Engineering Park (STEP) ansässig (Fotos: Insilico Biotechnology AG).

Veränderungen auf den zellulären Stoffwechsel konnten von Insilico und seinen Partnern aufgedeckt und quantifiziert werden.

Darüber hinaus können dank der Möglichkeit der Verschaltung entsprechender Insilico Cells™ zu Organ- und Ganzkörpermodellen und differenzielle Betrachtung unterschiedlicher Patientengruppen weitergehende Vorhersagen zur zu erwartenden Wirksamkeit und Sicherheit eines Medikamentenkandidaten gemacht werden, die dazu beitragen, frühzeitig die richtigen Entscheidungen im Medikamentenentwicklungsprozess zu treffen.

Gerüstet für die Zukunft

Mit diesen Ansätzen hat Insilico die Brücke von den Grundlagen der Systembiologie zur industriellen Anwendung geschlagen. Die gezielte Priorisierung von Wirkstoffen, Experimenten und Optimierungsmaßnahmen ermöglicht eine Rationalisierung der Entwicklungsprozesse und trägt somit zu ihrer Verkürzung bei. Damit leistet Insilico auch in Zukunft einen wichtigen Beitrag zu technologischem Fortschritt und Innovation in der Pharma- und Biotechnologiebranche.

Steckbrief Insilico Biotechnology AG:

Das in Stuttgart ansässige, privatwirtschaftlich geführte Unternehmen Insilico Biotechnology AG ist Marktführer für Lösungen und Software rund um die Simulation lebender Zellen.

Bei seiner Gründung im Jahr 2001 gehörte Insilico Biotechnology weltweit zu den Pionieren auf dem Gebiet der angewandten Systembiologie – eine Geschäftsidee, die durch den Startup-Preis der Otto-Beisheim-Stiftung, den Frost & Sullivan Award for Excellence in Technology und die Nominierung durch die Europäische Kommission für den European Information Society Technologies Prize Anerkennung erfuhr. Während die ersten Jahre hauptsächlich durch öffentlich geförderte und industrielle Forschungsprojekte geprägt waren, wurden ab 2005 aktiv Dienstleistungen für die Biotechnologiebranche angeboten.

Heute werden Lösungen zur effizienten Herstellung biotechnologischer Produkte und für das Testen von Medikamenten durch ein rund 20-köpfiges interdisziplinäres Expertenteam mithilfe von High-Performance-Computing und firmeneigener Software entwickelt.

Für weltweit führende Unternehmen aus der chemischen und pharmazeutischen Industrie reduziert Insilico-Technologie Zeit, Risiken und Kosten von Entwicklungsprozessen.

Referenzen:

- Bucher, J., Riedmaier, S., Schnabel, A., Marcus, K., Vacun, G., Weiss, T., Thasler, W., Nussler, A., Zanger, U., and Reuss, M. (2011). A systems biology approach to dynamic modeling and inter-subject variability of statin pharmacokinetics in human hepatocytes. *BMC Systems Biology* 5, 66.
- Maier, K., Hofmann, U., Reuss, M., and Mauch, K. (2010). Dynamics and control of the central carbon metabolism in hepatoma cells. *BMC Syst Biol* 4, 54.
- Müller, D., Kirchner, F., Mangin, S., Niklas, J., and Mauch, K. (2012). Accelerating Biopharma Process Design. *Genetic Engineering & Biotechnology News* 32, 40–41.
- Niklas, J., Bonin, A., Mangin, S., Bucher, J., Kopacz, S., Matz-Soja, M., Thiel, C., Gebhardt, R., Hofmann, U., and Mauch, K. (2012). Central energy metabolism remains robust in acute steatotic hepatocytes challenged by a high free fatty acid load. *BMB Reports* 45, 396–401.

Kontakt:



Dr. Bettina Stahnke

Insilico Biotechnology AG, Stuttgart

bettina.stahnke@insilico-biotechnology.com

www.insilico-biotechnology.com

von der endosomen- biogenese zur physiologie der leber

Eine multiskale Analyse der kleinen GTPase Rab5

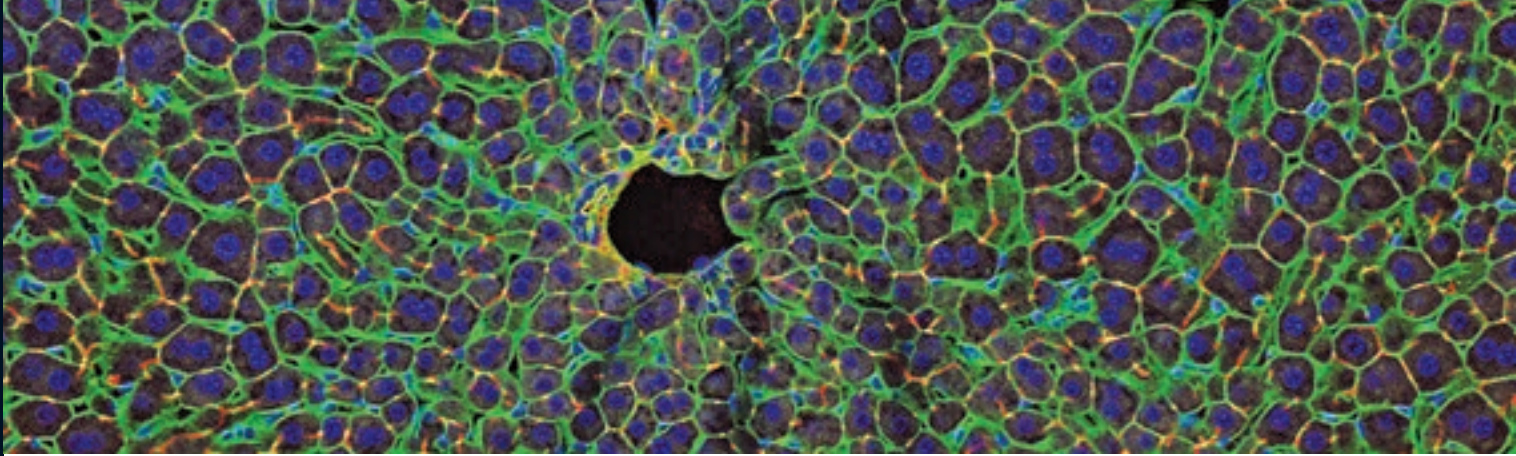
von Anja Zeigerer, Jerome Gilleron, Yannis Kalaidzidis und Marino Zerial

Das Ziel der Systembiologie besteht darin, einen Organismus in seiner Gesamtheit zu verstehen, indem Prozesse auf allen Ebenen – von der molekularen bis zur systemischen – in einem System integriert werden. Das heißt, man möchte wissen wie sich Moleküle zu Organellen zusammen finden, und wie diese Organellen zu den Funktionen von Zellen, Geweben, Organen und dem gesamten Organismus beitragen. Im Zuge des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Netzwerks Virtuelle Leber konnte anhand der kleinen GTPase Rab5 ein erstes Beispiel für die systembiologische Integration der Molekularebene bis hin zum Organismus durchgeführt werden. Diese Studie hat nicht nur große Bedeutung für das Verständnis der Komplexität des endosomalen Systems, sondern liefert gleichzeitig neue Ansätze für therapeutische Strategien bei der Bekämpfung von Stoffwechselerkrankungen des Menschen wie beispielsweise Diabetes und Hypercholesterinämie.

Die Leber erfüllt lebenswichtige Aufgaben wie die Kontrolle des Glukose- und Lipidstoffwechsels, die Entgiftung des Körpers und die Produktion der Gallenflüssigkeit. Um ihre Funktionen ausführen zu können, müssen die Leberzellen (Hepatozyten) Nährstoffe aufnehmen und abgeben, sowie Signale empfangen und verarbeiten. Für diese Prozesse besitzt die Zelle ein dynamisches Netzwerk hunderter kleiner Organellen, den so genannten Endosomen, die eine zentrale Rolle bei der Verteilung der aufgenommenen Stoffe und der Signalübertragung spielen. Moleküle, Signalstoffe und Rezeptoren werden durch die Einstülpung der Zelloberfläche in die Zelle aufgenommen und bilden kleine Transportvesikel, die mit den frühen Endosomen verschmelzen. Von dort werden die aufgenommenen (endozytierten) Stoffe entweder wieder zurück zur Plasmamembran transportiert oder in den Lysosomen abgebaut. Störungen dieser Transport- und Sortierungsschritte haben negative Auswirkungen auf den Gleichgewichtszustand innerhalb der Zelle und des Gewebes und können zu schweren Erkrankungen wie einem erhöhten Cholesterinspiegel führen (Goldstein and Brown, 2001).

Die frühen Endosomen werden auf der molekularen Ebene durch die Präsenz der kleinen GTPase Rab5 definiert, die zusammen mit ihren über 40 Effektormolekülen die Fusionstätigkeit, Motilität und Reifung der Endosomen kontrolliert. Rab5 spielt eine Schlüsselrolle in der Rekrutierung und Funktion der endosomalen Maschinerie (Christoforidis *et al.*, 1999). Innerhalb des HepatoSys-Konsortiums (Vorgängerprojekt des Netzwerks „Virtuelle Leber“) wurden in einem Rekonstitutionsexperiment synthetische Endosomen zusammen mit ihrer molekularen Maschinerie hergestellt, und es konnte gezeigt werden, dass Rab5 *in vitro* unerlässlich und ausreichend für die Funktion der Endosomen ist (Ohya *et al.*, 2009). Die Bedeutung von Rab5 für die Entstehung der Endosomen *in vivo* konnte bisher jedoch noch nicht nachgewiesen werden.

Zur Beantwortung dieser Frage wurde zunächst ein mathematisches Modell entwickelt, welches auf dem bisherigen Wissen über die Biochemie von Rab5 beruht. Das Modell berechnet die Abhängigkeit der Endosomen-Bildung von Rab5 und liefert verschiedene mögliche Szenarien. Einige der Szenarien prognostizierten eine Steigerung der Endosomenzahl mit Abnahme der Rab5-Konzentration, andere hingegen deuteten auf eine Reduktion der Endosomen hin. Um diese verschiedenen Optionen zu testen, führten wir eine Herunterregulation (Knockdown) der drei Rab5-Gene in der Leber erwachsener Mäuse durch und untersuchten den Effekt der progressiven Verminderung der Rab5-Menge auf die Anzahl der Endosomen. Ausgeführt wurde dies mit der neuesten RNA-Interferenz-Technologie (RNAi) *in vivo* mittels Injektion von Lipid-Nanopartikeln (LNPs). Diese Technik, die ursprünglich für therapeutische Zwecke entwickelt wurde, erlaubt einen effizienten (bis zu 85%), hepatozytenspezifischen und reversiblen Knockdown von bis zu 10 verschiedenen Genen (Akinc *et al.*, 2008). Dadurch konnten wir die Expression von Rab5 spezifisch in der Leber vermindern, und die daraus entstehenden Konsequenzen für die Organellen, Zellen, die Leber und den gesamten Organismus analysieren. Diese multiskale Analyse erlaubte es uns, eine essentielle Rolle für Rab5 *in vivo* in der Endosomen-Biogenese zu etablieren und die Bedeutung der Endosomen für die Polarität der Leber und den Leberstoffwechsel zu zeigen (Abb. 1).



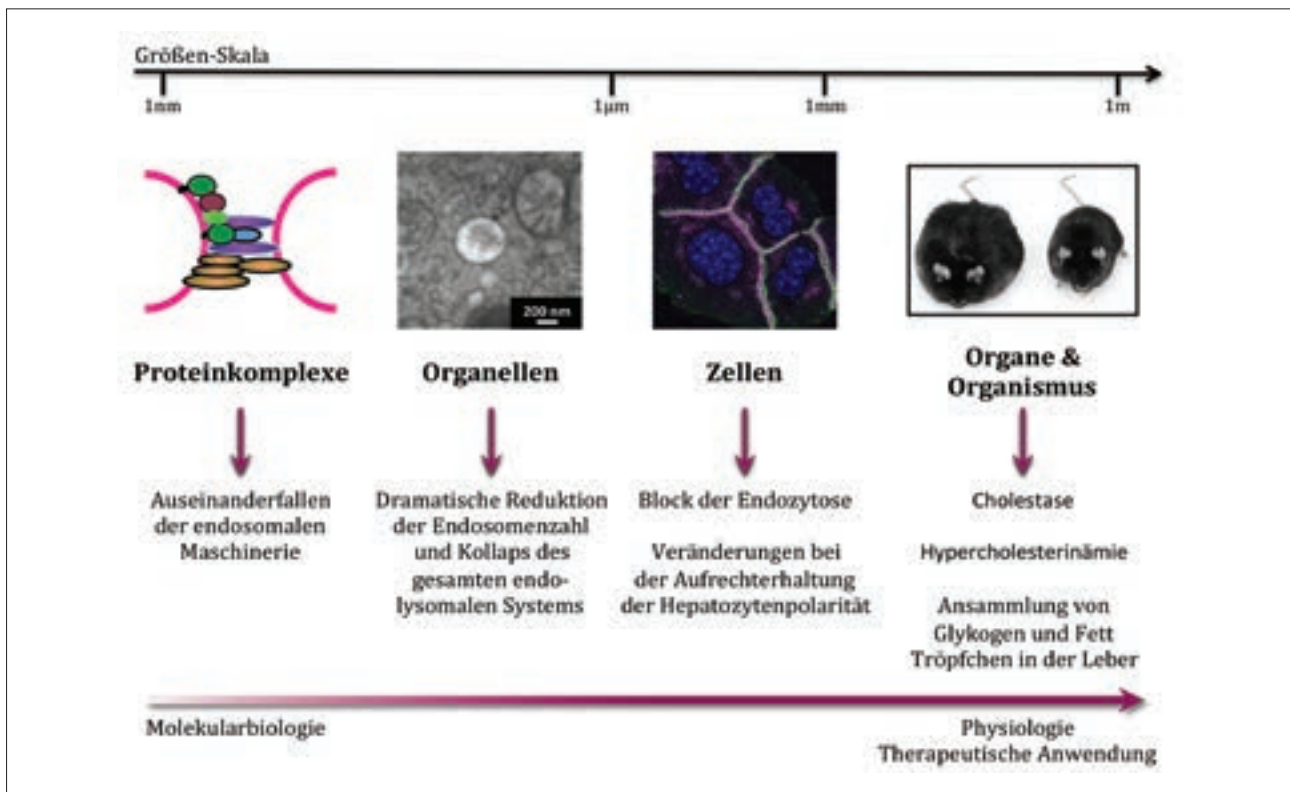
Knockdown von Rab5 führt zum Verlust des endo-lysosomal Systems und des polarisierten Membranverkehrs. Verteilung des apikalen Markers CD13 (rot) in Kontroll-Lebergewebe. Die Aktinfärbung in grün stellt die Zellgrenze dar; Zellkerne innerhalb einer Zelle sind in blau dargestellt (Foto: Anja Zeigerer).

Rab5 ist essentiell für die Entstehung von Endosomen

Eine 50%ige Reduktion der Rab5-Konzentration drei Tage nach Injektion der RNAi-Liposomen hatte erstaunlicherweise keine Auswirkungen auf die Anzahl der Endosomen. Dies zeigt, dass das endozytische System sehr robust ist und große Schwankungen der Rab5-Menge tolerieren kann. Fünf Tage nach Verabreichung der LNPs, bei einer Reduktion der Rab5-Konzentration von 85%, gab es hingegen dramatische Effekte. Die Anzahl der frühen und späten Endosomen sowie die Zahl der Lysosomen waren drastisch reduziert (bis zu 80%). Dieses Resultat etabliert Rab5 eindeutig als Master-Regulator bei der Entstehung von Endosomen

und deutet auf einen kritischen Schwellenwert von Rab5 hin, unter welchem das gesamte endo-lysomale System kollabiert. Die gewonnenen Daten bestätigten ein Szenario unseres mathematischen Modells, welches eine Reduktion der Endosomenzahl in Abhängigkeit von der Rab5-Konzentration vorhersagt. Zusätzlich deutet der gleichzeitige Verlust der Lysosomen darauf hin, dass sich diese Organellen zum Teil aus dem Material der Endosomen bilden. Mit Hilfe dieses Phänotyps kann nun die Bedeutung der Endosomen für die polarisierten Leberzellen, die Funktion der Leber und die Integrität des gesamten Organismus untersucht werden.

Abbildung 1: Schematische Darstellung einer multiskalen Analyse



Durch die multiskale Analyse kann das Wissen von verschiedenen biologische Ebenen integriert werden, ausgehend von Proteinkomplexen bis hin zur Funktion von Zellen, Organen und der Physiologie des gesamten Organismus. Die RNAi-Technologie ermöglicht den *in vivo* Knockdown eines spezifischen Proteins und erlaubt die sich daraus ergebenden Konsequenzen von der molekularen bis hin zur systemischen Ebene zu untersuchen sowie auftretende Stoffwechselstörungen aufzudecken (Grafik: Anja Zeigerer und Jerome Gilleron).



Prof. Dr. Marino Zerial, Dr. Anja Zeigerer und Prof. Dr. Yannis Kalaidzidis (von links nach rechts) entwickelten eine multiskalare Analyse, die Untersuchungen von der Molekularebene bis hin zum Organismus ermöglicht. Der Co-Autor Dr. Jerome Gilleron ist nicht im Bild (Foto: F. Friedrich).

Endozytose ist für die Erhaltung der Polarität der Leberzellen notwendig

Hepatozyten sind polarisierte Zellen, die unterschiedlich strukturierte und funktionale Zellmembranen besitzen (Abb. 2, linkes Schema). Dem Blut zugewandt befindet sich die basale Membran, wohingegen die Membran, die an den Gallenkanal grenzt, als apikale Zellmembran bezeichnet wird. Die verschiedenen Membranen zeichnen sich durch eine unterschiedliche Lokalisation von Oberflächenmolekülen wie Rezeptoren und Transportern aus, welche spezifische Aufgaben und Funktionen der Leber erfüllen. Eine fehlerhafte Anordnung der Transporter in den verschiedenen Zellmembranen kann zu Erkrankungen der Leber und der Gallengänge führen. Da das endosomale System eine zentrale Rolle bei der korrekten Sortierung von Molekülen und Signalstoffen spielt, vermuteten wir, dass es auch für die Aufrechterhaltung der polarisierten Membranstruktur der Hepatozyten von essentieller Bedeutung ist. Durch die hepatozytenspezifische Entfernung von Rab5 hatten wir die Möglichkeit, die Bedeutung des endosomalen Systems für die Aufrechterhaltung der Zellpolarität *in vivo* in der Leber zu untersuchen. Wir konnten zeigen, dass das Multi-drug-resistente assoziierte Protein 2 (MRP2) keinen endosomalen Sortierungsschritt benötigt und direkt zur apikalen Membran transportiert wird. Damit bestätigte sich eine bereits 2004 gestellte Hypothese (Wang and Boyer, 2004). Dagegen brauchen andere apikale Proteine wie DPPIV (Dipeptidyl-Peptidase-4) und BSEP (Bile Salt Export Pump) ein intaktes Endomembransystem, um ihr korrektes Bestimmungsziel zu erreichen (Abb. 2, rechtes Schema). Diese Resultate zeigen zum ersten Mal die essentielle Bedeutung der Endosomen für die Aufrechterhaltung der Zellpolarität der Leber.

Der Verlust von Rab5 in der Leber führt zu schweren Stoffwechselstörungen

Die gestörte Funktion eines zentralen Stoffwechselorgans wie der Leber ist oft Auslöser für metabolische Erkrankungen wie beispielsweise Gallenstauung, Insulinresistenz bei Diabetes oder erhöhter Cholesterinspiegel. Die Reduktion der Rab5-Expression führte, wie erwartet, zu einer rapiden Verlangsamung der LDL- (low density lipoprotein) Aufnahme in die Leberzellen und resultierte in einem 10fach erhöhten Serum-Cholesteringehalt. Dieser Phänotyp entspricht den patho-

logischen Symptomen der Hypercholesterinämie (Goldstein and Brown, 2001). Zusätzlich erzeugte die Polaritätsstörung der Leberzellen durch die inkorrekte Verteilung von BSEP die Entstehung eines Gallenstaus. Überraschenderweise führte die Reduktion der Rab5-Konzentration und der daraus resultierende Verlust der Endosomen zur Speicherung von Glukose in den Zellen in Form von Glykogen und zur Bildung intrazellulärer Fetttröpfchen (Abb. 2, rechtes Schema). Diese Resultate deuten auf eine bisher unerkannte Funktion der Endosomen in der Regulation des Zucker- und Fettstoffwechsels hin, deren Mechanismus noch weiter aufgeklärt werden muss.

Schlussfolgerung und Perspektiven

Unsere Ergebnisse zeigen erstens, dass Rab5 unentbehrlich für die Entstehung des gesamten endosomalen Systems ist, welches aus über 1.000 verschiedenen Proteinen besteht. Ein Knockdown von Rab5 hat fatale Konsequenzen für die Aufrechterhaltung der Zellpolarität der Leber und den gesamten Leberstoffwechsel. Einige der ausgelösten Perturbationen konnte man sicherlich voraussehen, wohingegen andere unvorhersehbar waren, wie beispielsweise der Zusammenhang zwischen Endozytose und zellulärem Leberstoffwechsel.

Zweitens ermöglicht die *in vivo* RNAi-Technologie die Durchführung einer multiskalaren Analyse bestimmter Gene in der Leber. Dadurch kann das erworbene Wissen aus verschiedenen biologischen Ebenen integriert werden. Diese Integration erlaubt es uns, Rückschlüsse über die Funktionen der verschiedenen Ebenen zu ziehen und eine physiologische Verbindung zwischen diesen Modulen zu schaffen. Durch dieses Beispiel wissen wir also, dass Veränderungen des endosomalen Systems extreme Auswirkungen auf den Metabolismus der Leber haben und pathologische Stoffwechselstörungen erzeugen können.

Drittens bietet die Technologie des *in vivo* RNAi-Knockdowns spezifischer Gene in der Leber die Möglichkeit, diese Strategie auch für therapeutische Zwecke einzusetzen. Hierbei ist zum Beispiel an die Bekämpfung von Diabetes und Hypercholesterinämie zu denken. Diese Ergebnisse sind daher ein wichtiger Ansatzpunkt für mögliche neue Therapien zur Bekämpfung von Stoffwechselstörungen beim Menschen (Zeigerer *et al.*, 2012).

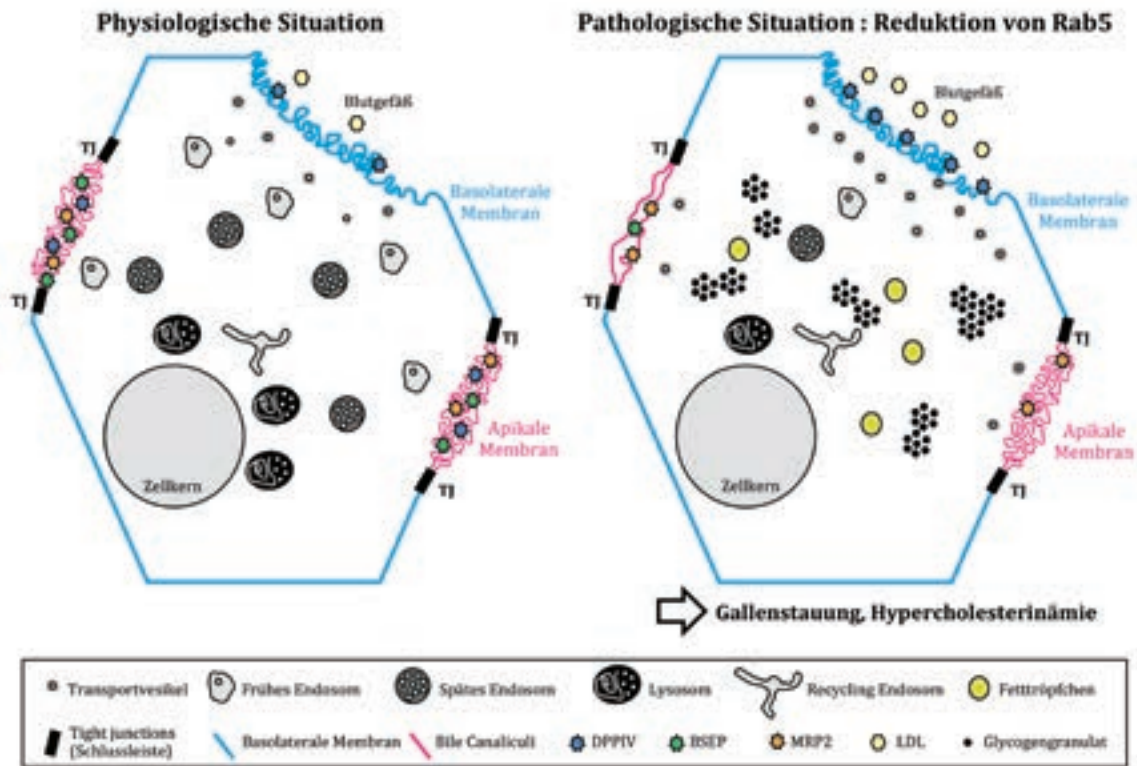


Abbildung 2: Die spezifische Reduktion von Rab5 in der Leber *in vivo* erlaubt die Untersuchung der Rolle von Rab5 auf molekularer, zellulärer und organischer Ebene (Grafik: Jerome Gilleron und Anja Zeigerer).

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das Kompetenznetz Virtuelle Leber (Virtual Liver Network) ist eine nationale Initiative, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert wird. Zum Netzwerk Virtuelle Leber gehören 70 Forschungsgruppen, die über ganz Deutschland verteilt sind. Zur Unterstützung der eigenen Arbeiten baut das Netzwerk Verbindungen zu anderen Forschungsgruppen und internationalen Initiativen auf. Die Virtuelle Leber strebt ein dynamisches Modell an, das Physiologie, Morphologie und Funktion der menschlichen Leber zwar nicht vollständig nachbildet, jedoch modellhaft abbildet. Dabei werden quantitative Daten aus allen Organisationsstufen der Leber in das Modell integriert. Programmleiter ist Adriano Henney (siehe auch Artikel *Wie viel Systembiologie braucht die Virtuelle Leber?* auf Seite 68 in diesem Heft).

www.virtual-liver.de

Internet-Homepage der Arbeitsgruppe:

<http://www.mpi-cbg.de/research/research-groups/marino-zerial.html>

Referenzen:

Akinc, A., Zumbuehl, A., Goldberg, M., Leshchiner, E.S., Busini, V., Hossain, N., Bacallado, S.A., Nguyen, D.N., Fuller, J., Alvarez, R., et al. (2008). A combinatorial library of lipid-like materials for delivery of RNAi therapeutics. *Nat Biotechnol* 26, 561-569.

Christoforidis, S., McBride, H.M., Burgoyne, R.D., and Zerial, M.

(1999). The Rab5 effector EEA1 is a core component of endosome docking. *Nature* 397, 621-625.

Goldstein, J.L., and Brown, M.S. (2001). Molecular medicine. The cholesterol quartet. *Science* 292, 1310-1312.

Ohya, T., Miaczynska, M., Coskun, U., Lommer, B., Runge, A., Drechsel, D., Kalaidzidis, Y., and Zerial, M. (2009). Reconstitution of Rab- and SNARE-dependent membrane fusion by synthetic endosomes. *Nature* 459, 1091-1097.

Wang, L., and Boyer, J.L. (2004). The maintenance and generation of membrane polarity in hepatocytes. *Hepatology* 39, 892-899.

Zeigerer, A., Gilleron, J., Bogorad, R.L., Marsico, G., Nonaka, H., Seifert, S., Epstein-Barash, H., Kuchimanchi, S., Peng, C.G., Ruda, V.M., Del Conte-Zerial, P., Hengstler, J.G., Kalaidzidis, Y., Koteli-ansky, V., Zerial M. (2012). Rab5 is necessary for the biogenesis of the endolysosomal system *in vivo*. *Nature* 485, 465-470.

Kontakt:

Dr. Anja Zeigerer

Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik
Dresden
zeigerer@mpi-cbg.de

Prof. Dr. Marino Zerial

Direktor
Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik
Dresden
zerial@mpi-cbg.de

fanci: funktionsanalyse nichtkodierender RNAs in lebenden zellen

Ein Erfolgsbericht zur BMBF-Fördermaßnahme „SysTec“

von Holger Erfle

Durch den Einsatz moderner Hochdurchsatztechnologien wird eine stetig steigende Anzahl verschiedener Genome sequenziert und analysiert. Interessanterweise zeigt sich, dass beispielsweise in einer Säugetierzelle nur etwa 1,5 bis 2 Prozent der DNA offene Leseraster beinhalten, die letztendlich in Proteine umgesetzt werden.

Ein wesentlich größerer Anteil von 25 Prozent besitzt zwar die Voraussetzungen, um in RNA umgeschrieben zu werden. Als Vorlage zur Translation in Proteine dienen diese nichtkodierenden RNAs (ncRNA) allerdings nicht. Ihre Aufgabe liegt offensichtlich vielmehr in der Regulation zellulärer Vorgänge. Da immer mehr ncRNAs mit solchen Funktionen entdeckt werden, formen diese möglicherweise einen weitreichenden und hochkomplexen Regulationskreislauf.

Das wirft natürlich die Frage auf, ob ncRNAs für die Regulierung lebenswichtiger zellulärer Funktionen nicht ebenso wichtig sind wie Proteine. Exemplarisch untersuchen die Partner des Verbundprojekts „Funktionsanalyse nichtkodierender RNAs in lebenden Zellen“ (FANCI) im Rahmen der BMBF-Fördermaßnahme „SysTec – Neue Methoden in der Systembiologie“ den Einfluss nichtkodierender RNAs auf den sekretorischen Membrantransportweg. Der Schwerpunkt des Vorhabens liegt dabei nicht nur auf der bedeutenden biologischen Fragestellung. Insbesondere die Entwicklung von Methoden und Technologien zur funktionellen Analyse zeichnet die Arbeit aus und bildet die Grundlage für eine in Planung befindliche Firmenausgründung.

Seit dem Laufzeitbeginn im September 2009 konnten bereits wichtige Ergebnisse erzielt werden. Bei einer unerwartet hohen Anzahl von 44 miRNAs (einer Unterklasse der ncRNAs) und auch

Abbildung 1: Hochdichte-Spotting-Roboter von „Graffinity Pharmaceuticals GmbH“ zum Drucken identischer Hochdichtezellarrays

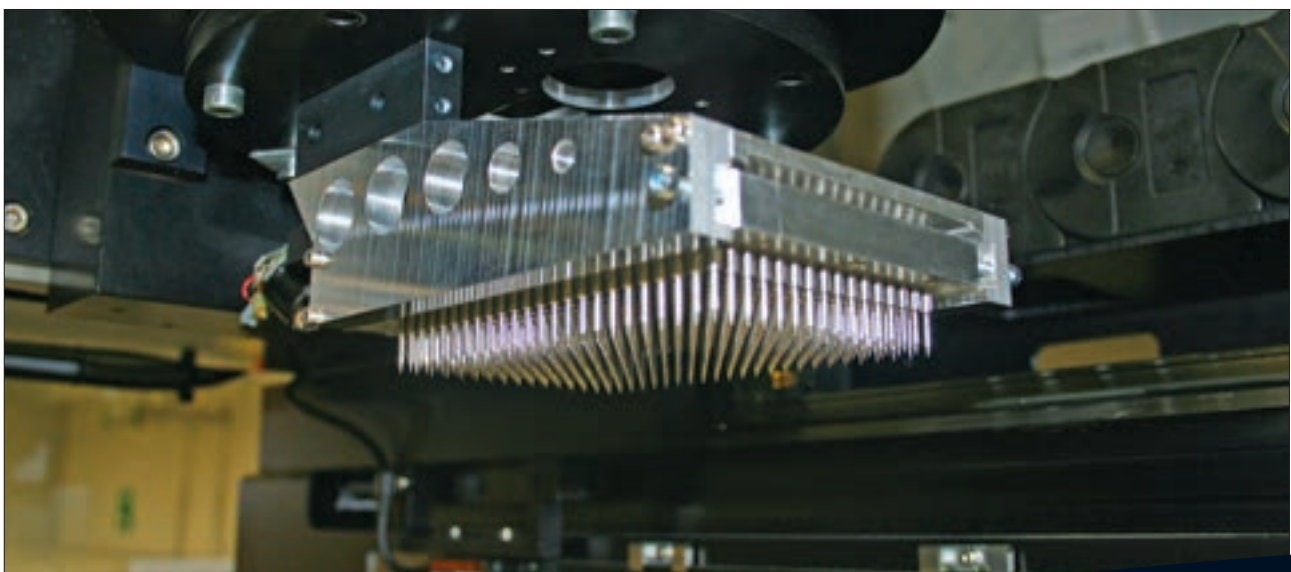


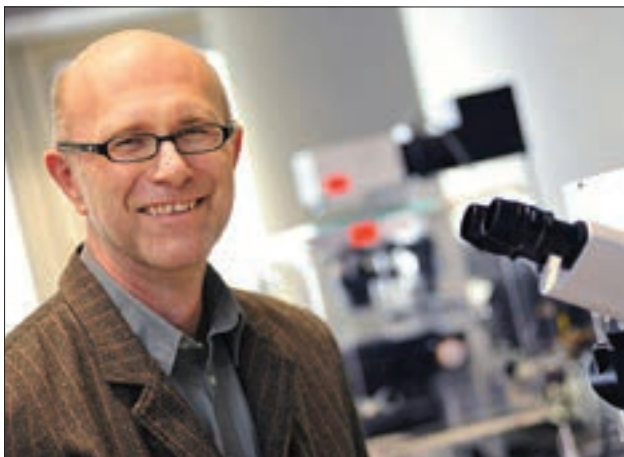
Foto: Jürgen Reymann



Abbildung 2: Automatisches konfokales Mikroskop „TCS SP5“ von Leica mit Inkubationskammer für Lebendzellaufnahmen (Foto: Nina Beil).

ausgewählter Pseudogene zeigten sich deutliche Effekte auf Membrantransport und Endocytose. Störungen des sekretorischen Membrantransportwegs können zu massiven gesundheitlichen Schäden wie Krebsentstehung führen. Einer aberranten Regulation durch Fehlfunktion von ncRNAs scheint daher eine kritische Bedeutung zuzukommen. Umso wichtiger sind daher die im Projekt entwickelten neuartigen Inhibitoren, basierend auf 2'-OME-RNA oder Phosphorothioate-DNA, die beispielsweise spezifisch gegen übermäßig abundante ncRNA eingesetzt werden können.

Mit der Entwicklung eines „Whole Genome Cell Array“ steht weltweit erstmals eine Plattform zur Verfügung, die auf der Größe einer 96 Lochplatte fast 25.000 physisch getrennte Reaktionsröhrchen aufweist. Durch besondere Beschichtungen und Behandlungen können in jedem Trog Zellen mit einer spezifischen ncRNA transfiziert und analysiert werden. Um diese wenigen Nanoliter im erforderlichen Umfang in kürzester Zeit einzubringen, wurde ein Hochdichte-Spotting-Roboter (Abb. 1) weiterentwickelt, der parallel mit 384 Nadeln und bildverarbeitungsgestützter Steuerung arbeitet.



Holger Erfle leitet die ViroQuant-Cellnetworks RNAi Screening Facility am Bioquant-Zentrum der Universität Heidelberg (Foto: Hendrik Schröder).

Die Bilder der automatischen Weitfeld- und konfokalen Laser-scanningmikroskope (Abb.2) werden mit neuartigen Bildverarbeitungs-algorithmen auf relevante Phänotypen hin untersucht. Hierdurch können für lebende Zellen auf dem Array durch kombinierte Segmentierungs- und Klassifikationsmethoden automatisch und mit hoher Genauigkeit zelluläre bis subzelluläre Phänotypen (z. B. Golgi Fragmentierung) bestimmt werden.

Wissenschaftlich konnten die Ergebnisse in ein mathematisches Modell umgesetzt werden. Es erlaubt, zentrale Schritte der Steuerung des Transportes des EGF-Rezeptors anhand der Regulation des Membrantransportes zu erklären. Dies ist auch durch die Entwicklung statistischer Methoden möglich, die eine weitergehende Auswertung der Mikroskopiedaten ermöglichen. Die Ergebnisse aus Experimenten und Literaturrecherchen sind in einer Datenbank abgelegt, die in Zukunft auch der Öffentlichkeit zur Verfügung stehen wird.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das FANCI-Projekt (FANCI = functional analysis of non-coding RNAs in living cells) hat eine Laufzeit von 4 Jahren (2009-2013); Zuwendungsempfänger ist die Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Projektleiter ist Dr. Holger Erfle, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Kooperationspartner sind PD Dr. Karl Rohr, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Dr. Reinhard Schneider, LCSB, Universität Luxembourg, Prof. Lars Kaderali, Technische Universität Dresden, Dr. Vytaute Starkuviene, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Dr. Andriy Mokhir, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Dr. Benedikt Busse, zell-kontakt GmbH, Nörten-Hardenberg und Klaus Burkert, Graffinity Pharmaceuticals GmbH, Heidelberg.

Kontakt:

Dr. Holger Erfle

ViroQuant-CellNetworks RNAi Screening Facility
Bioquant-Zentrum der Universität Heidelberg
holger.erfle@bioquant.uni-heidelberg.de

zellulärer selbstkannibalismus – wie autophagie und apoptose zusammenspielen

Porträt über Anne Hamacher-Brady

von Claudia Eberhard-Metzger

Zellen gewährleisten ihren guten Betriebszustand mit einem Programm namens Autophagie, eine Art mikroskopischer Selbstkannibalismus. Erfolgt die Autophagie zu schnell, zu langsam oder anderweitig fehlerhaft, altert die Zelle schneller oder wird krank. Eine neue Nachwuchsgruppe im Bioquant-Zentrum der Universität Heidelberg erforscht das bemerkenswerte zelluläre Phänomen mit dem Ziel, Ansatzpunkte für bessere Medikamente zu finden, beispielsweise gegen Krebs.

Es sind sehr kleine Wesen, die Dr. Anne Hamacher-Brady dabei helfen, die Organisation des Lebens besser zu verstehen. Kaum einen Millimeter misst *Caenorhabditis elegans*, eine Berühmtheit unter Biologen, seit der britische Wissenschaftler Sydney Brenner die durchscheinenden Fadenwürmer in den 1960er Jahren als Modellorganismen in die Labors einführte. Bislang hat *C. elegans* der zellbiologischen Forschungsgemeinde zu drei Nobelpreisen und der Biomedizin zu faszinierenden Einsichten in das komplexe, noch immer geheimnisvolle Leben der Zellen verholfen. Hamacher-Brady will den konstant aus 1031 Zellen geformten Fadenwurm nutzen, um einem zellulären Geheimnis näher zu kommen, das umso bedeutender erscheint, je mehr man über es erfährt: der Autophagie, eine Art mikroskopischer Selbstverdau der Zelle.

Die Autophagie und der mit ihr eng verwandte programmierte Zelltod, die sogenannte Apoptose, faszinieren die an der RWTH Aachen ausgebildete Biologin schon seit ihrer Studienzeit. Im Jahr 2002 bekam sie Gelegenheit, an der Freien Universität Amsterdam ein Forschungssemester in molekularer Zellphysiologie zu absolvieren. Anschließend diplomierte sie dort mit einer Arbeit zur Rolle der Mitochondrien, wenn Herzmuskelzellen infolge des Sauerstoff- und Nährstoffmangels bei einem Infarkt durch Apoptose absterben. Als Doktorandin in der Abteilung für Molekulare und Experimentelle Medizin im Scripps Research Institute in La Jolla, Kalifornien, konzentrierte sich Hamacher-Brady auf das Zusammenspiel der zellulären Phänomene Apop-



Anne Hamacher-Brady leitet die BMBF e:Bio-Nachwuchsgruppe Lyso-somale Systembiologie am DKFZ Heidelberg (Bild: A. Hamacher-Brady).

tose und Autophagie bei Infarkt-geschädigten Herzmuskelzellen. Ihre Arbeiten in dem damals noch jungen Forschungsfeld der molekularen Autophagie führten unter anderem zu der Erkenntnis, dass die Autophagie geschädigten Herzzellen beim Überleben helfen kann. Im Oktober 2006 kehrte die ambitionierte Forscherin nach Deutschland zurück und erforscht seither Autophagie- und Apoptose-Mechanismen am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Seit März 2012 leitet die 34-Jährige die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) mit 1,32 Millionen Euro geförderte Nachwuchsgruppe ‚Lysosomale Systembiologie‘. „Unser Ziel ist es, molekulare Prozesse, die den programmierten Zelltod beeinflussen, in ihrer Gesamtheit zu betrachten“, erklärt Hamacher-Brady.

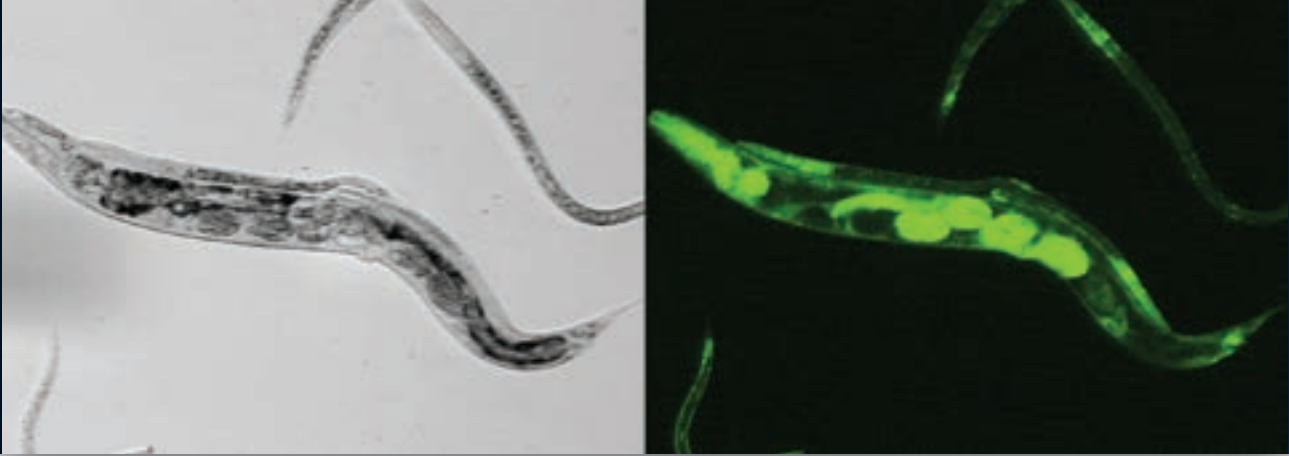


Abbildung 1: *C. elegans* mit fluoreszierend-markiertem Autophagiemarker p62. Abgebildet ist ein adulter *C. elegans* Hermaphrodit mit im Uterus reifenden Eiern. Der Wurm und seine Nachkommen exprimieren ein an Grün-Fluoreszierendes-Protein (GFP)-gekoppeltes Autophagie-Protein, p62. Links: Durchlichtaufnahme, rechts: Fluoreszenzaufnahme von p62-GFP (Bild: A. Hamacher-Brady).

Ihre Modellsysteme sind zunächst kultivierte Zellen und Zellverbände, und schließlich der Fadenwurm, um Erkenntnisse auf Ebene des Organismus zu verstehen. „*C. elegans* bietet uns eine ideale Balance zwischen Komplexität und Einfachheit, sowohl in Bezug auf das genomische wie auch physiologische Design“, erläutert Hamacher-Brady.

Im Laborbereich gleich neben ihrem Büro öffnet sie die Tür eines Inkubationsschranks und entnimmt ihm eine handliche, mit einem Deckel verschlossene Schale. Mit bloßem Auge sind die winzigen Wesen auf dem hellen Grund der Petrischale kaum zu erkennen; umso eindrucksvoller ist die Vorführung unter dem Mikroskop: Elegant schlängeln die Würmchen durchs Bild, schmiegen sich immer wieder zu Paaren aneinander, um sich gleich darauf wieder zu trennen und solistisch weiterzutänzeln. Hamacher-Brady schaltet das Mikroskop auf Fluoreszenzbetrieb um. Jetzt schimmern die transparenten Körper der munter umherziehenden Winzlinge grün. „Es sind Moleküle in den Mitochondrien der Muskelzellen, die grün aufleuchten“, sagt Hamacher-Brady. *C. elegans* kann mit genetischen Methoden so verändert werden, dass die Fluoreszenzsignale verraten, welche Gene im Signalweg der Autophagie angeschaltet und welche Proteine aktiv sind (Abb. 1). „Diese Manipulationen sind innerhalb nur einer einzigen, kurzen Generationszeit zu erreichen“, erklärt die Wissenschaftlerin. „Das erlaubt es, Modellvorhersagen schnell zu testen und macht *C. elegans* zu einem idealen Modellorganismus für die Systembiologie“.

Die systembiologische Herangehensweise ihrer Arbeitsgruppe, erklärt Hamacher-Brady, sei eine Notwendigkeit, wolle man den komplexen Verhältnissen in der Zelle gerecht werden. Lange seien die zur Apoptose oder zur Autophagie führenden molekularen Signalwege getrennt voneinander betrachtet worden. Immer deutlicher aber zeige sich, wie eng beide Zellfunktionen interagieren und wie intensiv ihr „Crosstalk“ sei. Bei beiden Funktionen, erläutert Hamacher-Brady, handele es sich um elementare, in vielfacher Weise ineinanderspielende Programme, die Zellen zur Selbsterhaltung aber auch, wenn nötig, zum kontrollierten Absterben nutzen.

Innerzellulärer Selbstverdau

Die Autophagie, bereits vor rund einem halben Jahrhundert erstmals beobachtet, stand lange im Schatten der Apoptose: Während die molekularen Akteure des Apoptose-Programms mittlerweile recht gut verstanden sind, gilt es, die Rätsel der Autophagie noch zu lösen.

Der Begriff „Autophagie“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie „sich selbst aufessen“. Den Selbstkannibalismus im Innern der Zelle können die Forscher unter dem Mikroskop verfolgen: Zunächst erscheinen im Zellplasma kurze doppelagige Membranen, sie wachsen heran, krümmen sich mehr und mehr und schließen sich zu einem Vesikel zusammen. Die dabei umschlossenen zytoplasmischen Bestandteile – diverse Makromoleküle oder Zellorganellen, etwa ein defektes Mitochondrium (Abb. 2) – befinden sich nun im Innern des Vesikels, fest umschlossen von der Doppelmembran. Ein Entweichen ist nicht mehr möglich.

Diese Membranstruktur, fachsprachlich „Autophagosom“ genannt, befördert den Inhalt zu einem anderen membranumschlossenen Vesikel – dem mit Verdauungsenzymen gefüllten Lysosom. Das Autophagosom fusioniert mit dem Lysosom und dessen Enzyme zerlegen das angelieferte Zellmaterial in seine Bausteine. Diese dienen der Zelle als Ausgangsmaterial für neue Makromoleküle oder neue Organellen. „Seit kurzem wissen wir, dass funktionale und regulative Proteine für den autophagischen Abbau speziell markiert werden und somit die verschiedensten Signalwege gezielt durch Autophagie reguliert werden können“, fasst Hamacher-Brady den aktuellen Stand der Forschung zusammen.

Normalerweise nutzt das System Zelle die Autophagie, um sich selbst zu reinigen: von störendem Abfall, der während des Betriebs der Zellfabriken anfällt, von verbrauchten oder falsch gefalteten Proteinen, von funktionsuntüchtigen Organellen oder gefährlichen Eindringlingen wie Viren und Bakterien. Die Autophagie ist also per se kein selbstzerstörerischer Prozess, sondern gewährleistet ein gesundes zelluläres Gleichgewicht. Rund 35 Gene sind inzwischen bekannt, die den molekularen Apparat diri-

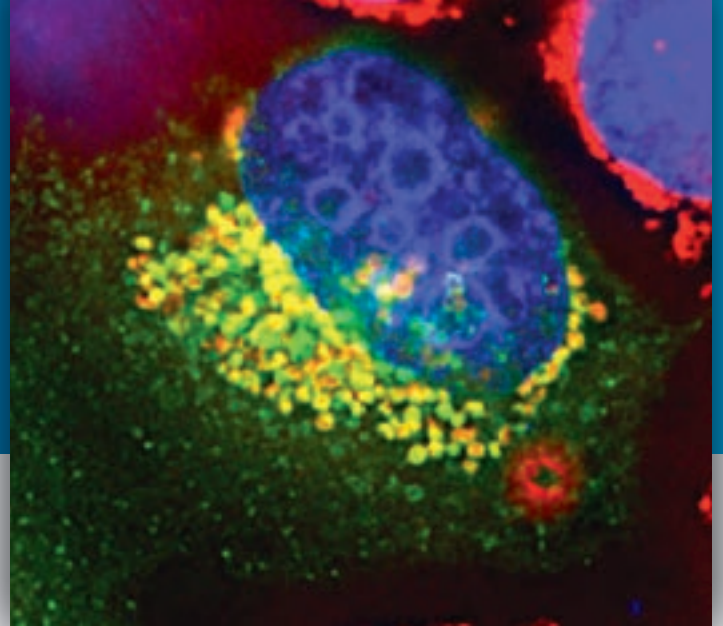


Abbildung 2: Autophagischer Abbau von Mitochondrien, Mitophagie, in Brustkrebszellen. Mitochondrien sind normalerweise zelluläre Energieproduzenten, während der Apoptose können sie jedoch zum programmierten Absterben der Zelle beitragen. Der mitochondriale Beitrag zum Zelltod steht wiederum unter der strengen Kontrolle der Autophagie. Der Zellkern ist in 'blau' abgebildet, die Mitochondrien in 'rot' und die Lysosomen in 'grün'. Zelluläre Strukturen, die sowohl mitochondriale als auch lysosomale Marker enthalten – aktive Mitophagie – erscheinen als 'gelb' (Bild: A. Hamacher-Brady).

gieren und je nach Bedarf zu mehr oder weniger Aktivität veranlassen: Wenn die Zelle in Stress gerät, beispielsweise wenn Nährstoffe knapp werden, wenn sich zu viele Stoffwechselendprodukte ansammeln oder Krankheitserreger einfallen, intensiviert die Zelle die Autophagie. Sie kann mit diesem Instrument ihr Leben und Überleben sichern – sie kann sich seiner aber auch bedienen, um sich selbst zu zerstören – wenn sich schwerste Schäden ereignet haben, die die Zelle zur Gefahr für den gesamten Organismus werden lassen. Wie wichtig die Autophagie als Organisationsprinzip des Lebens ist, zeigt sich daran, dass sie schon früh in der Evolution entstanden ist und sich bei Einzellern ebenso findet wie bei Vielzellern, sei es nun Fadenwurm oder Mensch.

Bei einem derart wichtigen Programm nimmt es kaum wunder, dass Krankheiten drohen, wenn es fehlerhaft läuft. Krebsleiden, Parkinson, Alzheimer oder Alterungsprozesse werden heute mit

einer zu langsam, zu schnell oder anderweitig entgleisten Autophagie in Verbindung gebracht. „Je besser wir die molekularen Details der Autophagie verstehen“, hofft Hamacher-Brady, „desto mehr konkrete Ansatzpunkte lassen sich finden, beispielsweise für neue, zielgerichtete Medikamente gegen Krebs und andere Krankheiten, für die man sich eine bessere Therapie wünscht.“

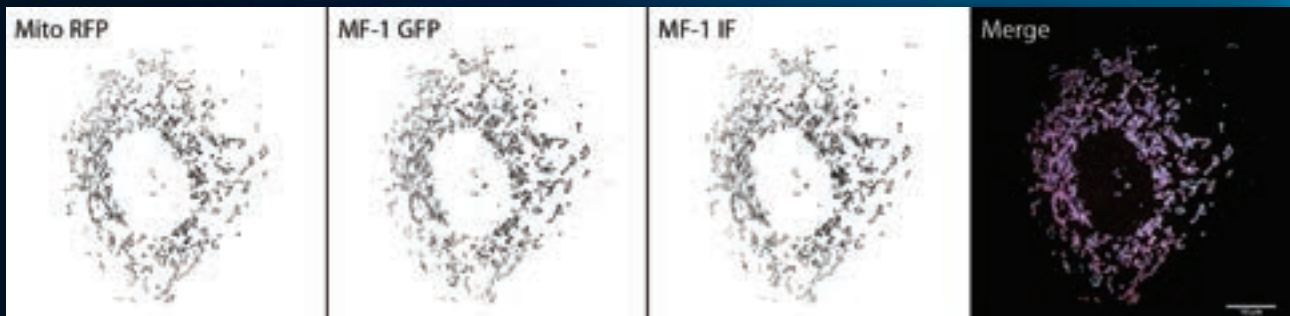
Über dem Schreibtisch der Wissenschaftlerin hängen die elektronenmikroskopischen Bilder von Lysosomen, den kleinen, mit

BMBF e:Bio Nachwuchsgruppe „Lysosomale Systembiologie“

Programmierter Zelltod (PZT) wird durch das räumlich und zeitlich koordinierte Zusammenspiel von genetisch-definierten Signaltransduktionswegen reguliert. Das Verständnis des PZT ist von zentraler Bedeutung für den Erfolg von Krebstherapien. Da das Forschungsfeld des PZT weiterhin von fundamentalen Entdeckungen erweitert wird, ist es eine wachsende Herausforderung, die Komplexität der PZT-Signaltransduktionswege zu adressieren. Die Systembiologie bietet durch Integration von Daten und Erstellung von mathematisch-abgeleiteten, nicht-intuitiven Hypothesen Herangehensweisen, um solche biologische Komplexität zu verstehen.

Der PZT erfährt umfangreiche positive und negative Regulation durch das endo-lysosomale Zellkompartiment. Unter der Leitung von Dr. Anne Hamacher-Brady widmet sich diese Nachwuchsgruppe somit der Aufklärung der lysosomalen Kontrolle des PZT in Krebszellen. Kern des Vorhabens ist die auf Zellkulturexperimenten basierende Erstellung von theoretischen Modellen sowie deren *in vivo*-Funktionalität im Modellorganismus *C. elegans*. Quantitative fluoreszenzmikroskopische und biochemische Methoden werden hierzu mit systembiologischen Modellierungsansätzen kombiniert und die Erkenntnisse daraus auf Organismus-Ebene übersetzt. Primäre Ziele sind die systematische Identifizierung von regulatorischen Mechanismen, die über das Zusammenspiel von lysosomalen und PZT-Signaltransduktionswegen entscheiden, und die Bestätigung der *in vivo*-Funktionalität. Unsere Forschung wird Einsichten in spezifische Mechanismen für die Optimierung von PZT in Krebszellen liefern.

A. Hamacher-Brady



Humane Gebärmutterhalskrebs-Zellen transfiziert mit einem rot-fluoreszierenden Mitochondrienmarker (Mito RFP) und dem grün-fluoreszierenden Mitochondrien Faktor (MF-1 GFP). Zusätzlich ist MF-1 mittels Immunfluoreszenz sichtbar gemacht worden (MF-1 IF). Die mehrfarbige Darstellung zeigt eine Überlagerung der verschiedenen Fluoreszenzaufnahmen (Merge) (Bild: A. Hamacher-Brady).

Verdauungsenzymen gefüllten Zellorganellen, die für das Leben und Sterben von so großer Bedeutung sind. Gemeinsam mit ihrem Mann Dr. Nathan Brady, der ebenfalls eine Nachwuchsgruppe im Bioquant-Zentrum leitet, konnte die Biologin kürzlich zeigen, welche Rolle die Lysosomen beim sogenannten Artemisinin-vermittelten Zelltod spielen. Bei Artemisinin handelt es sich um einen Naturstoff, der aus dem einjährigen Beifuß gewonnen wird. Bislang wird er als Medikament eingesetzt, um die Erreger der Malaria zu bekämpfen – er eignet sich aber offenbar auch, um Krebszellen zu vernichten.

Ausschlaggebend für den Artemisinin-vermittelten Zelltod sind die Lysosomen und das in ihnen enthaltene Eisen. „Das Eisen reagiert in den Lysosomen mit dem Wirkstoffderivat Artesunat“, erklärt Hamacher-Brady. Daraufhin entstehen reaktive Sauerstoffradikale, die eine Signalkette in Gang setzen und Mitochondrien dazu veranlassen, die Apoptose einzuleiten. Das Forscherteam fand heraus, dass der Wirkstoff außerdem imstande ist, sich in das Autophagie-Programm der Krebszellen einzumischen: Artesunat blockiert die Autophagie in den entarteten Zellen und verhindert so, dass die Krebszellen ihr Überleben durch Recycling zelleigener Bestandteile sichern. Artesunat wird zurzeit in ersten klinischen Studien auf seine Eignung als Medikament gegen verschiedene Krebsleiden erprobt.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: e:Bio Nachwuchsgruppe - Systembiologie in Zellen und Würmern: Modellierung der in vivo lysosomalen Kontrolle des programmierten Zelltods in Krebs (LysoSys).

Dieses Projekt wird von der BMBF-Initiative „e:Bio – Innovationswettbewerb Systembiologie“ gefördert.

Gastinstitutionen: BioQuant Zentrum der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum.

Referenzen:

Internet Homepage der Arbeitsgruppe:

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

Google Scholar Profil Hamacher-Brady:

<http://scholar.google.com/citations?user=gh4gGRsAAAAJ&hl=en>

Hamacher-Brady *et al.* (2011). Artesunate activates mitochondrial apoptosis in breast cancer cells via iron-catalysed lysosomal reactive oxygen species production. *J Biol Chem.* ; 285(8):6587-601.
 Hamacher-Brady A. (2012) Autophagy regulation and integration with cell signaling. *Antiox Redox Signal. Review.* ;17(5):756-65.
 Zhu Y., Massen S., Terenzio M., Lang V., Chen-Lindner S., Eils R., Novak I., Dikic I., Hamacher-Brady A. and Brady N. R. (2012). Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of BNIP3 determines pro-survival mitophagy vs. apoptosis. *J Biol Chem.*, doi:10.1074.

Kontakt:

Dr. Anne Hamacher-Brady

Deutsches Krebsforschungszentrum/BioQuant Heidelberg

BMBF e:Bio Nachwuchsgruppe Lysosomale Systembiologie

a.bradyl@dkfz.de

systemrelevant: alterung von stammzellen

Das SyStaR-Projekt an der Universität Ulm

von Hans Kestler

Der Forschungskern SyStaR („Molekulare Systembiologie der verminderten Stammzellfunktion und Regeneration im Rahmen der Alterung“) an der Universität Ulm hat sich zum Ziel gesetzt, mittels systembiologischer Ansätze ein besseres Verständnis der Prozesse zu gewinnen, die zur Alterung von Stammzellen führen. Langfristig sollen so neue Therapien zur Verbesserung der Organfunktion im Alter entwickelt werden. SyStaR vereint hierfür Expertise aus den Bereichen Systembiologie, Stammzellen, Alterung, Modellorganismen, Stammzellen, Signalwege und geriatrische Medizin.

Stammzellalterung

In einer alternden Gesellschaft gewinnt die Erforschung und Behandlung altersassoziierter Erkrankungen zunehmend an Bedeutung. Ein Faktor, der die Lebensqualität im Alter deutlich reduziert, ist die verminderte Leistungsfähigkeit und Regenerationsfähigkeit der Organe. Es wird angenommen, dass die verminderte Selbsterneuerung und Funktion adulter Stammzellen sowie die verminderte Regenerationsfähigkeit von Gewebezellen in Organen für die Organalterung verantwortlich sind. Dies betrifft insbesondere Organe und Gewebe mit hohen Zellteilungsraten wie z.B. das blutbildende System, die Haut oder das Darmepithel. Häufiges Auftreten von Anämie, verschlechterter Wundheilung und Funktionsstörungen des Darms bei geriatrischen Patienten unterstützen diese Hypothese.

Zusätzlich können Stressreaktionen in Folge von Verletzungen oder Erkrankungen die altersbedingte Verminderung der Stammzellfunktion und eine Verringerung der Regenerationsfähigkeit vorantreiben. Zum Beispiel ist ein hohes Alter einer der Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung einer Leberzirrhose als Folge einer chronischen Hepatitis. Auslöser für Einschränkungen der Stammzellfunktion und der Regeneration von Gewebezellen können sowohl Veränderungen innerhalb der Zelle als auch Veränderungen von Umgebungseinflüssen sein. So können zum Beispiel DNA-Schädigungen in der Zelle der Grund für Alterungsprozesse innerhalb der Zelle sein, jedoch können sie gleichzeitig auch der Auslöser für

Veränderungen der Umgebung sein. SyStaR-Mitglieder haben gezeigt, dass möglicherweise Veränderungen des Immunsystems, die die Wundheilung einschränken, zu den extrazellulären Reaktionen gehören könnten.

Experimentelle Daten aus Studien an Mäusen und Fruchtfliegen (*Drosophila*) zeigen nun, dass insbesondere die Alterung von Stammzellen durch Veränderungen in bestimmten, zuvor für die Stammzellentwicklung wichtigen Regulationsnetzwerken ausgelöst wird. So wird zum Beispiel der Wnt-Signalweg oder der Notch-Signalweg mit einer mit dem Alter abnehmenden Stammzellfunktion in Verbindung gebracht. Jedoch sind die Ursachen, die zu molekularen Veränderungen in alternden Stammzellen und in der Umgebung von Stammzellen führen, bisher nur im Ansatz verstanden. Höchstwahrscheinlich tragen viele Faktoren zu diesen Prozessen bei. Das SyStaR-Projekt an der Universität Ulm ist einer von drei Forschungskernen, die durch die GerontoSys-Maßnahme des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert werden. SyStaR möchte durch die Zusammenarbeit von Forschern aus verschiedenen Teilbereichen der Medizin, Biologie, Informatik und Mathematik die Ursachen der molekularen Stammzellalterung aufklären und Möglichkeiten zur Therapie aufzeigen.

Das Ziel

Das Hauptziel von SyStaR ist es, Abweichungen in Signalwegen zu identifizieren, die die Funktion und Regeneration der Stammzellen im Alter einschränken. SyStaR hat auch Bereiche aufgezeigt, in denen die vorgeschlagenen Studien deutliche wirtschaftliche Auswirkungen haben könnten (Abbildung 3 zeigt einen Überblick über das wissenschaftliche Konzept in SyStaR):

(i) Eines der wichtigsten Ziele des SyStaR-Konsortiums ist es, systembiologische Ansätze zur Generierung von mathematischen Modellen der Stammzellalterung auf der Basis von experimentellen Daten zu nutzen. Mit Hilfe dieser integrativen Modelle werden Veränderungen in Signalwegen identifiziert, die mit einer altersabhängigen verminderten Stammzellfunktion und einer Erschöpfung der Regenerationsfähigkeit in Verbindung stehen.



Abbildung 1: Die Mitglieder des SyStaR-Konsortiums beim Kickoff-Meeting am 23. Oktober 2012 (Foto: Annika Bingmann, Pressestelle Universität Ulm).

(ii) Entwicklung von zielgerichteten Therapien zur Verbesserung der Funktion und Regenerationsfähigkeit von Stammzellen: Die Verschlechterung des Organerhalts ist eines der Hauptprobleme, die die Lebensqualität älterer Menschen beeinträchtigen. Die wenigen bestehenden Möglichkeiten einer Therapie sind kostenaufwändig und können den Rückgang der Organfunktion nicht aufhalten. Die Erforschung solcher Therapien würde einen Durchbruch in der modernen Medizin bedeuten und hätte ein enormes wirtschaftliches und sozioökonomisches Potenzial.

(iii) Identifikation von Biomarkern, die Aufschluss über die Regenerationsfähigkeit im Alter geben: Derartige Biomarker werden in hohem Maße dazu beitragen, den Ausgang invasiver Therapien und das individuelle Risiko des Krankheitsfortschritts älterer Patienten vorherzusagen. Biomarker im Bereich der Stammzellfunktion könnten dazu beitragen, dass Therapien individuell an alternde Patienten angepasst werden können. Darüber hinaus haben solche Biomarker ein hohes wirtschaftliches Potenzial für die Entwicklung von Medikamenten. Aufgrund der hohen Lebensdauer von Säugetiermodellen ist die Altersforschung teuer und zeitaufwändig. Mit Hilfe von robusten Biomarkern könnten die positiven und negativen Auswirkungen auf Funktion und Erneuerung von Stammzellen viel schneller festgestellt werden. Dadurch könnte die Effizienz solcher Studien signifikant erhöht werden. Diese Tatsache macht das Großprojekt auch für Firmen im Gesundheitsbereich interessant.

Die Methodik

SyStaR verwendet zur Realisierung dieser Ziele verschiedene Modellorganismen: Ein neuartiger genetischer Ansatz (QTL-Analyse) basierend auf rekombinanten reingezüchteten Mäusen wird verwendet werden, um molekulare Signalwege zu identifizieren, die die Stammzellalterung regulieren. Darüber hinaus werden in SyStaR genetisch modifizierte Mausmutanten und die Fruchtfliege *Drosophila* verwendet, um die Stammzellalterung zu erforschen. Weiterhin kommen auch Zellsysteme zum Einsatz (überwiegend menschliche Zellen und Hefezellen). Studien an primären menschlichen Zellen werden eingesetzt, um Signalnetzwerke zu erforschen, die die Zeitspanne menschlicher

Stammzellen bis zum Zelltod einschränken. In einem ergänzenden Ansatz wird SyStaR Hefezellen zur Analyse von Signalnetzwerken in der Zellalterung verwenden. Weiterhin werden die Mitglieder von SyStaR ihre Erfahrung im Bereich der molekularen Bildgebung für die Identifikation von Proteinnetzwerken nutzen, die die asymmetrische Zellteilung in Hefezellen regulieren, um daraus Schlüsse auf die asymmetrische Zellteilung in adulten Stammzellen ziehen zu können.

Eine der größten Herausforderungen in der Alterungsforschung besteht im Nachweis, dass molekulare Alterungsmechanismen in Modellorganismen auch für die menschliche Alterung relevant sind. Die in SyStaR verwendeten Modellsysteme und Herangehensweisen sind sehr wirkungsvolle Instrumente, um universelle und daher auch für den Menschen relevante Alterungsmechanismen identifizieren zu können. Ist beispielsweise bekannt, welche Auswirkung die Inhibition bestimmter Gene hat, können darauf aufbauend Strategien zur Therapie entwickelt werden, die pharmakologisch dieselben Moleküle und Signalwege ansprechen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang das Zusammenspiel von Medizin, Molekularbiologie und Systembiologie: Die Abbildung der zu untersuchenden Systeme in mathematischen Modellen bietet die Möglichkeit, die Auswirkungen von Eingriffen in die Systeme „in silico“ zu testen. Damit können potentielle Ziele für Eingriffe identifiziert und Hypothesen über regulatorische Zusammenhänge aufgestellt werden, die wiederum in gezielten molekularbiologischen Experimenten verifiziert werden können (siehe auch Abbildung 2). Wissenschaftler aus SyStaR konnten bereits zeigen, dass gezielte molekularbiologische Eingriffe an Zielorganen in Tiermodellen dazu verwendet werden können, in Computersimulationen identifizierte neue Regulationsmechanismen zu validieren. In all diesen Untersuchungen ist die relevante Information zum Teil in irrelevantem 'Rauschen' versteckt. Stochastische Modelle und statistische Datenanalysen sind wichtige Werkzeuge, um Modelle zu validieren und die Ansätze zu verbessern.

Zukunftsperspektiven und Verwertung

Innerhalb von SyStaR werden regulatorische Signalwege mit alterungsassoziierten klinischen Phänotypen verknüpft werden, um die Verwertung der Ergebnisse in Form von therapeutischen

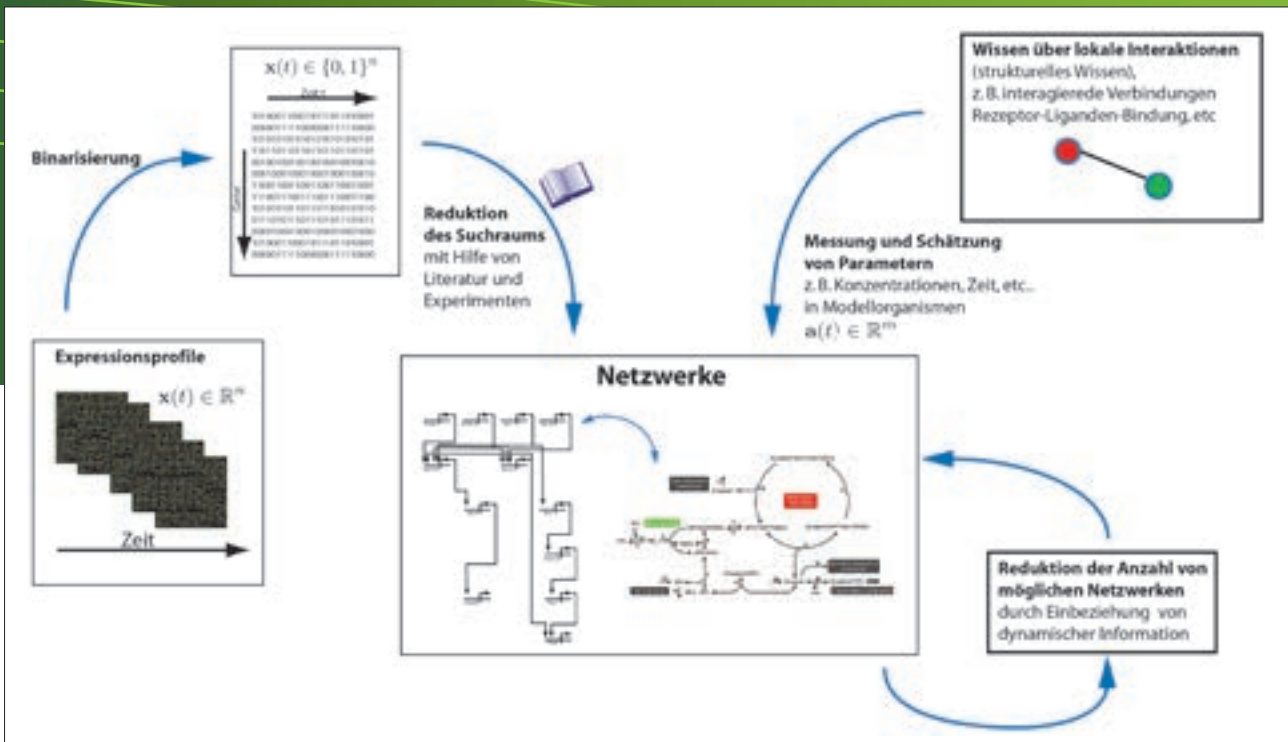
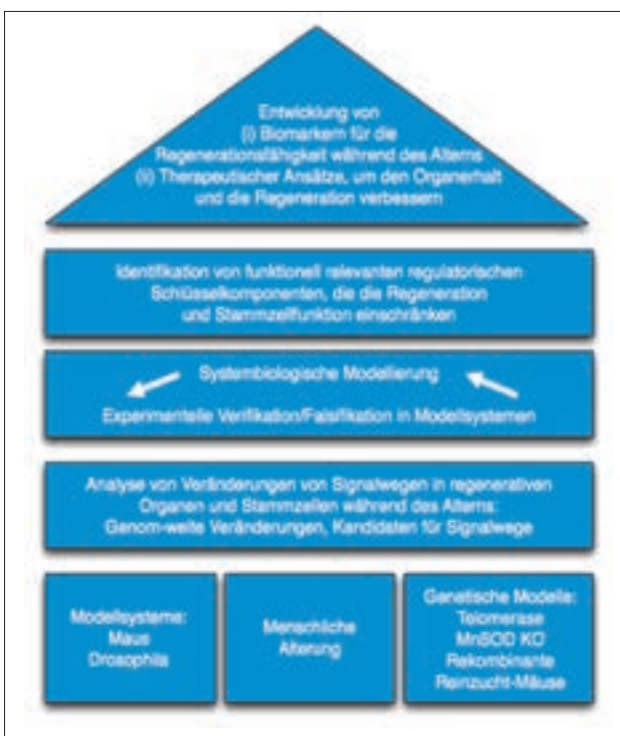


Abbildung 2: Modellentwicklung durch Rekonstruktion auf der Basis von Genexpressionsdaten sowie durch die Integration von Wissen über lokale Interaktionen aus der Literatur, aus eigenen Experimenten und aus Datenbanken (Grafik: Hans Kestler).

Ansätzen voranzutreiben. SyStaR-Forscher haben Methoden entwickelt, um die Funktion eines Signalwegs auch klinisch an älteren Patienten zu evaluieren. Hierbei ist auch entscheidend, ältere Patienten mit modernen geriatrischen Methoden zu untersuchen, um zu vermeiden, dass verschiedene Variablen wie Behinderung, Gebrechlichkeit und weitere unabhängige Erkrankungen mit dem Einfluss des zu messenden Signalwegs

vermischt werden. Aktuelle Forschungen von SyStaR-Partnern haben beispielsweise gezeigt, dass Lebensstil-Faktoren mit einer alterungsunabhängigen Anhäufung von DNA-Schädigungen im Menschen zusammenhängen. SyStaR bietet somit auch eine neuartige Plattform, um die Verwertung von Netzwerkanalysen im klinischen Bereich sicherzustellen. Hierfür wird das interdisziplinäre SyStaR-Forschungsteam die mit der Alterung verknüpften

Abbildung 3: Wissenschaftliches Konzept des SyStaR-Konsortiums



Die Analyse von Signalwegen und ihren altersassoziierten Veränderungen erfolgt durch ein Zusammenspiel von molekularbiologischen Experimenten und der zentralen systembiologischen Modellierung. In einem iterativen Prozess werden Modelle die Modelle durch ständige experimentelle Überprüfung verfeinert. Die Modellierung ermöglicht die Identifikation von Schlüsselkomponenten, die für therapeutische Ansätze in Frage kommen. (Grafik: Hans Kestler & Lenhard Rudolph).

Änderungen in Stammzellkompartimenten und regenerativen Geweben von Modellorganismen (Drosophila, Maus), in genetischen Mausmodellen der Alterung sowie im Menschen untersuchen. Die Forschungsgruppen von SyStaR vereinen Expertise in der Systembiologie, der Alterungsforschung, den eingesetzten Modellorganismen, Stammzellen, Signalwegen und in der geriatrischen Medizin. In der fünfjährigen Förderungsperiode wird das SyStaR-Konsortium funktionell relevante Signalwege identifizieren, die zu einem Rückgang der Stammzellfunktion und der Regenerationsfähigkeit in der menschlichen Alterung beitragen. SyStaR wird feststellen, ob die identifizierten Signalwege als therapeutische Angriffspunkte zur Behandlung oder Prophylaxe von regenerativer Dysfunktion und vermindertem Organerhalt während der Alterung dienen können. Die funktionale Analyse und die Validierung der generierten Modelle wird in Modellorganismen und in genetischen Mausmodellen durchgeführt werden, wodurch ein iterativer Prozess der Modelloptimierung und der erneuten experimentellen Evaluierung in Gang gesetzt wird. Dieser Ansatz könnte einen schnellen Übergang vom Abbilden der Signalwege zur Identifikation eines passenden Medikaments vereinfachen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Der SyStaR Forschungskern an der Universität Ulm wird vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen der Initiative Gerontosys2 gefördert. Ziel von SyStaR ist ein besseres Verständnis altersassoziierter Veränderungen in Signalwegen, die die Selbsterneuerung und Funktion adulter Stammzellen oder die regenerative Kapazität differenzierter Zellen beeinträchtigen.

Teilnehmende Partner

Mathematische Modellierung:

- Institut für Neuroinformatik, Universität Ulm, Prof. Palm
- Arbeitsgruppe Bioinformatik und Systembiologie, Institut für Neuroinformatik, Universität Ulm, PD Dr. Kestler
- Institut für Zahlentheorie und Wahrscheinlichkeitstheorie, Universität Ulm, Prof. Stadtmüller

Molekularbiologische Grundlagenforschung:

- Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Ulm, Prof. Geiger
- Institut für Molekulare Genetik und Zellbiologie, Universität Ulm, Prof. Johnsson
- Institut für Biochemie und Molekulare Biologie, Universität Ulm, Prof. Kühl, PD Dr. Pandur
- Klinik für Innere Medizin I - Gastroenterologie, Universitätsklinikum Ulm, Prof. Oswald
- Leibniz-Institut für Altersforschung und Max-Planck-Forschungsgruppe für Stammzellalterung, Universität Ulm, Prof. Rudolph
- Institut für Physiologische Chemie, Universität Ulm, Prof. Wirth

Klinische Forschung:

- Klinik für Innere Medizin I - Gastroenterologie, Universitätsklinikum Ulm, Prof. Seufferlein, Dr. Kleger
- Klinik für Neurologie, Universität Ulm, Prof. Ludolph
- Bethesda Klinik, Ulm, Prof. Nikolaus, Dr. Denkinger
- Klinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Ulm, Prof. Scharffetter-Kochanek
- Institut für Transfusionsmedizin und Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm, Prof. Schrezenmeier, Dr. Schwarz

Kontakt:



PD Dr. rer. nat. Hans A. Kestler

Arbeitsgruppe Bioinformatik und Systembiologie
 Institut für Neuroinformatik
 Universität Ulm
 hans.kestler@uni-ulm.de
<http://sysbio.uni-ulm.de>
<http://www.uni-ulm.de/systar>



Prof. Dr. med. K. Lenhard Rudolph

Wissenschaftlicher Direktor
 Leibniz-Institut für Altersforschung –
 Fritz-Lipmann-Institut e.V. (FLI)
 Jena
 KLRudolph@fli-leibniz.de
www.fli-leibniz.de



Prof. Dr. rer. nat. Hartmut Geiger

Klinische Forschergruppe 142
 Klinik für Dermatologie und Allergologie
 Universität Ulm
 hartmut.geiger@uni-ulm.de



Prof. Dr. med. Karin Scharffetter-Kochanek

Ärztliche Direktorin
 Klinik für Dermatologie und Allergologie
 Universität Ulm
 karin.scharffetter-kochanek@uniklinik-ulm.de

ITFoM: it future of medicine

Eine europäische Initiative für die Zukunft personalisierter Medizin

von Babette Regierer, Valeria Zazzu, Ralf Sudbrak und Hans Lehrach für das ITFoM-Konsortium

Entwicklungen in der Molekularen Medizin

Die dynamische Entwicklung in der Molekularen Medizin führt aktuell zu einer elementaren Veränderung im gesamten Bereich der Gesundheitsversorgung. Die Assemblierung der ersten Gesamtsequenz eines menschlichen Genoms vor 10 Jahren hat eine ausnehmend dynamische Entwicklung der analytischen Technologien im gesamten lebenswissenschaftlichen Bereich ausgelöst und führte zu einem neuen Verständnis von Biologie. Die molekulare Analytik ermöglicht heutzutage die Untersuchung von Zellen, Organen und ganzen Organismen in einer Geschwindigkeit und Detailtiefe, die noch vor ein paar Jahren unvorstellbar war. Derzeit kommen DNA-Sequencer der 3. Generation in die Anwendung, welche die Produktion der Daten eines menschlichen Genoms innerhalb eines Tages zum Preis von ca. 1.000 USD versprechen. Begleitend zu den bahnbrechenden Innovationen in der Nukleinsäure-Analytik wird die Leistung der Protein- und Metaboliten-Analytik sukzessive in hohem Tempo verbessert. So wird es schon bald möglich sein, die Gesamtheit der Moleküle eines Systems mithilfe der omics-Technologien zu detektieren. Für eine Weiterentwicklung wird nun das Augenmerk darauf

gerichtet, die Genauigkeit der Messungen zu verbessern, sowie den Durchsatz zu erhöhen und die Zeit pro Messung zu verringern; auch wird intensiv daran gearbeitet, die Methoden zu miniaturisieren und zu parallelisieren und eine Minimierung des für eine Analyse notwendigen Probenansatzes zu erreichen. Die bahnbrechenden neuen Methoden in den bildgebenden Verfahren, die heute schon verfügbar sind, werden zunehmend auch in die Anwendung gebracht. Kombiniert mit den Ergebnissen aus der molekularen Analytik kann man nun zusätzlich die Dynamik eines biologischen Systems durch die örtliche und zeitliche Auflösung erfassen. Parallel zu der Verbesserung der Methoden in der Grundlagenforschung wird intensiv daran gearbeitet, diese neuen Technologien in die Klinik zu bringen, um dort eine sehr differenzierte Diagnostik für jeden einzelnen Patienten zu ermöglichen. Für die schnelle Diagnostik werden derzeit mobile Geräte entwickelt, welche jederzeit in der Klinik, in der Arztpraxis oder auch vor Ort beim Patienten eine zuverlässige Diagnose erlauben (Schumacher *et al.*, 2012). Für die medizinische Versorgung der Zukunft werden sehr viel mehr detaillierte Informationen zur Verfügung stehen, welche unser Wissen zu Krankheiten

Abbildung 1: Next Generation DNA-Sequencer



Quelle: K. Ullrich, MPI für molekulare Genetik



Abbildung 2: Gruppenbild während des ITFoM-Stakeholder-Meetings in Berlin am 13. März 2012 (Quelle: K. Ullrich, MPI für molekulare Genetik).

vermehren und dem behandelnden Arzt dabei helfen, aufgrund der vorhandenen Informationen, die besten Entscheidungen für Therapieansätze zu treffen oder auch effiziente Präventionsstrategien für den Patienten zu entwickeln.

Die Revolution in der personalisierten Medizin: „IT Future of Medicine“

Die neue europäische Initiative „IT Future of Medicine“ (ITFoM, www.itfom.eu) hat das Ziel, das Modell eines „virtuellen Patienten“ zu entwickeln. Das Modell wird eine Integration aller Informationen zu einem Patienten erlauben und den Arzt bei seiner Therapieentscheidung unterstützen. Diese Aufgabe stellt eine große Herausforderung für die Medizin und insbesondere auch für die Informations- und Kommunikationstechnologien (IKT) dar, welche die technischen Grundlagen entwickeln müssen, damit ein „virtueller Patient“ in Zukunft in einer Arztpraxis genutzt werden kann. Das Modell des „virtuellen Patienten“ muss in der Lage sein, unterschiedlichste Informationen zum Patienten und zum vorhandenen Grundlagenwissen zu integrieren und mit hoher Geschwindigkeit zu verarbeiten. Die zentrale Grundlage des Modells wird die genomische Information eines Patienten sein. Hinzu kommen weitere wichtige molekulare sowie anatomische, physiologische, Umwelt- und Life Style-Daten, die in das Patientenmodell einbezogen werden.

ITFoM ist ein Flagship-Pilotprojekt im Rahmen des Future and Emerging Technologies-Programms (FET), das von der Europäischen Kommission ins Leben gerufen wurde. ITFoM bringt Experten aus ganz Europa zusammen, um sich den Herausforderungen der Zukunft im Gesundheitswesen zu stellen und eine neue personalisierte Medizin durch den „virtuellen Patienten“ zu ermöglichen (Lehrach *et al.*, 2011). Auch aus anderen Regionen der Welt haben sich bereits Institutionen der Initiative angeschlossen, so dass sich derzeit mehr als 160 Forschungseinrichtungen und Unternehmen aus rund 40 Ländern Europas und Partnerländern der ganzen Welt um die europäischen Forschungsmittel aus dem FET-Flagship-Programm bewerben. Ausgehend von den Bedürfnissen in der Medizin und Gesundheitsversorgung bildet der Schwerpunkt der ITFoM-Initiative

die Bereitstellung der adäquaten technischen Grundlagen, um das Patientenmodell in die Arztpraxis zu bringen. Ausgehend von den Daten, welche durch die modernen Analytikansätze zu einem Patienten gewonnen werden können, muss nun die Entwicklung optimaler Datenspeicherung und -verarbeitung, der Aufbau von Daten-Pipelines und die Entwicklung von Prozess-Standards sowie neuer Ansätze zur Modellierung und Datenanalyse durch Machine Learning und neue statistische Methoden als zentrale Themen der Initiative vorangetrieben werden. Die Einbettung in die medizinische Forschung und den Alltag der Gesundheitsversorgung, insbesondere die Behandlung von rechtlichen und ethischen Fragestellungen, sind dabei elementar für die spätere Implementierung in der Praxis. Die Datenintegration und die anschließende Modellierung bilden den eigentlichen Kernbereich des „virtuellen Patienten“ und erfordern umfangreiche mathematische Ansätze für eine intelligente Interpretation der Daten. Das Modell wird einen bisher unerreichten Einblick in die Zusammenhänge, die Funktion und das Verhalten der hochkomplexen biologischen Systeme – Zellen, Gewebe und Organe – erlauben; der Modellierungsansatz wird es ebenfalls ermöglichen, Vorhersagen über das Verhalten von bestimmten Komponenten unter unterschiedlichen Bedingungen, deren Interaktion und den Einfluss von Mutationen auf das System zu treffen (Kühn und Lehrach, 2012; Wierling *et al.* 2012).

In den letzten Jahren sind so fundamentale und bahnbrechende wissenschaftliche und technologische Fortschritte in verschiedenen für ITFoM wichtigen Fachdisziplinen erzielt worden, dass nun die Entwicklung eines Patientenmodells für den Einsatz in der Klinik in erreichbare Nähe gerückt ist.

Die Integration der Bereiche Medizin und Analytik/Lebenswissenschaften mit den Informations- und Kommunikationstechnologien schafft die zentrale Voraussetzung dafür, durch den „virtuellen Patienten“ echte personalisierte Medizin für jeden einzelnen Patienten zu ermöglichen; aber auch die Medikamentenentwicklung kann durch den Modellansatz verbessert und beschleunigt und die Prävention als strategisches Ziel der Gesundheitsversorgung noch besser implementiert werden.



Quelle: Telefocus, SaIA IT, S. Kaulitzki

Durch die umfangreiche molekulare Analytik von Patienten werden durch den Modellansatz präzise Voraussagen darüber möglich, ob ein bestimmtes Medikament bei einem Patienten positiv wirken wird. Die Forschungen im Bereich der Pharmakogenomik haben zu der fundamentalen Erkenntnis geführt, dass Patienten sehr unterschiedlich auf Medikamente reagieren und die Annahme „one drug fits all“ nicht der Realität entspricht. Untersuchungen haben ergeben, dass bei einer Krebstherapie nur etwa 25% der Krebsmedikamente einen positiven Effekt bei den behandelten Patienten zeigen (Spear *et al.*, 2001; BCG). Der neue Ansatz des Patienten-Modells wird dabei helfen, für jeden Patienten die optimale Behandlung zu ermöglichen und schädliche Nebenwirkungen in Zukunft zu minimieren.

Die Umsetzung im Gesundheitssystem

Mit welchen Veränderungen und Herausforderungen werden wir konfrontiert, wenn die neuen Ansätze in die Praxis umgesetzt und in der europäischen Gesundheitsversorgung implementiert werden? Neben den direkten Vorteilen, die der Einsatz des „virtuellen Patienten“ für die medizinische Versorgung jedes einzelnen Patienten bedeutet, wird es auch zu einer dramatischen Veränderung in der Einstellung und Verantwortlichkeit eines jeden Bürgers in Bezug auf seine eigene Gesundheit kommen. Eine Voraussetzung dafür, dass der „virtuelle Patient“ überhaupt eingesetzt werden kann, ist das Vorhandensein eines nationalen oder regionalen eHealth-Systems mit einer persönlichen elektronischen Patientenakte. Ein solches zentrales Patienten-Informationssystem gibt es bisher nur in sehr wenigen europäischen Ländern, und die Akzeptanz einer Umsetzung ist derzeit – insbesondere auch in Deutschland – sehr gering. Obwohl wir gute Beispiele in den nordeuropäischen Ländern für ein solches landesweites eHealth-System haben, stehen die meisten europäischen Bürger einem solchen System eher skeptisch gegenüber. Mit der Entwicklung des „virtuellen Patienten“-Modells und der erfolgreichen Durchführung von Pilotprojekten, welche die Nützlichkeit eines solchen neuen Ansatzes in der Medizin aufzeigen, erwarten wir, dass sich die öffentliche Meinung im Laufe der Zeit verändern und eine spätere Umsetzung eines eHealth-Systems in ganz Europa ermöglicht wird. Diese neuen



Abbildung 3: Genomische DNA-Sequenz in der bioinformatischen Verarbeitung (Quelle: I. Gut, CNAG).

Systeme werden auch einen stärker eigenbestimmten Zugang des Bürgers zu seinen persönlichen Daten mit sich bringen. In der Folge wird dies bedeuten, dass jeder einzelne Bürger mehr Verantwortung für seine Gesundheit trägt und wir in Zukunft ein stärker auf Partizipation ausgerichtetes Gesundheitssystem haben werden. Diese Entwicklung wird auch stark durch die aktive Nutzung neuer Webservices und offener Plattformen getrieben, bei denen der Austausch von Informationen und die Interaktion mit anderen Benutzern oder Patientengruppen (z. B. „patients like me“) ermöglicht wird (Swan 2009). Diese Informationen werden insbesondere dann an Bedeutung gewinnen, wenn das Patienten-Modell auch die Integration von Life Style- und Umweltdaten möglich macht, die sehr wichtig für die Entscheidungsfindung eines Arztes für eine spezifische Therapie oder eine Präventionsstrategie sind. Initiativen wie „23 and Me“ (www.23andme.com) bieten bereits einen Sequenzier-Service mit der Analyse von Risikofaktoren und genetischen Prädispositionen für den Kunden an. Aus dem größer werdenden Angebot solcher Dienstleistungen lässt sich schließen, dass das Interesse des Bürgers an dieser Art von persönlicher Information steigt. Die Herausforderung wird darin bestehen, eine Nutzung der vorhandenen Informationen zum bestmöglichen Nutzen des Patienten bzw. des Bürgers zu erreichen. Die Neuerungen rund um das Patienten-Modell, welches im Rahmen von ITFoM entwickelt werden soll, werden nicht nur von Vorteil für die europäischen

Länder bzw. Länder der ersten Welt sein. Es wird die Pflicht der wissenschaftlichen Community sein, den Zugang und die Nutzung des Wissens und der Technologie auch für benachteiligte Länder verfügbar zu machen, um sich gemeinsam den globalen Herausforderungen für eine verbesserte Gesundheitsversorgung zu stellen und die leistungsfähigen neuen Instrumente dazu zu nutzen, die Ungleichheiten in der medizinischen Versorgung weltweit soweit wie möglich zu reduzieren.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das Pilotprojekt „ITFoM“ wurde im Rahmen des FET Flagship-Programms der Europäischen Kommission von 05/2011 bis 04/2012 gefördert.

Beteiligte Partner:

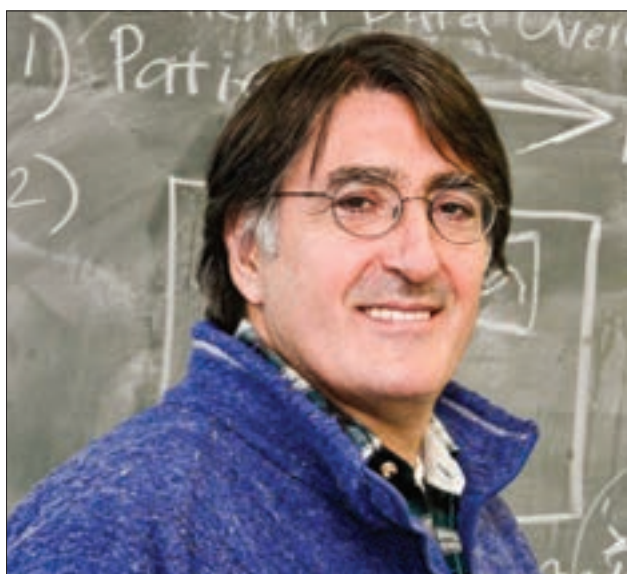
Koordination: Prof. Dr. Hans Lehrach, Max-Planck-Institut für molekulare Genetik, Berlin

Beteiligte Institute: siehe www.itfom.eu/partners

Weitere Informationen:

www.itfom.eu

www.fet-f.eu



Prof. Hans Lehrach vom Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik koordiniert die europäische Initiative ITFoM, um ein Modell des „virtuellen Patienten“ zu entwickeln (Quelle: K. Ullrich, MPI für molekulare Genetik).

Referenzen:

- Kühn A and Lehrach H (2012). The „Virtual Patient“ system: modeling cancer using deep sequencing technologies for personalized cancer treatment. *J Cons Prot Food Safety* 7(1): 55-62.
- Lehrach H, Subrak R, Boyle P *et al.* (2011) ITFoM – The IT Future of Medicine. *Procedia Computer Science*, 7(0), 26-29
- Schumacher S, Nestler J, Otto T, Wegener M, Ehrentreich-Förster E, Michel D, Wunderlich K, Palzer S, Sohn K, Weber A, Burgard M, Grzesiak A, Teichert A, Brandenburg A, Koger B, Albers J, Nebling E, Bier FF (2012) Highly-integrated lab-on-chip system for point-of-care multiparameter analysis. *Lab Chip*. 12, 464-473
- Spear BB, Heath-Chiozzi M and Huff J (2001). Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 7(5): 201-204.
- Swan M (2009) Emerging patient-driven health care models: an examination of health social networks, consumer personalized medicine and quantified self-tracking. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 6(2), 492-525
- Wierling C, Kühn A, Hache H, Daskalaki A, Maschke-Dutz E, Peycheva S, Li J, Herwig R, Lehrach H (2012) Prediction in the face of uncertainty: a Monte Carlo-based approach for systems biology of cancer treatment. *Mutat Res.* 15;746 (2): 163-170

Kontakt:

Prof. Dr. Hans Lehrach

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
lehrach@molgen.mpg.de

Dr. Valeria Zazzu

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
zazzu@molgen.mpg.de

Dr. Ralf Sudbrak

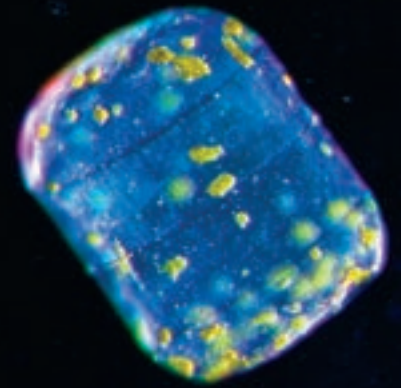
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin
sudbrak@molgen.mpg.de

Dr. Babette Regierer

LifeGlimmer GmbH/Fraunhofer-Institut für Biomedizinische Technik, Potsdam
regierer@lifeglimmer.com

TARA OCEANS

Das weltweite marine Plankton-Sampling-Projekt zur Systemanalyse



Kieselalge *Coscinodiscus sp.* (Diatoma) (Foto: C. Sardet CNRS/Tara Oceans).

von Eric Karsenti

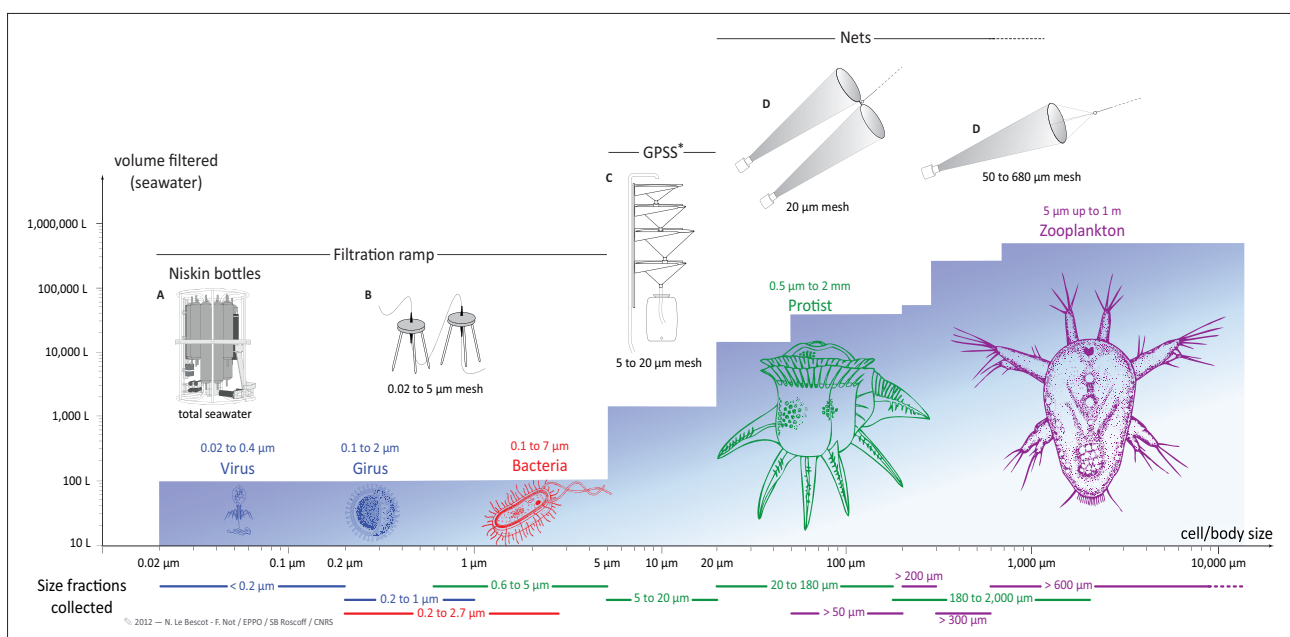
Das System Erde und der Ozean

Wenn man beim Schwimmen einen Mund voll Meerwasser schluckt, nimmt man jede Menge Viren, Bakterien, Protisten (ein- bis wenigzellige Eukaryoten, also Algen, einige Pilze und Einzeller) sowie kleine Metazoa (vielzellige Tiere) auf. Pro Liter Meerwasser sind das 1 bis 10.000 Metazoa, 1 bis 100 Millionen Protisten, 1 bis 10 Milliarden Bakterien und 10 bis 100 Milliarden Viren. Interessanterweise wird man davon meistens nicht krank. Unter Seefahrern ist es eine altbekannte Tatsache, dass das Meer eine gesunde und belebende Umgebung ist. Es ist aufschlussreich, dass die in den Ozeanen lebenden Organismen unseren Organismus nicht beeinträchtigen. Sie haben sich im Salzwasser innerhalb Milliarden von Jahren als eigenes Lebenssystem entwickelt, und obwohl sie unsere entfernten Vorfahren sind, haben wir uns an Land in den letzten 100 Millionen Jahren weiterentwickelt. Unsere Biologie wurde ihnen fremd, und doch wäre unsere

Entwicklung ohne ihre Entstehung, ihre Evolution und Aktivität nicht möglich gewesen: Sie haben sozusagen unseren blauen, sauerstoffreichen Planeten geschaffen (Falkowski, 2006).

Das Leben begann in den Ozeanen vor etwa 4 Milliarden Jahren in einer Atmosphäre, die aus über 90% CO₂ bestand und keinen Sauerstoff enthielt. Dank des Auftretens der ersten photosynthetischen Bakterien vor etwa 3 Milliarden Jahren, stieg der Sauerstoffgehalt in der Atmosphäre auf ein paar Prozent an. Diese Situation blieb über weitere 1-2 Milliarden Jahre bestehen, bis die ersten photosynthetischen Protisten aus einem symbiotischen Ereignis zwischen einer eukaryotischen Zelle und einer Art photosynthetischem „Bakterium“, das wir heute Chloroplast nennen, entstanden sind (Falkowski, 2004). Diese photosynthetischen Zellen wurden komplexer und entwickelten Skelette aus Siliziumdioxid oder Karbonat. Diese Protisten erhöhten die Sauerstoffpro-

Abbildung 1: Strategie der Probenuntersuchung



Gezeigt sind die Methoden, mit denen die Organismen nach Größe und Häufigkeit sortiert werden. Der blaue Hintergrund zeigt das gefilterte Volumen an, das benötigt wird, um eine genügende Anzahl von Organismen für eine Analyse zu erhalten (Grafik: N. Le Bescot und F. Not; aus Karsenti *et al.* 2011).

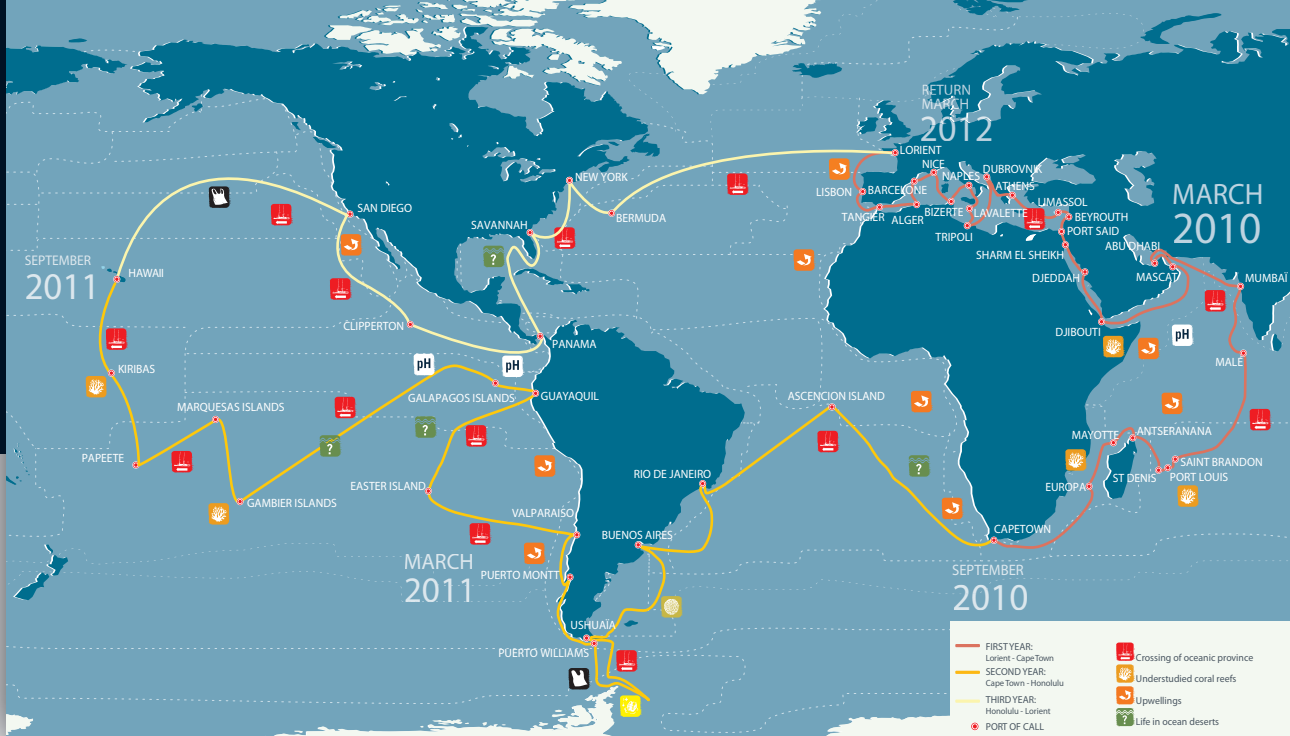


Abbildung 2: Reiseroute der TARA OCEANS Expedition (Grafik: N. Le Bescot und F. Not; aus Karsenti *et al.* 2011; Be-poles.com/Tara Expéditions).

duktion und – was noch wichtiger war – sanken aufgrund ihrer glasartigen (Siliziumdioxid) oder kalkhaltigen Skelette auf den Meeresgrund, um in noch größerem Maße Kohlendioxid aus der Atmosphäre zu entfernen und es in Sedimenten, Gestein und Erdöl zu speichern. Die weitere Diversifikation lebender Organismen zu vielzelligen Lebewesen erhöhte permanent die Sedimentation von organischer Materie auf dem Meeresboden und förderte so den Entzug von CO₂ aus der Atmosphäre bis hin zur heutigen Zusammensetzung der Atmosphäre mit einer Sauerstoffkonzentration von 20 %. Erst dadurch wurde die Entwicklung der immensen Vielfalt des Lebens an Land und im Wasser, wie wir sie heute kennen, ermöglicht.

Stark vereinfacht ausgedrückt ist das, was ich gerade beschrieben habe, das System Erde. Das Leben und die Geologie haben sich aufeinander ausgewirkt – und sie tun es heute noch –, um unseren Lebensplaneten über Äonen zu formen. Die Vorstellungen von Systemen, Formen und Funktionen sind eng miteinander verbunden. In der Systembiologie geht es genau darum: Die in diesem Bereich forschenden Wissenschaftler versuchen nicht nur die Bausteine des Lebens zu identifizieren, sondern sie versuchen auch zu verstehen, wie Interaktionsnetzwerke strukturiert sind, um funktionale Einheiten hervorzubringen (Karsenti, 2012). Formen entwickeln sich aus der Interaktion unterschiedlicher Akteure, und Funktionen entwickeln sich aus spezifischen Formen oder Mustern. Gleichzeitig beeinflussen Funktionen die Interaktionen zwischen den Akteuren, wodurch die Formgebung einen Zirkelschluss bildet (Karsenti, 2008). Die Entwicklung des Systems Erde ist tatsächlich genau auf dieser Logik aufgebaut: Organismen entwickelten sich in einer bestimmten Umgebung, die sie wiederum durch ihre Aktivität verändert haben.

Ein weiteres Beispiel hierfür ist die Entstehung von Korallenriffen, deren Entstehung für eine Diversifikation des Lebens sorgt und gleichzeitig durch riesige Berge toter, verkalkter Organismen ganze Landformationen und Ökosysteme beeinflussen. Die neuen Lebensformen, die sich daraus entwickeln, verändern ihrerseits den Planeten. Nun haben sich die Menschen dramatisch ausgebreitet und damit begonnen, das ganze System massiv zu beeinflussen. In den letzten hundert Jahren haben wir große Mengen Kohlendioxid in die Atmosphäre ausgestoßen, die über Millionen von Jahren in fossilen Brennstoffen gebunden waren. Dadurch droht eine Störung des Klimas und des Ökosystems als Ganzem, und zwar schnell und auf unbekannte Weise. Über die weltweiten politischen Maßnahmen hinaus müssen wir quantitative, dynamische Modelle entwickeln, mit denen wir die Entwicklung der Erde verstehen und vielleicht sogar vorhersagen können. Hierzu braucht man Mathematik und Computersimulationen, weil das System auf stochastischen Interaktionen und Feed-Back-Loops beruht, was es nicht linear macht.

Von der Theorie abgesehen, haben wir nach wie vor keine befriedigende Beschreibung des Systems Erde. Sogar die Theorie von der Entwicklung des Lebens ist sehr primitiv. Darüber hinaus haben wir nur wenige Daten für Modellsysteme/Modellierungen, insbesondere nicht über Plankton-Organismen, mit denen alles anfang und die immer noch Schlüsselfiguren im Gesamtsystem sind. Das Ziel von TARA OCEANS ist es, einen Denkansatz anzustoßen, die richtige Art von Daten zu sammeln und einen integrierten, interdisziplinären Ansatz zum Verständnis der marinen Ökologie und Evolution voranzutreiben.



Zooplankton der Gattung *Platyneris* von den Gambierinseln im Südpazifik (Foto: E. Roettinger/Kahikai/Tara Oceans).

Die Entstehung des Projekts TARA OCEANS

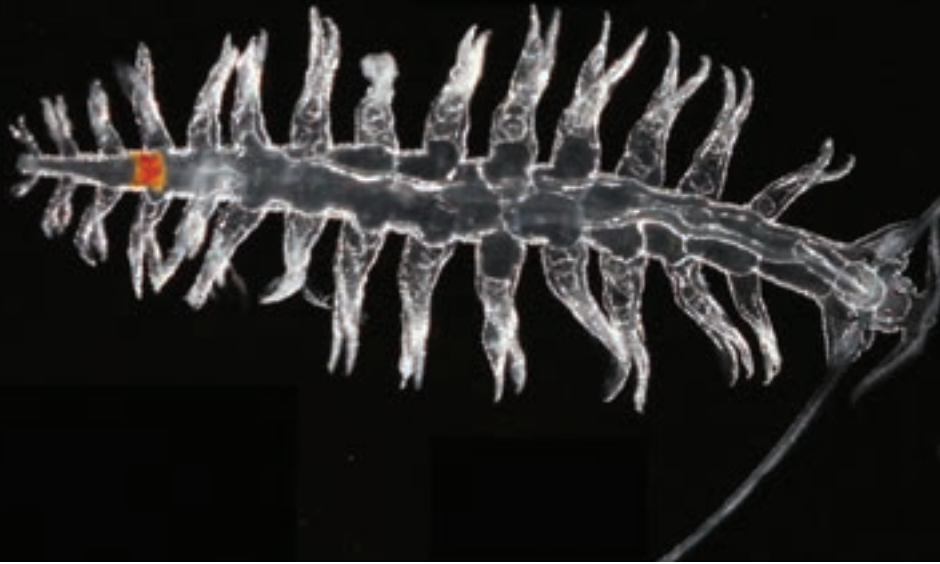
Das TARA-OCEANS-Projekt ist eine Initiative, die durch meinen Anstoß in Bewegung kam. Zuerst habe ich die Idee einer Expedition mit Freunden von der meeresbiologischen Station in Villefranche-sur-Mer, Südfrankreich, besprochen. Der Zell- und Entwicklungsbiologe Christian Sardet, der schon lange eine Liebe zur Schönheit von Plankton-Organismen hatte, und der Ozeanograph Gabriel Gorsky leisteten einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung automatisierter, bildgebender Geräte und komplexer CTDs (*Conductivity, Temperature, Depth*; Sonde für Tiefseeuntersuchungen, bestückt mit Sensoren für Leitfähigkeit, Temperatur und Wasserdruck) und Rosetten zur Sammlung qualitativ sehr hochwertiger ozeanografischer Daten. Wir planten, Proben und Daten zu sammeln, um die Struktur des globalen Plankton-Ökosystems besser beschreiben zu können. Parallel dazu diskutierte ich mit den Kollegen Peer Bork, Jeroen Raes, Detlev Arendt und Rainer Pepperkok am Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg die Möglichkeit, eine umfangreiche Sequenzierung in Verbindung mit bioinformatischen Auswertungen und mikroskopischen Bildaufnahmen durchzuführen, um erstmals eine gewisse Zuordnung von Genen und den daraus entstehenden Planktonformen zu erhalten.

Nachdem ich die Eigner des 110-Fuß-Schoners TARA (die Unternehmerfamilie agnès.b), der bereits für wissenschaftliche Expeditionen eingesetzt wurde, getroffen hatte, suchte ich nach Kollegen, die Spezialisten in unterschiedlichen Fachgebieten der Lebenswissenschaften sind. So traf ich durch Gespräche mit Chris Bowler und Christian Sardet auf Colomban de Vargas, der Jean Weissenbach und das *Genoscope* (Sequenzierzentrum in Evry bei Paris) ins Projekt holte, um die Sequenzierungen durchzuführen, und so weiter.... Letztendlich kam dabei ein Konsortium zusammen, das aus einem starken interdisziplinären Team besteht (Karsenti, 2011). Dieses Team entwickelte den Probenentnahmeplan, der während der gesamten Reise durchgeführt wurde, und analysiert nun die Proben. Ich denke, dass das eine einzigartige Erfahrung ist, und sich dieses Projekt als enorm einflussreich für die Analyse eines so komplexen Systems wie das des weltweiten ozeanischen Plankton-Ökosystems erweisen dürfte.

Es dauerte nur relativ kurze Zeit, dieses riesige Projekt vorzubereiten. Als das Team zusammengestellt war, begannen wir, uns regelmäßig alle drei Monate zur Vorbereitung der Expedition zu treffen. Wir behielten dies während der Expedition bei und

Eric Karsenti und Etienne Bourgois, Co-Direktoren der Expedition TARA OCEANS, erforschen mit ihrem Team auf dem Schoner TARA das Ökosystem der Ozeane (Foto: F. Aurat/Tara Expéditions).





Ringelwurm *Tomopteris* sp. (Annelida) (Foto: C. Sardet CNRS/Tara Oceans).

werden das auch während der Analyse der Ergebnisse fortführen. Dadurch wird eine höchst einheitliche Herangehensweise an die Arbeit gewährleistet, sowie stetige Verbesserungen durch eine regelmäßige Gegenüberstellung der Ideen. Aufgrund der unterschiedlichen wissenschaftlichen Hintergründe der Mitglieder des Teams konnte zudem ein selbstunterrichtender Prozess gewährleistet werden. Es war am Anfang nicht einfach und ist es immer noch nicht, hartgesottene Ozeanografen dazu zu bringen, die oft obskure Sprache der Molekularbiologen und Bioinformatiker zu verstehen. Genauso wenig ist es einfach, die Molekularbiologen dazu zu bewegen, die Wichtigkeit von Wassermassen, Strömungen, Wirbeln und komplexen Transportprozessen zu verstehen. Somit ist es ein wunderbares Beispiel für die Entstehung eines interdisziplinären Projekts, das zu einer disziplinübergreifenden Befruchtung führt, die Erkundungs-, Analyse- und Modellbauphasen einschließt. Mit anderen Worten: Ein perfektes Beispiel für Systembiologie auf globaler Ebene.

TARA OCEANS und die Systembiologie des Planeten

Das Planktonsystem ist aufgrund seiner großen zeitlichen und räumlichen Ausdehnung extrem schwierig zu untersuchen. Ozeanische Plankton-Organismen haben Umschlagszeiten, die im Bereich von Stunden bis Tagen liegen, werden durch den globalen Kreislauf der Ozeane über Monate bis Jahre transportiert, und sie haben sich über Milliarden von Jahren entwickelt. Ozeanografen und Meeresbiologen wissen sehr genau, dass auch die Zusammensetzung in den Organismen je nach Tages- oder Nachtzeit und mit den Jahreszeiten variiert. Um die ozeanischen Ökosysteme erschöpfend zu charakterisieren, würde man daher gerne in einer Wassersäule alle vorhandenen Organismen an möglichst vielen Probestationen weltweit, tagsüber und nachts sammeln und das regelmäßig über das Jahr verteilt wiederholen. Es ist notwendig, dass die Organismen gemäß ihrer Reiche gezählt werden (Viren, Bakterien, Protisten und Zooplankton), da sie ein komplexes, wechselwirksames Netzwerk bilden... Ebenso

müssen sie nach Arten (Spezies) gezählt werden, um ein Gefühl für die Evolution des Systems zu bekommen! Physiker haben sowohl gelernt, enorme Datensätze zu verarbeiten als auch die wesentlichen Erfassungsparameter festzulegen, um daraus erste Modelle zu erstellen, die, wenn auch nicht perfekt, einen Hinweis darauf geben können, was als nächstes zu tun ist, um ein besseres Verständnis eines komplexen Systems zu erhalten.

Wir sind dieser Weisheit gefolgt und entschieden uns für vier wichtige Strategien:

- 1 Proben von den Organismen zu nehmen und sie mithilfe verschiedener Netze und Filtergeräte nach Größenklassen von ein paar Mikrometer bis Millimeter zu separieren, so dass ihre Identifikation und Quantifikation durch Hochdurchsatz-Sequenzierungsmethoden und automatische Bildgebungsverfahren (Abb. 1) möglich wird.
- 2 Proben aus drei unterschiedlichen Wassertiefen zu entnehmen: an der Wasseroberfläche, am Tiefen-Chlorophyll-Maximum (DCM, 20-60 m Tiefe, wo die meisten photosynthetischen Organismen gefunden werden) und in der mesopelagischen Schicht (300-500 m Tiefe), direkt unter der photischen Schicht. Diese Charakteristika definieren eine typische TARA OCEANS-Station.
- 3 Wesentliche Umweltdaten (Temperatur, Salzgehalt, pH-Wert, Stickstoff, Chlorophyll, partikuläre Substanzen und viele andere) an jeder Station zu erheben und eine Charakterisierung der Wassersäule bis auf 1000 m Tiefe durch mehrere CTD-Rosetten-Tauchgänge durchzuführen.
- 4 Keine Standard-Transsekte über große Ozeanbecken hinweg durchzuführen, sondern „typische Wassermassen“ in jedem Areal (Becken) ins Auge zu fassen, ebenso wie die Beobachtung von Wassermassen, die zwischen den ozeanischen Becken wandern, um eine Anfangsinformation über die Rolle des globalen ozeanischen Transports bei der Organisation der Ökosysteme, ihre Dynamik und Entwicklung zu erhalten, sogar ohne eine Zeitreihe aufzustellen.



Flohkrebs *Pronima* sp. (Amphipoda) (Foto: M. Ormestad/Kahikai/Tara Oceans).

Das Ergebnis waren 153 Messstationen, die über die meisten Ozeane, mit Ausnahme des Nordpols, verteilt wurden und die Entnahme von etwa 28.000 biologischen Proben, korreliert mit exakten Umweltparametern und ebenso mit spezifischen Wassermassen, deren Vorgeschichte und Zukunft mit vorhandenen Satellitendaten verfolgt werden kann (Abb. 2).

Auf der analytischen Seite werden die Ökosysteme durch den Einsatz bildgebender Geräte quantifiziert, so dass die Mengen der Organismen von Viren bis hin zum Zooplankton bestimmt werden können (Karsenti, 2011). Wir nutzen Metagenomik, Metatranskriptomik und ribosomale Gene zur Charakterisierung des Diversitätsindex, der genomischen Komplexität sowie der metabolischen Aktivitäten in jeder beprobten Wassermasse. Die Proben jeder Station werden aufbewahrt, um eine Gen-Sequenzierung an einzelnen Organismen vorzunehmen. Damit sind Referenzgenome von jedem Ökosystem vorhanden, in dem metagenomische Studien durchgeführt werden.

Die Modell-Typen, die aus diesem Proben-Ansatz gespeist werden, wurden bereits beschrieben (Karsenti, 2011). Damit sollten zum ersten Mal der Diversitätsindex des ozeanischen Ökosystems und die Korrelationen zwischen der Zusammensetzung des Ökosystems und physikalisch-chemischen Parametern mit konkreten Zahlen versehen werden. Das sollte bei der Neudefinition der Welt-„Biogeografie“ der Plankton-Ökosysteme helfen und untersuchen, ob die Saisonalität auf entscheidende physikalisch-chemische Schlüsselparameter reduziert werden kann oder nicht, damit Veränderungen der Zusammensetzung der Ökosysteme prognostiziert werden können. Es sollte auch Daten über die Physiologie und metabolischen Aktivitäten von Wassermassen liefern und uns schließlich über die anhaltende Evolution der Ökosysteme in den weltweiten Ozeanen informieren. All diese Ergebnisse sind wesentlich für wissenschaftlich korrekte und

unvoreingenommene Erkenntnisse über potenzielle Einflüsse bedeutender und schneller Temperaturveränderungen auf die Zusammensetzung von Ökosystemen. Offenkundig wird die TARA OCEANS-Expedition nicht ausreichen, aber wir haben bereits einen großen Fortschritt erzielt.

Referenzen:

- Falkowski, P.G., Evolution. Tracing oxygen's imprint on earth's metabolic evolution. *Science*, 2006. 311(5768): p. 1724-5.
- Falkowski, P.G., et al., The evolution of modern eukaryotic phytoplankton. *Science*, 2004. 305(5682): p. 354-60.
- Karsenti, E., A journey from reductionist to systemic cell biology aboard the schooner Tara. *Mol Biol Cell*, 2012. 23(13): p. 2403-6.
- Karsenti, E., et al., A Holistic Approach to Marine Eco-Systems Biology. *PLoS Biol*, 2011. 9(10): p. e1001177.
- Karsenti, E., Self-organization in cell biology: a brief history. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2008. 9(3): p. 255-62.

Kontakt:

Dr. Eric Karsenti
EMBL Heidelberg
karsenti@embl.de

www.oceans.taraexpeditions.org

die netzwerke der moleküle

Interview mit Thomas Höfer

Thomas Höfer hat in Berlin Biophysik studiert und wurde in Oxford in angewandter Mathematik promoviert. Die wirklich interessanten Forschungsthemen, befand er danach, finden sich derzeit jedoch in der Biologie. Im Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin erkundete Höfer zunächst das Gedächtnis des Immunsystems und trug dazu bei herauszufinden, wie ein krankhaft verändertes immunologisches Gedächtnis rheumatische Entzündungen immer wieder neu aufflackern lässt. Seit fünf Jahren forscht der Wissenschaftler im Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg und am BioQuant Zentrum der Universität Heidelberg.

Systembiologie.de: Herr Professor Höfer, Sie beschäftigen sich mit theoretischer Systembiologie. Das klingt staubtrocken – um was geht es da?

Prof. Dr. Thomas Höfer: Die grundlegenden Vorgänge im Leben einer Zelle werden von komplexen Netzwerken miteinander wechselwirkender Moleküle gesteuert. Das hat die molekularbiologische und genetische Forschung der letzten Jahrzehnte erkennen lassen. Wir wenden mathematische Methoden Hand in Hand mit quantitativen experimentellen Techniken an, um diese Netzwerke zu analysieren. Vor allem die Dynamik dieser Netzwerke interessiert uns, um biologische Funktionen zu verstehen. Ich beobachte, dass die Biologie hier einen Wandlungsprozess durchmacht. Quantitatives Arbeiten unter Einbeziehung mathematischer Konzepte hat lange ein Nischendasein geführt, ist aber heute für viele, vor allem junge Forscher, eine Selbstverständlichkeit – und zudem ein außerordentlich spannendes Arbeitsgebiet!

Haben Sie ein Beispiel dafür?

Das Immunsystem und seine Regulation ist ein Beispiel für ein sehr komplexes dynamisches System. Wir wollen wissen, wie bestimmte weiße Blutzellen das immunologische Gedächtnis aufbauen. Hier fehlen uns noch grundlegende Einsichten, um Impfungen gezielter zu entwickeln, das Immunsystem gegen

Krebs zu aktivieren und Autoimmunerkrankungen wirkungsvoller zu therapieren.

Und was konkret kann die Mathematik zum besseren Verständnis solcher dynamischer biologischer Prozesse beitragen?

Zur Veranschaulichung will ich ein Beispiel aus der Physik nennen. Man könnte sich fragen, was es hilft, das Fallgesetz mathematisch zu beschreiben – man weiß ja ohnehin, dass Körper nach unten fallen. Ohne numerische Quantifizierung des Fallgesetzes könnten wir jedoch heute keine Satelliten ins All schicken, um nur ein Beispiel zu nennen. Das haben Galilei und Newton seinerzeit wahrscheinlich nicht geahnt. Ich glaube, man muss das für bestimmte Fragestellungen in der Biologie heute ähnlich sehen.

Und was veranlasst Sie, das zu glauben?

In der Biologie lassen sich inzwischen einige Experimente nicht mehr ohne mathematische Modelle interpretieren. Eine seit langem ungeklärte Frage der Immunologie ist, ob Gedächtniszellen gleich zu Beginn einer Immunantwort gegen einen Erreger entstehen und daher so etwas wie die Stammzellen der Immunantwort sind, oder ob sie erst zu einem späteren Zeitpunkt aus sogenannten Effektorzellen hervorgehen, also ein ausdifferenzierter Zelltyp sind. Das ist für die Impfstoffforschung sehr wichtig. Trotz vieler Versuche konnte man diese Frage bisher nicht durch eine experimentelle Beobachtung klären. Wir haben jetzt mit mathematischer Modellierung gefunden, dass eine von unserem Kooperationspartner Dirk Busch an der TU München entwickelte experimentelle Technik einen eindeutigen „Fußabdruck“ des Differenzierungsweges der Immunzellen liefert. Zudem hat unser Modell eine neue Vorhersage gemacht, die die Münchener Kollegen im Experiment überprüfen konnten. Das Ergebnis ist eindeutig: Gedächtniszellen entstehen als erster Zelltyp bei der Immunantwort; keines der als Alternativen vorgeschlagenen Modelle beschreibt die Daten auch nur annähernd.

Was ist zuerst da? Das mathematische Modell oder die biologische Fragestellung?

Immer die biologische Fragestellung. Dann fragen wir: Wie muss das mathematische Modell dazu aussehen?

Wie gehen Sie dabei vor? Lässt sich das an einem aktuellen Forschungsprojekt zeigen?

Gemeinsam mit unseren experimentellen Partnern im Deutschen Krebsforschungszentrum haben wir gerade begonnen zu untersuchen, wie Zellen auf DNA-Schädigungen reagieren. Die Biologen wissen darüber sehr viel. Sie kennen die Moleküle, die Schäden am Erbgut reparieren, und sie kennen die Moleküle, die eine Zelle bei schweren Erbgutdefekten in den programmierten Zelltod, die sogenannte Apoptose, treiben. Wie aber merkt die Zelle, ob sich eine Reparatur noch lohnt – oder ob es angeraten ist, den Suizid zu wählen, um den Organismus vor den Konsequenzen schwerer Erbgutveränderungen, etwa Krebs, zu schützen? Im Grunde ist das eine quantitative Fragestellung, für deren Lösung wir das Zusammenspiel sehr vieler Moleküle verstehen müssen – die traditionelle Vorstellung, dass es wenige „ratenlimitierende“ Schritte in solchen Systemen gibt, trifft nach unserer Erfahrung im allgemeinen nicht zu. Dazu diskutieren wir viel mit den Biologen und übersetzen das, was die Biologie weiß, in mathematische Modelle. Eine wichtige Frage ist jetzt: kann das Modell die bekannten Daten überhaupt beschreiben oder gibt es Lücken in unserem Verständnis? Jetzt geht es wieder zurück ins Experiment, um genau an dieser Stelle nachzumessen. Wir kommen auf diese Weise zu Fragen – und Antworten –, die ohne das mathematische Modell nicht existieren würden. Das ist eine der neuen Forschungsstrategien der Systembiologie.

Welche Anwendung könnte sich aus dieser neuen Art des wissenschaftlichen Erkenntnisgewinns ergeben?

Das genannte Beispiel zielt ganz konkret darauf, neue therapeutische Ansätze für das Neuroblastom zu finden, ein Tumor, der bei Kindern vorkommt. Molekular ist das Neuroblastom sehr gut charakterisiert – medizinisch ist es erforderlich, Ansatzpunkte für Wirkstoffe zu finden, die auch therapieresistente Zellen erreichen. Das ist ein kompliziertes Problem, aber ich bin sicher, dass wir dazu einen genuine Beitrag leisten können.



Thomas Höfer leitet die Abteilung Theoretische Systembiologie am DKFZ Heidelberg (Bild: T. Höfer).

Was verbindet die Rheumaforschung, in der Sie früher gearbeitet haben, mit der Krebsforschung?

Einerseits sind es grundlegenden Fragen nach den Organisationsprinzipien des Verhaltens von Zellen. Die Entscheidung, ob sich eine Zelle teilt, wird durch komplexe molekulare Schalter reguliert, die Informationen sowohl von externen Signalen als auch über den inneren Zustand der Zelle integrieren. In den T-Lymphozyten, ein Zelltyp des Immunsystems, konnten wir einen solchen bistabilen Schaltmechanismus identifizieren. Die dabei gewonnenen Erfahrungen sind für uns sehr wichtig, wenn wir gegenwärtig die Zellteilung in Krebszellen untersuchen. Andererseits ist auch das mathematische Instrumentarium, das auf beiden Gebieten zum Einsatz kommt, sehr ähnlich. Ob Immun- oder krankhaft veränderte Krebszelle – im Grunde geht es immer um ähnliche Mechanismen in verschiedenen Kontexten. Die Mathematik ist ein noch vergleichsweise neues Handwerkzeug in der Biologie, das wir einsetzen, um Antworten auf grundlegende Fragen des Lebens zu suchen und neue Wege zu finden, um Fehlsteuerungen entgegenzuwirken.

Das Interview führte Claudia Eberhard-Metzger.

Kontakt:

Prof. Dr. Thomas Höfer

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg
t.hoefer@dkfz.de

wie viel systembiologie braucht die virtuelle leber?

von Adriano M. Henney

Bevor wir versuchen, diese Frage zu beantworten, müssen wir zuerst klären, was wir unter *Systembiologie* verstehen. Es mag merkwürdig scheinen, aber auch nach so vielen Jahren der Praxis besteht in vielen Köpfen immer noch Verwirrung darüber, was der Begriff eigentlich beinhaltet, auch wenn das nicht für diejenigen unter uns gilt, die die Dynamik biologischer Komplexität mit Hilfe von Modellen und Simulationen untersuchen, um überprüfbare Hypothesen zu entwickeln. Uns allen ist klar, dass die technologischen Fortschritte der Postgenomik es ermöglicht haben, auf verschiedenen Komplexitätsstufen schnell Daten zu gewinnen. Das hat aber wiederum dazu geführt, dass wir von Informationen überschwemmt werden und die Herausforderung bestehen bleibt, wie wir diese Daten im Kontext von Funktion, Phänotyp und Physiologie interpretieren sollen. Nur mit diesem Verständnis sind Auswirkungen auf die moderne Therapeutik und medizinische Praxis möglich.

Im achtzehnten Jahrhundert standen Biologie und Medizin nach der Informationsexplosion, die von der Erfindung des Mikroskops durch Hooke und van Leeuwenhoek ausgelöst wurde, vor einer ähnlichen Herausforderung. Erst Linnaeus entwarf ein auf der Morphologie basierendes Klassifizierungssystem zur Organisation der Daten, auch wenn dieses lediglich beschreibend war und keine Verbindung zu Erkrankungsbildern herstellen konnte. Die Datenexplosion heute stellt uns vor ähnliche Herausforderungen, wenn auch auf einem komplexeren Niveau. Sydney Brenner drückte es in seiner Nobelpreis-Rede so aus:

„Wir ertrinken in einem Meer aus Daten und sind doch immer noch [wissens-] durstig [...] In der Biologie entwickelt sich gerade die Misere, dass völlig unstrukturierte Informationen das Verständnis nicht verbessern. Die Menschen möchten aber verstehen. Das heißt, dass man einen theoretischen Rahmen haben muss, in den man diese Informationen einbetten kann [...]“

Und Denis Noble bietet eine potenzielle Lösung an, die für die meisten Leser dieser Zeitschrift nicht neu sein wird:

„Es geht eher um das Zusammensetzen und weniger um das Auseinandernehmen. Integration statt Reduktion [...] Die Systembiologie ist bereit, die fundamentalen Prinzipien der Biologie zu revolutionieren, einschließlich der Relationen zwischen Genotypen und Phänotypen..... um dabei erfolgreich zu sein, wird die Systembiologie den theoretischen Rahmen entwickeln müssen, der notwendig ist, um mit den mehrstufigen Interaktionen umzugehen.“

Das entspricht auch dem Verständnis innerhalb des Netzwerks „*Virtuelle Leber*“ (Virtual Liver Network), das sich der fächerübergreifenden, mehrstufigen Herausforderung für die *Systembiologie* stellt. Die kooperierenden, multidisziplinären Teams decken traditionelle experimentelle Laborfertigkeiten aus dem Bereich der Zell- und Molekularbiologie, die durch Mathematik und Physik vertretenen theoretischen Wissenschaften sowie Ingenieurwissenschaften und vor allem auch die Medizin ab.



Adriano M. Henney (Foto: Wort & Bild Verlag / Jürgen Lösel)

„Systembiologie kann den Transfer von akademischer Forschung zur Anwendung beim Patienten beschleunigen und kann Kosten bei der Entwicklung von Medikamenten senken. Daher ist sie eine Schlüsseltechnologie und treibende Innovationskraft für die individualisierte Medizin der Zukunft.“

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

Diese Aussage wurde zum Start dieses ehrgeizigen Programms, das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) finanziert wird, getroffen. Nun hat diese Vorzeige-Forschungsinitiative, – wohl die einzige ihrer Art weltweit, die auf dieser Ebene von einer einzelnen nationalen Organisation finanziert wird – die ihre Bemühungen über viele Komplexitätsstufen auf ein einzelnes Organ konzentriert, die Hälfte des fünfjährigen Finanzierungszeitraums zurückgelegt. Ziel des Netzwerks ist es, ein Computermodell der Leber zu entwickeln, in dem das ganze Organ abgebildet wird und das alle vielfältigen und wesentlichen Funktionen enthält.

Eine biochemische Fabrik im Körper

Die Leber ist einzigartig: Als zentrales Stoffwechselorgan der Wirbeltiere baut sie täglich über 10.000 Substanzen auf, ab und um, hilft dem Körper bei der Verdauung der Nahrung, kontrolliert die Eisenaufnahme und synthetisiert lebensnotwendige Proteine wie Gerinnungsfaktoren. Der Leberstoffwechsel ist entscheidend bei

der Ausscheidung giftiger Substanzen, wie Medikamenten oder Alkohol beteiligt. Diese Funktion ist für die Entwicklung von Medikamenten von grundlegender Bedeutung, da sie eine zentrale Rolle bei der Toxizität spielt. Die Erforschung der Leber und ihrer Funktionen sowie der Ehrgeiz, ein Multiskalenmodell zu erstellen, das die Dynamik ihrer Funktion simulieren kann, ist daher sowohl für die Medizin als auch für die pharmazeutische Industrie von höchster Relevanz.

Ein Multiskalensystemansatz zum Verständnis der Physiologie

Um sowohl einen Überblick über die Leber als Ganzes, als auch über ihre unterschiedlichen und dynamischen Prozesse zu erhalten, nutzen die Forscher im Netzwerk systembiologische Ansätze, die es ermöglichen eine Vielzahl an Skalen zeitlicher und räumlicher Organisation zu integrieren. Die Erforschung biologischer Prozesse auf Systemebene versucht, ein ganzheitliches Bild dynamischer Lebensprozesse auf allen Ebenen zu schaffen – vom Genom zum Proteom bis zur vollständigen Zelle und sogar bis zum ganzen Organismus. Um dieses Ziel zu erreichen, werden quantitative Methoden aus der Molekular- und Zellbiologie eng mit Techniken und Methoden aus Mathematik, Physik, Ingenieur- und Computerwissenschaften verknüpft.

Von der Zelle zum gesamten Organ

Über mehrere Jahre wurden erhebliche Anstrengungen auf die Modellierung zellulärer Netzwerke verwandt, insbesondere mit Blick auf Signalkaskaden und Stoffwechselwege. Die Herausforderung besteht heute darin, sich aus der Zelle heraus zu bewegen und höhere Organisationsebenen im Gewebe und Organ zu betrachten. Das spiegelt den Schwerpunkt der Aktivitäten im Netzwerk *Virtuelle Leber* wider, die auf vielfältige Weise eine Blaupause für die Integration von mechanistischen Bottom-up-Modellierungsansätzen und denjenigen bietet, die einen eher physiologisch-physikalisch getriebenen Top-down-Ansatz verfolgen. Letzterer wird durch das Virtuelle Herz (*The Virtual Heart*) veranschaulicht. Das Netzwerk *Virtuelle Leber* stellt somit den nächsten logischen Schritt in der Entwicklung der Systemansätze dar: die Fähigkeit, Simulationen über zeitliche, räumliche und organisatorische Skalen hinweg zu entwickeln.

Es ist unser Ziel, experimentell überprüfbare Vorhersagen zu treffen, die für die Physiologie der Leber ebenso von Bedeutung sind wie für die Funktion des gesamten Organismus. Unser Ansatz ist insofern einzigartig, als dass die traditionellen Systemansätze durch ethisch unbedenkliche, klinische Studien an Freiwilligen ergänzt werden. Diese integrierten Bemühungen von Biologie, Physik und Medizin werden zu einem besseren Verständnis der normalen als auch durch Krankheit beeinträchtigten Leberfunktionen beitragen. Durch validierte Simulationen werden die Modelle großen Nutzen für die Entdeckung neuer Therapien haben, indem sie die Verteilung, Angriffspunkte und Abbauprozesse von Wirkstoffen im Organ vorhersagen. So können Medikamente zielgerichteter, effizienter und kostengünstiger entwickelt werden und dem Patienten individuell in der optimalen Dosierung zum richtigen Zeitpunkt verabreicht werden. Mit der wachsenden Bedeutung der Per-

sonalisierung von Therapien wird die Rolle der Systemansätze zur Interpretation und zum Verständnis dessen, wie die Netzwerkdynamik entstehende Phänotypen beeinflusst, sogar noch wichtiger. Belege für die Auswirkungen, die sich aus den Studien im Netzwerk *Virtuelle Leber* ergeben werden helfen, das Vertrauen in Systemansätze aufzubauen und ihre Bedeutung für die moderne biomedizinische Forschung ebenso wie letztendlich für die medizinische Praxis stärken.

Weltweit führend

Das deutsche Netzwerk *Virtuelle Leber* ist das erste Projekt weltweit, dessen Ziel die Erstellung eines echten Multiskalen-Computermodells eines ganzen Organs ist – von den biomolekularen und biochemischen Prozessen bis zur Anatomie des gesamten Organs und schließlich des Individuums. Die Herausforderung ist immens, aber der potenzielle Gewinn ist beträchtlich: nicht nur zur Verbesserung unseres Verständnisses der Leber und für die Entwicklung neuartiger Methoden und Prozesse sondern auch, um einen kräftigen Impuls im gesamten Bereich der systembiologischen Forschung auszulösen, indem direkte Auswirkungen auf den Gesundheitsbereich nachgewiesen werden können.

Um zur Eingangsfrage zurückzukehren: „Wie viel Systembiologie braucht die Virtuelle Leber?“ Eine ganze Menge! Darüber hinaus wird mit alten Traditionen gebrochen und über Zellgrenzen hinaus gearbeitet, damit höhere Ebenen der biologischen und physiologischen Organisation einbezogen werden können.

Kontakt:

Adriano M. Henney
Virtual Liver Network
adriano.henney@virtual-liver.de

von m_äusen und modellen

Genetiker und Systembiologen trafen sich am
28.-30. Juni beim „Berlin Summer Meeting 2012“

Tagungsbericht von Alexander Löwer

Jeden Sommer, wenn es in der Hauptstadt ruhiger wird und die Berliner zu den umliegenden Seen strömen, treffen sich Wissenschaftler unterschiedlicher Disziplinen beim „Berlin Summer Meeting“ unter dem Motto: Experimental and Computational Biology MEET. Das 2008 von Nikolaus Rajewsky ins Leben gerufene Meeting wird jährlich vom „Berlin Institute for Medical Systems Biology“ des Max-Delbrück-Centrums (MDC) veranstaltet. Dabei stieg die Teilnehmerzahl der interdisziplinären Konferenz stetig an, so dass sich letztes Jahr über 250 international renommierte Biologen, Bioinformatiker, Biomediziner und Theoretiker zum Thema „RNA, Protein and beyond“ austauschten. In diesem Jahr wurde das „Berlin Summer Meeting“ in einem besonderen Format ausgerichtet: Klausur und Nikolaus Rajewsky luden eine Reihe exzel-

lenter Wissenschaftler aus aller Welt ein, es den anderen Berlinern gleichzutun und sich zusammen mit Forschern des MDC am Döllnsee in der wunderschönen Schorfheide nördlich von Berlin zu einer dreitägigen Klausurtagung zu treffen.

Das Ziel war es, zwei wissenschaftliche Ansätze gegenüber zu stellen, die beide ein besseres Verständnis der Komplexität lebender Organismen versprechen: Genetik und Systembiologie. Seit Jahrzehnten haben Genetiker immer ausgefeiltere Methoden entwickelt, das Erbgut ausgewählter Modellorganismen zu modifizieren und aus den resultierenden Veränderungen die Funktion der untersuchten Gene abzuleiten. Dies kann jedoch immer nur Gen für Gen erfolgen, und jede eingefügte Modifizierung führt immer auch zu komplexeren Veränderungen des zu untersuchenden Systems. Die Systembiologie setzt hier an

Beim „Berlin Summer Meeting 2012“ wurde nicht nur während der zahlreichen Vorträge, sondern auch in den Pausen über Systembiologie und Genetik diskutiert.



Bild: Lena von Oertzen



Der Döllnsee in der Schorfheide nördlich von Berlin bot eine ideale Umgebung, um Möglichkeiten und Herausforderungen der interdisziplinären Zusammenarbeit von Biologen, Medizinern, Mathematikern und Physiker zu erörtern (Bild: Lena von Oertzen).

und untersucht biologische Systeme als Ganzes: jede molekulare Reaktion in der Zelle wird als Teil eines eng verknüpften Netzwerks gesehen. Um diesen Ansatz zu verwirklichen, kombinieren Systembiologen Hochdurchsatzexperimente mit computergestützter Auswertung und theoretischen Analysen.

Das Max-Delbrück-Zentrum, benannt nach einem der Begründer der modernen Genetik, ist weltweit anerkannt auf dem Gebiet der molekularen Genetik. Viele der 60 Arbeitsgruppen des Forschungszentrums nutzen diesen wissenschaftlichen Ansatz, um mehr über die Entstehung menschlicher Krankheiten zu erfahren. Gleichzeitig ist das MDC ein Zentrum der europäischen Systembiologie. Das „Berlin Institute for Medical Systems Biology“ umfasst bereits sechs neue Arbeitsgruppen und drei Technologieplattformen und weitere werden in den nächsten Jahren folgen. Dies macht das MDC zu einem hervorragenden Ort, um zu diskutieren, was Genetiker und Systembiologen voneinander lernen und wie die Stärken beider Herangehensweisen kombiniert werden können, um die großen Fragen unserer Zeit zu beantworten.

Ein Beispiel soll diesen Ansatz verdeutlichen: micro-RNAs sind kurze Abschnitte genetischer Information, die nicht in der Lage sind, wie klassische Gene Eiweiße zu produzieren. Nichtsdestotrotz können sie großen Einfluss auf das Verhalten von Zellen

haben. Durch bioinformatische Algorithmen und Hochdurchsatzexperimente wurde gezeigt, dass jede micro-RNA potenziell tausende von anderen Molekülen beeinflussen kann. Genetiker können nun untersuchen, welche Bedeutung die Regulation dieser vorhergesagten Ziele hat. Dabei stellt sich häufig heraus, dass die Beeinflussung weniger Zielgene ausreicht, um den Effekt der micro-RNA zu erklären. Warum gibt es dann so viele verschiedene Zielgene? Spielt die Regulierung dieser Zielgene überhaupt eine Rolle und wenn ja, in welchem Zusammenhang?

Diese und viele weitere Fragestellungen wurden während der drei Tage am Döllnsee intensiv diskutiert. Dabei berichteten sowohl internationale Gäste wie Fabio Piano (New York University), Neal Copeland (MHR Institute Houston) und Steve Cohen (IMCB Singapore), als auch Gruppenleiter des MDC und Wissenschaftler aus ganz Deutschland über ihre Ergebnisse. Schnell wurde deutlich, dass es bereits heute keine klaren Grenzen zwischen Systembiologie und Genetik mehr gibt. Das weite Spektrum der Vorträge kann in vier grundsätzlichen Fragen zusammengefasst werden: Können wir alle molekularen Bestandteile der Zelle identifizieren? Wie fügen sich die Bestandteile zu funktionierenden Netzwerken zusammen? Wie können diese Netzwerke sicherstellen, dass sich Organismen verlässlich entwickeln? Und warum führen Störungen der Netzwerke zum Entstehen von Krankheiten?



Die Teilnehmer des „Berlin Summer Meeting 2012“ (Bild: Lena von Oertzen).

Ein gutes Beispiel für das Zusammenwachsen von Genetik und Systembiologie sind die Arbeiten von Fabio Piano. Das Ziel seiner Arbeitsgruppe ist es, die frühe Embryonalentwicklung vollständig zu verstehen. Am Fadenwurm *C. elegans* wird systematisch getestet, wann und wo Gene aktiv sind und welche Funktion sie ausüben. Dadurch konnte ein komplexes, sich ständig veränderndes Netzwerk identifiziert werden, das zeigt, wie sich einzelne Eiweiße erst zu molekularen Maschinen zusammenlagern und dann durch gegenseitige Regulation komplexe Funktionen ausführen. Dabei trägt fast jedes Gen des Fadenwurms zumindest einen kleinen Teil zum Funktionieren des Ganzen bei.

Molekulare Netzwerke spielen nicht nur während der Entwicklung, sondern auch bei der Entstehung von Krankheiten eine zentrale Rolle. Zum Beispiel hat Neal Copelands Arbeitsgruppe die Entstehung von Tumoren ausgesprochen umfangreich untersucht und durch genetische Methoden festgestellt, dass hunderte von Genen daran beteiligt sind. Interessanterweise sind alle diese Gene nur Teil einer Handvoll Netzwerke. Die Reihenfolge, in welcher diese zentralen Netzwerke inaktiviert werden, bestimmt dabei, welche spezifischen Gene ausgeschaltet oder aktiviert werden. Dies sind wichtige Erkenntnisse auch mit Blick auf die Diagnose und Therapie unterschiedlicher Tumore.

Am Ende der Tagung waren sich die Wissenschaftler einig, dass Genetik und Systembiologie in enger Verbindung stehen müssen, um die komplexen Fragen der heutigen Biologie und Biomedizin beantworten zu können. Eine entscheidende Rolle wird dabei die Förderung der interdisziplinären Zusammenarbeit spielen, damit Biologie, Physik und Mathematik zusammenwachsen können. Das Fundament für solch ein Zusammenwachsen ist die disziplinübergreifende Ausbildung des wissenschaftlichen Nachwuchses. Hierfür bietet das MDC durch die Kombination von hervorragender Expertise in der Molekularen Medizin, gepaart mit einer starken und expandierenden Systembiologie, ein ideales Umfeld und kann dadurch sowohl zum Erkenntnisgewinn in der molekularen Grundlagenforschung beitragen als auch translationale Fortschritte erzielen.

Kontakt:

Dr. Alexander Löwer

MDC - Berlin Institute for Medical Systems Biology, Berlin
alexander.loewer@mdc-berlin.de

events

SBHD 2013 – International Conference on Systems Biology of Human Disease

12. – 14. Juni 2013, DKFZ Heidelberg

Die SBHD - Konferenzserie wurde vor einigen Jahren von Prof. Peter Sorger und Kollegen am MIT und der Harvard Medical School im Rahmen des Council for Systems Biology in Boston ins Leben gerufen und hat sich mittlerweile zu einer deutsch-amerikanischen Veranstaltung entwickelt, die alternierend in Boston und Heidelberg stattfindet.



Der inhaltliche Schwerpunkt der Konferenz liegt auf der Darstellung systembiologischer Ansätze zur Entwicklung neuer Diagnostik und Therapien bei verschiedenen Erkrankungen des Menschen und beschäftigt sich daher auch mit den neuen Forschungsfeldern Systemmedizin und Systempharmakologie. Auch in 2013 setzt sich das Programm aus Vorträgen international bekannter Wissenschaftler sowie aus eingereichten Abstracts, ausgewählten Kurzvorträgen und Posterpräsentationen zusammen. Organisiert wird die Konferenz von der Helmholtz-Allianz Systembiologie, dem BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg, sowie der Schweizer Systembiologie-Initiative SystemsX.ch.

Anmeldung und weitere Informationen:

www.sbhd2013.org



Foto: DKFZ

6. Berlin Summer Meeting 2013

13. – 15. Juni 2013, Berlin

Das „6th Berlin Summer Meeting“ findet wie immer unter der Prämisse „Computational and Experimental Molecular Biology MEET“ statt. Mit dem Schwerpunkt „From Chromatin to RNA and back“ werden die Chromatinstruktur und damit verbundene Regulationsmechanismen besprochen. Im Vordergrund stehen dabei unter anderem Histonmodifikationen und deren Rolle bei der Transkriptionsregulation, sowie die Interaktion nicht-kodierender RNAs mit Chromatin. Diese post-transkriptionalen und epigenetischen Mechanismen spielen in der Regulation und Modulation von Genaktivitäten eine große Rolle und werden durch führende Wissenschaftler in diesen Themen vorgestellt und diskutiert.

Das Meeting findet vom 13.-15. Juni 2013 im Auditorium Friedrichstraße im Zentrum Berlins statt, und wird vom Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) des MDC Berlin-Buch organisiert.

Mehr Informationen unter:

www.berlinsummermeeting.org



ICSB 2013 – 14th International Conference on Systems Biology

30. August – 3. September 2013, Tivoli Center
Kopenhagen, Dänemark

Die alljährlich stattfindende International Conference on Systems Biology (ICSB) ist die weltweit größte und wichtigste Konferenz der systembiologischen Forschungsgemeinschaft. Im Jahre 2000 von der International Society of Systems Biology (ISSB) gegründet, findet die 14. ICSB in diesem Jahr im Tivoli Kongresszentrum in Kopenhagen statt – einem Werk des berühmten dänischen Architekten Kim Utzon. International renommierte Wissenschaftler werden über biomedizinische Forschung, Gesundheitswesen und Medikamentenentwicklung im Rahmen der Systembiologie berichten. Das Programm verspricht zahlreiche hochkarätige Vorträge, Posterpräsentationen, Round-Table-Gespräche sowie Workshops vor und nach der Konferenz.

Mehr Informationen und Anmeldung:

www.icsb2013.dk



ICSB2013 COPENHAGEN

The 14th International
Conference on Systems Biology

Welcome to the
14th International
Conference on
Systems Biology



August 30 - September 3, 2013

www.icsb2013.dk

Abstract Submission Deadline, May 1, 2013

Konferenzberichte

Deutsch-Kolumbianisches Forum zur Innovationsförderung

24. – 27. September 2012, Bogotá, Kolumbien

Zur Förderung von Kooperationen zwischen Wissenschaftlern deutscher und kolumbianischer Forschungseinrichtungen fand im September 2012 unter der Federführung der Universität Potsdam und der Universidad de los Andes das 1. Deutsch-Kolumbianische Forum zur Innovationsförderung in Bogotá, Kolumbien, statt. Neben Argentinien, Brasilien und Chile repräsentiert Kolumbien für die deutsche Forschungslandschaft ein interessantes Partnerland mit enormem Entwicklungs- und Innovationspotential. Kolumbien zählt aufgrund seiner Artenvielfalt zu einem der „megadiverse countries“, also einem der wenigen existierenden Biodiversitäts-Hotspots auf der Welt. Mit dieser Artenvielfalt birgt Kolumbien ein großes ungenutztes Potential für die Identifizierung und Entwicklung neuer pflanzlicher Wirkstoffe, wofür sich neben Biologen vor allem auch die pharmazeutische und die kosmetische Industrie interessieren. Angestrebt wird eine Zusammenarbeit in den Bereichen Systembiologie und Synthetische Biologie für die Generierung neuer Wirkstoffe, z. B. in Form neuer Antibiotika.

Aktuell investiert die kolumbianische Regierung viel in die Forschung und den Ausbau der internationalen Beziehungen, insbesondere zu Deutschland. Eine Delegation von Repräsentanten deutscher Universitäten, Forschungszentren und dem Bundesministerium für Wirtschaft und Technologie reiste nach Kolumbien, um einen Workshop rund um das Thema Innovationsförderung in Bogotá durchzuführen. Angestrebtes Ziel der Reise war es, konkrete Möglichkeiten der Zusammenarbeit und des nachhaltigen Wissenstransfers zu identifizieren. Im Rahmen des viertägigen Forums wurden die Themenbereiche Innovationsförderung und -management, Entrepreneurship und Kooperationen mit Unternehmen diskutiert. Ferner wurden verschiedene thematische Bereiche der lebenswissenschaftlichen Forschung wie Biodiversität, Biotechnologie und Infektionskrankheiten, die besonders interessant für eine Zusammenarbeit zwischen Europa und Lateinamerika sind, thematisiert.

Wie eine künftige Zusammenarbeit zwischen den beiden Ländern aussehen kann, werden die beiden organisierenden Universitäten während des Workshops „Molecular Interactions“ vom 14. bis 16. August 2013 in Berlin näher definieren.

Mehr Informationen unter:

www.molecularinteractions.de und
www.uni-potsdam.de/pflanzengenom

Quelle: Pressemitteilung Universität Potsdam

1. Internationales Netzwerk-Treffen der FP7 Coordinating Action „ALLBIO Bioinformatics“

29. – 30. November 2012, Amsterdam, Niederlande

Das erste internationale „Community-Building“-Treffen der FP7 Coordinating Action „ALLBIO – Broadening the Bioinformatics Infrastructure to Unicellular, Animal And Plant Science“ (www.allbioinformatics.eu) fand Ende November unter Beteiligung von mehr als 25 Wissenschaftlern und Koordinatoren verschiedener lebenswissenschaftlich arbeitender EU-Initiativen in Amsterdam statt. ALLBIO, eine im Rahmen der EU (KBBE.2011.3.6-02) geförderte Koordinationsmaßnahme mit zehn europäischen Partnern, hat sich unter anderem zum Ziel gesetzt, Informationen zu existierenden bioinformatischen



Tagungsteilnehmer des ALLBIO-Treffens. Verantwortlich für die Leitung der Tagung war Dr. Susanne Hollmann vom Profibereich Pflanzengenomforschung und Systembiologie und Dr. Babette Regierer (LifeGlimmer GmbH) (Foto: E. Bongcam-Rudloff).

Tools und Webservices in den verschiedenen Bereichen der Life Sciences – zu Mensch, Pflanze, Mikroorganismen und Nutztieren – zusammenzutragen und die Felder zu identifizieren, in denen noch Entwicklungen bzw. Integration und Interoperabilität notwendig sind. Initiiert und organisiert wurde das Treffen von der Universität Potsdam in Zusammenarbeit mit der Swedish Agricultural University in Uppsala und der LifeGlimmer GmbH. Das ALLBIO-Meeting wurde kombiniert mit der neuen Trans-COST Action SeqAhead zum Thema „Next Generation Sequencing Bioinformatics“. Während des 2-tägigen Treffens, das auch der Vorstellung der EU-Koordinationsmaßnahme und ihrer Ziele diente, diskutierten die Teilnehmer intensiv die Frage, worin die aktuellen Herausforderungen der Bioinformatik liegen und mit welchen Aktivitäten diesen zukünftig begegnet werden kann. Neben der Identifizierung von Entwicklungsbereichen konnten Brücken zwischen den Life Science Communities auf dem Gebiet der Bioinformatik geschlagen werden. Zudem wurden konkrete Strategien für den freien Daten- und Ergebnis-Austausch und die Kooperation auf dem Gebiet existierender Bioinformatik-Software vorgeschlagen. Dazu zählt u. a. die Schaffung einer gemeinsamen Plattform, auf der alle in Europa existierenden relevanten Initiativen zusammengetragen werden. Diese Plattform soll ein Kristallisationspunkt für Kommunikation und weiterführende gemeinsame Aktivitäten werden. Als erste wichtige Themen wurden die Bündelung und die Interaktion der vorhandenen Initiativen aus den Bereichen Ausbildung, Plattformbildung und Standardisierung identifiziert.

Weitere Informationen zu den Ergebnissen des Treffens:

www.allbioinformatics.eu

www.lifeglimmer.com

Indo-German Symposium on Systems Biology

27. - 29. November 2012, Hyderabad, Indien

Das Indo-German Symposium on Systems Biology fand vom 27. - 29. November 2012 im Konferenzzentrum der Universität Hyderabad statt. 12 deutsche und 17 indische Wissenschaftler berichteten über ihre neuesten Forschungsergebnisse auf dem

Gebiet der Systembiologie. Mehr als 200 indische Studenten verfolgten vor Ort interessiert die Vorträge, die sich in die drei Hauptgebiete „Theoretische Modellierung biologischer Prozesse“, „Genomics und Proteomics“ sowie „Computational Biology“ gliederten. Sowohl Vertreter der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) als auch des Deutsch-Akademischen Austauschdienstes (DAAD) und der Alexander-von-Humboldt-Stiftung (AvH) berichteten ausführlich über Fördermöglichkeiten für einen bilateralen Wissenschaftsaustausch zwischen Indien und Deutschland. Das Symposium legte damit einen erfolgreichen Grundstein zur Förderung Deutsch-Indischer Kooperationen und den Austausch von Studenten und Wissenschaftlern.

Organisiert wurde das Symposium von der School of Life Sciences der Universität Hyderabad, dem Heidelberg South Asia Center New Delhi und dem BioQuant Zentrum der Universität Heidelberg. Gefördert wurde die Veranstaltung vom Deutschen Wissenschafts- und Innovationshaus (DWIH) New Delhi, der Universität Hyderabad und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

Mehr unter:

<http://bif.uohyd.ac.in/igssb2012/Speakers.html>

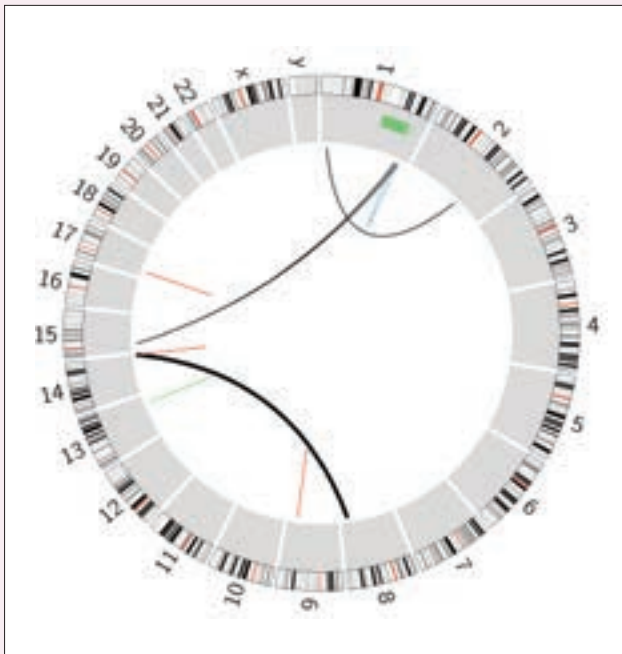


Deutsche Wissenschaftler und ihre indischen Gastgeber vor dem Kongresszentrum der Universität Hyderabad (Foto: Hyderabad University).

news

Deutsche Beiträge zum Internationalen Krebsgenomkonsortium enthüllen wichtige Mechanismen in der Krebsentstehung

Das Internationale Krebsgenomkonsortium (ICGC) hat sich zum Ziel gesetzt, die typischen Mutationen in den 50 wichtigsten Krebsarten aufzuklären. Dazu werden seit 2007 bis zu 25.000 Tumorstadien weltweit untersucht. Deutschland beteiligt sich mit drei Projekten an diesem Vorhaben, deren erste Ergebnisse nun veröffentlicht wurden. Dabei geht es um kindliche Gehirntumore, den Prostatakrebs bei Männern unter 50 Jahren, und um bösartige Non-Hodgkin-Lymphome. Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg hat dabei, zusammen mit Partnern am European Molecular Biology Laboratory (EMBL), dem Max-Planck-Institut für molekulare Genetik und der Universität Leipzig, die bioinformatische Analyse der sequenzierten Tumorgenome durchgeführt.



Veränderungen im Genom eines Burkitt-Lymphoms. Neben der so genannten Burkitt-Translokation zwischen Chromosom 8 und Chromosom 14 (dicke schwarze Linie) weist das Genom weitere Veränderungen auf: Material wird zwischen zwei Chromosomen ausgetauscht (Translokation: schwarz), umgedreht (Inversion: blau), zusätzlich eingeschoben (Insertion: grün) oder entfernt (Deletion: rot) (Grafik: M. Schlesner).

Im deutschen ICGC-Beitrag „PedBrain“ wurde systematisch das Erbgut von 125 **Medulloblastomen** mittels Hochdurchsatzsequenzierung untersucht (Jones *et al.*, 2012). Die Anzahl aller Mutationen steigt mit dem Erkrankungsalter deutlich an, die Gesamtzahl ist jedoch viel geringer als bei Tumoren im Erwachsenenalter. Ein großer Teil der somatischen Mutationen beim Medulloblastom betrifft Gene, die für epigenetische Modifikationen eine Rolle spielen. Etwa ein Drittel besitzt statt des normalen einen vierfachen Chromosomensatz. Diese „Tetraploidie“ birgt die Chance, die Tumoren mit Wirkstoffen anzugreifen, die ganz gezielt das Wachstum von Zellen bremsen, die mehr als zwei Chromosomensätze aufweisen. Außerdem konnte in einer weiteren Studie gezeigt werden, dass das neu entdeckte Phänomen der „Chromothripsis“ bei Medulloblastomen mit einer Inaktivierung des p53-Proteins zusammenhängt (Rausch *et al.*, 2012).

Während **Prostatakrebs** im Mittel in einem Alter von 70 Jahren diagnostiziert wird und aufgrund des langsamen Krankheitsverlaufs oft keine akute Behandlung erfordert, erkranken 2 % der Patienten in einem Alter von 50 Jahren oder jünger. Das ICGC-Konsortium zu Early-Onset-Prostatakarzinomen sequenzierte die Tumorgenome von 11 solcher Patienten (Weischenfeld *et al.*, in press). Die bioinformatische Analyse dieser Daten ergab im Vergleich zu älteren Patienten eine Anreicherung von Androgen-Rezeptor-abhängigen Genomveränderungen, was an mehr als 10.000 Patienten bestätigt werden konnte.

Im Rahmen des ICGC-Projekts zu malignen Lymphomen wurde die Genomsequenz von vier **Burkitt-Lymphomen** des Kindesalters komplett entschlüsselt und auf krankheitsrelevante Mutationen untersucht (Richter *et al.*, 2012). Unter den mutierten Genen befindet sich ID3 (inhibitor of DNA binding 3), das in zwei der untersuchten Genome auf jeweils beiden Allelen (den von den Eltern ererbten Genomkopien) verändert war. Die gezielte Untersuchung von 100 weiteren B-Zell-Lymphomen ergab, dass ID3 in 68 % der Burkitt-Lymphome, aber fast keinem der anderen Lymphome verändert war. Damit stellt ID3 nicht nur einen möglichen neuen Angriffspunkt für eine gezielte Therapie dar, sondern kann auch als neuer Marker für die schwierig zu diagnostizierenden Burkitt-Lymphome dienen.

Originalpublikationen:

Jones DTW*, Jäger N* *et al.* (2012) Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 488:100-105.

Rausch T*, Jones DTW*, Zapatka M*, Stütz A* *et al.* (2012) Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell* 148:59-71.

Richter J*, Schlesner M*, Hoffmann S*, Kreuz M*, Leich E*, Burkhardt B* *et al.* (2012) Recurrent mutation of the ID3 gene in Burkitt lymphoma identified by integrated genome, exome and transcriptome sequencing. *Nat. Genet.* 44:1316-1320.

Weischenfeldt J*, Simon R*, Feuerbach L*, Schlangen K*, Weichenhan D*, Minner S*, Wuttig D* *et al.* Integrative genomic analyses reveal androgen-driven somatic alteration landscape in early-onset prostate cancer. *Cancer Cell*, accepted for publication.

Autoren mit * haben gleichwertige Anteile an der Publikation (shared first authorship).

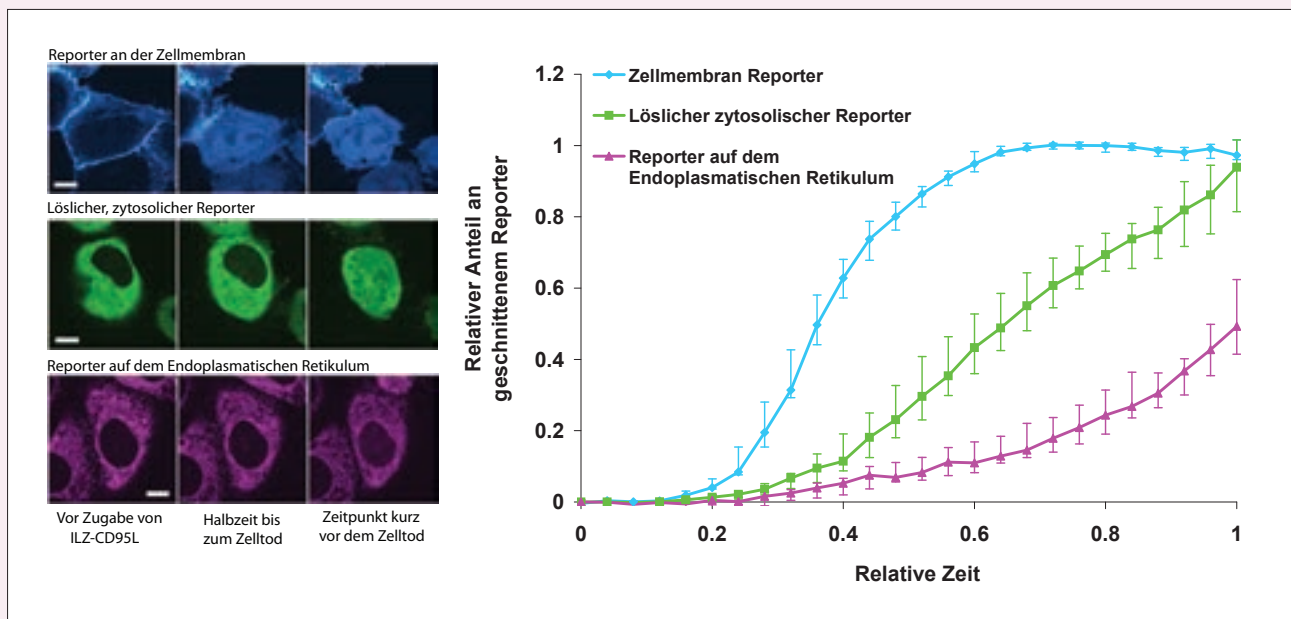
Quelle: DKFZ Heidelberg

Ein neues Werkzeug der zellbiologischen Forschung ändert das Modell der CD95-induzierten Apoptose

Im Rahmen des SBCancer-Projekts wurden Reporterproteine entwickelt, die es ermöglichen, die räumliche und zeitliche Aktivität von Caspasen in lebenden Zellen zu messen. Die Reporter setzen sich aus jeweils einem fluoreszierenden Protein und einem intrazellulären Lokalisationssignal zusammen, die über eine durch Caspasen spaltbare Sequenz verbunden sind.

Die Kombination verschiedener fluoreszierender Reporter, Lokalisationsdomänen und Substratsequenzen ermöglicht den parallelen Vergleich unterschiedlicher Caspasen sowie die Lokalisation der spezifischen Aktivität innerhalb einer Zelle.

Es ist den Autoren gelungen, den CD95-Signalweg genauer zu charakterisieren. Bisher wurde angenommen, dass Caspase-8 ins Zytosol entlassen werden muss, um seine Substrate Bid und Caspase-3 zu aktivieren. Die neue Studie zeigt jedoch, dass Caspase-8 bereits vollständig an der Zellmembran aktiviert wird und dort seine Substrate schneiden kann, um den programmierten Zelltod einzuleiten.



Zellmembranständige Reporter werden effizienter geschnitten als lösliche, zytosolische Reporter. Letzterer wird mehr geschnitten als Reporter, die keinen Zugang zur Zellmembran haben, wie hier auf der Oberfläche des Endoplasmatischen Retikulums. Es wurden HeLa-Zellen verwendet, die den Rezeptor CD95 überexprimieren. Skalierbalken: 10 μm (Grafik: Joel Beaudouin).

Die neuen Reporter stellen ein Werkzeug dar, mit dem sowohl die Initiierung als auch Signalweitergabe der Caspase-Aktivität in Abhängigkeit von der Konzentration und Verteilung involvierter Signalmoleküle der apoptotischen Signalkaskade modelliert werden kann.

Originalpublikation:

Beaudouin J, Liesche C, Aschenbrenner S, Hörner M and Eils R (2013) Caspase-8 cleaves its substrates from the plasma membrane upon CD95-induced apoptosis. *Cell Death and Differentiation* advance online publication, 11 January 2013; doi:10.1038/cdd.2012.156

Quelle: Clarissa Liesche

Systembiologie erforschen im Ausland – BMBF-Stipendien für Systembiologen

Die neue BMBF-Maßnahme „Forschungsstipendien für Systembiologen“ ermöglicht jungen Nachwuchswissenschaftlern für eine Zeit von drei bis sechs Monaten einen Forschungsaufenthalt an einer exzellenten, systembiologisch ausgerichteten Forschungsinstitution im Ausland.

Seit 2004 hat das BMBF mit gezielten Förder- und Infrastrukturmaßnahmen dazu beigetragen, die Systembiologie in der grundlagenorientierten und anwendungsnahen Forschung im Bereich der Lebenswissenschaften erfolgreich zu etablieren. Im internationalen Vergleich übernimmt Deutschland mittlerweile eine Führungsposition auf diesem Fachgebiet. Um die bisher erzielten Erfolge dauerhaft zu festigen, bedarf es insbesondere der Aus- und Weiterbildung qualifizierter Nachwuchswissenschaftler/innen. Durch die Förderung von Forschungsstipendien greift das BMBF diesen wichtigen Aspekt auf. Ziel dieser Maßnahme ist die persönliche Horizonterweiterung, die Förderung nachhaltiger Vernetzungsaktivitäten, die Pflege existierender Kooperationen zu strategischen Partnern und der Transfer neuer Methoden und neuen Wissens in die deutsche Forschungslandschaft. Bewerbungen können sich Doktoranden/innen und Postdoktoranden/innen, die auf dem Gebiet der Systembiologie tätig sind und bereits im Rahmen einer vom BMBF-geförderten Maßnahme finanziert werden. Weitere Hinweise und Informationen zur Bewerbung sind ab April 2013

unter www.bmbf.de und www.ptj.de zu finden (Antragseinreichung bis 30. Juni 2013).

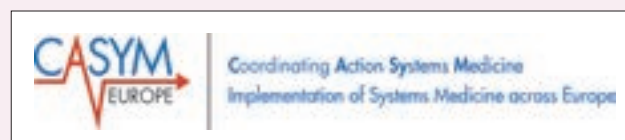
Kontakt:

PD Dr. Klaus-Peter Michel, k.michel@fz-juelich.de

Quelle: Projektträger Jülich

CASyM - Der Weg zur Systemmedizin

Systembiologie ermöglicht die Darstellung des Zusammenspiels verschiedenster Faktoren in lebenden Systemen, um ihr Verhalten mittels mathematischer Modelle vorherzusagen. Die Implementierung des systembiologischen Ansatzes könnte insbesondere in der klassischen Medizin zu einem Paradigmenwechsel führen. Durch die Vereinigung der Erkenntnisse moderner „-omics“-Technologien mit mathematischer Modellierung und Simulation unter aktiver Einbeziehung des Patienten können neue, effektive und maßgeschneiderte Behandlungskonzepte entworfen werden, um spezifische Früherkennung und Prävention zu betreiben, oder eine rationale Medikamentenentwicklung zu praktizieren. Die zukünftige moderne Systemmedizin wird somit personalisiert, präventiv, prädiktiv und partizipierend sein (4P Medizin).



Um die Implementierung der Systembiologie in die medizinische Forschung zu beschleunigen und die Entwicklung der Systemmedizin zu unterstützen entwickelt das Konsortium CASyM (Coordinating Action Systeme Medicine) eine strategische „Roadmap“ zur Implementierung der Systemmedizin in Europa. Gefördert wird das Vorhaben seit November 2012 im 7. EU-Rahmenprogramm durch das „Directorate-General for Research and Innovation“ der europäischen Kommission. Mit 22 Partnern aus 11 europäischen Ländern vereinigt CASyM eine einmalige Expertise aus Wissenschaftsorganisationen und Hochschulen, Industrie und Pharmafirmen, sowie Förderorganisationen und Projektträgern. Die Partner stammen aus Frankreich, Deutschland, Island, Irland, Israel, Italien, Luxemburg, den Niederlanden, Slowenien, Schweden und dem vereinten Königreich.

impresum

In den kommenden vier Jahren wird CASyM die Basis für eine europaweite Umsetzung der Systemmedizin evaluieren und ein strategisches Implementierungskonzept erarbeiten um die internationale Wettbewerbsfähigkeit Europas zu sichern und eine Führungsrolle in dieser zukunftsweisenden Forschungsdisziplin zu übernehmen. Im März 2013 findet in Lyon die Auftaktkonferenz im Rahmen des „Biovision World Forums of Life Sciences“ statt.

Weitere Informationen:

www.casym.eu oder www.casym.net

Kontakt:

Dr. Marc Kirschner, Projekträger Jülich (PtJ),
m.kirschner@fz-juelich.de

Quelle: Projekträger Jülich

e:Med: Maßnahmen zur Etablierung der Systemmedizin

Mit dem Forschungs- und Förderkonzept e:Med möchte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) die systemorientierte Herangehensweise bei der Erforschung von Krankheiten und Präventionsmaßnahmen beim Menschen forcieren. Im Rahmen dieses Konzeptes werden verschiedenen Schwerpunkte auf Interdisziplinarität, Anwendungsnähe, Nachwuchsförderung, Querschnitt- und Zukunftsthemen sowie Internationalisierung gesetzt. Mit der aktuellen Bekanntmachung „Forschungskonsortien zur Systemmedizin“ wird die erste Maßnahme des Zukunftskonzeptes e:Med implementiert. In interdisziplinäre Forschungsverbünde aus verschiedenen theoretischen (Physik, Mathematik und Informatik) und praktischen Disziplinen (Lebenswissenschaften und unterschiedlichen klinischen Disziplinen) soll die Lebens- und Informationswissenschaft in solcher Weise zusammengeführt werden, dass ein systemorientierter Blick auf Krankheiten möglich wird. Die Einreichungsfrist für das Modul 1 (Forschungskonsortien) endete am 15. Januar 2013. Veröffentlichungen von Förderlinien zu den weiteren Modulen sind beabsichtigt.

Weitere Informationen:

e:Med-Konzept:

http://www.bmbf.de/pubRD/foerderkonzept_eMed.pdf

Bekanntmachung Modul 1:

<http://www.bmbf.de/foerderungen/20126.php>

Quelle: Projekträger Jülich

systembiologie.de

Das Magazin für systembiologische Forschung in Deutschland – Ausgabe 06, Januar 2013

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

ISSN 2191-2505

Herausgeber:

systembiologie.de wird herausgegeben von den Geschäftsstellen der Forschungsnetzwerke „Helmholtz-Allianz Systembiologie“ und „Virtual Liver Network“ sowie dem „Projekträger Jülich“.

Redaktion:

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

Redaktionelle Koordination: Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ Heidelberg)

Redaktion:

Johannes Bausch (Virtual Liver Network, Universität Freiburg), Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ Heidelberg), Dr. Jan Eufinger (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ Heidelberg), Dr. Bernhard Gilleßen (PtJ), PD Dr. Klaus-Peter Michel (PtJ), Dr. Gisela Miczka (PtJ), Dr. Angela Oberthür (BioQuant, Universität Heidelberg), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ) und Dr. Julia Ritzerfeld (Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie, DKFZ Heidelberg).

Anschrift:

Redaktion systembiologie.de
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)
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:

LANGEundPFLANZ Werbeagentur GmbH, Speyer (www.LPsp.de)

Druck:

Werbedruck GmbH Horst Schreckhase, Spangenberg (www.schreckhase.de)



PEFC zertifiziert

Dieses Produkt stammt aus nachhaltig bewirtschafteten Wäldern und kontrollierten Quellen
www.pefc.de

Aboservice:

Das Magazin wird aus Mitteln der Helmholtz-Gemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert. 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 (DKFZ)
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 und Virtual Liver Network sowie dem Projektträger Jülich. Finanziert wird das Heft aus Mitteln der über den Impuls- und Vernetzungs-

fonds der Helmholtz-Gemeinschaft getragenen Helmholtz-Allianz Systembiologie und aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF).

Die Redaktionsmitglieder von systembiologie.de (v. links n. rechts):

Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie), Klaus-Peter Michel (PtJ), Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Kai Ludwig (LANGEundPFLANZ), Roland Eils (Helmholtz-Allianz Systembiologie), Jan Eufinger (Helmholtz-Allianz Systembiologie), Angela Oberthür (BioQuant), Johannes Bausch (Virtual Liver Network), Gisela Miczka (PtJ), nicht im Bild: Bernhard Gilleßen (PtJ) und Julia Ritzerfeld (Helmholtz-Initiative Synthetische Biologie).



kontakt

Helmholtz-Allianz Systembiologie

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



Alliance on Systems Biology

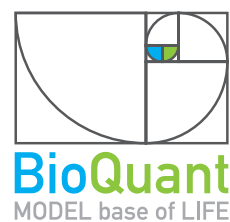
Virtual Liver Network

Programmdirektor: Dr. Adriano Henney
Wissenschaftliches Projektmanagement: Johannes Bausch
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 327, R. 203; D-69120 Heidelberg
Email: johannes.bausch@virtual-liver.de
www.virtual-liver.de



BioQuant – Universität Heidelberg

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



Projekträger im Forschungszentrum Jülich GmbH – PtJ

Abteilung BIO5
Ansprechpartner: Dr. Gisela Miczka, Dr. Yvonne Pfeiffenschneider
Email: g.miczka@fz-juelich.de, y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de
Abteilung BIO3
Ansprechpartner: Dr. Klaus-Peter Michel
Email: k.michel@fz-juelich.de
Wilhelm-Johnen-Straße; D-52425 Jülich
www.fz-juelich.de/ptj



INTERNATIONAL CONFERENCE on the SYSTEMS BIOLOGY OF HUMAN DISEASE

JUNE 12-14, 2013

GERMAN CANCER RESEARCH CENTER (DKFZ)
D-69120 HEIDELBERG, GERMANY

ORGANIZING COMMITTEE

Roland Eils – DKFZ Heidelberg, Germany
Peter Sorger – Harvard Medical School Boston, USA
Leo Alexopoulos – National Technical University of Athens, Greece
Philippe Bastiaens – MPI Dortmund, Germany
Pascal Braun – TU München, Germany
Suzanne Gaudet – Harvard Medical School Boston, USA
Alexander Hoffmann – UC San Diego, USA
Ursula Klingmüller – DKFZ Heidelberg, Germany
Avi Ma'ayan – Mount Sinai Medical Center NY, USA
Uwe Sauer – ETH Zürich, Switzerland
Luis Serrano – CRG Barcelona, Spain

See Details @
www.sbhd2013.org

CONFIRMED SPEAKERS

Bree Aldridge – Tufts University Boston, USA
Naama Barkai – Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel
Philippe Bastiaens – MPI Dortmund, Germany
Peer Bork – EMBL Heidelberg, Germany
Boris Kholodenko – SBI-University College Dublin, Ireland
Irina Lehmann – UFZ Leipzig, Germany
Ben Lehner – CRG Barcelona, Spain
Vamsi Mootha – Harvard Medical School Boston, USA
Gene Myers – MPI – Center for Systems Biology Dresden, Germany
Miguel Ortega – ICB Belo Horizonte, Brazil
Julio Saez Rodriguez – EMBL-EBI Cambridge, UK
Karen Sachs – Stanford University, USA
Uwe Sauer – ETH Zürich, Switzerland
Marc Vidal – Dana-Farber Cancer Institute Boston, USA
and others

Supported by:

