systembiologie.de

DAS MAGAZIN FÜR SYSTEMBIOLOGISCHE FORSCHUNG IN DEUTSCHLAND AUSGABE 02 DEZEMBER 2010

spezial: grüne systembiologie

ab seite 36

firmenporträt cyano biofuels – photosynthetische ethanolsynthese in cyanobakterien seite 43

interview mit mark stitt seite 46

wie funktioniert die haut? – ein systembiologischer ansatz seite 22

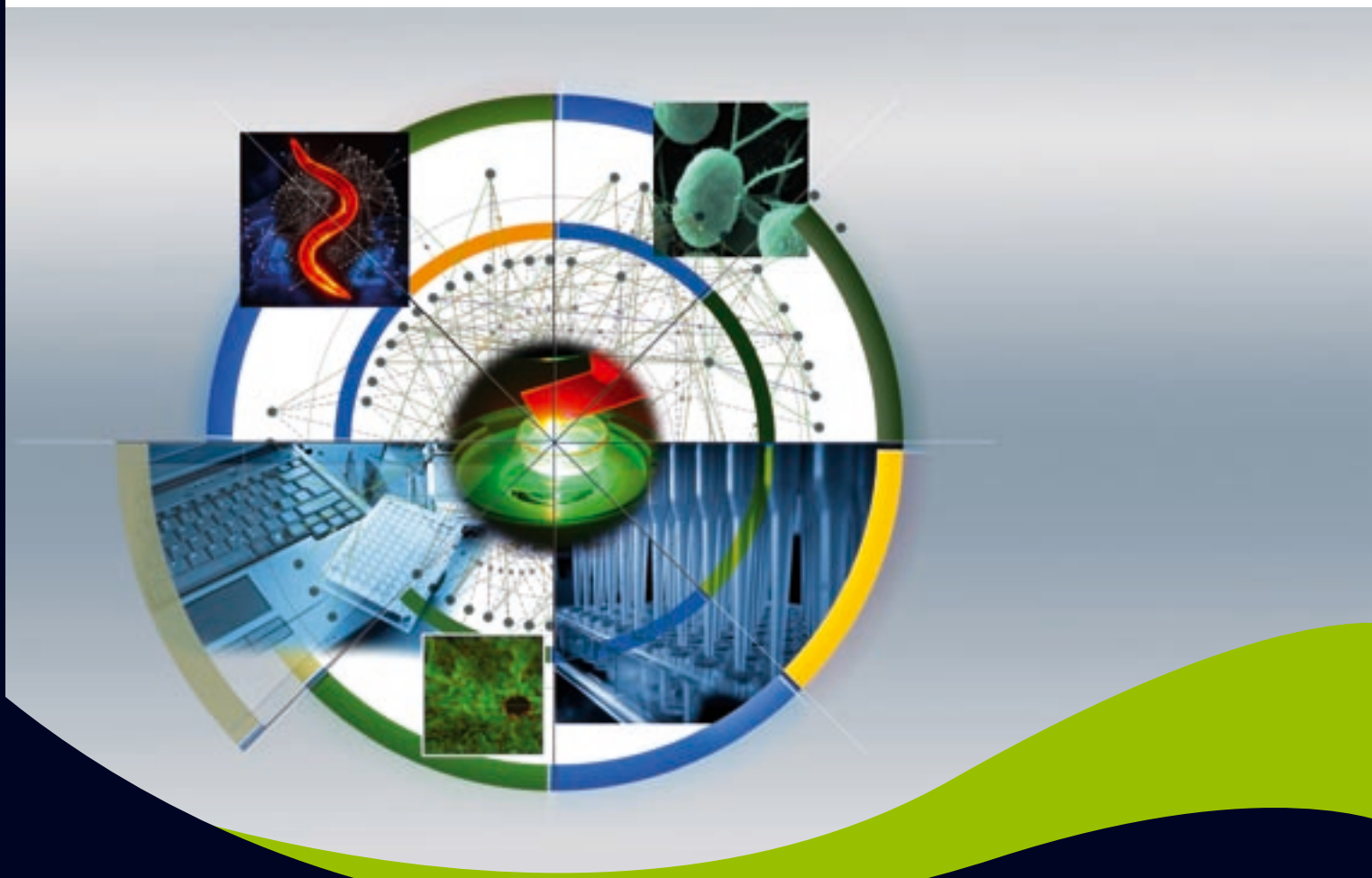
die entwicklungsuhr zurückdrehen seite 15

ISSN 2191-2505

GEFÖRDERT VOM

Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

HELMHOLTZ
GEMEINSCHAFT



systembiologie.de

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

Titelbild: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme einer Wurzelspitze von *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand) (Foto: J. Krebs)

grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

bereits seit Jahrtausenden nutzt der Mensch Pflanzen zur Herstellung von Nahrungsmitteln, Naturstoffen oder als Energieträger. Mit fortschreitender Entwicklung wurde diese Lebensbasis durch Auswahl und Züchtung ständig den menschlichen Bedürfnissen angepasst.

Vor dem Hintergrund sich verändernder klimatischer Bedingungen und der Verknappung fossiler Rohstoffe zeichnen sich mit Beginn des 21. Jahrhunderts enorme globale Herausforderungen ab: Die Ernährung einer wachsenden Weltbevölkerung muss mit einem stetig steigenden Energie- und Rohstoffbedarf in Einklang gebracht werden. Zudem beobachten wir in den Industrieländern die Zunahme ernährungsbedingter Krankheiten sowie gleichzeitig global ein stark verändertes Verbraucherverhalten.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat das Potential der Lebensbasis Pflanze als einen möglichen Schlüssel zur Lösung dieser Herausforderungen aufgegriffen. So wird beispielsweise die Entwicklung neuer, angepasster Kulturpflanzen im Rahmen einer Fördermaßnahme zur Pflanzenbiotechnologie erforscht. Unter dem Motto „food, feed, fibre & fuel“ soll zudem die komplette Wertschöpfungskette nachhaltig genutzt und eine starke Bioökonomie rund um die Pflanze aufgebaut werden. Dabei ist auch ein systemisches Verständnis des Organismus in Verbindung mit den Faktoren Boden und Klima ein wichtiger Ansatzpunkt, der sich auch in der Hightech-Strategie 2020 wiederspiegelt.

Zu den zentralen Aufgaben der Pflanzenforschung zählen unter anderem die Ertragssteigerung sowie die Verbesserung des Nährwerts von Nutzpflanzen. In den Förderschwerpunkten des BMBF leistet die junge Disziplin der Systembiologie hierzu bereits heute einen wichtigen Beitrag. Die komplexen Lebensvorgänge können durch den systembiologischen Ansatz optimal untersucht und der Effekt gezielter Veränderungen genau vorhergesagt werden. Auch in Zukunft wird das Anwendungsfeld Pflanze bedeutendes Ziel systembiologischer Forschung sein und diese so zur Lösung der globalen Herausforderungen beitragen.

Mit dieser zweiten Ausgabe der Zeitschrift systembiologie.de erhalten Sie einen weitreichenden Einblick in die Systembiologie von Pflanzen, der Ihnen die aktuelle Forschung auf diesem Gebiet in Deutschland näher bringen wird.

Ihnen allen wünsche ich eine anregende Lektüre!

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

grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,

die Wissenschaft ist bereits heute in der Lage, fast alle Gene eines Menschen zu entschlüsseln. Dabei entstehen riesige Datenmengen, die gesammelt, sortiert und vor allem verstanden werden müssen – eine Herkulesaufgabe, die disziplinenübergreifend gelöst werden muss. Daten verschiedenster Forschungsprojekte und Methoden müssen so verfügbar gemacht werden, dass eine integrierte Nutzung zur Gesundheitsvorsorge und für neue Behandlungserfolge möglich ist.

Projektübergreifende Standards, öffentlich zugängliche Daten sowie ein einheitliches Vokabular sind daher für eine systembiologische Auswertung wesentliche Bedingungen. Wie dies erreicht werden kann zeigt zum Beispiel das in dieser Ausgabe auf S. 76 vorgestellte Projekt iCHIP am Deutschen Krebsforschungszentrum: In iCHIP werden Studiendesigns und Ergebnisse zentral standardisiert abgelegt und stehen dadurch als Ganzes für weitere, übergreifende Studien zur Verfügung.

Eine besondere Herausforderung sind die wachsenden Datenmengen, die die Entwicklung der sogenannten „-omik"-Technologien (wie beispielsweise die Genomik, Transkriptomik, Proteomik) liefern. Solche Datenmengen können Menschen nicht mehr ohne komplexe rechnergestützte Analyseverfahren verarbeiten und auswerten. Im Gauss Centre for Supercomputing in Jülich steht mit JUGENE der schnellste Rechner Europas und auch am Grid Computing Centre Karlsruhe (GridKa) des Karlsruher Instituts für Technologie arbeiten Helmholtz-Experten zusammen mit internationalen Partnern an der Verbesserung der Methoden-, Werkzeug- und Anwendungsentwicklung. Das GridKa ermöglicht die Auswertung der Daten des Teilchenbeschleunigers Large Hadron Collider (LHC), die im Rahmen der Helmholtz-Allianz Physik an der Teraskala gewonnen worden sind.

Durch die Fortschritte in der Systembiologie haben wir gelernt die komplexen biologischen Prozesse in ihrer Gesamtheit viel besser zu verstehen. Dank mathematischer Modelle und Computersimulationen werden relevante Informationen aus dem Datenstrom herausgefiltert und zu einem zusammenfassenden Bild von Vorgängen auf unterschiedlichen Skalen verarbeitet: vom Genom zum Proteom, von den Organellen bis zum Gesamtorganismus. Diese neuen Einsichten ebnen den Weg für maßgeschneiderte, individuelle Therapien für jeden einzelnen Patienten und verbessern die Heilungs- und Überlebenschancen bei den großen Volkskrankheiten.

Ihr Prof. Jürgen Mlynek
Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft

vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,

eigentlich hatte ich mir vorgenommen, dieses Vorwort mit dem Titel der berühmten literarischen Werke von Blaise Pascal aus dem 17. Jahrhundert zu überschreiben: *Lettres provinciales*. Dieser stark abgekürzte Titel – der Originaltitel ist ungleich viel länger – mag suggerieren, dass Blaise Pascal Briefe aus der Provinz geschickt hat, jedoch sind es Briefe in die Provinz, die sein fingierter Briefschreiber Louis de Montalte verfasste. Diese Briefe verursachten vor 350 Jahren einen Sturm der Entrüstung, griffen sie doch mit scharfer Polemik die jesuitische Theologie an und gaben sie der Lächerlichkeit preis. Mit diesen Briefen bezog Blaise Pascal einen klaren Standpunkt.

Ich selber habe ich mich aus dem Zentrum der Systembiologie auf die andere Seite des Atlantiks aufgemacht, um in meinem Forschungsfreisemester an der Harvard Medical School zu forschen. Ob dieser Weg aus der Provinz heraus oder gar in die Provinz hinein führt, ist eine Frage des Standpunkts. Schon einer der berühmtesten Mathematiker der Neuzeit und Namensgeber des unendlichen euklidischen Raums, David Hilbert, bemerkte zielsicher vor gut 100 Jahren, dass manche Menschen einen Gesichtskreis vom Radius Null haben und diesen dann ihren Standpunkt nennen.

Als gelernter Mathematiker kann ich der Frage des Standpunkts mit Gleichmut begegnen. Mitunter hilft die Mathematik nämlich auch bei so praktischen Dingen des Alltags wie der Standortbestimmung: „Wie fängt ein Mathematiker in der Wüste einen Löwen? Er baut sich einen Käfig, setzt sich rein und definiert: Hier ist Außen!“ Auch meine neuen Kollegen in Harvard begegnen den praktischen Fragen der Systembiologie mit Humor, der Blog meiner Kollegen ittakes30.org erscheint ganz oben auf der Hitliste, sollte man nach Systems Biology UND Humor googlen. Auch Blaise Pascal bemerkte dazu, dass die Mathematik als Fachgebiet so ernst sei, dass man keine Gelegenheit versäumen sollte, dieses Fachgebiet unterhaltsamer zu gestalten.

Mathematik ist aber nicht nur dafür da, das Alltagsleben angenehm zu gestalten, sondern bildet die Grundlage für die Lösung fundamentaler Aufgaben in der Biologie. So kann es schon mal häufiger vorkommen, dass ein Biologe gespannt einem Vortrag eines Systembiologen lauscht und verwirrt zwei Dinge bemerkt: Erstens spricht der Redner von 8-dimensionalen Räumen, und zweitens scheint der Mathematiker neben ihm alles zu verstehen. In der Pause fragt er den Mathematiker, wie er das nur verstehen könne, worauf dieser meint: „Zuerst stelle ich mir einen n-dimensionalen Raum vor. Dann vereinfache ich das Problem auf n=8!“

Lassen sie mich auf die Frage des Standpunkts zurückkommen. In diesem Magazin nehmen wir aus Sicht der deutschen Systembiologie einen Standpunkt ein. Eine Verlagerung des Standorts relativiert bekanntlich auch den Standpunkt. Die Definition der Provinz ist – wie das Beispiel des Mathematikers als Löwenfänger zeigt – letztlich nur eine Frage des Vorzeichenwechsels.

Mit welchem Vorzeichen Sie, liebe Leserin und lieber Leser, auch immer die Lektüre dieses Magazins antreten, wünsche ich Ihnen im Namen des Redaktionsteams mit dieser 2. Ausgabe von systembiologie.de eine unterhaltsame, spannende und besinnliche Lektüre.

Frohe Weihnachten wünscht Ihnen

Ihr Roland Eils

P.S.: Welche neuen Einsichten eine mathematische Betrachtung eines eigentlich bekannten Phänomens liefern kann, zeigt in unterhaltsamer Weise der Text auf der folgenden Seite.

magische mathematik und weihnachten

Bild: senoldo – Fotolia.com

Welche wunderbare Leistung der Weihnachtsmann vollbringt, um alle Kinder mit ihren wohlverdienten Geschenken zu beglücken, zeigt folgende Rechnung:

Auf der Erde gibt es knapp zwei Milliarden Kinder (gezählt werden Menschen unter 18). Da der Weihnachtsmann sich aber nicht um muslimische, hinduistische, jüdische und buddhistische Kinder zu kümmern scheint, reduziert dies sein Arbeitspensum auf 15% der Gesamtsumme – also 378 Millionen Kinder, wenn man dem amerikanischen Population Reference Bureau glauben darf. Bei einer statistisch durchschnittlichen Anzahl von 3,5 Kindern pro Haushalt macht das 108 Millionen Haushalte, die er in einer Nacht besuchen muss. Nehmen wir mal an, dass in jedem Haus zumindest ein braves Kind zu finden ist, und dass der Weihnachtsmann eigentlich jedem Kind etwas schenkt – auch wenn es nicht das ganze Jahr über brav gewesen ist.

Nutzt der Weihnachtsmann für seine Arbeit die verschiedenen Zeitzonen aus, dann stehen ihm 24 Stunden zur Verfügung. Er muss also 1250 Häuser pro Sekunde besuchen. Somit hat er etwas mehr als eine tausendstel Sekunde Zeit, um in einem christlichen Haushalt mit einem braven Kind anzuhalten, von seinem Schlitten abzusteigen, durch den Schornstein ins Haus zu klettern, die Socken oder Stiefel zu füllen, die Geschenke unter den Weihnachtsbaum zu legen, alle Speisen aufzuessen, die für ihn hinterlassen wurden, wieder durch den Kamin ins Freie zu klettern, auf dem Schlitten aufzusitzen und zum nächsten Haus zu reisen. Gehen wir davon aus, dass alle zu besuchenden 108 Millionen Haushalte gleich weit voneinander entfernt sind (was, wie wir wissen, natürlich falsch ist, aber wir wollen es für diese Rechnung einfach einmal annehmen), und legen die durchschnittliche Entfernung auf knapp 1,2 Kilometer fest, so ergibt sich eine Reisestrecke von rund 130 Millionen Kilometern. Das wiederum bedeutet, dass sich der Schlitten des Weihnachtsmannes mit 1.500 Kilometer pro Sekunde fortbewegt, was einer über viertausendfachen Schallgeschwindigkeit entspricht. Ein normales Rentier kann maximal 25 Kilometer pro Stunde laufen. Es ist also durchaus ein Meisterstück, was der Weihnachtsmann jedes Jahr vollbringt.

Das Gesamtgewicht des Schlittens ist ein weiteres interessantes Element in unserer Betrachtung. Gehen wir davon aus, dass jedes Kind nicht mehr bekommt als ein durchschnittliches Lego-Bauset von etwa 900 Gramm Gewicht, so muss der Schlitten etwa 340.200 Tonnen Belastung aushalten, nicht eingerechnet den Weihnachtsmann selbst, der ja den vielen Abbildungen nach zu urteilen kein Leichtgewicht sein soll. Auf Land kann ein normales Rentier nicht mehr als 135 Kilogramm ziehen. Zweifellos kann das Rentier des Weihnachtsmanns fliegen, auch wenn bisher keine bekannte Spezies der Gattung Rentier fliegen kann. Biologen schätzen jedoch, dass es noch mindestens 300.000 Spezies gibt, die noch klassifiziert werden müssen. Obwohl es sich hierbei wohl hauptsächlich um Insekten und Bakterien handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass es fliegende Rentiere gibt.

Selbst wenn wir unterstellen, dass ein fliegendes Rentier das Zehnfache der herkömmlichen Belastung aushielte, könnte diese Arbeit nicht von acht oder neun Tieren verrichtet werden. Wir bräuchten so in etwa 252.000 fliegende Rentiere. Das erhöht aber das Gesamtgewicht (das Eigengewicht des Schlittens selbst nicht mit eingerechnet) auf rund 374.220 Tonnen, was ungefähr viermal dem Gewicht des Luxusliners „Queen Elizabeth“ entspräche. Bewegen sich 374.220 Tonnen mit einer Geschwindigkeit von 1.500 Kilometern pro Sekunde, so erzeugt dies einen enormen Luftwiderstand. Dieser würde die Rentiere auf die gleiche Art und Weise aufheizen, wie dies bei einem Raumschiff geschieht, das wieder in die Erdatmosphäre eintritt. Das erste Rentierpaar am Schlitten absorbiert etwa 14,3 Quintillionen Joule Energie pro Sekunde. Innerhalb kürzester Zeit würden sie in Flammen aufgehen und auf der Stelle explodieren, das nachfolgende Rentierpaar der gleichen Belastung aussetzen und einen ohrenbetäubenden Überschallknall zurücklassen. Das gesamte Rentier-Gespann wäre innerhalb von 4,26 tausendstel Sekunden verdampft. Währenddessen wäre der Weihnachtsmann Zentrifugalkräften ausgesetzt, die rund 17.500 Mal höher wären, als die normale Erdanziehungskraft. Ein 135 Kilogramm schwerer Weihnachtsmann (was lächerlich schlank wäre) würde mit einer Kraft von ca. 1.957.290 Kilogramm auf den Boden seines Schlittens gedrückt werden, was sicherlich wunderbare Auswirkungen auf seine Taille hätte.

Weihnachten ist in der Tat eine mathematisch, magische Zeit.

Quelle: Adaption eines Textes unbekannten Ursprungs, der seit langem in verschiedenen Variationen im Internet kursiert.

gast-editorial

Pflanzen – systemisch betrachtet

Wie wachsen Pflanzen? Was bestimmt ihren Ertrag? Wie reagieren sie auf Veränderungen in ihrer Umwelt?

Die stark zunehmende Weltbevölkerung, der steigende Einsatz von Pflanzen für die Energie- und Rohstoffgewinnung auf nahezu gleich bleibender Anbaufläche und nicht zuletzt das sich wandelnde Klima mit seinen Auswirkungen auf die pflanzliche Produktion verlangen auch in der Pflanzenzüchtung nach neuen Lösungen.

Ein detailliertes Verständnis pflanzlicher Stoffwechselwege und genetischer Steuerungsmechanismen ist dabei von immenser Bedeutung für die Züchtung standort- und bedarfsangepasster Kulturpflanzen. Immer häufiger stehen aber auch Fragen betreffs der Nachhaltigkeit agrarischer Produktion im Blickfeld. Moderne Züchtung kann helfen, Nutzpflanzen auch diesbezüglich zu optimieren.

Wie auf anderen Gebieten der biologischen Forschung, haben auch in der Pflanzenwissenschaft zahlreiche neue Analyseverfahren in den letzten Jahren Einzug in die Labore gehalten. Begriffe wie *Genomik* oder *Proteomik* sind dem einen oder anderen Leser von systembiologie.de sicher schon einmal begegnet. Was viele dieser neuen Techniken eint, ist ihre Eigenschaft der multiparallelen Datenerfassung. So ist es heute kein Problem mehr, die Aktivität tausender Gene oder die Menge hunderter Eiweißstoffe oder Stoffwechselprodukte quasi „in einem Rutsch“ zu messen. Dies stellt die Nutzer solcher Techniken – in der Regel sind dies Masterstudenten, Doktoranden und Postdocs – vor die komplexe Aufgabe, aussagekräftige Beobachtungen von weniger bedeutungsvollen zu unterscheiden. Dabei spielt die enge Interaktion mit Bioinformatikern und mathematischen Modellierern eine wichtige Rolle. Schließlich muss es gelingen, aus der zunächst schier unfassbaren Datenmenge die zentralen Komponenten der regulatorischen Netzwerke und die raum-zeitliche Dynamik ihrer Wechselwirkungen unter dem Einfluss von Entwicklungsprogrammen und Signalen aus der Umwelt abzuleiten. Nur durch einen solchen systemischen Blick werden wir neue, tief greifende Kenntnisse darüber gewinnen, wie Pflanzen wachsen und auf ihre Umwelt reagieren. Solche und ähnliche Fragestellungen werden intensiv unter anderem am BMBF-geförderten Systembiologie-Zentrum GoFORSYS in Potsdam bearbeitet, an dem 16 Arbeitsgruppen der Universität Potsdam und der Max-Planck-Institute für Molekulare Pflanzenphysiologie sowie Kolloid- und Grenzflächenforschung beteiligt sind.

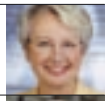
Dem Aspekt der pflanzlichen Systembiologie widmen sich mehrere Artikel der aktuellen Ausgabe von systembiologie.de. Sowohl Nachwuchswissenschaftler als auch gestandene Experten geben einen Einblick in ihre aktuelle Forschung an Kultur- und Modellorganismen. Abgerundet wird der Einblick in die „grüne“ Systembiologie durch ein Interview mit einem der international renommiertesten Experten der pflanzlichen Stoffwechselregulation, Prof. Dr. Mark Stitt vom MPI für molekulare Pflanzenphysiologie.

Ich wünsche allen Lesern dieser Ausgabe von systembiologie.de eine spannende Lektüre.

Ihr Prof. Dr. Bernd Müller-Röber
GoFORSYS

inhalt

grußwort 3
Bundesministerin für Bildung und Forschung, Prof. Dr. Annette Schavan, MdB



grußwort 4
Prof. Dr. Jürgen Mlynek

vorwort 5
Prof. Dr. Roland Eils

gast-editorial 7
Prof. Dr. Bernd Müller-Röber

eine gute dosis mathematik 10
Modellbasierte Arzneimittelentwicklung am Beispiel therapeutischer Proteine
von Wilhelm Huisinga und Ben-Fillippo Krippendorff

die entwicklungsuhr zurückdrehen 15
Den Geheimnissen der Stammzellen auf der Spur
von Nancy Mah, Ying Wang, Ralf Mrowka, Frank Rosenbauer, James Adjaye und Miguel A. Andrade-Navarro

porträt: edda klipp 20
Mit Hilfe von Mathematik entlockt Edda Klipp Zellen ihre Geheimnisse
von Stefanie Reinberger

wie funktioniert die haut? 22
Ein systembiologischer Ansatz, unser größtes Organ zu verstehen
von Niels Grabe

virtuelle mikroskopie liefert tiefe einblicke in gewebe und zellen 26
Das Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis (TIGA) Center am BioQuant der Universität Heidelberg
von Niels Grabe

systembiologie in berlin – potentiale und perspektiven 30
Das *Berlin Institute for Medical Systems Biology* am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch
von Jutta Steinkötter

berlin meets new york 34
Das internationale Austauschprogramm für Doktoranden in der Systembiologie
von Jutta Steinkötter

mechanismen der nährstofferkennung in pflanzen 36
Die Rolle der Dynamik von Protein-Phosphorylierung
von Waltraud Schulze und Wolfgang Engelsberger

wie pflanzen auf umweltveränderungen reagieren 40
Ein neues Verfahren zur Analyse von Änderungen der zellulären Proteinzusammensetzung
von Dorothea Hemme, Julia Weiß, Timo Mühlhaus, Frederik Sommer und Michael Schroda

firmenporträt: cyano biofuels gmbh, berlin 43
Photosynthetische Ethanolsynthese in Cyanobakterien
von Dan Kramer

interview: mark stitt 46
„In zehn Jahren ist Systembiologie das, was heute Molekularbiologie ist“
von Stefanie Reinberger

wir füllen den baukasten der systembiologie 48
Proteinklassifikation in der grünen Systembiologie
von Thomas Herter, Heike Riegler, Marc Lohse, Axel Nagel und Björn Usadel

mmm: mehrskalenstoffwechselmodelle zur systembiologie in getreiden 51
Ein integrativer Ansatz für die Biomasseforschung
von Rainer Lemke, Mohammad Hajirezaei, Björn Junker, Johannes Müller, Björn Usadel, Michael Leps und Falk Schreiber

wie wächst mais? 54
Indentifizierung von Signalen und Prozessen, die die Biomasseproduktion im Mais beeinflussen
von Urte Schlüter und Uwe Sonnewald

auch zellen müssen haushalten 58
Die Systembiologie offenbart die Gesetze der Zellökonomie
von Zoran Nikoloski und Max Sajitz-Hermstein

neuigkeiten aus dem BMBF 62

neuigkeiten der helmholtz-allianz systembiologie 66

nachruf: rolf kötter 70
Hirnforscher, Neuroinformatiker und Systembiologe
von Markus Diesmann

aus der forschung an das krankenbett 72
BioBridge, eine systembiologische Brücke für die translationale Medizin chronischer Krankheiten
von Dieter Maier

iCHIP: 76
Einfacher Zugriff auf die Vielfalt lebenswissenschaftlicher Daten
von Christian Lawerenz, Jürgen Eils, Michael Höhl und Roland Eils

SysMO systembiologie an mikroorganismen 79
Große Forschung an kleinen Lebewesen
von Chris Rückert

biosystemtechnik 82
Interdisziplinäre Systembiologie-Ausbildung von Anfang an
von Dirk Benndorf, Matthias Jach, Steffen Klamt und Udo Reichl

news 86

events 90

impressum 93

wir über uns 94
die systembiologie.de-Redaktion stellt sich vor

kontakt 95

eine gute dosis mathematik

Modellbasierte Arzneimittelentwicklung am Beispiel therapeutischer Proteine

von Wilhelm Huisinga und Ben-Fillippo Krippendorff

Therapeutisch wirksame Proteine können nahezu nach Belieben biotechnologisch hergestellt werden. Die Frage nach den optimalen Designkriterien ist dagegen nahezu ungeklärt (Rao et al., 2005). Monoklonale Antikörper als wichtigste Gruppe der therapeutischen Proteine werden mit großem Erfolg in der Krebstherapie eingesetzt. Im Gegensatz zu konventionellen Wirkstoffen können sie sehr spezifisch und mit hoher Bindungsstärke (Affinität) mit zellulären Wachstumsrezeptoren interagieren. Diese sind jedoch nicht nur im Tumor vorhanden, sondern auch in gesunden Geweben. Mit der Affinität der Antikörper wachsen also nicht nur die gewünschten Effekte, sondern auch die Nebenwirkungen. Auf der Suche nach einer Lösung des Problems bringt die Integration systembiologischer Modelle und Ansätze in den Prozess der Arzneimittelentwicklung neue Erkenntnisse.

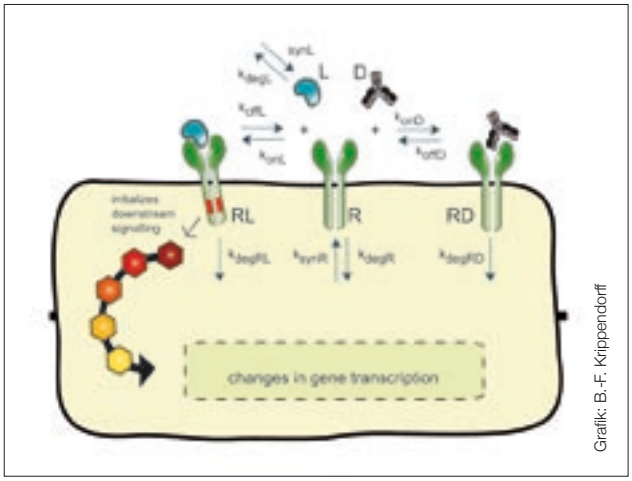
Der epidermale Wachstumsfaktor EGF (kurz für Epidermal Growth Factor) ist ein Schlüsselmolekül in zellulären Wachstumsprozessen. Durch Bindung des Wachstumsfaktors an seinen Rezeptor, dem EGF-Rezeptor (EGF-R), werden diverse Signalkaskaden innerhalb der Zelle aktiviert. Signalkaskaden sind das Botensystem der Zelle. Sie sind verantwortlich für den Transport eines Signals von außerhalb der Zelle ins Zellinnere und schließlich in den Zellkern. Dort aktivieren oder hemmen sie z. B. die Expression von Genen. EGF ist in das Zellwachstum, das Überleben von Zellen (als Gegenantwort auf den programmierten Zelltod) und die Bildung von Blutgefäßen involviert. Diese Funktionen machen ihn zu einem wichtigen Angriffspunkt im Kampf gegen Krebs.

Diverse Tumore zeichnen sich dadurch aus, dass an ihrer Zelloberfläche deutlich mehr EGF-Rezeptoren vorkommen als auf gesunden Zellen. Als Folge davon reagieren diese Tumorzellen sensibler auf Wachstumsfaktoren. Verstärktes Zellwachstum und die Bildung von Blutgefäßen sind die Folge. Diese Erkenntnis hat zur Entwicklung unterschiedlicher Wirkstoffe geführt, die einer erhöhten Signalaktivität des EGF-Rezeptors in Tumorzellen entgegenwirken.

Tumorbehandlung durch Hemmung des EGF-Rezeptors

Die EGF-Rezeptorsignalkaskade ist eines der bestuntersuchtesten Rezeptorsysteme in der Systembiologie (Wiley et al., 2003). Schon

Abbildung 1: Das Prinzip der kompetitiven Inhibierung



Grafik: B.-F. Krippendorff

Ein natürlicher Antikörper (Ligand, L) bindet an einen membranständigen Rezeptor (R). Der Ligand-Rezeptorkomplex (RL) aktiviert daraufhin intrazellulär eine Signalkette, die schließlich Einfluss auf die Transkription von Genen hat. Darunter sind Gene, die für das Zellwachstum, das Überleben von Zellen und die Bildung von Blutgefäßen wichtig sind. Die Gabe des monoklonalen Antikörpers (Drug, D) führt zur Bildung von Wirkstoff-Rezeptorkomplexen (RD), die nachfolgend ins Zellinnere verlagert und abgebaut werden. Dadurch steht weniger ungebundener Rezeptor (R) für die Bindung des natürlichen Antikörpers zur Verfügung. Über diese Kompetition um den ungebundenen Rezeptor üben die untersuchten therapeutischen Antikörper ihre Wirkung aus.

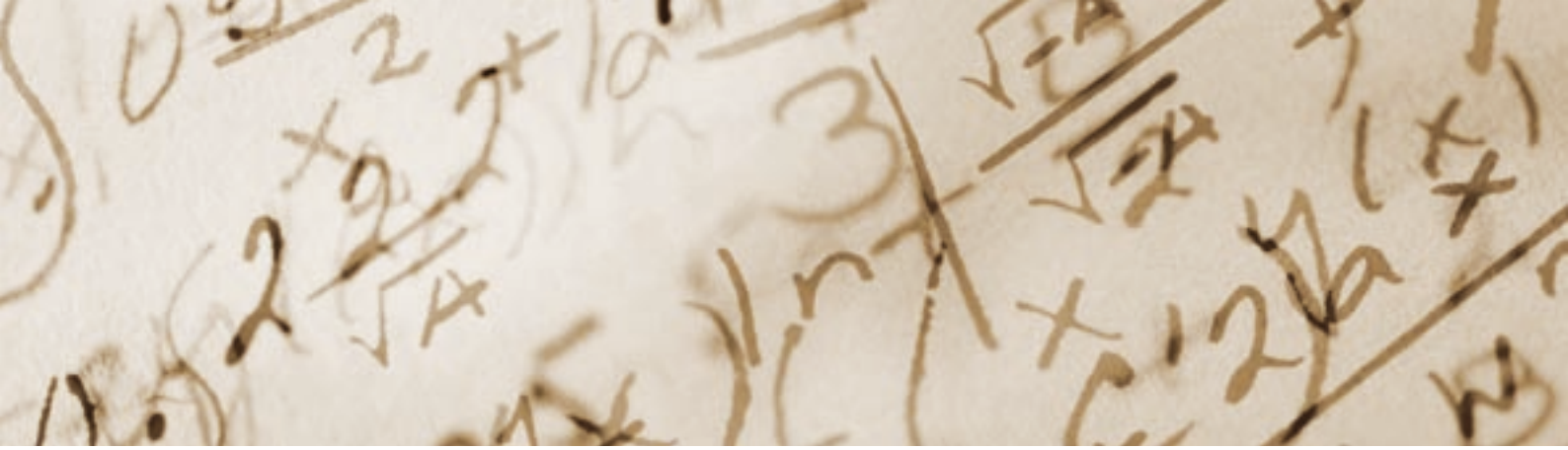


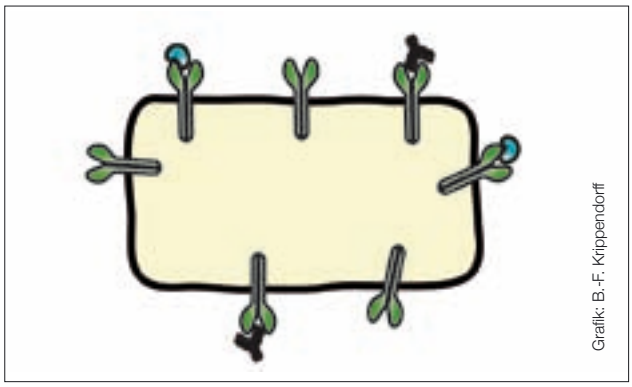
Bild: stocksnapper – Fotolia.com

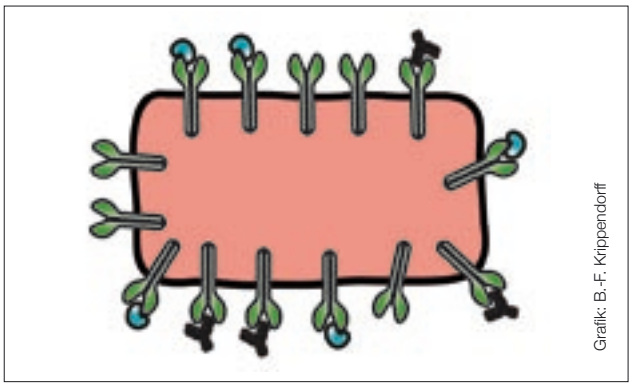
Anfang der 80er Jahre haben Steven Wiley und Dennis Cunningham mittels eines systembiologischen Modells Ratenkonstanten von experimentell nicht direkt zugänglichen Reaktionen bestimmt. Dadurch konnten sie erstmals qualitative Aussagen über die Dynamik der Rezeptoren an der Zelloberfläche und im Zellinneren machen. Eine charakteristische Eigenschaft des Systems besteht darin, dass der Wachstumsfaktor nach Bindung an den Rezeptor in der Zelle aufgenommen und dort abgebaut wird. Zunächst erstaunlich erscheint die Tatsache, dass Zellen selber Wachstumsfaktoren produzieren, diese extrazellulär absondern, um sie zu einem nicht unerheblichen Teil sofort wieder an ihre Rezeptoren zu binden, zu internalisieren und abzubauen. Derartige Rückkopplungsmechanismen sind auf zellulärer Ebene weit verbreitet. Sie können ein molekulares Netzwerk sowohl robuster als auch sensibler für externe Störungen machen. Für die Entwicklung neuer medizinischer Wirkstoffe gegen Krebs sind derartige Rückkopplungsmechanismen daher von großer Bedeutung.

Im Kampf gegen Krebs sind Wirkstoffe aus der Klasse der monoklonalen Antikörper sehr wirksam. Diese ähneln den natürlichen Antikörpern. Die Wirkweise von monoklonalen Antikörpern gegen den EGR-Rezeptor besteht darin, dass sie ebenso wie natürliche Wachstumsfaktoren an die EGF-Rezeptoren binden, dabei jedoch kein Signal ins Zellinnere auslösen. Die Bindung der monoklonalen Antikörper verhindert somit, dass zur selben Zeit natürliche Wachstumsfaktoren an den Rezeptor binden können – entsprechend dem Prinzip der sogenannten kompetitiven Inhibierung (Abb. 1). Das Resultat ist die gewünschte Inhibierung der Signalkaskade.

Eine Reihe solcher monoklonaler Antikörper, wie z. B. der unter dem Handelsnamen Erbitux® vertriebene Cetuximab-Antikörper, sind bereits auf dem Markt oder befinden sich in klinischen Tests. Neben der gewünschten Wirkung haben monoklonale Antikörper jedoch auch unerwünschte Nebenwirkungen wie z. B. Hauttoxizität. In den Hautzellen wird ebenso wie im Tumor der EGF-Rezeptor exprimiert, allerdings in geringerem Maße (Abb. 2). Ferner wechselwirken monoklonale Antikörper auch auf andere Weisen im Körper, sowohl im positiven wie auch im negativen Sinne. Diese nicht an den Rezeptor gekoppelten Wechselwirkungen sind noch größtenteils unverstanden.

Abbildung 2: Normale Zellen versus Tumorzellen





Der epidermale Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGF-Rezeptor) ist in verschiedenen Zellen als Rezeptor vorhanden (links). Bei vielen Tumorzellen ist die Anzahl dieses Wachstumsfaktor-Rezeptor stark erhöht (rechts). Ziel der Therapie ist es, die Tumorzellen in ihrem Wachstum zu hemmen und den Zelltod einzuleiten. Nebenwirkungen monoklonaler Antikörper rühren unter anderem daher, dass der EGF-Rezeptor sowohl an der Zellmembran von Tumor- als auch von normalen Zellen vorhanden ist. Für die Entwicklung neuer therapeutischer Antikörper ist daher eine hohe Spezifität gegenüber Tumorzellen ein wichtiges Designkriterium.

Bild: Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com

Mathematische Modelle helfen bei der Optimierung therapeutischer Antikörper

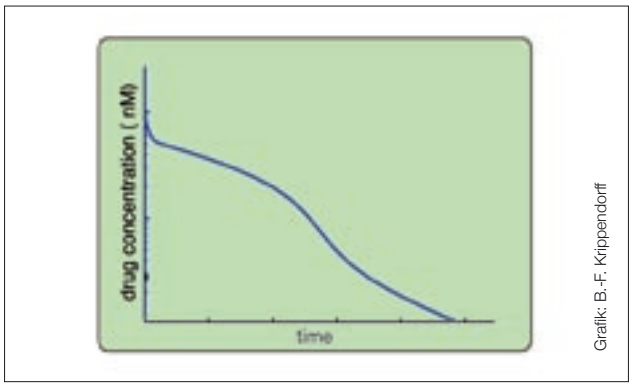
Unter Wissenschaftlern werden die Eigenschaften des „optimalen“ monoklonalen Antikörpers mit möglichst großer Wirkung am Tumor und möglichst geringen Nebenwirkung an gesunden Zellen kontrovers diskutiert. Die Komplexität dieser Fragestellung ergibt sich aus der wechselseitigen Beeinflussung von Wirkstoff und Organismus (Abb. 3). Daneben wird die Fähigkeit des Wirkstoffes, die Anzahl der Rezeptoren auf der Zelloberfläche zu beeinflussen, die sogenannte „receptor down regulation“, als optimierbare Eigenschaft diskutiert.

Schon in den 70er Jahren hat ein neuer mathematisch-statistischer Modellierungsansatz zu einem Durchbruch bei der Auswertung klinischer Studien geführt (Sheiner et al., 1980). Das Problem bestand darin, dass mit der geringen Anzahl von Messdaten pro Patient in großen klinischen Studien bis dato etablierte Verfahren zur Auswertung individuelle pharmakologischer Größen nicht angewandt werden konnten. Die von Lewis Sheiner und Stuart Beal eingeführte Populationsanalyse nutzt das Wissen um die Gesamtheit der Patientenpopulation aus, um individuelle Patientencharakteristika schätzen zu können. Damit lassen sich für einzelne Patienten z. B. Wirkstoffkonzentrationen am Wirkort abschätzen. Ein geringerer Therapieeffekt kann damit möglicherweise auf eine zu geringe Konzentration des Wirkstoffs am Wirkort zurückgeführt werden. Es zeichnet sich ab, dass die Integration systembiologischer Modelle und Techniken in den Arzneimittelentwicklungsprozess einen weiteren Durchbruch bringen wird, wie wir in Zukunft klinische Daten auswerten werden.

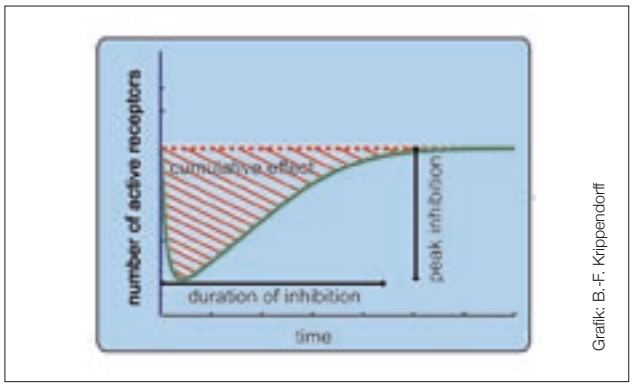
Ein grundlegender Bestandteil der Populationsanalyse ist das sogenannte Strukturmodel, mit dem die Medikament-Patient-Wechselwirkung modelliert wird. Die meisten Strukturmodelle sind empirisch: Sukzessive wird ausgehend von einem einfachen Modell die Struktur solange erweitert, bis die Vorhersagen optimal mit den experimentellen Daten übereinstimmen. Was in diesem Prozess unberücksichtigt bleibt, ist das detaillierte Wissen, das bereits in den systembiologischen Modellen des Rezeptorsystems repräsentiert ist.

Der Brückenschlag zwischen der Einzelzell-Ebene, wie sie typischer Weise in der Systembiologie im Fokus steht, und der

Abbildung 3: Wechselseitige Beeinflussung von Wirkstoffkonzentration und inhibitorischem Effekt



Grafik: B.-F. Krippendorff



Grafik: B.-F. Krippendorff

Typischer Konzentrationsverlauf nach Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers im Blutplasma (links). Die verschiedenen Phasen haben Einfluss auf den direkten Effekt des Antikörpers auf die Signalaktivität (rechts). Gleichzeitig zieht die Bindung und nachfolgende Verlagerung des Wirkstoff-Rezeptorkomplexes ins Zellinnere den Abbau des monoklonalen Antikörpers nach sich. Mit sinkender Konzentration des Wirkstoffes im Blutplasma verringert sich der inhibitorische Effekt kontinuierlich, bis er schließlich wieder auf das Ausgangsniveau zurückkehrt. Diese wechselseitige Beinflussung von Wirkstoff und Zellebene stellt eine große Herausforderung an das Design monoklonaler Antikörper dar.

Ganzkörper-Ebene, wie sie in der Pharmakologie im Vordergrund steht, ist ein aktuelles Forschungsgebiet der Computational Physiology-Gruppe am Institut für Mathematik der Universität Potsdam. Ihr Leiter, Prof. Wilhelm Huisinga, ist kürzlich vom Hamilton-Institut, dem mathematischen Forschungsinstitut der National University of Ireland Maynooth, an die Universität Potsdam gewechselt, wo er seit Oktober 2010 die Professur für Mathematische Modellierung und Systembiologie innehat.

„Wenn wir klinische Daten auswerten, dann sehen wir effektiv nur die Interaktion des monoklonalen Wirkstoffes mit der Gesamtheit aller für den Wirkstoff zugänglichen Zellen“. Diese einfache Erkenntnis ermöglichte es Huisinga und Ben-Fillippo Krippendorff (der inzwischen am Cambridge Research Institute forscht), ausgehend von der Einzelzell-Ebene durch mathematische Modellreduktionstechniken effektive Wirkstoff-Rezeptor-Interaktionsmodelle herzuleiten. Diese Herangehensweise lieferte nicht nur eine mechanistische Rechtfertigung für die bisher empirisch genutzten Modelle. Sie brachte auch die entscheidenden Hinweise darauf, unter welchen Bedingungen welches empirische Modelle zu verwenden ist — ein bis dahin kontrovers diskutiertes Problem (Krippendorff et al., 2009). „Zudem können wir nun zusätzliche Informationen aus der Tatsache gewinnen, wenn eines der Modelle nicht in der Lage ist, die Daten zu beschreiben“.

Die mathematische Herleitung der empirischen Modelle eröffnet nun erstmals die Möglichkeit, systembiologische Modelle auf systematische Art und Weise in Strukturmodelle zu integrieren (Krippendorff et al., submitted). Der entscheidende Punkt ist dabei, die Sichtweisen der jeweiligen Disziplinen beizubehalten. „Systembiologen denken in Signalwegen und regulatorischen Netzwerken – typischer Weise auf der Ebene der einzelnen Zelle. Die pharmakologische Sichtweise liegt hingegen auf der Ganzkörper-Ebene. Unsere Kopplung wahrt beide Sichtweisen, indem die Einzelzell-Ebene auf die Ganzkörper-Ebene skaliert wird. Wir können untersuchen, wie sich Zellen unter *in vivo*-Bedingungen verhalten würden“, erläutert Huisinga seinen Forschungsansatz.

Durch die gleichzeitige Integration von normalen und Tumorzellen erhofft sich Prof. Huisinga neue Erkenntnisse über die Spezifität monoklonaler Antikörper. „Im Computermodell können wir untersuchen, wie sich die Inhibition von Tumorzellen im Vergleich zu normalen Zellen verhält. Rechnergestützt können wir damit erstmals auch die Frage nach möglichen Designkriterien monoklonaler Antikörper zielgerichteter angehen. Die ersten Ergebnisse dieser Herangehensweise sind sehr vielversprechend“.

Im Rahmen einer Forschungskooperation mit dem pharmazeutischen Unternehmen Merck KGaA, Darmstadt und der klinischen Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg wird diese Herangehensweise zur Zeit genutzt, um klinische Studien eines monoklonalen Antikörpers zu analysieren.

Interdisziplinäre Ausbildung zur Überwindung von Disziplinbarrieren

Auch Nachwuchswissenschaftlerinnen und -wissenschaftler haben die Möglichkeit, in diesem interdisziplinären Forschungsgebiet zu promovieren. Zusammen mit Prof. Charlotte Kloft vom Institut für Pharmazie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg ist Prof. Huisinga Leiter des strukturierten Forschungsausbildungsprogramms PharMetrX. In dem Doktorandenprogramm wird der Brückenschlag zwischen Pharmazie

Bild: National University of Ireland Maynooth

Bild: zphoto – Fotolia.com

und Mathematik praktiziert und gelebt. In sieben akademischen und einem Industrie-Modul von jeweils einer Woche werden die Studentinnen und Studenten in grundlegende Gebiete der beiden Disziplinen eingeführt. Dazu zählen die Grundprinzipien der Pharmakokinetik und –dynamik, die Physiologie-basierte pharmakokinetische Modellierung, Populationsanalyse, Systembiologie, das Design klinischer Studien sowie ein Überblick über die verschiedenen Phasen des Arzneimittelentwicklungsprozesses. „Eine der größten Herausforderungen ist die unterschiedliche Sprache und Denkweise, die der Pharmazie und der Mathematik eigen sind“. Finanziell und inhaltlich wird das Programm von sechs forschenden pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland unterstützt. Nach dem erfolgreichen Start im März 2008 werden Anfang nächsten Jahres die ersten Absolventen ihren Abschluss machen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: Modellbasierte Arzneimittelentwicklung

Beteiligte Partner:

Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Pharmazie, Abt. Klinische Pharmazie, Prof. Dr. Charlotte Kloft, PharMetrX, strukturiertes Forschungsausbildungspromotionsprogramm, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg und Freie Universität Berlin. Finanziell unterstützt von sechs forschenden pharmazeutischen Unternehmen in Deutschland.

www.pharmacometrics.de

Internet-Homepage der Arbeitsgruppe:

http://compphysiol.math.uni-potsdam.de

Referenzen:

Krippendorff B.-F., Küster K., Kloft C. and Huisinga W. (2009). Nonlinear Pharmacokinetics of Therapeutic Proteins Resulting from Receptor Mediated Endocytosis. J. Pharmacokinet. Pharmacodyn. Vol. 36, pp 239-260.

Krippendorff B.-F., Oyarzun D. and Huisinga W. (2010). Integrating cell-level kinetics into systemic pharmacokinetic models for optimizing biophysical properties of therapeutic proteins. submitted.

Rao B.M., Lauffenburger D.A. and Wittrup K.D. (2005). Integrating cell-level kinetic modelling into the design of engineered protein therapeutics. Nature Biotech, Vol. 23, pp. 191-194.

Sheiner L.B. and Beal S.L. (1980) J Pharmacokinet Biopharm Vol 8, pp. 553-571; Vol 9 (1981) pp. 635-651; Vol 11 (1983) pp. 303-319.

Wiley H.S., Shvartsman S.Y. and Lauffenburger D.A. (2003). Computational modeling of the EGF-receptor system: a paradigm for systems biology. Trends Cell Biol, Vol. 13, pp. 43-50.

Kontakt:

Prof. Dr. Wilhelm Huisinga
Computational Physiology Gruppe
Institut für Mathematik
Universität Potsdam
huisinga@uni-potsdam.de

Dr. Ben-Fillippo Krippendorff
University of Cambridge,
Department of Oncology
bfk22@cam.ac.uk

Prof. Dr. Wilhelm Huisinga leitet die Computational Physiology-Gruppe an der Universität Potsdam

die entwicklungsuhr zurückdrehen

Den Geheimnissen der Stammzellen auf der Spur

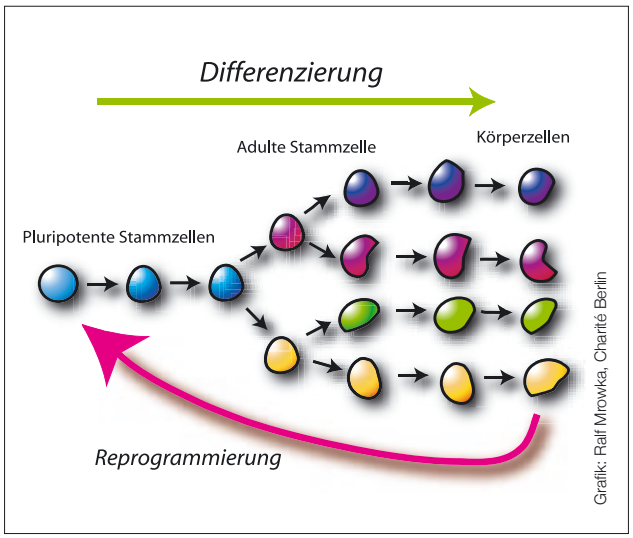
von Nancy Mah, Ying Wang, Ralf Mrowka, Frank Rosenbauer, James Adjaye und Miguel A. Andrade-Navarro

Die meisten Zellen des menschlichen Körpers müssen sich ständig erneuern, um ihre Funktion verlässlich ausüben zu können. Dabei entstehen im Rahmen der Zellteilung in der Regel aus einer Mutterzelle zwei identische Tochterzellen, die die gleiche Funktion ausüben. So bringen zum Beispiel Hautzellen nur Hautzellen hervor, aus Darmzellen entstehen nur Darmzellen. Im Gegensatz dazu können sich Stammzellen in andere Zelltypen differenzieren: das Schicksal ihrer Nachkommen ist nicht vorherbestimmt. Die Keimzellen selbst sowie die meisten Zellen des frühen Embryos sind Stammzellen, die sich in alle Zelltypen und Gewebe differenzieren können, die später den ausgewachsenen Organismus ausmachen (s. Schema in Abb. 1). So genannte „adulte Stammzellen“ existieren auch in fertigen („adulten“) Geweben, allerdings ist die Differenzierung dieser Zellen auf die Regeneration spezialisierter Zellen innerhalb eines bestimmten Gewebes eingeschränkt. Ein Beispiel sind hämatopoetische Stammzellen, die alle Arten von Zellen des Blutes bilden können.

Die Regenerationsfähigkeit von Stammzellen, insbesondere von humanen embryonalen Stammzellen (hES-Zellen, s. Abb. 2), fasziniert viele Forscher. Unter definierten Kulturbedingungen können hES-Zellen in einem undifferenzierten, proliferativen Zustand gehalten oder aber in Abkömmlinge aller drei embryonalen Keimblätter, die Vorstufen aller Gewebe (Ektoderm, Entoderm und Mesoderm) differenziert werden. Solche Zellen werden als pluripotente (griechisch: „zu vielem fähige“) Stammzellen bezeichnet und damit anderen Stammzellen (z. B. adulten Stammzellen) gegenübergestellt, die sich nur in bestimmte Zelltypen differenzieren können (Thomson et al., 1998).

Die vielversprechenden potentiellen therapeutischen Anwendungen von pluripotenten hES-Zellen, zum Beispiel zur Behandlung von Schädigungen des Herz- oder Muskelgewebes, werden durch die Notwendigkeit der Zerstörung von menschlichen Embryonen für ihre Gewinnung erschwert. Außerdem kann es zu gefährlichen Abstoßungsreaktionen gegenüber Transplantaten der pluripotenten Zellen durch den Empfänger kommen. Beide Probleme könnten umgangen werden, wenn Patienten pluripotente Zellen aus dem eigenen Körper erhalten würden. Die erhofften bahn-

Abbildung 1: Verschiedene Wege der Differenzierung von Stammzellen zu Körperzellen



Pluripotente Stammzellen (links) sind in der Lage sich in alle Zelltypen des Körpers zu differenzieren. Über eine Reprogrammierung können sie wieder in einen undifferenzierten Zustand der Pluripotenz überführt werden.

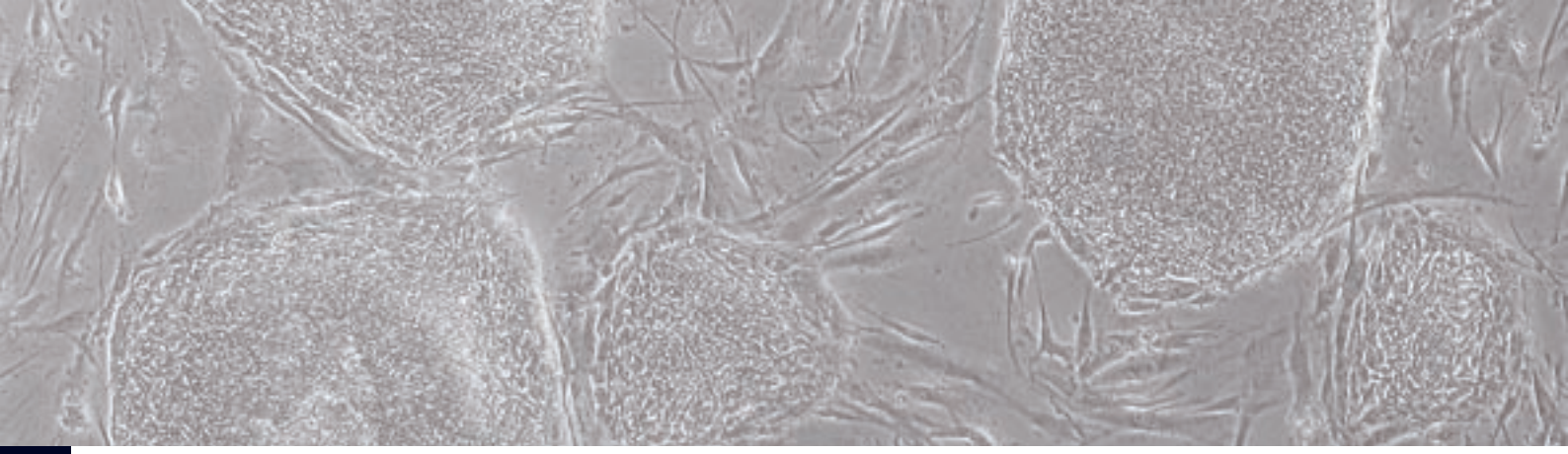


Abbildung 2: Kontrastbild induzierter, pluripotenter Stammzellen im Kulturmedium (Bildquelle: Ying Wang, MPI Berlin)

brechenden Anwendungsmöglichkeiten in der Medizin haben die Reprogrammierung von adulten Zellen in pluripotente Zellen in den Mittelpunkt der Stammzellforschung gerückt.

Auf der Suche nach den Hauptakteuren der Pluripotenz

Eine differenzierte Körperzelle kann durch zwei Methoden in einen embryonalen Zustand reprogrammiert werden: entweder durch Übertragung ihres Zellkerns in eine entkernte Eizelle (wie im Fall des geklonten Schafs „Dolly“) oder durch Verschmelzen einer Körperzelle mit einer embryonalen Stammzelle. Dies zeigt, dass unbefruchtete Eizellen und ES-Zellen einen oder einige „magische“-Faktoren enthalten, die gewöhnliche Zellen wieder in einen pluripotenten Zustand versetzen.

Auf die Entdeckung dieser Faktoren wurde viel Mühe verwendet, wobei das Hauptaugenmerk auf der Erforschung von Genen lag, die Transkriptionsfaktoren (TFs) kodieren. Darunter versteht man Proteine, die die Aktivität von anderen Genen beeinflussen indem sie an die DNA binden. Um das Schicksal einer Zelle zu beeinflussen, arbeiten verschiedene Transkriptionsfaktoren in einem regulatorischen Netzwerk zusammen, um koordiniert die Genaktivitäten in der Zelle zu verändern. Aber welche Transkriptionsfaktorgene stellen den Mittelpunkt dieses Netzwerks dar?

Nach jahrelanger Forschung wurden die Transkriptionsfaktoren Oct4, Nanog und Sox2 als Schlüsselgene der Selbsterneuerung und Pluripotenz identifiziert. Mehrere Studien, einschließlich unserer eigenen Analyse der Genexpression in Stammzellen und ihre Derivate aus Menschen und Mäusen (StemBase; (Perez-Iratxeta et al., 2005)), führten schließlich zu der Erkenntnis, dass eine kleine Anzahl von Transkriptionsfaktoren ausschließlich in embryonalen Stammzellen aktiv sind.

Der Beweis: Reprogrammierung ist möglich

In einer wegweisenden Studie von Takahashi und Yamanaka (2006), wurden 24 Gene als Kandidaten für die Induktion von Pluripotenz in Körperzellen ausgewählt. Nachdem verschiedene Kombinationen dieser Faktoren in embryonalen Maus-Fibroblasten (Bindegewebszellen) geprüft wurden, konnte diese Auswahl auf vier Faktoren eingeengt werden: Oct3/4, Sox2, c-Myc und Klf4. Ein Jahr später wurden ähnliche Ergebnisse unter Verwendung von Fibroblasten (s. Abb. 3) aus der menschlichen Haut erzielt (Takahashi et al., 2007; Yu et al., 2007). Diese umprogrammierten Zellen, die als induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen) bezeichnet wurden, ähneln in vieler Hinsicht pluripotenten humanen ES-Zellen.

Obwohl dies ohne Frage ein wichtiger Durchbruch der Forschung war, müssen vor einer klinischen Anwendung noch enorme Verbesserung in der Generation von induzierten Stammzellen erzielt werden. Besonders die Effizienz und Geschwindigkeit der Reprogrammierungsmethode erfordert noch starke Verbesserungen. Dies gilt ebenso für die momentan noch angewandten, auf Viren beruhenden, Mechanismen für die Reprogrammierung, die unter anderem das Risiko der Entstehung von Krebs beinhalten.

Über verschiedene Ansätze wird versucht, die für die Induktion von Pluripotenz notwendige Zahl von Transkriptionsfaktoren zu reduzieren und Mechanismen zu entwickeln, die eine leicht an- und abschaltbare Induktion ohne genomische Integration von Fremd-DNA ermöglichen. Dies könnte zum Beispiel durch kleine chemische Moleküle, die die Aktivität der Schlüsseltranskriptionsfaktoren beeinflussen, erreicht werden. Um solche zu identifizieren durchmustern wir große Sammlungen solcher Moleküle nach Aktivatoren von Schlüsselgenen der Pluripotenz.

Die Lösung dieses Problems könnte in der Beantwortung der sich anschließenden Frage liegen: Wir kennen die Mitglieder eines kleinen Netzwerks, die durch ihre Aktivierung Zellen in einen pluripotenten Status überführen. Welches sind wiederum deren Effektoren? Könnten wir den Reprogrammierungsprozess effektiver gestalten, indem wir die Aktivierung dieser nachgeschalteten Effektoren erleichtern? Welches ist der beste Zeitplan für Eingriffe an diesen zentralen Effektoren um eine verbesserte Reprogrammierungseffizienz zu erreichen?

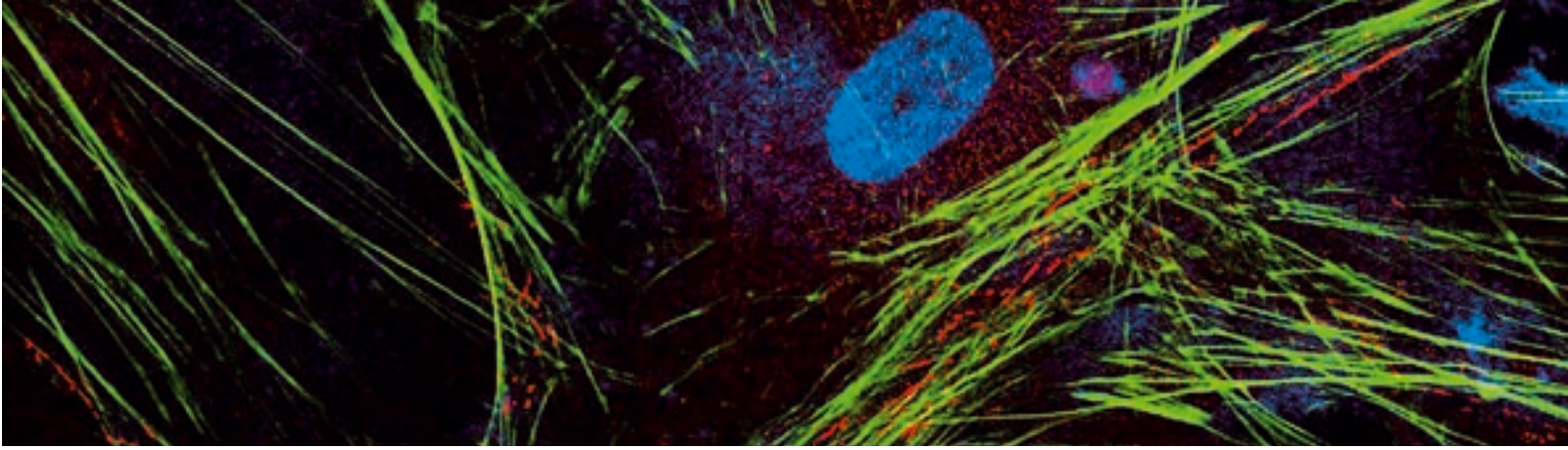


Abbildung 3: Mit Fluorezenzfarbstoffen markierte menschliche Fibroblasten
Im Gegensatz zu den Stammzellen in Abbildung 2 sind diese Zellen der menschlichen Haut vollständig differenziert. Blau: Zellkerne (DAPI-markiert), Grün: Cytoskelett (Phallodin-markiert), Rot: Markierung des Zona-occludens 1 Proteins (Bildquelle: Thomas Kahl; Inst. for Anatomy, Charité Berlin)

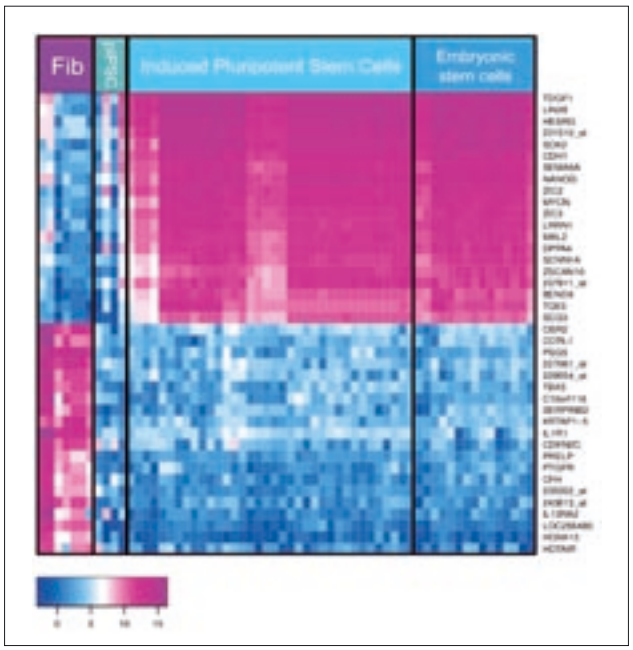
Die Reprogrammierungsnetzwerke unter der Lupe

Als Beitrag zur Lösung dieser Fragen, haben wir und auch andere Forschungsgruppen das OCT4 nachgeschaltete regulatorische Transkriptionsnetzwerk analysiert. Durch die Kombination mehrerer Ansätze konnten wir einen Kernsatz an OCT4-regulierten Genen definieren (Jung et al. 2010).

Vor kurzem konnten wir eine vergleichende Analyse von Genexpressionsdaten verschiedener Arten von Stammzellen sowie von vollständig und teilweise neu programmierten humanen Haut-Fibroblasten durchführen (Wang et al., 2010, s. Abb. 4). Die Daten stammten hierbei von fünf verschiedenen Laboren. Zu unserer großen Überraschung ließen sich die Daten, unabhängig von deren Herkunft und der Heterogenität der zur Induktion verwendeten Methoden, sehr gut entsprechend den vier untersuchten Zellkategorien gruppieren.

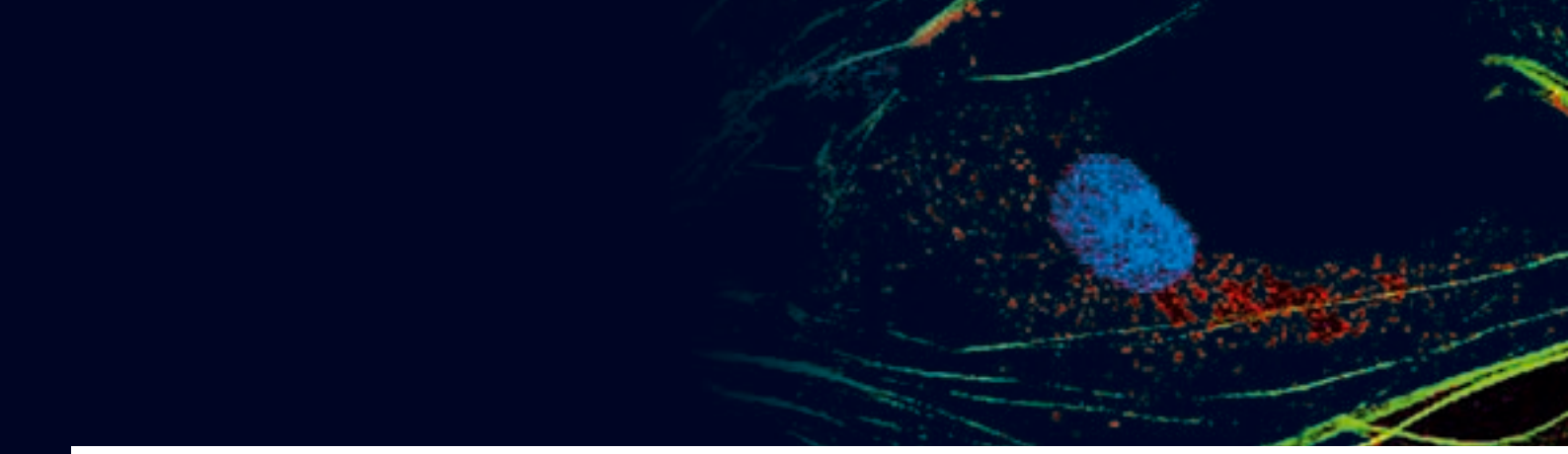
Dadurch konnten wir eine Reihe wichtiger Beobachtungen bezüglich der Unterschiede zwischen den pluripotenten Zellen (entweder iPS-Zellen oder hES-Zellen) und ihren Vorgängern machen. Während in pluripotenten Zellen epitheliale Marker aktiviert wurden, zeigten Fibroblasten und teilweise umprogrammierte Fibroblasten eine Aktivierung von SNAI2, einem Auslöser der epithelialen zur mesenchymalen Umwandlung. Fibroblasten ähneln den Zellen des Mesenchyms, einem embryonalen Bindegewebe. Die Reprogrammierung induziert den Übergang zu einem Zustand, der durch epitheliale Eigenschaften charakterisiert ist. Dies leitete uns zu der Interpretation, dass eine mögliche Beschleunigung auf dem Weg zur Pluripotenz durch eine Hemmung des Übergangs von epithelialen zu mesenchymalen Zellen erreicht werden könnte.

Abbildung 4: Statistische Auswertung von Genexpressionsänderung in Form einer „Heatmap“



Grafik: Nancy Mah

Verglichen wurde die Genexpression in differenzierten Fibroblasten mit der in induzierten pluripotenten Stammzellen. Blaue Farben zeigen eine verringerte, rote eine erhöhte Genaktivität an.



Bildquelle: Thomas Kahl; Inst. for Anatomy Charité

Epigenetische Mechanismen

Neben der zuvor beschriebenen Regulation durch Transkriptionsfaktoren spielen epigenetische Veränderung eine wichtige Rolle bei der Stammzelldifferenzierung und –reprogrammierung. Unter Epigenetik fasst man Veränderungen der DNA zusammen, die während der Zellteilung vererbt werden. Diese Veränderungen beruhen auf chemischen Modifikationen der Histone (Proteine, die die Struktur der DNA vorgeben) oder der DNA selbst. Häufig bewirken diese eine andauernde Inaktivierung der Genaktivität. Es konnte gezeigt werden, dass Eingriffe in diese epigenetische Regulation die Reprogrammierung von Zellen erleichtern können, auch wenn diese bisher nur sehr ungerichtet durchgeführt wurden.

Wenn selbst-erneuernde Zellen sich zu differenzieren beginnen, kommt es zu umfangreichen Änderungen ihrer DNA-Methylierungsmuster, einem der wichtigsten epigenetischen Mechanismen. Allerdings war bisher die genaue Art dieser Veränderungen nicht bekannt. Durch unsere Forschung konnten wir zeigen, dass die DNA-Methylierung eine entscheidende Rolle bei der Unterdrückung von Differenzierungsprogrammen in Stammzellen spielt und eine wichtige Voraussetzung zum Erhalt der Selbst-Erneuerung und Multipotenz darstellt (Broske et al., 2009).

Die Verbindung zu Krebs

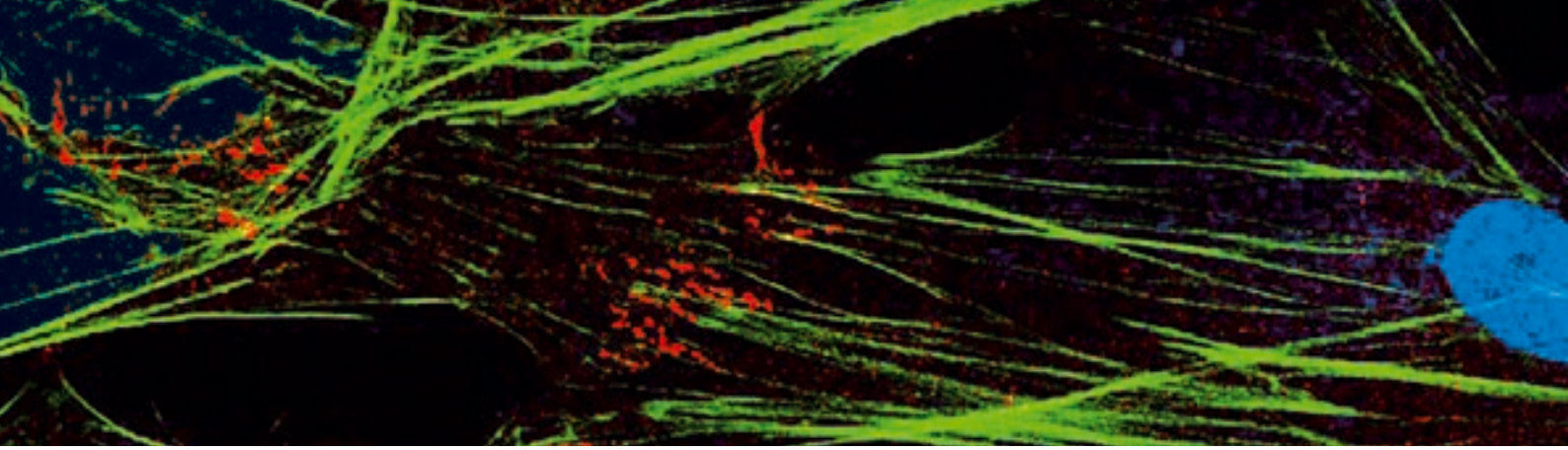
Ein verbessertes Verständnis der Mechanismen, die die Reprogrammierung einer Zelle ermöglichen, wird auch entscheidende Erkenntnisse für das Verständnis der Krebsentstehung bringen. Die Existenz von Krebsstammzellen, die in Tumoren existieren und für die Entstehung und Verbreitung der Krankheit verantwortlich sind, wurde bereits früher postuliert, und konnte bereits in menschlichen Leukämien beobachtet werden. Solche Krebsstammzellen ähneln in ihrer Fähigkeit zur Selbsterneuerung normalen Stammzellen. Zum Beispiel stimuliert eine reduzierte DNMT1-Aktivität den Transkriptionsfaktor GATA1, was das Wachstum von Leukämiezellen beeinträchtigt (Broske et al., 2009). Außerdem werden hohe Aktivitäten des Pluripotenzfaktors Oct4 in verschiedenen Krebsarten beobachtet. Diese Beobachtungen legen nahe, dass Krebsstammzellen und normale Stammzellen gemeinsame Mechanismen der Selbst-Erneuerung anwenden und Erkenntnisse aus normalen Stammzellen auf Krebsstammzellen übertragbar sind.

Frühere Theorien besagten, dass der Krebsentstehung eine Art transkriptioneller Unfall zugrunde liegt, der eine normale Stammzelle in eine Krebsstammzelle umwandelt. Leider hat die Forschung gezeigt, dass das transkriptionelle Programm „gehackt“ werden kann, um eine differenzierte Zelle wieder in einen pluripotenten Zustand zu versetzen. Daher ist es durchaus vorstellbar, dass ein Programmierungsfehler dazu führt, dass sich eine normale Zelle zu einer Bösartigen umwandelt.

Eine vollständige Vernichtung der Krebszellen, einschließlich der allerletzten Krebsstammzelle, wird nicht ohne Eingriffe in die eigentlichen Mechanismen der Krebsentstehung möglich sein. Auf den ersten Blick scheint diese Perspektive hoch riskant. Wenn aber gezielt nur bestimmte krankmachende Mechanismen ins Fadenkreuz genommen werden, könnte dies den Weg zur Entdeckung neuer Therapien ebnen. Diese würden ohne die schweren Nebenwirkungen auskommen, die beispielsweise Chemo- oder Bestrahlungstherapien mit sich bringen, da sich diese Therapien darauf beschränken, sich teilende Zellen abzutöten. Es besteht die Hoffnung, dass das Verständnis der Reprogrammierung dazu beiträgt, die Programmfehler in Krebszellen zu entschärfen. Eines Tages könnte dieses Wissen dazu verwendet werden, durch den Einsatz kleinster Moleküle speziell auf den Patienten zugeschnittene Therapien zu entwickeln, die heutige Krebstherapien wie Werkzeuge aus der Steinzeit aussehen lassen.

Integrative Datenanalyse liefert neue Erkenntnisse

Im Rahmen verschiedener Projekte entwickeln die beteiligten Forschergruppen systematische Ansätze, die die Reprogrammierung von Zellen aus verschiedenen Blickwinkeln untersuchen. Ein gemeinsames Thema ist dabei der Einsatz von Musterkennungsstrategien und die Integration von Daten aus verschiede-



nen Quellen. Die tiefgreifenden Auswirkungen unserer Beobachtungen für die Entwicklung von therapeutischen Anwendungen demonstrieren dabei das Potential der Systembiologie in der Humanmedizin.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Das beschriebene Forschungsprojekt wurde gefördert durch das BMBF (MedSys), die Helmholtz-Allianz Systembiologie, die DFG und Genome Canada (StemBase). Dr. Andrades Gruppe arbeitet am MDC auf dem Gebiet der Bioinformatik und Systembiologie und wendet diese auf medizinische Fragestellungen an. Die Gruppe kooperiert dabei sowohl auf dem MDC-Campus (BIMSB, FMP), in Berlin (MPI, Charité), in Deutschland (EMBL, MIPS) und weltweit (University of Oxford, University of Ottawa).

Beteiligte Partner: Nancy Mah, Frank Rosenbauer: Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch; Ying Wang, James Adjaye: Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Berlin; Ralf Mrowka: Johannes-Müller-Institut für Physiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin

Referenzen:

Broske, A.M., Vockentanz, L., Kharazi, S., Huska, M.R., Mancini, E., Scheller, M., Kuhl, C., Enns, A., Prinz, M., Jaenisch, R., et al. (2009). DNA methylation protects hematopoietic stem cell multipotency from myeloerythroid restriction. Nature Genetics 41, 1207-U1269.

Jung, M., Peterson, H., Chavez, L., Kahlem, P., Lehrach, H., Vilo, J., and Adjaye, J. (2010). A Data Integration Approach to Mapping OCT4 Gene Regulatory Networks Operative in Embryonic Stem Cells and Embryonal Carcinoma Cells. PLoS ONE 5, e10709.

Perez-Iratxeta, C., Palidwor, G., Porter, C.J., Sanche, N.A., Huska, M.R., Suomela, B.P., Muro, E.M., Krzyzanowski, P.M., Hughes, E., Campbell, P.A., et al. (2005). Study of stem cell function using microarray experiments. FEBS Lett 579, 1795-1801.

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., Narita, M., Ichisaka, T., Tomoda, K., and Yamanaka, S. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 131, 861-872.

Takahashi, K., and Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. Cell 126, 663-676.

Thomson, J.A., Itskovitz-Eldor, J., Shapiro, S.S., Waknitz, M.A., Swiergiel, J.J., Marshall, V.S., and Jones, J.M. (1998). Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. Science 282, 1145-1147.

Wang, Y., Mah, N., Prigione, A., Wolfrum, K., Andrade-Navarro, M.A., and Adjaye, J. (2010). A transcriptional roadmap to the induction of pluripotency in somatic cells. Stem Cell Rev 6, 282-296.

Yu, J., Vodyanik, M.A., Smuga-Otto, K., Antosiewicz-Bourget, J., Frane, J.L., Tian, S., Nie, J., Jonsdottir, G.A., Ruotti, V., Stewart, R., et al. (2007). Induced pluripotent stem cell lines derived from human somatic cells. Science 318, 1917-1920.

Kontakt:

Dr. Miguel A. Andrade-Navarro
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC), Berlin-Buch
Research Group Computational Biology and Data Mining
miguel.andrade@mdc-berlin.de
http://cbdm.mdc-berlin.de/

herrin der modelle

Porträt Edda Klipp

Mit Hilfe von Mathematik entlockt Edda Klipp Zellen ihre Geheimnisse

Die Sonne brennt auf's Flachdach. Im fünften Stock des 70er-Jahre-Baus herrschen Temperaturen, die schon bei einem kurzen Rundgang dankbar sein lassen, dass keine Kittelpflicht herrscht. Schließlich ist hier kein „Nasslabor". Im obersten Geschoss des Instituts für Biophysik der Humboldt-Universität zu Berlin sind Theoretiker zu Gange. Hier ist das Reich von Edda Klipp, Leiterin der Abteilung für Theoretische Biophysik, die auch die gleichnamige Professur innehat.

Der hochgewachsenen schlanken Frau im Sommerkleid scheint die Hitze überhaupt nichts anzuhaben. Vielleicht ist sie als Ausdauersportlerin, die Marathon läuft und im Winter am Vasa-Lauf teilnimmt, einer Skilanglaufveranstaltung über eine 90km-Distanz, einfach besonders zäh. Vielleicht liegt es aber auch daran, dass sie sich hier heimisch fühlt. Entspannt lehnt sich Klipp zurück und streicht das lange dunkle Haar aus dem Gesicht: „Ich hab hier im Haus schon studiert", verrät sie und fügt mit einem Augenzwinkern hinzu: „So gesehen ist mein Lebenslauf fast ein bisschen langweilig".

Man könnte den Karriereweg von Edda Klipp aber auch geradlinig nennen. Auf jeden Fall ist er überwiegend Berlinerisch. Tatsächlich absolvierte sie fast ihr gesamtes Studium der Biophysik an der Humboldt-Universität in genau dem Institut, in dem sie heute Professorin ist. „Ich war für ein Semester in Moskau – viel mehr Möglichkeiten gab es im Osten damals nicht", erzählt sie. Auch für die anschließende Promotion und selbst als junge Post-Doktorandin hielt sie dem Haus die Treue. In dieser Zeit bekam sie ihre Kinder, bevor Klipp zum nächsten Karrieresprung ansetzte: als Nachwuchsgruppenleiterin im Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik – ebenfalls in Berlin. Dann kam 2007 das Angebot für eine Vertretungsprofessur für Theoretische Biophysik, der im Oktober 2008 die vollständige Professur folgte. Und so zog Klipp wieder „nach Hause", in ihr altes Institut.

So treu wie sie Berlin geblieben ist, so beharrlich arbeitete sie all die Jahre systembiologisch. „Mein Studium war von Anfang an darauf ausgelegt, biologische Sachverhalte mit mathematischen Modellen zu erklären", so Klipp. Richtig ans Eingemachte ging es aber, als sie vor etwas mehr als zehn Jahren begann, mit experimentell arbeitenden Wissenschaftlern aus Göteborg zu kooperieren. Die schwedischen Kollegen untersuchten osmotischen Stress bei Hefezellen. Sie wollten verstehen, warum die Signalwege, die zum Schutz der Zellen angekurbelt werden, nur vorübergehend aktiv sind – selbst wenn weiterhin hohe Salzkonzentrationen herrschen. Mittlerweile hat das deutsch-schwedische Team komplexe Feedback-Mechanismen entdeckt, die diese Schutzreaktionen steuern und dabei sowohl die Genregulation als auch physikalische Prozesse mit einbeziehen.

„Durch die Kooperation war ich gezwungen, meine bis dahin sehr theoretischen Modelle anwendbar zu machen, damit sie mit experimentellen Daten funktionierten und Aussagen erlaubten, mit denen die Kollegen im Labor arbeiten konnten", erklärt sie. Auch die Schweden betraten Neuland. Klipp vermittelte ihnen das notwendige Wissen darüber, wie mathematische Modelle funktionieren und wie man systembiologisch sinnvoll arbeitet. Für diese Pionierarbeit bekam sie im Juni 2009 in Göteborg die Ehrendoktorwürde verliehen. „Im Oktober war die offizielle Zeremonie – mit Lobrede, Händeschütteln, Dinner, Ball und allem drum und dran", erinnert sie sich. „Das war schon eine tolle Sache."

Das Vermitteln der Systembiologie liegt Klipp am Herzen. So kam es auch, dass sie Autorin des ersten Lehrbuches zum Thema wurde. „Ich hatte schon mit dem Gedanken an ein solches Buch gespielt, als mich mein damaliger Chef, Hans Lehrach, ansprach,

Professor Edda Klipp (Foto: Birgit Meixner)

ob ich das nicht machen wollte“, erzählt sie. Sie wollte nicht nur, sondern hat – gemeinsam mit anderen Kollegen – im Juni 2009 sogar noch ein zweites, verbessertes Buch veröffentlicht.

Klipp hat Spaß daran, mit Hilfe ihrer Modelle das Geheimnis zellulärer Signalwege zu knacken. Zu welchem Organismus die Zellen gehören, darauf kommt es ihr nicht so sehr an. Dadurch, dass die Theoretikerin mit ihrer Expertise in vielen nationalen und internationalen Forschungsverbünden gefragt ist, hat sie immer wieder mit andern Fragestellungen und Zelltypen zu tun. Die Bandbreite geht von SysMO, der europäischen Initiative für Systembiologie an Mikroorganismen bis hin zur systembiologischen Erforschung von Alterungsprozessen im Netzwerk GerontoMitoSys. „Die generellen Prinzipien sind in der Regel ähnlich“, sagt Klipp. Man müsse sich eben immer wieder in eine neue Nomenklatur und neues Grundwissen einarbeiten. „Außerdem“, stellt die Professorin klar, „geht es etwa bei GerontoMitoSys auch um grundlegende Mechanismen, und die lassen sich mit Hefezellen erforschen, um sie später in anderen Systemen zu überprüfen.“

Hefen sind, bei all der Vielfalt, ihre „Lieblinge“ geblieben. So hat Klipp – gemeinsam mit ihren schwedischen Partnern – in den letzten Jahren herausgefunden, dass bei *Saccharomyces cerevisiae* nicht alle Zellen gleichermaßen altern. Die Mutterzelle ist nach der Teilung größer als die Tochterzelle, hat aber eine schlechtere Dynamik, scheint schadhafte Gene und Enzyme zu behalten und teilt sich nur noch begrenzt. Die kleinere Tochterzelle dagegen ist „fit“, um sich weiter zu vermehren und die Population aufrecht zu erhalten. Ähnliches beobachteten die Wissenschaftler bei anderen Hefearten. „Das legt nahe, dass dieses generationsspezifische Altern evolutionär konserviert ist und vielleicht auch bei anderen Lebewesen eine Rolle spielen könnte“, schlussfolgert die Berlinerin.

Für Klipp ist es wichtig, bei der systembiologischen Forschung „auf dem Teppich zu bleiben“, also das zu machen, was wirklich möglich ist, um später auf einer soliden Grundlage aufbauen zu können. Dazu gehört für sie, mit überschaubaren Systemen zu arbeiten, etwa Einzelzellen, die man gut kennt. „Außerdem sollte man nicht versuchen, eine ganze Zelle mit all ihren Signalwegen auf einmal zu modellieren. Das wird viel zu unübersichtlich“, sagt sie. Besser sei es, quasi mit Modulen zu arbeiten und zentrale Komponenten zu beschreiben, die für den Stoffwechsel oder den Zellzyklus wichtig sind. „So beginnt man wichtige Mechanismen zu verstehen und kann sie später zu einem Gesamtbild zusammenfügen.“

Gleichzeitig legt die selbstbewusste Wissenschaftlerin aber auch Wert aufs Ganze. Seit 2009 verfügt Klipps Team über ein „Nasslabor“ im Erdgeschoss. Hier führen die Mitarbeiter einfache Experimente durch, etwa um unterm Mikroskop die Verteilung von Proteinen nach Stress zu verfolgen. Klipp selbst hat „da unten“ wenig zu tun. Das überlässt sie dem Nachwuchs. „Einmal wollte ein Fotograf unbedingt Bilder von mir im Labor machen – mit Kittel an und wie ich gerade einen Western Blot belade. Da kam ich mit schon ein bisschen komisch vor“, verrät sie lachend. Trotzdem ist es ihr wichtig, in ihrer Gruppe nun auch Theorie und Praxis zu vereinen. Denn genau dieses Zusammenspiel macht ja die Systembiologie aus.

Das Interview führte Stefanie Reinberger.

Kontakt:

Prof. Dr. Dr. h.c. Edda Klipp
Theoretische Biophysik
Humboldt-Universität Berlin
edda.klipp@rz.hu-berlin.de
www.hu-berlin.de

wie funktioniert die haut?

Ein systembiologischer Ansatz, unser größtes Organ zu verstehen

von Niels Grabe

Kein Organ ist dem Menschen so vertraut wie seine Haut. Sie ist das vielseitigste und größte Organ des Menschen und doch wissen wir so wenig über ihre Funktionsweise. Trotz mehr als 100 Jahre Hautforschung existieren heute immer noch keine theoretischen Modelle, welche die umfassenden Funktionsweisen des Gewebes erklären könnten. Die vom BMBF geförderte Forschergruppe „Epidermale Systembiologie“ am BioQuant-Zentrum an der Universität Heidelberg nutzt die klare räumliche, geschichtete Struktur der Haut, um neue Methoden zur Systembiologie von Geweben zu entwickeln. Zentral ist hierbei die enge Verzahnung theoretischer und experimenteller Methoden.

Über 30.000 wissenschaftliche Publikationen sind in der Literaturdatenbank pubmed zur menschlichen Haut seit 1906 aufgeführt. En Detail wurde in den letzten 100 Jahren der strukturelle Aufbau dieses Gewebes untersucht, Funktionen von Zellen charakterisiert, Zusammenhänge aufgeklärt. Dennoch existiert bis heute kein mathematisches Modell, das realitätsnah vorhersagen könnte, wie aus einzelnen Stammzellen ein sich ständig erneuerndes Gewebe mit der charakteristischen räumlichen Struktur und den daraus resultierenden Funktionen ergibt.

Die Systembiologie von Geweben

Die Limitierungen, die zugrundeliegenden Prozesse zu verstehen, sind vielfältig: unzureichende experimentelle Zellkultursysteme, Einschränkungen bei den Messmethoden, fehlende oder unzureichende Datenbestände, fehlende experimentelle Modelle und derzeit noch unzureichende Modellierungsansätze. Trotz unzweifelhaften enormen Fortschritten in allen diesen einzelnen Bereichen ist aus diesen Ansätzen bisher kein theoretisches Modell entwickelt worden und auch derzeit nicht in Sicht. Der Grund hierfür ist primär forschungsstrategischer Natur: dem klassischen Bottom-up Forschungsansatz fehlte die Kraft von der rein molekularen zur zellulären Gewebeebene zu gelangen. Hier setzt der Top-Down Ansatz der Systembiologie von Geweben ein. Bei diesem Top-Down Ansatz auf zellulärer Ebene steht primär die Fragestellung im Mittelpunkt: Was brauche ich, um ein zelluläres Modell überhaupt theoretisch aufbauen zu können? Welche Technologien sind notwendig, welche Daten fehlen, welche Experimente sind notwendig? Die Systembiologie von Geweben treibt also nicht nur die Entwicklung neuer Methoden voran, sondern insbesondere deren Integration.

Die Modellierung menschlicher Haut

Die Haut dient dem Menschen sowohl als Barriere zwischen Innen und Außen als auch der Kommunikation und Repräsentation. Durch ihren klaren strukturellen Aufbau stellt die menschliche Haut ein ideales Forschungsobjekt für die Entwicklung neuer Ansätze zur zellulären Systembiologie von Geweben dar. Die Epidermis (Abb. 1) als äußerste Schicht der Haut ist durch einen geschichteten Aufbau gekennzeichnet, der von der Basalschicht ausgeht, die durch die Basallamina von dem Bindegewebe (der Dermis) strukturell abgeschlossen ist. Die Zellen erreichen über das Stratum Spinosum und das Stratum Granulosum abschließend das Stratum Corneum. Dieser als stratifiziertes Epithel bezeichnete Aufbau der Epidermis ist dabei beispielhaft für die räumliche Organisation auch strukturell einfacherer Deck- und Drüsengewebe (z. B. Speiseröhre, Hornhaut des Auges, Lunge). Die Epidermis schützt dabei gegen physische Schädigungen, mikrobiologische Invasion, reguliert den Ein- und Austritt von Material durch aktive und passive Transportprozesse (z. B. Stoffperfusion) und dient auch im weiteren Sinne der biologischen Signalgebung (Licht, Gerüche).

Stammzellen initiieren Zellströme im Gewebe

Der wesentliche Teil der epidermalen Hautzellen sind Keratinozyten, ergänzt durch immunkompetente Langerhanszellen, sowie pigmenttragende Melanozyten. Durch Zellteilung und die stufenweise Reifung (Differenzierung) von Stammzellen wird ein scheinbar unerschöpflicher Nachschub an Keratinozyten generiert, der im Laufe von ca. 20-30 Tagen langsam zur Hautoberfläche wandert. Während ihres Lebens werden die Keratinozyten dabei schrittweise zu extrem steif vernetzten, verhornten Zellhüllen weiterentwickelt (Cornified Envelope) und anschließend abgeschilfert. Auf diese Weise entsteht das einzigartige „Biomaterial“ Haut. Die Epidermis stellt dabei an sich gar kein statisches Gewebe dar, sondern einen langsamen, in Schichten strukturierten, strukturell dynamischen Zellstrom, dessen Zellen etwa 20-30 Tage für eine Passage benötigen. Um die Hautfunktion verstehen

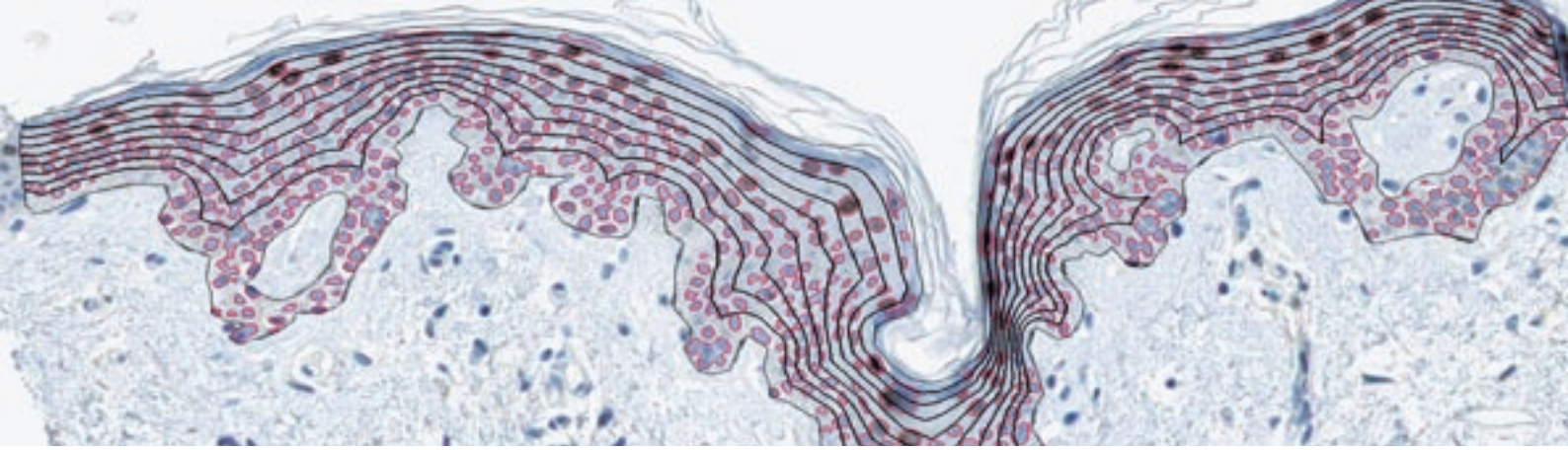


Abbildung 1: Aufbau der menschlichen Epidermis
Generell ist die Haut in Dermis (Bindegewebe) und Epidermis (hier durch Bildverarbeitung in Schichten unterteilt) strukturiert. Die Dermis enthält Fibroblasten und stützende Bindegewebsfasern (Kollagen, Elastin), Blutgefäße, Haarfollikel, Talg und Schweißdrüsen. Die geschichtete Epidermis besteht zu 90% aus Keratinozyten, sowie die Hautfärbung regelnde Melanozyten sowie immunkompetenten Langerhanszellen. In dem obenstehenden Bild ist spezifisch ein in der späten Differenzierung ausgeprägter Transkriptionsfaktor GRHL-1 in Braun angefärbt. Durch Bildverarbeitung wird das Expressionsmuster in Schichten erfasst. Bild: N. Grabe

zu können, ist es essentiell, mathematische Modelle zu bilden, die diese teils stufenweise zu beobachtende, teils kontinuierliche Schichtung vor dem Hintergrund der noch unklaren Zellströme erklären können. Schwierigkeiten bereiten dabei u. a. die zum Teil noch unklare Lage und Präsenz intrafollikulärer Stammzellen und die komplexe räumliche Verzahnung von Dermis und Epidermis in Form von Reteleisten, die großen Einfluss auf die Zellströme hat.

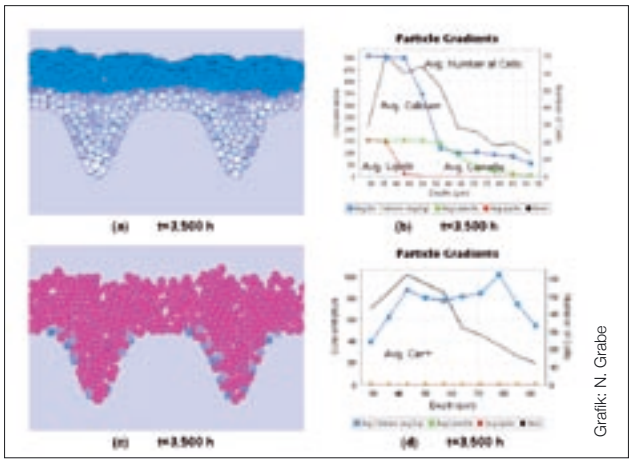
Simulation mit Multiagentensystemen

Die Nachwuchsgruppe „Epidermale Systembiologie“ am BioQuant-Zentrum in Heidelberg arbeitet gegenwärtig an der Fortentwicklung eines ersten komplexeren Modells der sich ständig erneuernden Haut, welches die Ausbildung der differenzierungsgesteuerten Schichtenbildung während des Zellstroms unter Berücksichtigung der Präsenz von Reteleisten modellieren kann. Hierfür werden als bioinformatisches Werkzeug Multiagenten-Systeme eingesetzt. Grundlegendes Ziel derartiger Multiagenten-Systeme ist die Simulation komplexen Verhaltens durch eine Gesellschaft autonomer, miteinander interagierender Agenten. Hierdurch wird selbstorganisierendes (emergentes) Verhalten von Zellen im Computer erreicht. Generell haben emergente Systeme auf der Makroebene Eigenschaften, die auf der einfacheren Organisationsebene, der Mikroebene, noch nicht sichtbar sind. Diese Eigenschaften entstehen also durch synergistische Wechselwirkungen zwischen den Elementen der Mikroebene, hier also den Zellen. Rückkopplungsprozesse führen hierbei zu komplexen Verhaltensmustern. Im Vordergrund steht momentan noch die Entwicklung der technischen bioinformatischen Simulationsplattform EPISIM. Die ersten Simulationsergebnisse zeigen aber, dass auch für große Zellzahlen so eine effiziente Simulation von Geweben erreicht werden kann (Abb. 2). Verbesserte biomechanische Beschreibungen des Zellverhaltens sind daher jetzt ebenso Gegenstand der aktuellen Forschung wie auch die Frage, wie sich Verhaltensmodelle von Hautzellen überhaupt messen und mathematisch beschreiben lassen. Somit generiert das Ziel der Multiagenten-Simulation Anforderungsprofile an weitere zu leistende Forschungsarbeiten.

Die Kartierung der Haut

Um die durch intrazelluläre molekulare Netzwerke regulierte Schichtung von Hautzellen modellieren zu können, sind quantitative Daten über die räumliche Verteilung von Gen- und Proteinexpressionsmustern, sowie relevanter molekulare Konzent-

Abbildung 2: Simulation der epidermalen Barriere



Die intakte Calciumverteilung der Epidermis (a, b) wird durch Tape-stripping (Pflasterabriss) gestört (c, d). Simulation mithilfe der Simulationsplattform EPISIM.

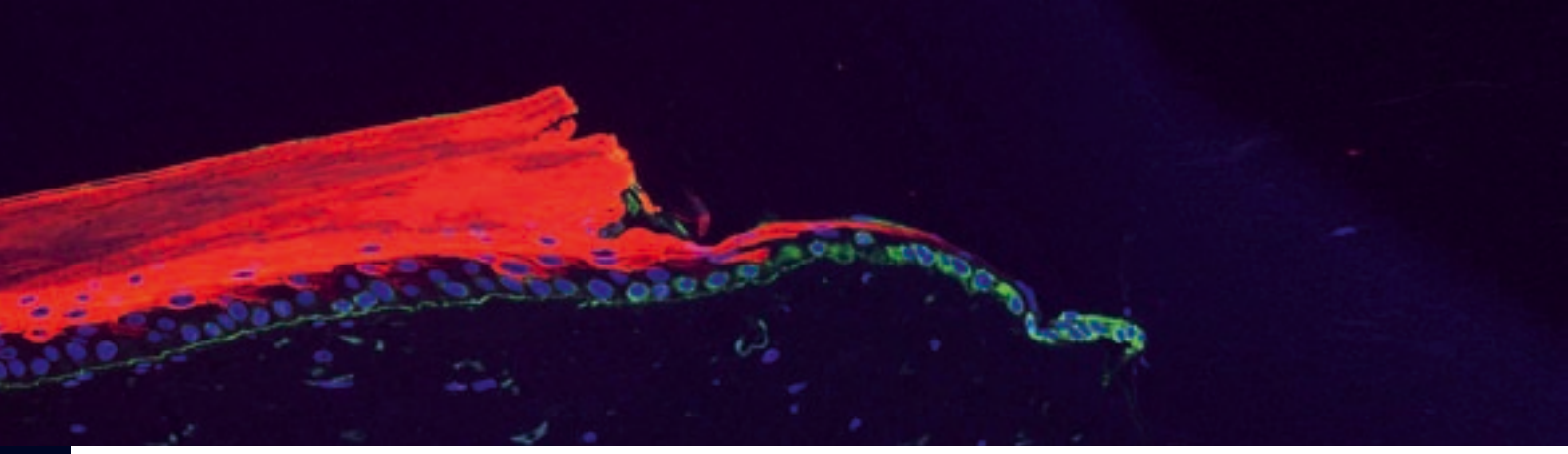


Abbildung 3: Exodus nach Verwundung
In dem organotypischen *in vitro* Wundmodell ändern die äußersten Keratinozyten ihr Expressionsmuster (hier Laminin 5) und wandern auf einem Kollagenbett aus, um die Wunde zu schließen. (Bild: N. Grabe)

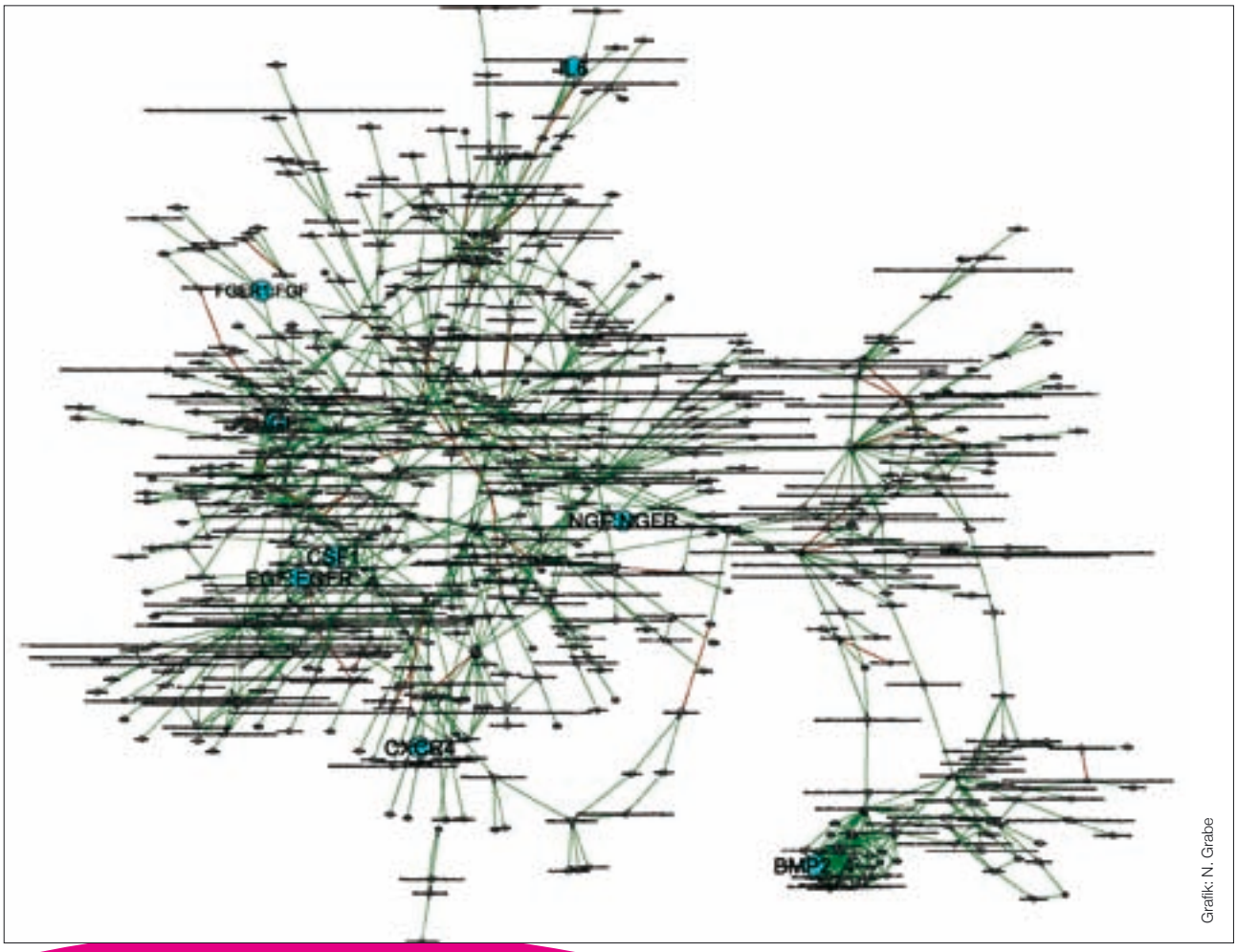
rationen notwendig. Da derartige Daten derzeit für stratifizierte epitheliale Gewebe interessanter Weise noch nicht verfügbar sind, folgte für uns die Notwendigkeit der Entwicklung entsprechender eigener, neuer Methoden zur Kartierung von Geweben. Mithilfe des Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis Centers (TIGA) am BioQuant in Heidelberg steht hierzu z. B. eine einzigartige technische Pipeline zur quantitativen Analyse histologischer Gewebeschnitte zur Verfügung (siehe gesonderter Beitrag in diesem Heft).

Medizinische Anwendung: Wundheilung

Eine Vielzahl medizinischer und industrieller Anwendungen sind mit der Hautforschung verbunden. Innerhalb der BMBF-Förderinitiative MEDSYS ist die Nachwuchsgruppe im Verbund „MEDSYS Chronic Wounds“ bei der zellulären Analyse und Simulation der Wundheilung engagiert. Hierbei können die zuvor erarbeiteten Ansätze zur Integration theoretischer und experimenteller Arbeiten direkt angewandt werden. So wurde in der Gruppe ein organotypisches *in vitro* Wundheilungsmodell auf Basis humaner

Abbildung 4: Proteinnetzwerk aus zehn an der Wundheilung beteiligten Wachstumsfaktoren

Unter Nutzung von Protein-Interaktionsdaten wurde ein Netzwerk rekonstruiert, das zehn an der Wundheilung beteiligte Wachstumfaktoren erstmals kausal miteinander vernetzt.



Grafik: N. Grabe

Keratinozyten etabliert, an dem die während der Wundheilung auftretenden Veränderungen der Gewebemorphologie quantitativ erfasst werden können. Hieraus lassen sich erstmals quantitative Daten für ein besseres Verständnis und auch eine initiale theoretische Modellierung der Prozesse ableiten (Abb. 3). Darauf aufbauend ist es notwendig, die zellulären Ereignisse dann mit komplexen molekularen Netzwerken zu integrieren, um so die beiden Abstraktionsebenen Zelle und molekulare Ebene miteinander zu vernetzen. Um ein möglichst breites, systemisches Verständnis der Wundheilung zu entwickeln wurden hierfür zehn grundlegende bei der Wundheilung involvierte Wachstumsfaktoren über Proteinnetzwerke miteinander vernetzt (Abb. 4). Diese werden nun mit Expressionsdaten konfrontiert.

Klinische Relevanz der Systembiologie

Die Forschungsergebnisse zeigen, dass die bei der Modellierung der Haut entstehenden Aufgaben kein Sonderfall darstellen. So leistet die Gruppe entsprechend auch Beiträge zur BMBF-Förderinitiative „Virtual Liver“ und ist an dem Verbundprojekt „Stromale Alterung“ im Rahmen der BMBF-Initiative GerontoSys beteiligt. Aber nicht nur technische Parallelen lassen sich bei der Modellierung von Geweben ausmachen. Stattdessen zeigt sich zunehmend, dass sich die grundlegende Problematik der aktuellen medizinisch-biologischen Forschung heute bei vielen Geweben ähnelt. Dies lässt sich gut an dem Dualismus medizinisch-biologischer Grundlagenforschung und Diagnostik erklären: fokussiert sich die Grundlagenforschung häufig noch auf die molekulare und zelluläre Ebene, so steht im Mittelpunkt der klassischen Routinepathologie die histologisch-mikroskopische Gewebeebene. Für die Systembiologie leitet sich daraus die Notwendigkeit ab, in Zukunft verstärkt Methoden zu entwickeln, die einen Brückenschlag zwischen der rein molekularen Forschung und der Modellbildung und Simulation von Geweben erlauben. Auf diese Weise kann die Systembiologie ihre klinische Relevanz weiter ausbauen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: FORSYS-PARTNER Nachwuchsgruppe Epidermale Systembiologie

Beteiligte Partner:
BMBF-Verbund GerontoSys; Koordinatorin: Prof. Dr. Petra Boukamp, DKFZ
BMBF-Verbund MedSys; Koordinator: Prof. Dr. Peter Angel, DKFZ
BMBF-Verbund Virtual Liver; Koordinator: Dr. Adriano Henney
Nationales Zentrum für Tumorerkrankungen; Medizinische Onkologie; Prof. Dr. Dirk Jäger / Dr. Niels Halama; Universitätsklinik Heidelberg
Institut für Pathologie; Universitätsklinik Heidelberg; Prof. Dr. Peter Schirmacher

Referenzen:

Grabe N, Pommerencke T, Steinberg T, Dickhaus H, Tomakidi P. (2007) Reconstructing protein networks of epithelial differentiation from histological sections. Bioinformatics Dec 1;23(23):3200-8.
Grabe N, Neuber K. (2005) A multicellular systems biology model predicts epidermal morphology, kinetics and Ca2+ flow. Bioinformatics Sep 1;21(17):3541-7.
Pommerencke T, Westphal K, Ernst C, Safferling K, Dickhaus H, Steinberg T, Tomakidi P, Grabe N. (2010) Spatial quantification and classification of skin response following perturbation using organotypic skin cultures. Bioinformatics Sep 16.
Sütterlin T, Huber S, Dickhaus H, Grabe N. (2009) Modeling multi-cellular behavior in epidermal tissue homeostasis via finite state machines in multi-agent systems. Bioinformatics Aug 15;25(16):2057-63.

Kontakt:

PD Dr. Niels Grabe
Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg;
BioQuant, Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis Center, Universität Heidelberg
niels.grabe@bioquant.uni-heidelberg.de

Internet-Homepage der Arbeitsgruppe:
http://tiga.uni-hd.de

virtuelle mikroskopie liefert tiefe einblicke in gewebe und zellen

Das Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis (TIGA) Center am BioQuant der Universität Heidelberg

von Niels Grabe

Welche Zell(sub)typen sind verstärkt in Tumor- und umliegenden Geweben vertreten? Welche Proteine werden in diesen Zellen vermehrt gebildet? Wie verändert sich Tumor- und umgebendes Gewebe im Laufe von Chemo- und Strahlentherapie?

Personalisierte Behandlungsansätze in der Medizin verlangen nach innovativen, standardisierbaren Methoden in der Beurteilung und Auswertung von Geweben und Zellen. Gemeinsam mit der Firma Hamamatsu Photonics wurde an der Universität Heidelberg eine einzigartige Technologieplattform realisiert, die es ermöglicht, Gewebeschnitte vollautomatisch mit höchster Auflösung abzubilden und quantitativ auszuwerten. Der Verlauf komplexer Erkrankung wie z. B. Tumorerkrankungen sowie das Ansprechen auf verschiedene Therapien ist damit auf Zellebene untersuchbar.

Seit der Begründung der Histopathologie durch Rudolf Virchow vor 150 Jahren kommen optische Methoden routinemäßig in der medizinischen Diagnostik und Forschung zum Einsatz. Mit der Entwicklung vollautomatisierter hochauflösender Mikroskopie-Systeme wurde die technische Grundlage für eine computerunterstützte digitale Pathologie geschaffen, die auch umfassende quantitative Untersuchungen zur Aufklärung der Entstehung und Progression von komplexen Erkrankungen wie z. B. Tumorerkrankungen direkt im Gewebeschnitt erlauben.

Mit dem Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis (TIGA) Center wurde an der Universität Heidelberg im Rahmen einer deutschlandweit einzigartigen Kooperation die neue Technologie frühzeitig für Klinik und Forschung zugänglich gemacht. Das TIGA Center nimmt bei der Einführung der Virtuellen Mikroskopie innerhalb Europas eine Vorreiterrolle ein (Grabe, 2009).

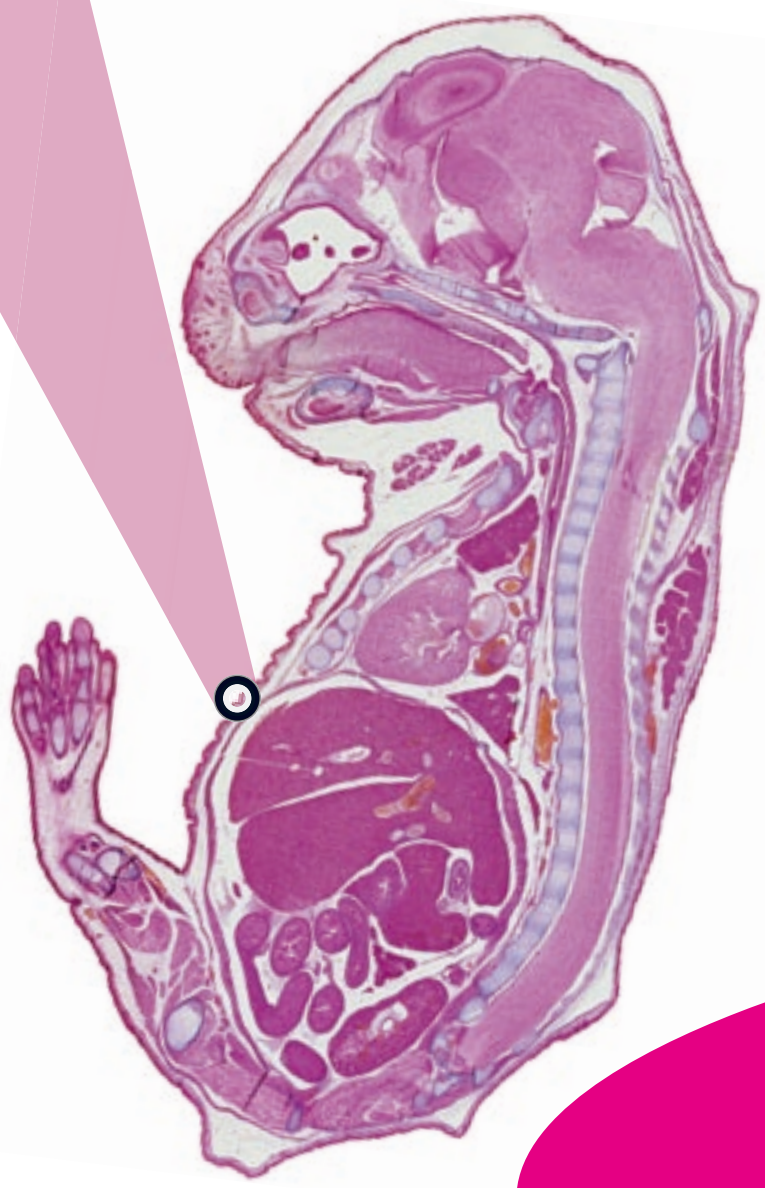
Das TIGA Center ist eine gemeinsame Initiative der Institute für Pathologie und Medizinische Informatik & Biometrie am Universitätsklinikum Heidelberg und dem Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT Heidelberg) sowie der japanischen Firma Hamamatsu Photonics. Es ist integraler Bestandteil der Technologieplattformen von BioQuant, dem interdisziplinären Zentrum für Systembiologie der Universität Heidelberg.

Technologisch basiert das TIGA Center auf der vollautomatischen Mikroskopie von Gewebeschnitten. Herzstück ist der Scanning-Roboter „NanoZoomer“ der Firma Hamamatsu Photonics, der die automatisierte Mikroskopie von kompletten Gewebeschnitten ermöglicht (Abb.1).

Abbildung 1: Whole-Slide Imaging System

Whole-Slide Imaging System von Hamamatsu Photonics zur Virtuellen Mikroskopie mit dem Objektträger bis auf subzelluläre Ebene automatisch im Durchlicht und Fluoreszenz mikroskopiert werden können. Spezielle Bildverarbeitungalgorithmen auf den bis zu 40 GB umfassenden Einzelaufnahmen pro Z-Layer ermöglichen erstmals die objektive und quantitative Auswertung vollständiger histologischer Gewebeschnitte.

Abbildung 2: Kompletter Gewebeschnitt eines Mausembryos mit vollständiger Organentwicklung, H&E Färbung. Auflösung 230 nm/Pixel. Die Ausschnittsvergrößerung zeigt abdominale Haut.



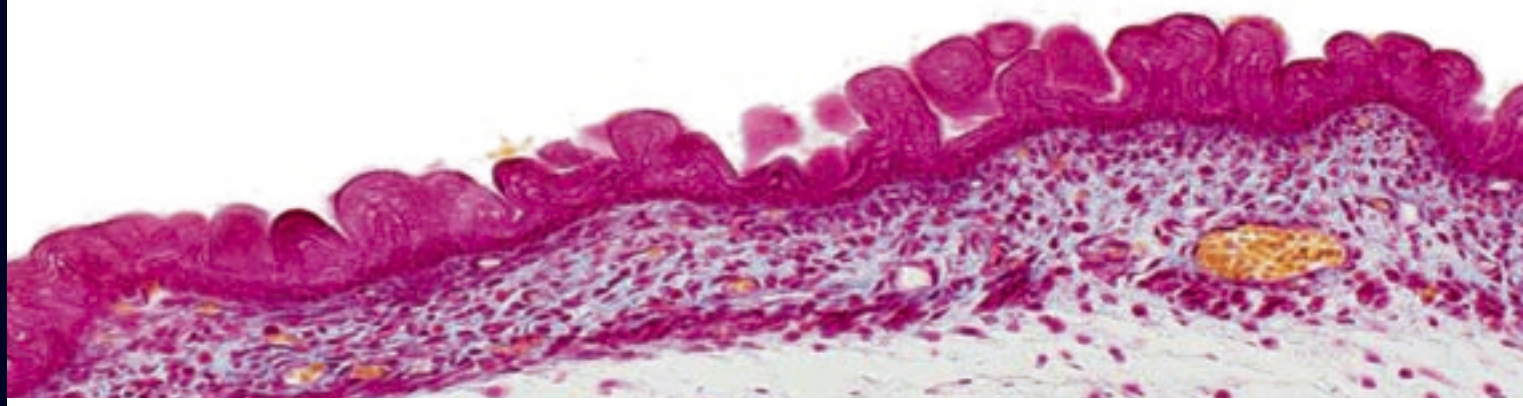
Das System erlaubt im Hochdurchsatz, vollständige Objektträger mit immunhistochemisch und/oder Fluoreszenz-markiertem Gewebe, Zellkulturen sowie auch Tissue Microarrays automatisch zu detektieren, zu scannen und digital abzuspeichern. Dabei können im Standardbetrieb Auflösungen erreicht werden, die detaillierte Analysen auf Einzelzell-Niveau ermöglichen.

Gescannte Objektträger stehen über internetfähige Datenbanken auch räumlich entfernten Anwendern zur Verfügung und können am Computer virtuell in verschiedenen Auflösungen mikroskopiert und pathologisch ausgewertet werden (Abb. 2). Die Vorteile dieser sogenannten *Virtuellen Mikroskopie* liegen dabei auf der Hand: einfache Handhabung der Systeme, Langlebigkeit der Bilddaten, Zugriff auf nicht-lokal erreichbare Präparate via Internet, gemeinsame Befundung von Proben sowie die digitale Lehre in der Pathologie (ohne Mikroskope und Schnittkästen).

Künftig soll der Scanning-Roboter unter Verwendung neuerster Bildverarbeitungsprogramme sogar vollautomatisch Veränderungen an Zellen und Geweben bestimmen können. Diese Entwicklungen werden die klassischen Einzelfalldiagnostik erheblich vereinfachen und einzelne Prozesse der Gewebeauswertung vollautomatisieren (digitale Pathologie).

Quantensprung in der Forschung an Geweben

Diese digitalisierten Gewebeschnitte kommen jedoch nicht nur in der klinischen Routine-Untersuchung von histologischen Präparaten zum Einsatz, sondern bilden die Grundlage für die Anwendung der Systembiologie in Medizin. Der von Hamamatsu Photonics im Rahmen des TIGA bereitgestellte NanoZoomer stellt eine einzigartige Technologie dar, die von grundlegender Bedeutung für die Pathologie der Zukunft sein wird.



Die Virtuelle Mikroskopie von Gewebeschnitten ermöglicht eine völlig neue quantitative Herangehensweise bei der Auswertung von Gewebemorphologie und Zellverbänden.

Die mittels automatisierter Bildverarbeitung gewonnenen Gewebeinformationen (z. B. unterschiedliche Proteinexpression innerhalb des Gewebeverbands) bilden die Grundlage für die mathematische Modellierung der zugrundeliegenden zellulären Netzwerke. Eine systembiologische Betrachtung der Zell-Zell-Interaktionen zugrundeliegenden Prozesse wird damit erstmals innerhalb von Gewebeverbänden möglich und bildet die Grundlage für ein räumliches Verständnis dysfunktionaler Gewebe und ganzer Organe.

Systempathologie in der Krebsforschung

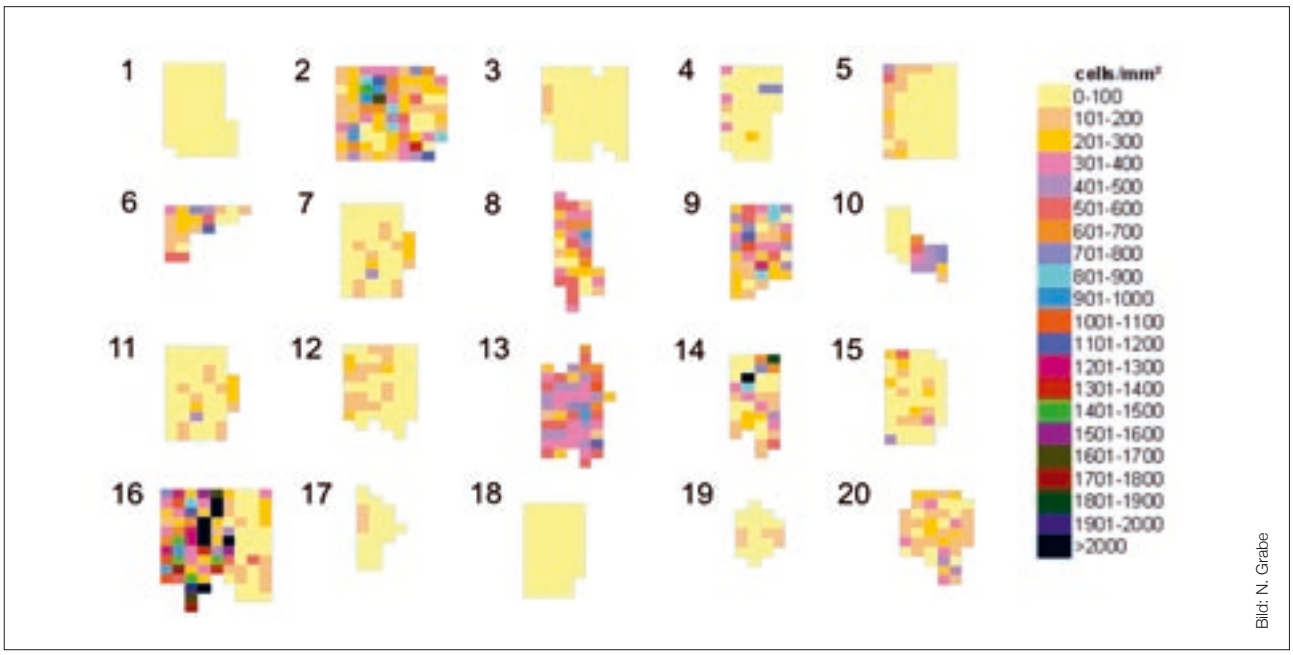
Im Rahmen von BioQuant ist das TIGA Center Bestandteil einiger vom BMBF geförderter systembiologischer Forschungsprogramme wie FORSYS-Partner und MedSys. Schwerpunkt dieser Projekte ist die mathematische Modellierung pathologischer Veränderungen der epithelialen Gewebshomöostase wie sie z. B. bei der Wundheilung zu beobachten ist (siehe gesonderter Beitrag in diesem Heft). Diese Arbeiten bilden die Grundlage für die Anwendung der Systembiologie für medizinische Fragestellungen.

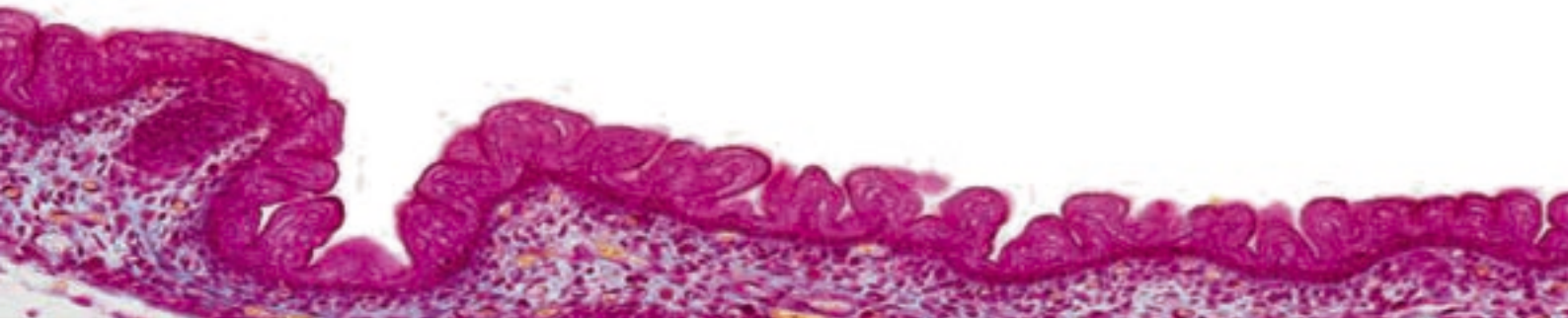
Mit der Anbindung an die Tumor- und Gewebebank des NCT Heidelberg kommt die Virtuelle Mikroskopie auch bei der umfassenden Aufklärung der biomedizinischen Prozesse bei der Entstehung und Metastasierung von Tumoren zum Einsatz. Die Kombination der aus Expressionsanalysen mittels Mikroarrays gewonnen Daten mit einer quantitativen räumlichen Mikroskopie vollständiger Gewebeschnitte bilden die Grundlage mathematischer Modelle, die für die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapieverfahren eingesetzt werden können.

Dieses neue Gebiet der Systempathologie berücksichtigt in seinen Modellen neben der molekularen und genregulatorischen

Abbildung 3: Tumormap

Verteilung und Dichte von Immunzellen bei kolorektalen Primärtumoren von 20 unterschiedlichen Patienten. Dabei zeigt sich deutlich die Heterogenität der Immunantwort zwischen und innerhalb von Patienten.





Ebene gleichberechtigt auch die morphologische Gewebeebene und ermöglicht somit die Entwicklung realitätsnaher Modelle komplexer Krankheiten, die in Bezug auf Diagnose, Prognose und Therapie von direktem Nutzen für die klinischen Anwendung sein werden.

Gemeinsam mit dem NCT Heidelberg wird der Ansatz der Systempathologie derzeit erfolgreich bei der Untersuchung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms angewandt. Unter Einsatz der Virtuellen Mikroskopie wird der Einfluss von Immunzellen auf den langfristigen Verlauf der Tumorerkrankung untersucht. Erste Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Erfolg von Chemotherapien und der Patienten-individuellen Immunantwort (Halama et al., 2009).

Dabei spielt für die Analyse bei einzelnen Patienten sowohl die Dichte der Immunzellen, aber auch die Verteilung im Tumorgewebe eine Rolle (Abb. 3).

Steckbrief TIGA Center:

Das **Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis (TIGA) Center** ist eine Kooperation zwischen den Instituten für Pathologie und Medizinische Informatik & Biometrie am Universitätsklinikum Heidelberg und dem NCT Heidelberg sowie der japanischen Firma Hamamatsu Photonics. Erst kürzlich wurde die Firma ThermoFisher weiterer Partner. Damit ergänzt das TIGA Center seine Imaging Plattform um vollautomatisierte Systeme zur Gewebeprozessierung. Das TIGA Center ist im BioQuant, dem Forschungszentrum für Systembiologie an der Universität Heidelberg, beheimatet. Gemeinsam mit Hamamatsu Photonics und europäischen Partnern veranstaltet das TIGA Center jährlich einen internationalen Workshop zum Thema Virtuelle Mikroskopie und Systempathologie.

Referenzen:

Grabe N, Lahrmann B, Pommerencke T, von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, Wentzensen N. (2010) A virtual microscopy system to scan, evaluate and archive biomarker enhanced cervical cytology slides. Cell Oncol: 32(1-2):109-19.

Grabe N, Schirmacher P (2009) From virtual microscopy to systems pathology: a meeting report of the 1st European workshop on tissue imaging and analysis, Heidelberg, Germany, 13-14 February 2009. Virchows Arch.2009 Aug;455(2):193-6.

Grabe N. (2008) Virtual microscopy in systems pathology, Pathologe. Nov;29 Suppl 2:259-63.

Halama N, Michel S, Kloor M, Zoernig I, Pommerencke T, von Knebel Doeberitz M, Schirmacher P, Weitz J, Grabe N, Jäger D. (2009) The localization and density of immune cells in primary tumors of human metastatic colorectal cancer shows an association with response to chemotherapy. Cancer Immunity 2009 Feb 19;9:1.

Kontakt:

PD Dr. Niels Grabe
Hamamatsu TIGA Center
BioQuant, Universität Heidelberg
niels.grabe@bioquant.uni-heidelberg.de

PD Dr. Niels Grabe leitet das Hamamatsu Tissue Imaging und Analysis Center im BIOQUANT und ist Forschungsgruppenleiter am Institut für Medizinische Biometrie und Informatik des Universitätsklinikums Heidelberg.

systembiologie in berlin – potentiale und perspektiven

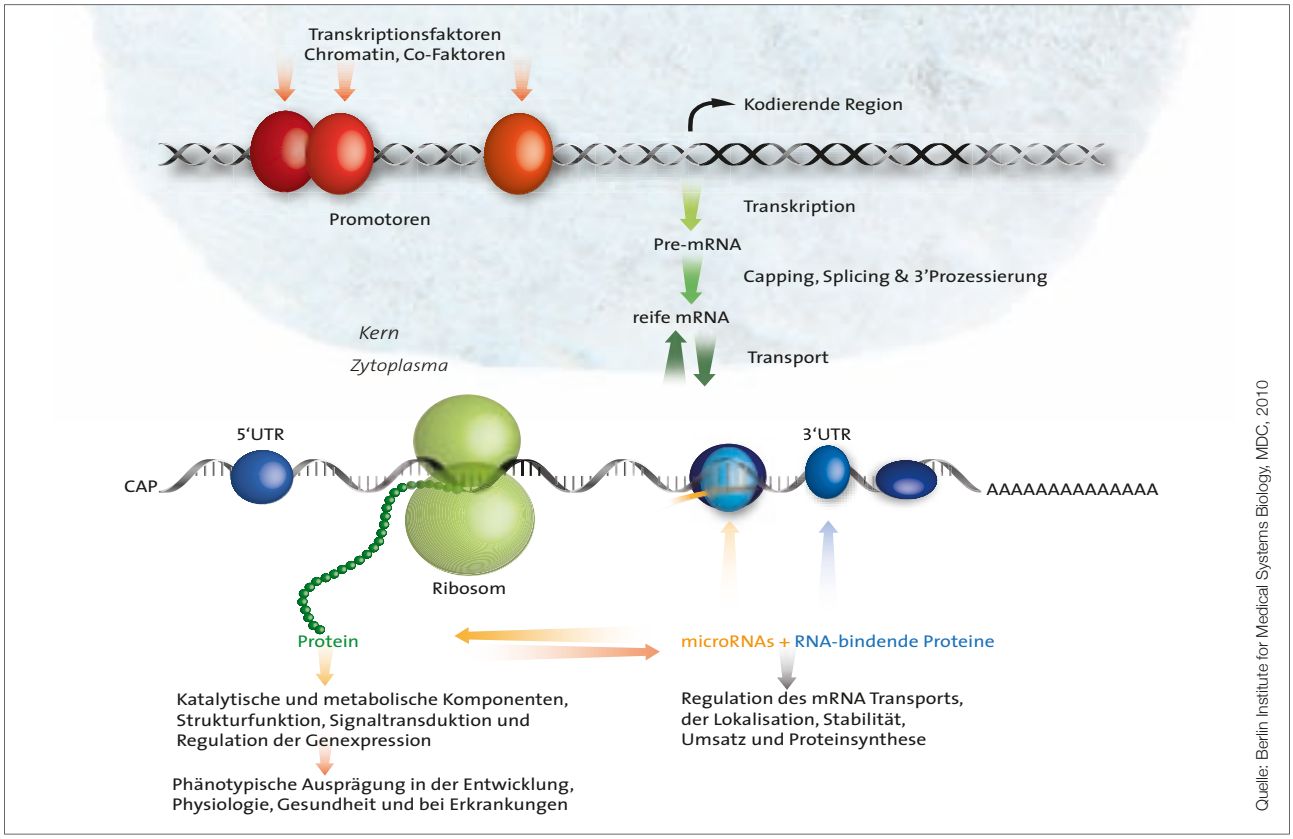
Das *Berlin Institute for Medical Systems Biology* am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch

von Jutta Steinkötter

Systembiologie erzielt sowohl aus theoriegetriebenen als auch aus systemweiten experimentellen Ansätzen übergreifende Erkenntnisse. Quantitative Daten sind die Grundlage, funktionelle Zusammenhänge korrekt zu beschreiben und zu modellieren. Die Wahl der Modellsysteme, der Technologien und zu erhebenden Daten ist die Grundlage dafür, dass die Erkenntnisse und Modelle auf biomedizinische Fragestellungen übertragen werden können, um funktionelle Vorhersagen zu ermöglichen.

Das Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) wird unter der Leitung von Nikolaus Rajewsky am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin-Buch aufgebaut. Seit 2008 wird es durch die Initiative ‚Spitzenforschung und Innovation in den neuen Ländern' des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der Kofinanzierung des Berliner Senats gefördert. Mit den bisher knapp 12 Millionen € konnten neueste High-End-Technologieplattformen eingerichtet und renommierte Wissenschaftler aus dem In- und Ausland berufen werden. Zusätzlich hat BIMSB ein internationales und interdisziplinäres Ausbildungsprogramm etabliert. Heute arbeiten

Abbildung 1: Post-transkriptionale Regulation



Kleine RNAs und RNA bindende Proteine sind die wichtigsten Komponenten der post-transkriptionalen Regulation. Sie sind verantwortlich für die Reifung, den Transport, die Lokalisation und Stabilität der mRNA und regulieren so die zeitliche und räumliche Organisation der Proteinsynthese. Die Genprodukte, die den Phänotyp letztlich ausprägen, stehen wiederum in Wechselwirklung mit den Regulationsnetzwerken.

Multicore-Rechner des HPC-Clusters zur Analyse und Modellierung der Hochdurchsatzdaten am BIMSB (Foto: Maj Britt Hansen © MDC)

die vier neuen Arbeitsgruppen von Wei Chen, Christoph Dieterich, Stefan Kempa und Markus Landthaler mit insgesamt 45 Mitarbeitern, darunter 18 Doktoranden im BIMSB. Sie kooperieren eng mit den MDC-Gruppen von Nikolaus Rajewsky, Jana Wolf, Matthias Selbach, Norbert Hübner, Erich Wanker und anderen.

Analyse genregulatorischer Netzwerke

Der Physiker und Mathematiker Nikolaus Rajewsky arbeitete vier Jahre an der New York University, davor dreieinhalb Jahre an der Rockefeller University in New York. Ende 2006 erhielt er den Ruf des MDC und der Charité-Universitätsmedizin Berlin. In Zusammenarbeit mit seinen Kollegen am MDC sowie Wissenschaftlern der Berliner Universitäten und Forschungseinrichtungen erarbeitete Nikolaus Rajewsky das wissenschaftliche Konzept des neuen Instituts. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der systemweiten Analyse von genregulatorischen Netzwerken. Gutachter aus dem In- und Ausland bescheinigten dieser Ausrichtung Einzigartigkeit und wissenschaftliche Relevanz. Mit der Fokussierung auf die RNA-Biologie schließt das BIMSB eine Lücke in der Medizinischen Systembiologie in Deutschland und international. Die Kombination aus experimentell und theoretisch arbeitenden Wissenschaftlern erlaubt es dem BIMSB, aktuelle Fragen zur Funktion genregulatorischer Netzwerke, insbesondere post-transkriptionaler Regulation, und den damit assoziierten Prozessen der Translation, Signaltransduktion, Protein-Protein-Interaktion und Stoffwechsel zu beantworten. Diese zentralen Mechanismen, die nach der Transkription der Gene stattfinden, determinieren die Molekularbiologie der Zelle, der Gewebe und Organe und damit letztlich auch die Gesundheit eines Organismus. Die post-transkriptionalen Prozesse (Abb. 1) beeinflussen quantitativ und qualitativ die Gesamtheit der Proteine (Proteom), den Stoffwechsel (Metabolismus – Metabolom), die Signalübertragung und die Interaktion von Proteinen (Interaktom) und damit wiederum die genetische Information und Aktivität (Genom, Epigenom und Transkriptom). Grundlegende Mechanismen, wie die Entwicklung und Differenzierung einer Zelle, der Einfluss väterlicher und mütterlicher Signale auf die Nachkommen, die Entwicklung von Krankheiten wie etwa Krebs oder Herz-Kreislauferkrankungen oder die Regeneration von Geweben stehen unter dem Einfluss der post-transkriptionalen Regulation und werden am BIMSB erforscht. Dementsprechend hat die RNA-Biologie ein großes Innovationspotential für neue medizinische Verfahren und individualisierte Therapieansätze (Special issue, Cell 2009). Einige RNA-basierte Therapeutika werden bereits weltweit angewendet; zahlreiche weitere befinden sich derzeit in klinischen Prüfungen.

MicroRNAs regulieren das Proteom

Die wichtigsten Komponenten der post-transkriptionalen Regulation sind die nicht-kodierenden regulatorischen RNAs, zu denen die microRNAs gehören, sowie eine Vielfalt von RNA-bindenden Proteinen (Abb. 1). MicroRNAs haben eine Länge von 22 Nukleotiden (RNA-Bausteinen). Sie binden an kurze Sequenzen der mRNAs und beeinflussen dadurch deren Aktivität. Mittlerweile können miRNAs mit Hilfe spezifischer Algorithmen aus Sequenzdaten von Menschen und Modellorganismen wie Fliegen und Fadenwürmer (Nematoden) identifiziert und ihr Bindungsverhalten, Zielsequenzen und Interaktionen vorhergesagt und modelliert werden. Die Programme, die dazu im Team von Nikolaus Rajewsky entwickelt wurden und mittlerweile weltweit genutzt werden, heißen miRDeep und PicTar (miRDeep, Friedländer et al. 2008; PicTar, Krek et al. 2005, Grün et al. 2005, Lall et al. 2006, Chen

Abbildung 2: SILAC, *stable isotope labeling by amino acids in culture cells*

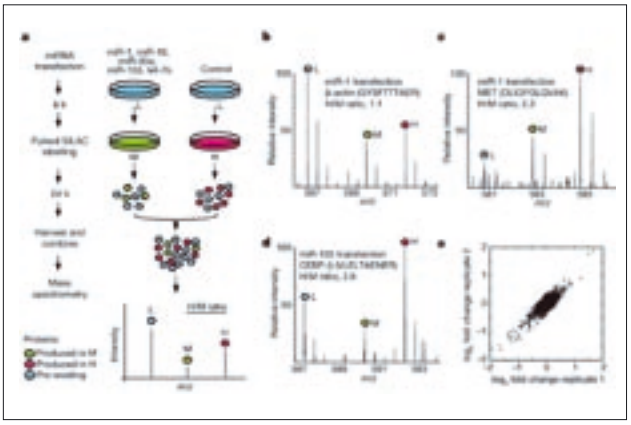


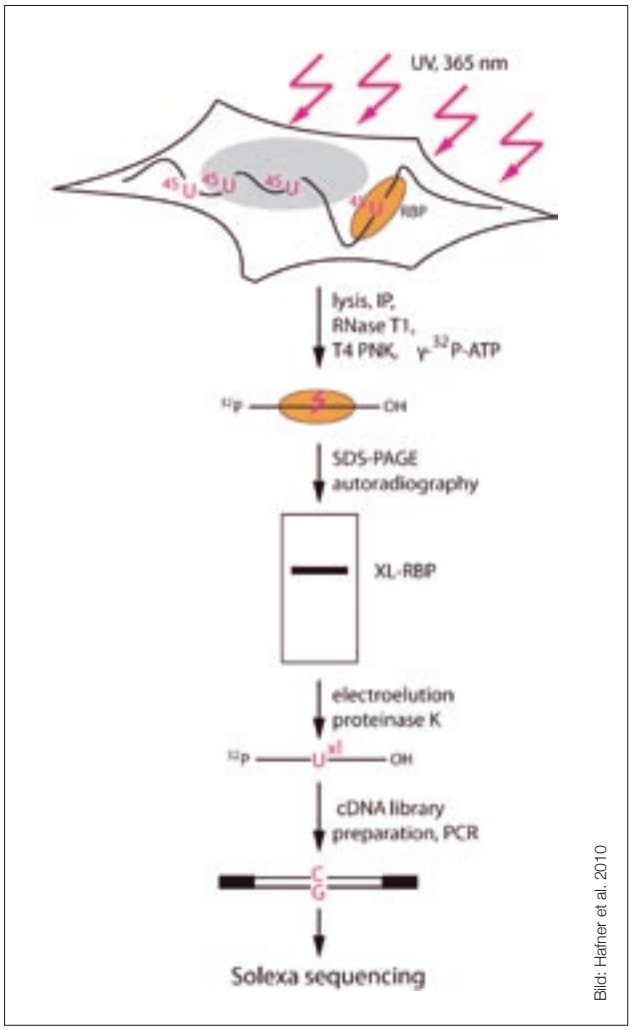
Bild: Selbach et al. 2008

Diese Methode ermöglicht die massenspektrometrische Messung von Proteinen mit spezifischen Markierungen von Aminosäuren mit hoher Genauigkeit und Sensitivität, auch in komplexen Proteinmischungen.

Eines der verschiedenen Geräte zur Hochdurchsatzsequenzierung (Illumina) am BIMSB (Foto: Maj Britt Hansen © MDC)

& Rajewsky 2006). Den Einfluss von microRNAs auf die Proteinproduktion haben die Labore des Biologen Matthias Selbach und Nikolaus Rajewsky vom MDC durch die exakte Quantifizierung der Proteinkonzentration in den Zellen gemessen (Selbach et al. 2008). Mit der von ihnen angewandten Methode werden bis zu 5000 Proteine gleichzeitig messbar und so auch der Effekt von miRNAs auf die Proteinzusammensetzung der Zellen (Abb. 2). Auch konnten Matthias Selbach und Nikolaus Rajewsky erstmals zeigen, dass einzelne microRNAs für die Regulation von zahlreichen Proteinen verantwortlich sind und dass sie eher wie dynamische Regler wirken und nicht wie An- und Aus-Schalter.

Abbildung 3: PAR-CLIP



Für die *in vivo*-Detektion von RNA-Bindungsstellen im Transkriptom wenden Markus Landthaler und seine Gruppe eine Methode an, die PAR-CLIP, *photoactivatable-ribonucleoside-enhanced-crosslinking and immunoprecipitation*, genannt wird. Diese Methode der Wahl wird von den Gruppen des BIMSB erfolgreich angewandt, um die spezifischen Positionen der RNA-Protein-Interaktion im gesamten Transkriptom in vivo zu identifizieren (Hafner et al. 2010).

RNA-bindende Proteine und RBP-microRNA Komplexe

Zusätzlich zur Interaktion der microRNAs mit den mRNAs spielen die RNA-bindenden Proteine (RBPs) eine wichtige Rolle in der post-transkriptionalen Regulation der Genaktivität. Eine Kombination von genetischen, biochemischen und bioinformatischen Analysen erlaubt quantitative und qualitative Aussagen über die Interaktion von mRNA mit microRNAs und RNA-bindenden Proteinen (Abb. 3). Es gibt von den schätzungsweise 25 000 Genen des Menschen an die 1000 Gene, die RNA-bindende Domänen besitzen, und unter den zig-tausenden von Proteinen an die 400, die die Genregulation nach der Transkription steuern. Funktionsmodelle dieser Mechanismen und Interaktionen können nur durch intensive Analyse genomweiter Daten erarbeitet werden (Hieronymus & Silver 2004). Durch Deep-Sequencing können die Interaktionen zwischen RNA und Protein auf die Base genau analysiert werden. Damit ergibt sich ebenfalls ein systemweiter Ansatz, Interaktionen und deren Wirkung im dynamischen Gefüge von Zellen zu beschreiben. Integriert werden diese Daten dann mit den Proteom- und Metabolomdaten, anhand derer die systemweiten Funktionen und Effekte quantifiziert und modelliert werden.

Wissenschaftliche Technologieplattformen am BIMSB

Eines der Kernelemente des BIMSB Konzeptes ist die Zusammenführung der wichtigsten Hochdurchsatz-Technologien und deren Kombination zur Analyse systemweiter Zusammenhänge. Mit diesen Technologien werden DNA, RNA, Proteine und Stoffwechselprodukte quantitativ analysiert. Die dabei anfallenden umfangreichen Datenmengen werden am BIMSB auf leistungsstarken Computerclustern bioinformatisch und mathematisch analysiert.

Das BIMSB arbeitet in den Bereichen Mikroskopie, Biochemie und Zellsortierung eng mit MDC-Gruppen zusammen.

Wissenschaftliche Diskussion über post-transkriptionale Regulation (Foto: David Ausserhofer © MDC)

Das BIMBS verfügt über drei Technologieplattformen:

1. Die ***Genomics* Plattform** wird von dem Bioinformatiker Wei Chen geleitet. Für ihre laufenden Projekte nutzt sie derzeit die drei auf dem Markt existierenden Technologien: die Solexa-Technologie mit einem Genome Analyzer von Illumina und zwei der neusten HiSeq Geräte, zwei SOLiD Sequencing Systeme (Applied Biosystems) und ein 454 Genome Sequencer (Roche).
2. Der Biochemiker Stefan Kempa leitet die ***Integrated Proteomics and Metabolomics* Plattform** mit verschiedenen Massenspektrometrie-Techniken. In Zusammenarbeit mit Matthias Selbach vom MDC wird die ‚shotgun' und quantitative Analytik von komplexen Protein- und Metabolitmessungen an vier LTQ Orbitrap-Massenspektrometern durchgeführt. Für die absolute Quantifizierung von Peptiden und Metaboliten stehen ein Pegasus III GCxGC-Tof-Massenspektrometer und zwei dreifach-Quadrupol-Massenspektrometer zur Verfügung.
3. Unter der Leitung des Entwicklungsbiologen Christoph Dieterich hält die ***Bioinformatics* Plattform** eine Rechenkapazität von bis zu 2 Teraflops für das BIMSB bereit. Eine Rechenleistung von 400 Prozessorkernen und sechs Großrechnern für speicherintensive Rechenvorgänge ermöglichen die systemweiten Analysen. Die Datenspeicherung erfolgt auf bis zu 400 Terabyte Festplatten und Archivbändern.

Perspektive

In den nächsten Jahren werden weitere Berufungen erfolgen und Technologieplattformen etabliert, um die Kapazitäten für die Systembiologie stetig zu erweitern. Für das BIMSB soll ein neues Forschungsgebäude für ca. 25 Forschergruppen auf dem Campus-Nord der Humboldt-Universität in Berlin-Mitte errichtet werden, um die bestehende Zusammenarbeit mit den theoretischen Biologen und Mathematikern in Berlin kontinuierlich auszubauen. Durch die Anbindung an die Humboldt-Universität unterstützt der neue Standort in der universitären Lehre die dringend erforderliche Interdisziplinariät. Außerdem ermöglicht das BIMSB schon jetzt seinen Doktoranden sowohl in Berlin als auch in New York zu forschen (siehe Beitrag „Berlin meets New York", S. 34).

Referenzen:

Cell, Special Issue, RNA (2009) Volume 136, Issue 4; pp. 567-794

Chen K, and Rajewsky N (2006) Natural selection on human microRNA binding sites inferred from SNP data. Nat Genet. 38(12):1452-6.

Friedländer MR, Chen W, Adamidi C, Maaskola J, Einspanier R, Knespel S, Rajewsky N (2008) Discovering microRNAs from deep sequencing data using miRDeep. Nat Biotechnol. 26(4):407-15.

Grün D, Wang YL, Langenberger D, Gunsalus KC, Rajewsky N (2005) microRNA target predictions across seven Drosophila species and comparison to mammalian targets. PLoS Comput Biol. 1(1).

Hafner M, Landthaler M, Burger L, Khorshid M, Hausser J, Berninger P, Rothballer A, Ascano M, Jungkamp AC, Munschauer M, Ulrich A, Wardle GS, Dewell S, Zavolan M, Tuschl T (2010) Transcriptome-wide identification of RNA-binding protein and microRNA target sites by PAR-CLIP. Cell 141 (1): 129-141

Hieronymus H, and Silver PA (2004) A systems view of mRNP biology. Genes Dev. 18(23):2845-60.

Krek A, Grün D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, MacMenamin P, da Piedade I, Gunsalus KC, Stoffel M, Rajewsky N (2005) Combinatorial microRNA target predictions Nat Genet. 37(5):495-500.

Lall S, Grün D, Krek A, Chen K, Wang YL, Dewey CN, Sood P, Colombo T, Bray N, Macmenamin P, Kao HL, Gunsalus KC, Pachter L, Piano F, Rajewsky N (2006) A genome-wide map of conserved microRNA targets in C. elegans. Curr Biol.16(5):460-71.

Selbach M, Schwanhaeusser B, Thierfelder N, Fang Z, Khanin R, Rajewsky N (2008) Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. Nature 455 (7209): 58-63.

Kontakt:

Dr. Jutta Steinkötter
BIMSB Management
Max–Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch
jutta.steinkoetter@mdc-berlin.de
www.mdc-berlin.de/en/bimsb

berlin meets new york

Das internationale Austauschprogramm für Doktoranden in der Systembiologie

Studenten des ‚BIMSB-NYU-Exchange Program'
Foto: Alexander Baltz © MDC

von Jutta Steinkötter

Das Center for Functional Genomics and Systems Biology (CGCB) der New York University (NYU) und das Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) des MDC (s. S. 30) haben ein internationales Doktorandenaustauschprogramm ins Leben gerufen, um Studenten eine multidisziplinäre Ausbildung mit internationaler Perspektive zu ermöglichen. Auch das Courant Institute for Mathematical Sciences der NYU ist in diesem Programm assoziiert. Grundlage des Austauschprogramms sind Kooperationsprojekte zwischen Systembiologen in Berlin und New York. Die Doktoranden promovieren in der Regel an einer Berliner Universität, werden bilateral betreut und können an beiden Einrichtungen forschen und Lehrveranstaltungen besuchen.

Die Partner des Austauschprogramms im Center for Genomics and System Biology der NYU, Richard Bonneau (CGSB/Courant Institute), Claude Desplan, David Gresham, Kris Gunsalus, Fabio Piano, Matthew Rockman, Mark Siegal, Stephen Small bearbeiten komplementäre Systembiologieansätze mit theoretischen, informatischen und experimentellen Schwerpunkten. Die NYU hat gezielt in den Ausbau der Systembiologie investiert, und im September 2010 wurde ein neues, modernes Gebäude für Forschung und Lehre am Washington Square in Betrieb genommen. Prof. Jürgen Mlynek und der Deutsche Generalkonsul waren am 8. September unter den ersten Besuchern und wurden von den Wissenschaftlern über das CGSB und die bilaterale Kooperation ausführlich informiert (siehe Bild).

Prof. J. Mlynek, Präsident der Helmholtz Gemeinschaft, besuchte am 8. September 2010 das Center for Genomics and Systems Biology in New York. v.l.n.r. David Gresham (NYU); Effrosyni Chelioti (Helmholtz Gemeinschaft); Jutta Steinkötter and Nikolaus Rajewsky (BIMSB am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch); Generalkonsul Horst Freitag; Jürgen Mlynek; Joann Halpern (German Center for Research and Innovation); Kris Gunsalus, Claude Desplan and Stephen Small (NYU); Elmar Jakobs, Deutsches Generalkonsulat

Das ‚BIMSB-NYU-Exchange Program' hat auch in Berlin zahlreiche Aktivitäten entwickelt, die für die Studenten der Universitäten und Forschungsinstitute von Interesse sind. Summer Schools und regelmäßige Seminarreihen (z. B. „Student Seminar in Systems Biology") bieten viele Gelegenheiten für den wissenschaftlichen Austausch. Zudem bieten die Systembiologen des BIMSB, der Humboldt-Universität und der Charité die Ringvorlesung 'Gene (dys)regulation in cancer cells' für das WS'10/11 an.

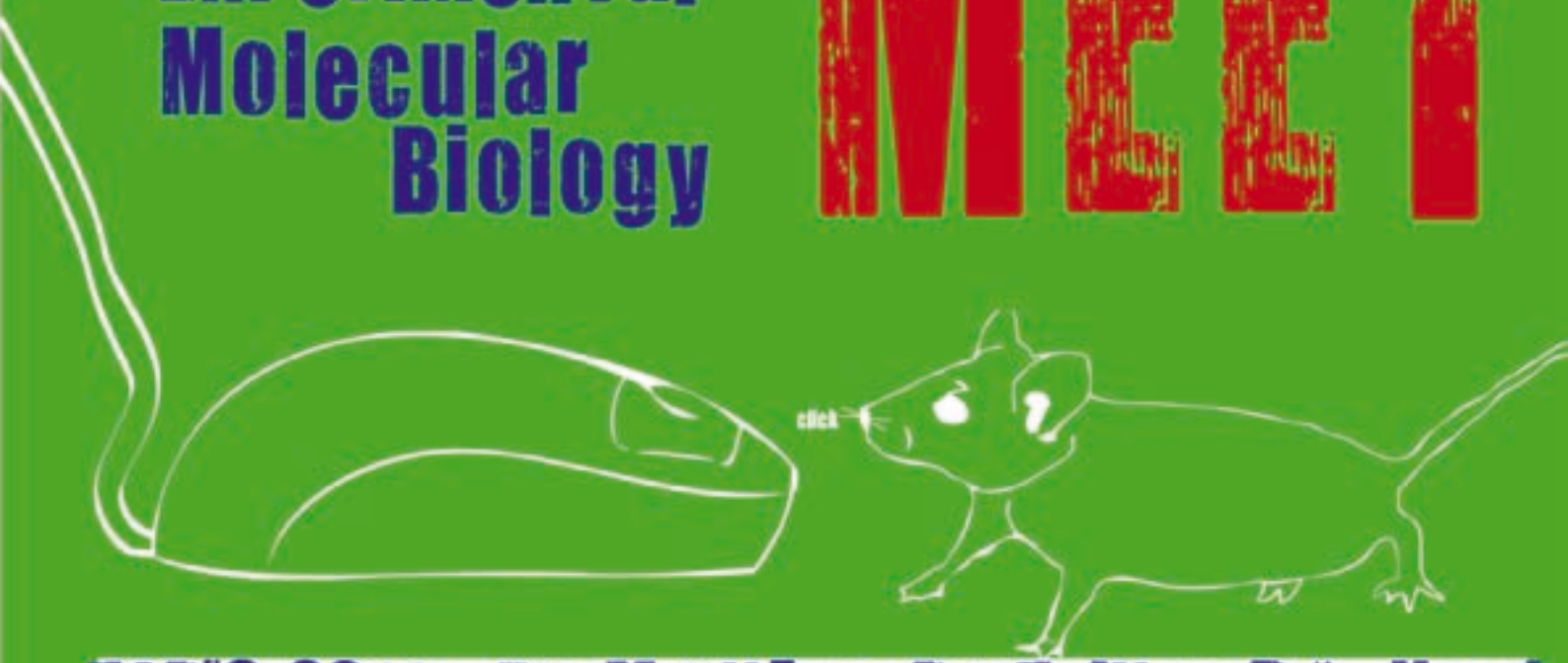
Zum Berlin Summer Meeting werden mit der Leitidee ‚Computational & Experimental Molecular Biology Meet' jedes Jahr renommierte Wissenschaftler eingeladen, um disziplinübergreifend über ausgewählte Schwerpunkte der Systembiologie zu sprechen und zu diskutieren (siehe Ankündigung in diesem Magazin). Es bietet auch den Studenten die Gelegenheit, den Kontakt mit erfahrenen Systembiologen aufzubauen und Poster zu präsentieren, und dient außerdem dem regelmäßigen Austausch der Gruppenleiter aus Berlin und New York.

Zu den ersten wissenschaftlichen Erfolgen des Austauschprogramms zählt die Arbeit von Marlon Stoeckius, der in den Laboren von Nikolaus Rajewsky (BIMSB) und Fabio Piano (NYU) einen großen Durchbruch erreichen konnte (Stoeckius et al. 2009, Nat. Methods). Dem Team ist es erstmalig gelungen, synchrone *C. elegans* Embryonen durch Fluoreszenzaktivierte Zellsortierung anzureichern (eFACS). Damit können nun die molekularen Ereignisse in ein-, zwei- bis vier-Zell-Stadien und späteren synchronen Phasen der Embryonen durch Genom-, Proteom- und Metabolomanalysen sowie bildgebende Verfahren systematisch charakterisiert werden. Die Forscher analysieren in der genannten Publikation die Funktionen und komplexe Dynamik von kleinen RNAs während der frühen Embryonalentwicklung.

4TH Berlin Summer Meeting

COmpUTaTiONaL & ExPeriMenTal Molecular Biology

MEET



TOPIC 2011: FRoM RNA to ProTeiN anD beYond

A conference organised by
The Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB)
at the MDC Berlin-Buch

June 23-25, 2011, Berlin, Germany

Scientific Committee: Anne Ephrussi, Richard Bonneau, Matthias Hentze, Stefan Kempa, Nikolaus Rajewsky, Matthias Selbach

Location: Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, Berlin

Contact Alexandra Tschernycheff, Michaela Langer
Max-Delbrück-Centre for Molecular Medicine
Berlin, Germany, phone (+) 49 30 9406 2999 / 3728
email: tschernycheff@mdc-berlin.de, langer@mdc-berlin.de

Abstract submission deadline: April 30, 2011

Fees (in Euro):
Early registration (until May 23, 2011) 150
Late registration (after May 23, 2011) 250
Students 50

This fee covers participation, lunch and coffee.

http://www.berlinsummermeeting.org

Confirmed Speakers

Gianni Cesareni, University of Rome, Rome
Anne Ephrussi, EMBL, Heidelberg
Anne-Claude Gavin, EMBL, Heidelberg
Matthias Hentze, EMBL, Heidelberg
Elisa Izaurralde, MPI, Tübingen
Matthias Mann, MPI for Biochemistry, München
Nikolaus Rajewsky, MDC, Berlin
Uwe Sauer, ETH Zurich, Zurich
Rob Singer, ASB-AECOM, New York
Thomas Tuschl, Rockefeller University, New York
Karen Vousden, The Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow
and others

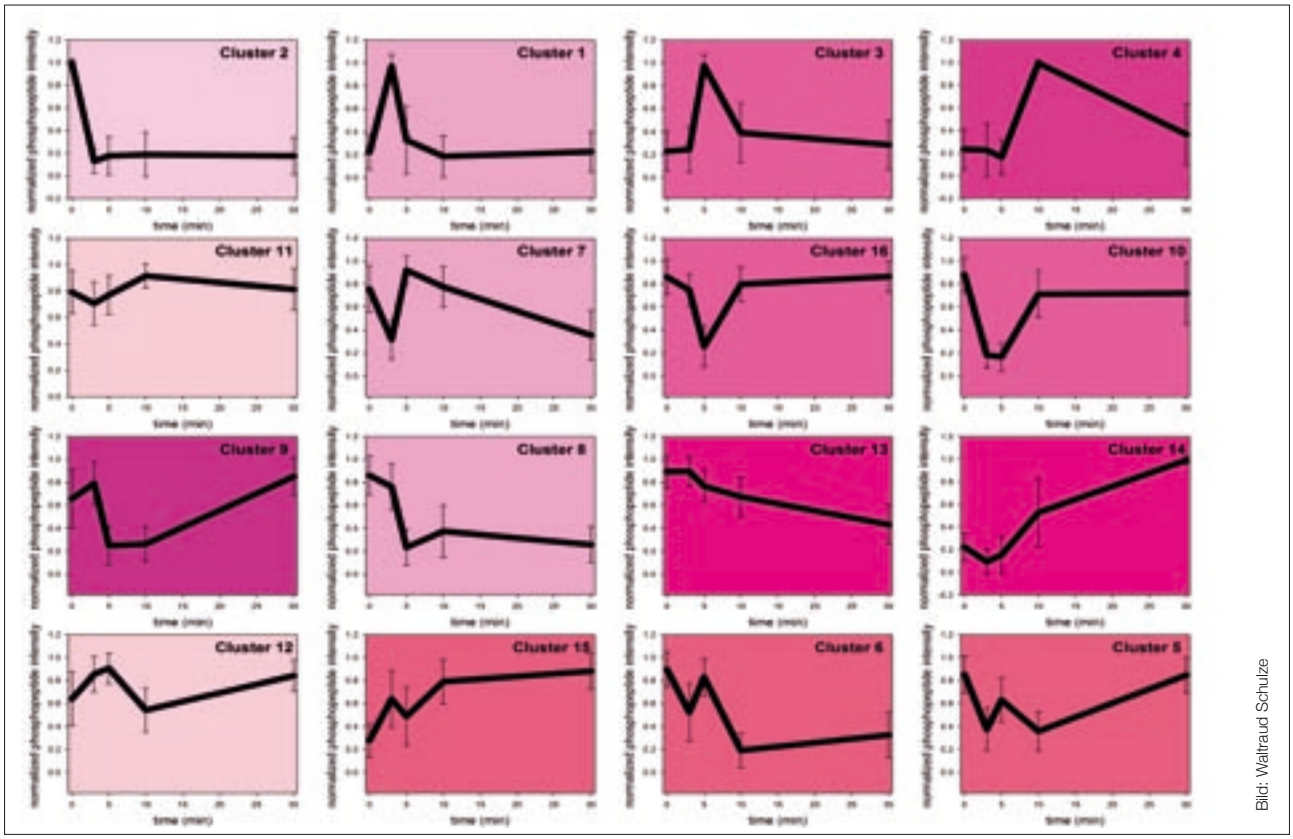
mechanismen der nährstofferkennung in pflanzen

Die Rolle der Dynamik von Protein-Phosphorylierung

von Waltraud Schulze und Wolfgang Engelsberger

Die pflanzliche Plasmamembran ist wichtig für den Transport von Nährstoffen und Metaboliten, die Begrenzung von Zellen und zur Verankerung der Zelle mit der Zellwand. Eine weitere wichtige Funktion ist die Kommunikation mit der Umgebung. Zahlreiche für die Aufnahme und Erkennung von Nährstoffen wichtige Proteine sind in dieser Membran eingelagert. Ihre Aktivität wird u.a. durch Phosphorylierung spezifischer Aminosäurereste gesteuert. Mit Hilfe der quantitativen Proteinmassenspektrometrie konnten wir erstmals die Dynamik der Proteinphosphorylierung nach Zugabe von Nährstoffen quantitativ studieren. Dabei zeigte sich, dass sich die maximalen Proteinphosphorylierungsänderungen innerhalb von 30 Minuten von den zunächst präferenziell phosphorylierten Membranproteinen hin zu den löslichen Proteinen (Enzymen) verschieben. Durch die systematische Abbildung von zeitlichen Proteinphosphorylierungsmustern konnten wir neue Proteine identifizieren, die eine wichtige Rolle bei der Regulation der Nährstoffaufnahme spielen.

Abbildung 1: K-means Cluster



Ausgewählte K-means Cluster der Phosphorylierungs-Zeitverläufe nach Stickstoffzugabe. Gezeigt sind Mittelwerte +/- Standardabweichung aller Proteine.

Die Proteinanalytik nimmt Waltraud Schulze am Massenspektrometer vor.

Die Plasmamembran als Zellgrenze

Die Plasmamembran stellt die Grenze zwischen Zellinnerem und Zelläußerem dar. Sie hat vielfältige Aufgaben in der Nährstoff-Aufnahme, der Rezeption von Stoffen und Signalmolekülen, sowie in der Signalweiterleitung. Pflanzenzellen stellen mithilfe der Plasmamembran die Verbindung zur Zellwand her. In Pflanzen, wie in tierischen Zellen und in Hefen, ist die Plasmamembran dabei keine homogene „Hülle". Vielmehr unterteilt sie sich in Bereiche mit unterschiedlicher Lipid- und Proteinzusammensetzung. Die Plasmamembran besteht überwiegend aus einer Phospholipid-Doppelschicht. Die Proteine sind als Transmembranproteine in diese Lipiddoppelschicht eingefügt oder mit Hilfe hydrophober Lipid-Modifikationen an die Membran angeheftet.

Typische Membranproteine sind Transportproteine, z. B. für die Aufnahme von Nährstoffen aus dem Boden, und Rezeptorproteine. Zellwandproteine, Kinasen, Phosphatasen, und andere Signaltransduktionsproteine sind dagegen oft nur lose an die Plasmamembran angeheftet. Die wichtigste regulatorische Modifikation zur Steuerung der Aktivität vieler dieser Proteine ist die Phosphorylierung durch Kinasen. Dabei erfolgt das Anheften eines Phosphat-Rests an spezifische Aminosäurereste des Proteins wie Serin, Threonin, Tyrosin, Histidin oder Aspartat. Dieser Typ der Modifikation ist reversibel und der Phosphatrest kann durch Phosphatasen wieder entfernt werden (Beltrao et al., 2009).

Stickstoff als essentielles Makroelement

Stickstoff ist eines der essentiellen Elemente für das Wachstum und die Entwicklung von Pflanzen. Für die Pflanze ist es daher wichtig, die Stickstoffverfügbarkeit im Boden wahrnehmen zu können und damit auf Veränderungen, vor allem auf Stickstoffmangel, reagieren zu können. Typische Reaktionen auf Stickstoffmangel sind ein verlangsamtes Sprosswachstum und ein verstärktes Wurzelwachstum.

Zur Wahrnehmung der Nährstoffe befinden sich an der Zelloberfläche (Plasmamembran) Rezeptorproteine, die auch die Nährstoffaufnahme regulieren (Rezeptor-Transporter-Konzept). Alternativ hierzu kann die Pflanze die Aufnahme der Nährstoffe über spezifische Transport-Proteine aktiv messen, und diese Information dann an andere Stoffwechselwege weiterleiten (Transzeptor-Konzept). Der Nitrat-Aufnahme-Transporter NRT1-1 ist beispielsweise gleichzeitig auch ein Sensor für Nitrat (Ho et al., 2009).

Nach der Bindung des Nährstoffs an den Rezeptor oder Transzeptor wird eine Signalkaskade gestartet und das Signal der geänderten Nährstoffversorgung wird in den Zellkern geleitet oder wird zur direkten Anpassung der Nährstoffaufnahme genutzt. Phosphorylierungsprozesse sind hierbei ein wichtiger Bestandteil im Rahmen der Signalweiterleitung.

Dynamische Analyse von Proteinphosphorylierung mithilfe der Massenspektrometrie

Im Rahmen unserer Forschungsarbeit haben wir die Antwort der Pflanze auf sich ändernde Nährstoffbedingungen untersucht, indem wir systematisch die Veränderungen der Proteinphosphorylierungsmuster bei unterschiedlicher Stickstoffverfügbarkeit beobachteten. Hierzu wurden die Proteine der Versuchspflanze isoliert, mit der Protease Trypsin verdaut, und die entsprechende Proteinfragmente (Peptide) mit Hilfe massenspektrometrischer Methoden charakterisiert und quantifiziert. Unter Verwendung des stabilen Stickstoffisotops ^{15}N, das quantitativ in wachsende Pflanzenzellen nach Düngung mit ^{15}N-Nitrat eingebaut werden kann, lassen sich zwei unterschiedliche Proteinextrakte direkt und präzise miteinander vergleichen (Engelsberger et al., 2006; Kierszniowska et al., 2009).

Dabei wurden die Unterschiede und Gemeinsamkeiten der Reaktion auf die Stickstoffquellen Nitrat bzw. Ammonium verglichen. Keimlinge und Zellkulturen wurden in Flüssigkultur angezogen und anschließend zwei Tage ohne Stickstoffquelle im Nährmedium kultiviert. Den Stickstoffmangel-Pflanzen wurden daraufhin Stickstoff in Form von Nitrat oder Ammonium zugeben und die Dynamik der Reaktion auf diese Nährstoffänderung in einem Zeitraum zwischen drei und 30 Minuten erfasst (Niittylä et al., 2007).

Signalweiterleitung von der Membran zu Metabolismus

Insgesamt konnten 3.400 Phosphoproteine identifiziert werden. 550 dieser Proteine haben wir anhand der zeitlichen Veränderung der Phosphorylierungsaktivität klassifiziert werden. Die einzelnen Zeitverläufe der Proteinphosphorylierung wurden mit Hilfe des k-means-Clustering (Euklidische Distanzmatrix) gruppiert. Insgesamt haben wir 20 Cluster mit einem charakteristischen Zeitverlauf der Phosphorylierung erstellt (Beispiele in Abb. 1). Cluster mit einem Maximum oder Minimum an Phosphorylierungsaktivität zu den jeweiligen Zeitpunkten der Stickstoffzugabe wurden zu sogenannten Antwortgruppen zusammengefasst und die Proteine mit den jeweiligen Zeitverläufen funktionell beschrieben (Abb. 2).

Es zeigte sich dabei, dass in den Phosphorylierungs-Verlaufsclustern mit einem Aktivitätsmaximum oder Minimum zu frühen Zeitpunkten (3 Minuten und 5 Minuten) vor allem Proteine aus der Gruppe der Transporter (Nitrat- und Ammoniumtransporter, Aquaporine, ATPasen), Transkriptionsfaktoren und Kinasen (Rezeptorkinasen und andere Kinasen) vertreten sind. In den Clustern mit einem Maximum oder Minimum an Phosphorylierungsaktivität zum Zeitpunkt zehn Minuten waren vor allem solche Proteine enthalten, die eine Rolle im Proteinabbau (Ubiquitin-Ligasen) und der Proteinsynthese (ribosomale Proteine) besitzen. Ferner fanden sich Signaltransduktionsproteine (Kalzium-Signaling, G-Proteine) in diesem Cluster. Proteine des zentralen Metabolismus, z. B. der Glykolyse, der Stickstoff-Assimilation, des Zuckermetabolismus, sowie Proteine des Hormonstoffwechsels, zeigten die langsamsten Änderungen ihrer Phosphorylierungsmuster. In diesem Fall erfolgte die maximale Änderung der Phosphorylierungsaktivität erst nach 30 Minuten. Unserer Ergebnisse legen nahe, dass die Weiterleitung der Information zur Nährstoffverfügbarkeit einem zeitlich klar gegliederten Muster von der Membran ins Zellinnere folgt. Da dieser Prozess unabhängig von der Art der zugegebenen Nährstoffe war, handelt es sich hier wahrscheinlich um ein generelles Prinzip.

Die spezifischen Unterschiede in der Erkennung und Signaltransduktion für die beiden untersuchten Stickstoffquellen Nitrat und Ammonium zeigten sich vor allem im differenziellen Phosphorylierungsmuster der beteiligten Transportproteine, sowie im Typ der Kinasen, die an der Signaltransduktion beteiligt waren. So

Abbildung 2: Funktionale Differenzierung der Phosphorylierung

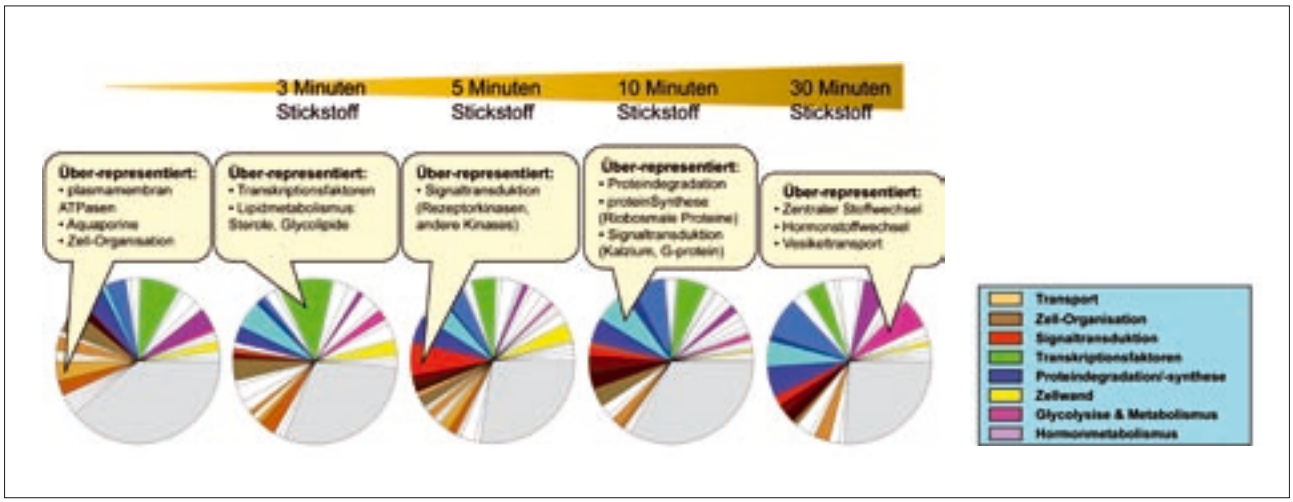
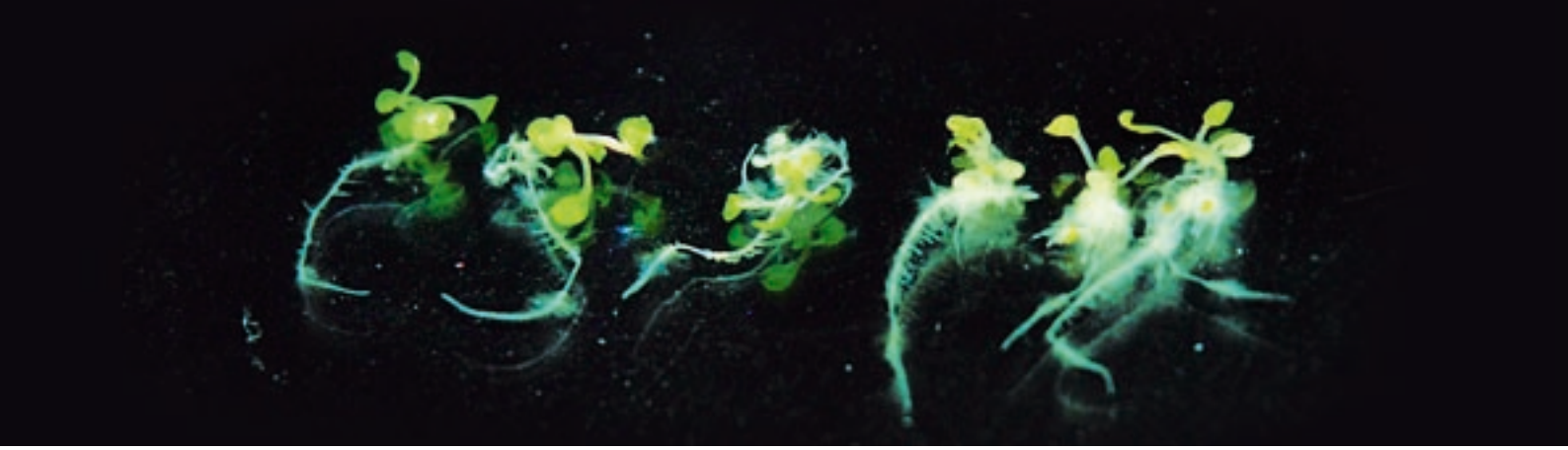


Bild: Waltraud Schulze

Funktionelle Klassifizierung der Proteine (Thimm et al. 2004) mit maximaler oder minimaler Phosphorylierung zu bestimmten Zeiten nach Stickstoffzugabe.



Arabidopsis Keimlinge unter normalen Wachstumsbedingungen (links) und unter Stickstoffmangel (rechts).

fanden wir bei Zugabe von Nitrat vor allem Proteine des Phosphatidyl-Inositol Signaltransduktionsweges und einen Hinweis auf starke Beteiligung von Ubiquitin-Ligasen. Im Gegensatz dazu änderten sich bei der Zugabe von Ammonium das Phosphorylierungsmuster einer Vielzahl von Rezeptorkinasen in schneller und transienter Weise, und wir identifizierten eine Reihe von Proteine aus der Familie der MYB-Transkriptionsfaktoren. Beide Signaltransduktionswege, sowohl der von Nitrat als auch der von Ammonium, münden in der Phosphorylierung der assimilierenden Enzyme Glutamin- und Glutamatsynthase.

Ausblick

Die Ergebnisse unserer Arbeit ermöglichen uns einen ersten Einblick in die Dynamik der Phosphorylierungen nach Stickstoffmangel und Wiederzugabe des Nährstoffes. Sie erweitern unser Wissen über die Netzwerke von Signalaufnahme und Weiterleitung. Unsere Arbeit bildet damit eine Basis für weitere Untersuchungen zur Nährstoffwahrnehmung und der Signalweiterleitung in Pflanzen. Die biologische Relevanz der identifizierten Phosphorylierungsstellen muss durch weitere Experimente weiter überprüft werden. Hierzu haben wir in noch nicht abgeschlossenen Versuchen einige Kinasen mit markanter, kurzzeitiger Phosphorylierungsänderung aus der Klasse der Signaltransduktionsproteine ausgewählt, um ihre Funktion in der Pflanze im Rahmen der Stickstoff-Erkennung weiter zu erforschen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Die Arbeiten wurden im Rahmen des Emmy Noether-Stipendiums für Dr. Waltraud Schulze zur Erforschung von nährstoffabhängiger Signaltransduktion in Pflanzen durchgeführt.

Referenzen:

Beltrao, P., Trinidad, J.C., Fiedler, D., Roguev, A., Lim, W.A., Shokat, K.M., Burlingam, A.L., and Krogan, N.J. (2009). Evolution of phosphoregulation: Comparison of phosphorylation patterns across yeast species. PLoS Biol. 7, e1000134.

Engelsberger, W.R., Erban, A., Kopka, J., and Schulze, W.X. (2006). Metabolic labeling of plant cell cultures with K15NO3 as a tool for quantitative analysis of proteins and metabolites. Plant Methods 2, 1-11.

Ho, C.-H., Lin, S.H., Hu, H.C., and Tsay, Y.F. (2009). CHL1 functions as a nitrate sensor in plants. Cell 138, 1184-1194.

Kierszniowska, S., Walther, D., and Schulze, W.X. (2009). Ratio-dependent significance thresholds in reciprocal ^{15}N-labeling experiments as a robust tool in detection candidate proteins responding to biological treatment. Proteomics 9, 1916-1924.

Niittylä, T., Fuglsang, A.T., Palmgren, M.G., Frommer, W.B., and Schulze, W.X. (2007). Temporal analysis of sucrose-induced phosphorylation changes in plasma membrane proteins of *Arabidopsis.* Mol. Cell. Proteomics 6, 1711-1726.

Olsen, J.V., Blagoev, B., Gnad, F., Macek, B., Kumar, C., Mortensen, P., and Mann, M. (2006). Global, *in vivo,* and site-specific phosphorylation dynamics in signaling networks. Cell 127, 635-648.

Steen, H., Jebanathirajah, J.A., Springer, M., and Kirschner, M.W. (2005). Stable isotope-free relative and absolute quantitation of protein phosphorylation stoichiometry by MS. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 102, 3948-3953.

Thimm, O., Bläsing, O., Gibon, Y., Nagel, A., Meyer, S., Kruger, P., Selbig, J., Muller, L.A., Rhee, S.Y., and Stitt, M. (2004). MAPMAN: a user-driven tool to display genomics data sets onto diagrams of metabolic pathways and other biological processes. Plant J. 37, 914-939.

Kontakt:

Dr. Waltraud Schulze
Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie,
Potsdam-Golm
wschulze@mpimp-golm.mpg.de

Dr. Wolfgang Engelsberger (vormals MPIMP, Potsdam-Golm)
Departement Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Wolfgang.Engelsberger@usz.ch

wie pflanzen auf umweltveränderungen reagieren

Ein neues Verfahren zur Analyse von Änderungen der zellulären Proteinzusammensetzung

von Dorothea Hemme, Julia Weiß, Timo Mühlhaus, Frederik Sommer und Michael Schroda

Pflanzen müssen ständig ihr Wachstum und ihre Photosynthese-Leistung an veränderte Umweltbedingungen anpassen. Mithilfe der einzelligen Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* werden im Rahmen des Potsdamer *Go*FORSYS-Netzwerks Auswirkungen von Veränderungen definierter Umweltparameter auf möglichst vielen System-Ebenen der Alge untersucht. Unsere Arbeitsgruppe unter Leitung von PD Dr. Michael Schroda hat es sich zur Aufgabe gemacht, Veränderungen in der Zusammensetzung des zellulären Proteingehaltes quantitativ zu analysieren. Zu diesem Zweck haben wir ein neues Verfahren entwickelt, mit dem sich die Änderung von mehr als 1.000 Proteinen über die Zeit verfolgen lässt.

Eine Grünalge im Mittelpunkt der Forschung

Das Potsdamer Forschungsnetzwerk *Go*FORSYS untersucht die Auswirkungen von Veränderungen einzelner Umweltparameter auf die pflanzliche Photosyntheseleistung. Wichtige Umweltparameter sind z. B. Temperatur, Lichtintensität und die Kohlendioxidkonzentration. Für diese Forschung ist die eukaryotische Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* ein idealer Modellorganismus, weil es sich bei diesem Organismus um eine einzellige Alge handelt. Dadurch können Einflüsse durch die Zelldifferenzierung in unterschiedliche Gewebetypen, wie z. B. Blätter oder Wurzeln, ausgeschlossen werden. Ferner ist der Photosynthese-Apparat von *Chlamydomonas* weitestgehend identisch mit dem höherer Pflanzen. Da die Grünalge in Flüssigkultur kultiviert wird, können Änderungen der Umweltbedingungen schnell und homogen auf alle Zellen appliziert werden. Ferner ist das Genom von *Chlamydomonas* vollständig sequenziert und ist mit molekularbiologischen Methoden manipulierbar (Merchant et al., 2007).

Innerhalb des Forschungsnetzwerkes *Go*FORSYS analysieren wir die Auswirkungen von Änderungen einzelner Umweltparameter auf allen zellulären System-Ebenen. In gemeinschaftlich durchgeführten Experimenten werden Algen-Proben zu definierten Zeitpunkten nach Änderung eines Umweltparameters aus einem Bioreaktor entnommen, um das photosynthetische Potential, die Gen-Expression, die Polysomen-Beladung (mit Ribosomen beladene Boten-RNAs), die Lipidzusammensetzung, sowie die Metabolit- und Proteinkonzentrationen in der Grünalge zu ermitteln. Die Hauptaufgabe unserer experimentellen Nachwuchsgruppe innerhalb dieses Forschungsverbundes ist die Analyse von Veränderungen in der zellulären Proteinzusammensetzung.

Wie kann die zelluläre Proteinzusammensetzung verfolgt werden?

Zelluläre Prozesse werden maßgeblich durch Proteine bestimmt. Somit ist die Messung von Veränderungen des zellulären Proteingehalts von entscheidender Bedeutung für die Interpretation der Anpassungsreaktion. Wie erfüllen wir unsere Aufgabe? Die Western-Blot-Analyse war bislang die gängigste Methode, um Proteindynamik in Zeitserien zu verfolgen. Bei dieser Methode werden Proteine auf eine Trägermembran transferiert und mit Hilfe spezifischer Antiseren einzelne Proteine detektiert. Durch die langwierige und teure Herstellung spezifischer Antiseren ist die Zahl der durch Western-Blot analysierbaren Proteine stark begrenzt. Zur Messung der Änderungen im Gehalt einzelner Proteine in Hochdurchsatz-Experimenten haben wir deshalb durch Kombination der „Shotgun-Massenspektrometrie“ mit der Markierung zellulärer Proteine mit dem schweren Stickstoff-Isotop ^{15}N ein neuartiges Verfahren entwickelt. Bei diesem Verfahren werden zunächst alle Proteine in *Chlamydomonas*-Zellen mit schwerem Stickstoff ^{15}N markiert, um Referenz-Zellen mit einem „schweren“ Proteom herzustellen (Zellen mit rotem Protein in Abb. 1-1). Die mit ^{15}N markierten Referenz-Zellen werden dann in einem konstanten Verhältnis mit den Zellen gemischt, die zu verschiedenen Zeitpunkten (t_n) nach Veränderung eines Umweltparameters aus dem Bioreaktor entnommen worden waren (Abb. 1-2). Die Proteine enthalten lediglich das natürlich vorkommende leichte Stickstoff-Isotop ^{14}N (blaues Protein in Abb. 1-1). Nach dem Mischen der ^{15}N markierten Referenz-Zellen mit den Zellen aus dem Bioreaktor werden die Zellen gemeinsam aufgeschlossen und die Proteine

Die Autoren von links nach rechts: Frederik Sommer, Dorothea Hemme, Michael Schroda, Julia Weiß, Timo Mühlhaus

extrahiert (Abb. 1-3). Der Vorteil dieser Vorgehensweise ist, dass sich Verluste bei der Extraktion der Proteine gleichermaßen auf die schweren und leichten Proteine auswirken, und damit das Verhältnis von schweren zu leichten Proteinen unverändert bleibt (Bantscheff et al., 2007). Die isolierten Proteine werden anschließend mit Hilfe von Enzymen in Peptide (Proteinfragmente) aufgespalten (Abb. 1-4). Die gewonnen Peptide werden mithilfe der Flüssigkeitschromatographie aufgetrennt und massenspektrometrisch vermessen (Abb. 1-5). Die mit schwerem Stickstoff markierten Proteine und Peptide verhalten sich beim enzymatischen Verdau und bei der Auftrennung in der Chromatographie genau wie ihre „leichteren" Pendants, können aber im Massenspektrometer voneinander getrennt und quantifiziert werden (Abb. 1-5).

Ein mit diesem Verfahren durchgeführtes Experiment generiert ca. 1-2 Millionen Spektren mit einem Rohdatenvolumen von 60-120 Gigabyte. Doch wie wird eine solch unvorstellbare Menge an Daten bewältigt und ausgewertet? Zu diesem Zweck haben wir in unserer Arbeitsgruppe die Software IOMIQS (Integration Of Mass Spectra Identification and Quantification Software) entwickelt. IOMIQS ist ein automatisiertes Verfahren, das die massenspektrometrisch gewonnenen Spektren Peptid- und Proteinsequenzen zuordnet, die Verhältnisse von leichten zu schweren Peptiden/Proteinen bestimmt und deren Veränderungen über die Zeit statistisch auswertet und darstellt (Abb. 1-6).

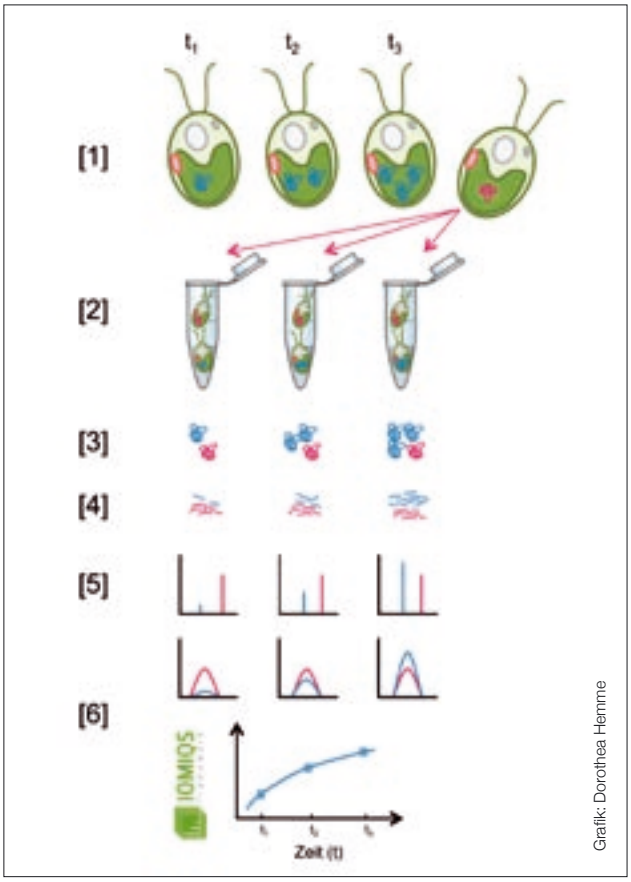
In unserem Verfahren haben wir alle experimentellen Schritte auf ein Minimum reduziert, sodass Proben aus mehreren biologischen Replikaten innerhalb von einer Woche prozessiert werden können, womit unser Verfahren ausgezeichnet für Hochdurchsatzversuche geeignet ist.

Wie verändert sich die Zusammensetzung des zellulären Proteoms unter Hitzestress?

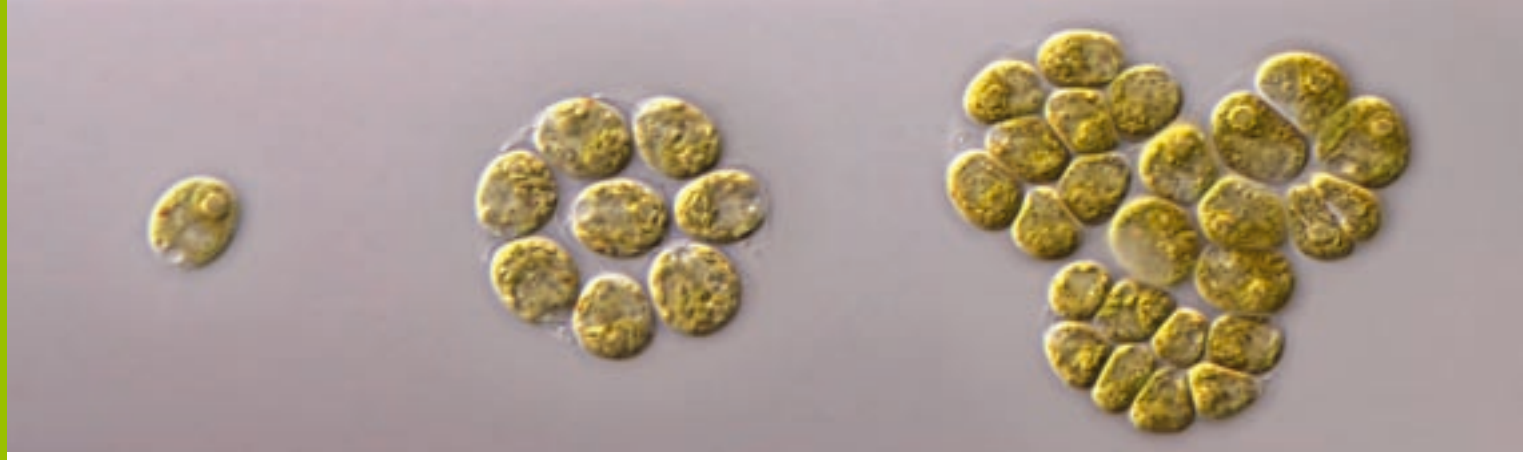
Um unser neues Verfahren zu testen, haben wir die Auswirkungen von Hitzestress auf die Zusammensetzung des zellulären Proteingehalts untersucht (Mühlhaus et al., 2010). In Zeiten globaler Erwärmung ist es von großer Bedeutung, die Reaktionen von Pflanzenzellen auf Temperaturerhöhungen zu studieren, um die durch die Erderwärmung zu erwartende Verringerung der Ertragsstabilität von Kulturpflanzen abzuschätzen und ihr entgegenwirken zu können.

Für diese Untersuchungen wurden *Chlamydomonas*-Zellen bei 25 °C angezogen und abrupt einem Temperaturanstieg auf 42 °C ausgesetzt. Zu definierten Zeitpunkten wurden Algen-Proben entnommen und anschließend die Veränderungen in der Zusammensetzung des zellulären Proteingehalts mit Hilfe unseres neuen Verfahrens bestimmt. In diesem Experiment konnten über 3.400 der ge-

Abbildung 1: Shotgun-Massenspektrometrie



Analyse der Veränderung der zellulären Proteinzusammensetzung mit Hilfe von „Shotgun-Massenspektrometrie" und Markierung mit schwerem Stickstoff-Isotop. Details siehe Text.



Mikroskopische Vergrößerung der eukaryotischen Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* (Bild: Michael Schroda und Eugenia Maximova)

schätzten ~15.000 *Chlamydomonas*-Proteine identifiziert werden. 1.117 Proteine in einer Zeitreihe mit fünf Zeitpunkten wurden in mindestens drei der Zeitpunkte quantifiziert - darunter auch die Proteine, die die wichtigsten biochemischen Prozesse in einer Zelle katalysieren, die Enzyme. Im Vergleich zu bereits vorliegenden Hitzestressstudien zur Proteinzusammensetzung in pflanzlichen Zellen (Neilson et al., 2010), erlaubt unser neues Verfahren einen deutlich tieferen Einblick in das zelluläre Geschehen. Die Konzentration von 247 der 1.117 quantifizierten Proteine veränderte sich signifikant unter Hitzestress. Die Konzentration von 39 Proteinen nahm zu, die von 208 Proteinen nahm ab. 25 der 39 unter Hitzestress ansteigenden Proteine gehören zur Familie der molekularen Faltungshelfer, auch Chaperone genannt. Chaperone sind Proteine, die für die richtige Proteinfaltung und die Aufrechterhaltung der Protein-Homöostase in der Zelle benötigt werden. Da Hitzestress die Denaturierung von Proteinen begünstigt, reagiert die Zelle darauf mit einer vermehrten Expression von Chaperonen, um überleben zu können. Unter den 208 unter Hitzestress abnehmenden Proteinen sind viele Enzyme, die Kohlenstoff im Zuge der Photosynthese fixieren und in Aminosäuren, die Bausteine der Proteine, verwandeln. Diese Beobachtung erklärt den sofortigen Wachstumsstopp, mit dem Algen und vermutlich auch Kulturpflanzen unter Hitzestress reagieren.

In der Summe stellt unser neu entwickeltes Verfahren ein zukunftsweisendes Verfahren zur Analyse der Proteomdynamik in pflanzlichen Zellen dar. Es lässt sich bei den gemeinschaftlich durchgeführten Experimenten hervorragend zur Untersuchung von Umwelteinflüssen auf zelluläre Prozesse von *Chlamydomonas reinhardtii* einsetzen, um neben Photosynthesekapazität, Genexpression, Metaboliten, Polysomen und Lipiden auch die System-Ebene der Proteine zu erschließen. Mit der direkten Übertragbarkeit der gewonnenen Ergebnisse auf Kulturpflanzen leistet diese Methode einen wichtigen Beitrag für die Optimierung und Zucht künftiger Nutzpflanzen. Zurzeit planen wir die Internet-basierte Auswertung von Rohdaten aus der „Shotgun-Massenspektrometrie“ mithilfe von IOMIQS als Web-basierter Plattform der Gemeinschaft von Pflanzenwissenschaftlern zur Verfügung zu stellen. Hiermit wird die Analyse der Proteindynamik in Pflanzen als eine der wichtigsten System-Ebenen auf Dauer in der Pflanzengemeinschaft verankert.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: Golm Forschungseinheit zur Systembiologie (*Go*FORSYS), gefördert als Fördereinheit für Systembiologie (FORSYS-Zentrum) durch das BMBF.

Referenzen:

Bantscheff, M., Schirle, M., Sweetman, G., Rick, J. and Kuster, B. (2007) Quantitative mass spectrometry in proteomics: a critical review. Analytical and bioanalytical chemistry, 389, 1017-1031.

Merchant, S.S., et al. (2007) The *Chlamydomonas* genome reveals the evolution of key animal and plant functions. Science, 318, 245-250.

Mühlhaus, T., Weiss, J., Hemme, D., Sommer, F. and Schroda, M. (2010) ^{15}N-metabolic labeling, quantitative shotgun proteomics and automated data evaluation reveals new insights into the heat stress response of *Chlamydomonas reinhardtii*. Submitted.

Neilson, K.A., Gammulla, C.G., Mirzaei, M., Imin, N. and Haynes, P.A. (2010) Proteomic analysis of temperature stress in plants. Proteomics, 10, 828-845.

Kontakt:

PD Dr. Michael Schroda
Leiter der experimentellen Nachwuchsgruppe von *Go*FORSYS
Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie
Potsdam-Golm
Schroda@mpimp-golm.mpg.de
www-en.mpimp-golm.mpg.de/03-research/researchGroups/06-indepFRGrp/Schroda/index.html

Dorothea Hemme, Hemme@mpimp-golm.mpg.de
Julia Weiß, Weiss@mpimp-golm.mpg.de
Timo Mühlhaus, Muehlhaus@mpimp-golm.mpg.de
Frederik Sommer, Sommer@mpimp-golm.mpg.de

photosynthetische ethanolsynthese in cyanobakterien

Firmenporträt Cyano Biofuels GmbH, Berlin

Biotreibstoffe der 3. Generation

von Dan Kramer

Eine ökonomisch, ökologisch und ethisch unbedenkliche Herstellung von Biotreibstoffen ist trotz verschiedenster Technologie-Ansätze bis heute nicht etabliert. Die Cyano Biofuels GmbH verfolgt den Ansatz einer Photosynthese-getriebenen Biotreibstoffproduktion in Mikroalgen. Die Technologie erfordert weder eine Ernte, noch das Prozessieren der Biomasse und begrenzt somit die Prozesskosten. Bereits im Jahre 2011 wird zusammen mit unseren Partnern auf 4 ha eine Pilotanlage für die Produktion von Bioethanol aufgebaut. Eine auf dieser Technologie beruhende wirtschaftliche Herstellung von Biotreibstoffen erscheint somit schon in den nächsten Jahren realistisch.

Systembiologie cyanobakterieller Biotreibstoffsynthesen

Die Bereitstellung erneuerbarer und umweltfreundlicher Energie- und Rohstoffträger ist eine der größten aktuellen Herausforderungen der Menschheit. Schon heute existiert eine große Breite an Technologien, die auf der direkten Nutzung von Sonnen- und Windenergie für die Stromerzeugung sowie der Nutzung von Biomasse für die Herstellung von Biotreibstoffen aufbauen. Die Stromerzeugung vor allem durch Windenergie trägt bereits entscheidend zum heutigen Energiemix bei. Im Fall der Biotreibstoffe der ersten Generation, welche aus Nahrungspflanzen, wie Mais, Raps oder Zuckerrohr hergestellt werden, zeigte sich allerdings, dass sie keine ökologische und ethisch vertretbare Alternative darstellen. Im Gegensatz hierzu umgehen die Algen-basierten Biotreibstoffe der zweiten Generation den Konflikt „Teller versus Tank“, lassen sich aber bis heute nicht wirtschaftlich herstellen, da insbesondere die Prozesskosten für Ernte und Prozessieren der Algenbiomasse zu hoch sind.

Die von der Cyano Biofuels in den letzten Jahren entwickelte Technologie beruht auf der direkten und kontinuierlichen Synthese von Biotreibstoffen und chemischen Rohstoffen in Mikroalgen, konkret in Cyanobakterien. Durch die Wissenschaftler der Firma werden die Synthesen der gewünschten Produkte direkt an die Kohlendioxid-Fixierung der Photosynthese gekoppelt. So werden im Ergebnis durch die Cyanobakterien Biotreibstoffe, wie Ethanol oder Butanol, sowie chemische Rohstoffe, wie Ethylen oder Kautschuk, gebildet. Das bedeutet, dass jede einzelne Zelle eine kleine, Sonnenlicht-getriebene Biotreibstoff-Fabrik ist (Abb. 1). Eine Ernte der produzierenden Kulturen und eine Aufbereitung der Biomasse sind nicht erforderlich.

Abbildung 1: Jede Zelle ist eine kleine Ethanolfabrik

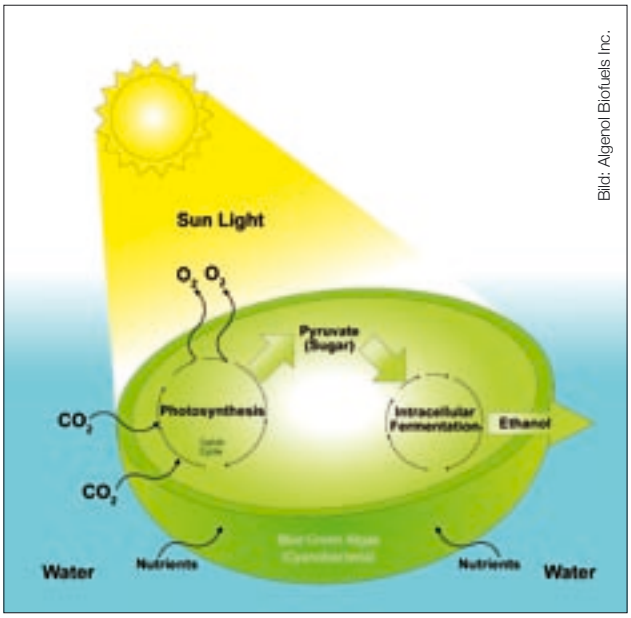


Bild: Algenol Biofuels Inc.

Die photosynthetische Biotreibstoff-Fabrik: Jede einzelne Cyanobakterienzelle fixiert das Klimagas Kohlendioxid angetrieben vom Sonnenlicht in der Photosynthese und wandelt es direkt in Ethanol um. Das Ethanol diffundiert durch die Zellmembran in das Kulturmedium, evaporiert schnell in die Gasphase und kann aus dem Kondensat geerntet werden.

Die Vorteile unserer Technologie liegen auf der Hand

Die Kultivierung von Mikroalgen erfordert weder landwirtschaftliche Nutzfläche, noch den Gebrauch von Süßwasser. Eingesetzt werden ausschließlich unbegrenzt zur Verfügung stehende Ressourcen: Sonnenlicht, Kohlendioxid und Meerwasser (Abb. 2). Bei unserem Ansatz entfallen zudem kostenintensive Prozessschritte, wie z. B. das Ernten und Prozessieren der Biomasse. Vielmehr bleiben die Mikroalgen unangetastet, und die gebildeten Produkte werden aus den Zellen geschleust und direkt geerntet. Im Fall der Synthese von Ethanol diffundiert das Produkt kontinuierlich aus den Zellen in das Kulturmedium, evaporiert in die Gasphase und wird aus dem Kondensat geerntet. Die Konzentration des Ethanols im Kondensat ist bereits deutlich erhöht. Durch den kontinuierlichen Abzug des Produktes bleibt die produzierende Kultur erhalten und ihre Produktivität auf einem konstant hohen Niveau. Darüber hinaus kann die Produktivität durch das Einleiten von Kohlendioxid, z. B. aus Kraftwerksabgasen, gesteigert werden.

Im Fall des Biotreibstoffs Ethanol gelang es unseren Wissenschaftlern in den letzten drei Jahren, die Produktivität unter optimalen Laborbedingungen auf bis zu 60 % des durch den Photosyntheseprozess gegebenen theoretischen Maximums zu steigern. In Langzeitversuchen betrug die Produktivität noch immer 30 % des theoretisch möglichen Maximums. Extrapoliert man diese Ethanolproduktionsraten auf einen großtechnischen Maßstab, ergäbe dies eine Produktion von mehr als 10 l pro Quadratmeter und Jahr. Unsere Ingenieure rechnen damit, dass schon bei etwas weniger als der Hälfte die Bioethanolproduktion in Cyanobakterien wirtschaftlich betrieben werden kann.

Zum Vergleich führen wir an, dass die bisher produktivste Quelle für die Bioethanolsynthese, der Anbau von Zuckerrohr, nur eine jährliche Ausbeute von weniger als 1 l pro Quadratmeter (bei Berücksichtigung von zwei Ernten im Jahr) erlaubt. Die Ausbeute von Mais ist im Vergleich zum Zuckerrohr nochmals um den Faktor drei schlechter. Hinzu kommen die potentiell höheren Prozesskosten sowie die ökologischen Belastungen (hoher Verbrauch an Süßwasser) und ethischen Bedenken (Konkurrenz mit Nahrungsmittelproduktion) der Biokraftstoffe der ersten Generation.

Wir stehen nun vor der Aufgabe, die Laborergebnisse in den großtechnischen Maßstab zu überführen. Erste Versuche unter Freilandbedingungen verliefen sehr vielversprechend und offenbaren das große Potential der Technologie. Zusammen mit unseren

Abbildung 2: Nutzung unbegrenzter Ressourcen

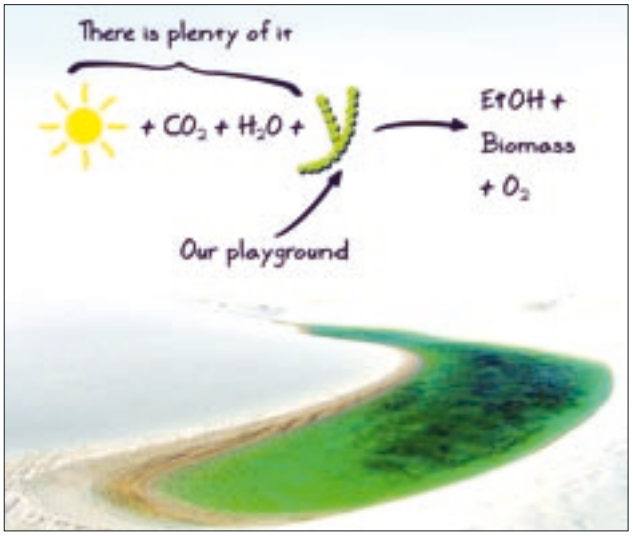


Bild: Algenol Biofuels Inc.

Unser Ansatz der Biotreibstoffsynthesen in Cyanobakterien basiert ausschließlich auf unbegrenzten Ressourcen, wie der Sonnenenergie, dem Klimagas Kohlendioxid und Meerwasser. Die auf unfruchtbarem Wüsten- oder Steppenland in geschlossenen Photobioreaktoren erzeugten Produkte sind neben Biotreibstoffen und Rohstoffen auch photosynthetisch gebildeter Sauerstoff und Restbiomasse, die vor Ort vergast wird und der Bereitstellung von Prozessenergie dient.

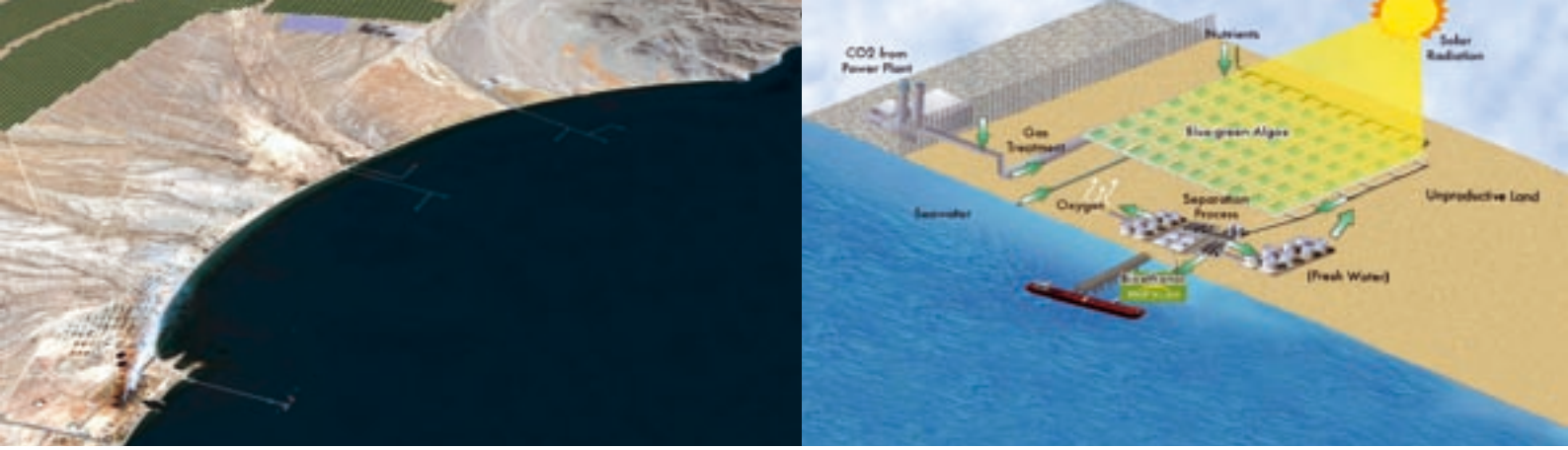


Abbildung 3: Erste Bioethanol-Produktionsanlage: Auf einer Fläche von 41.000 ha wird nach erfolgreicher Testphase durch die Firma Biofields die erste Produktionsanlage am Golf von Kalifornien in Mexiko entstehen. Der Standort liegt direkt benachbart zu einem Kohlekraftwerk, dessen CO_2-Abgase für die Kultivierung der Cyanobakterien eingesetzt werden sollen. Ebenfalls am Standort vorhanden ist ein Hafen, der es ermöglicht, das produzierte Ethanol kostengünstig zu verschiffen. Die linke Seite zeigt eine Luftaufnahme des Standorts mit den dargestellten Photobioreaktoren am oberen linken Bildrand, die rechte Seite zeigt den geplanten schematischen Aufbau der Anlage. (Bild: Algenol Biofuels Inc.)

Kooperationspartnern soll daher in 2011 mit dem Bau einer 4 ha großen Pilotanlage begonnen werden. Verläuft die Pilotphase erfolgreich, soll direkt im Anschluss am Golf von Kalifornien in Mexiko die erste Bioethanol-Produktionsanlage entstehen und zwar auf einer Fläche von 41.000 ha (Abb. 3).

Steckbrief Cyano Biofuels GmbH

Die Cyano Biofuels GmbH ist ein biotechnologisches F&E-Unternehmen mit Sitz in Berlin-Adlershof im Zentrum für Nachhaltige Technologien. Die Firma wurde im April 2007 gegründet und beschäftigt heute ein international besetztes Team von mehr als 40 Mitarbeitern. Unser Team arbeitet auf 1.000 Quadratmetern mit modern ausgestatteten Laboren sowie auf weiteren Flächen für die Freilandkultivierung. Es ist spezialisiert auf das mikro- und molekularbiologische Arbeiten mit Cyanobakterien.

Diese Spezialisierung der Cyano Biofuels basiert auf dem Know-how von über 25 Jahren Erforschung der Cyanobakterien an der Berliner Humboldt-Universität sowie weiteren akademischen Einrichtungen der Region. Heute steht die Firma an der Spitze der Entwicklung umweltfreundlicher, erneuerbarer Biokraftstoffe der 3. Generation. Als reines F&E-Biotechnologieunternehmen ist die Cyano Biofuels dabei in ein global agierendes Partnernetzwerk eingebunden.

Innerhalb der FORSYS-Initiative ist die Cyano Biofuels GmbH Koordinator eines FORSYS-Partner-Projektes. Das Projektziel ist die Erlangung des systemischen Verständnisses eines photosynthetischen Prokaryoten. Konkret sollen mathematische Modellierungen bzw. *flux balance*-Analysen helfen, Angriffspunkte für die Optimierung von Biokraftstoffsynthesen zu identifizieren. Hierbei steht ein Modelorganismus, das einzellige Cyanobakterium *Synechocystis sp.* PCC 6803, im Mittelpunkt der Untersuchungen.

Unsere Arbeit im Projekt ist auf ausgewählte Stoffwechselwege und Prozesse fokussiert, die entscheidend für wirtschaftliche Biokraftstoffsynthesen und ihre Regulation sind. Hierzu gehören Bereiche der Photosynthese und des Kohlenhydratstoffwechsels, verschiedene Transportsysteme und Zellantworten auf unterschiedliche Stressarten. Aus den Ergebnissen leiten wir Strategien für genetische Manipulationen mit dem Ziel ab, ein für Biokraftstoffsynthesen optimiertes Cyanobakterium bereitzustellen.

Weitere Informationen unter:

www.spiegel.de/wissenschaft/natur/0,1518,665958,00.html
www.biotechnologie.de/BIO/Navigation/DE/Foerderung/foerderbeispiele,did=113142.html

Kontakt:

Dan Kramer
Cyano Biofuels GmbH, Berlin
Dan.Kramer@cyano-biofuels.com
www.cyano-biofuels.com

„In zehn jahren ist systembiologie das, was heute molekularbiologie ist“

Interview Mark Stitt

Mark Stitt ist Vollblut-Pflanzenphysiologe und widmete sich diesem Schwerpunkt schon während seines Studiums und der anschließenden Promotion an der Universität in Cambridge. Die meiste Zeit seiner Laufbahn forschte er an verschiedenen Universitäten in Deutschland, bis er schließlich im Jahr 2000 als Direktor ans Max-Planck-Institut für Pflanzenphysiologie in Potsdam berufen wurde. Hier entlockt er dem Pflanzenstoffwechsel mit systembiologischen Methoden seine Geheimnisse. Mit systembiologie.de sprach Stitt über seine ersten Gehversuche in diesem Bereich, aktuelle Projekte und Visionen.

Herr Stitt, der Pflanzenstoffwechsel zieht sich wie ein roter Faden durch Ihren Lebenslauf. Wann sind Sie dabei zur Systembiologie gekommen?

Ich würde behaupten, dass ich bereits in den 1980er Jahren angefangen habe, systembiologisch zu arbeiten. Wir haben damals versucht, quantitative Messungen von Metaboliten und Metabolitflüssen zu machen und in einfache mathematische Systeme einzufügen. Ab Ende der 1980er Jahre habe ich mich für mehrere Jahre sehr intensiv der experimentellen Forschung im Bereich der Flux-Control-Analysen gewidmet. Das ist ein Konzept, das Henrik Kacser in den 1970er Jahren entwickelt hat. Die Idee war, Stoffwechselnetzwerke zu untersuchen, indem man die Mengen einzelner Enzyme verändert und beobachtet, wie sich dies auf Stoffwechselprodukte sowie auf die Metabolitflüsse auswirkt. Daraus ließ sich dann errechnen, welche Bedeutung der betreffende Einzelschritt für das gesamte System hat.

Haben Sie damals sowohl die praktische als auch die theoretische Arbeit gemacht?

Ich kann lediglich ein bisschen Algebra, aber ich hab das damals zum Großteil selbst gemacht. Was ich jetzt wirklich genieße ist, dass es immer mehr junge Mathematiker und Physiker gibt, die sich für biologische Probleme interessieren. Dadurch ist die Mathematik viel raffinierter geworden.

Für welche wissenschaftlichen Fragestellungen interessieren Sie sich heute?

Da möchte ich vor allem zwei Schwerpunkte nennen. Der eine ist quasi eine Reise in meine Vergangenheit. Ich habe viele Jahre an der Photosynthese geforscht, speziell an der CO_2-Fixierung und der Saccharose-Synthese. Ich hatte das damals fast abgeschlossen, weil ich dachte, dass alle relevanten und beantwortbaren Fragen bearbeitet wurden. Seit drei Jahren beschäftige ich mich aber aus zwei Gründen wieder intensiv damit: Erstens ist „Pflanzenertrag“ kein schmutziges Wort mehr. Sowohl die Zunahme der Weltbevölkerung als auch der höhere Lebensstandard fordern höhere und bessere Erträge, aber auch alternative Energiequellen. Zweitens macht die Systembiologie das Thema an sich wieder spannend. Proteomics oder neue Methoden um Metaboliten zu messen liefern genauere und umfassende Datensätze, mit denen dann die Modellierer arbeiten können. Das macht Spaß!

Und das zweite Thema?

Mein Hauptinteresse gilt der Optimierung des Stoffwechsels für besseres Wachstum. Stoffwechsel ist ja kein Selbstzweck, sondern ermöglicht der Pflanze zu wachsen. Daher untersuchen und modellieren wir die Zusammenhänge zwischen Metabolismus und Wachstum. Dabei müssen wir berücksichtigen, dass Pflanzen offene Systeme sind: Sie nehmen Ressourcen – Wasser, Mineralstoffe, Kohlendioxid und Licht – aus der Umwelt auf und sind dieser völlig ausgeliefert: Mal kann Photosynthese stattfinden, mal nicht. Entsprechend gibt es ein wechselndes Angebot an Kohlenhydraten. Die Frage lautet nun: Was braucht die Pflanze, um unter verschiedenen Bedingungen optimal zu wachsen?

Welche Bedeutung hat die Systembiologie für die Pflanzenforschung und darüber hinaus?

Zum einen sollte man erwähnen, dass es in der Pflanzenwissenschaft Bereiche gibt, in denen Modelle schon sehr lange üblich sind, in der Systemökologie zum Beispiel. Diese Modelle sind nach wie vor essenziell für die gesamte Klimaforschung.
Für die Zukunft verspreche ich mir von der Systembiologie zunächst einmal ein besseres Verständnis von physiologischen Vorgängen und davon, was relevant ist für die Fitness einer Pflanze. Und die Pflanzenzüchtung wird sehr profitieren. Das ist traditionell ein sehr empirisches Feld, in dem vieles dem Zufall überlassen ist. Gelingt eine neue Züchtung oder nicht? Man kennt das Problem des Heterosis-Effekts: Bei Kreuzungen ist die erste Nachkommengeneration, die sogenannte F1-Generation,

Professor Mark Stitt (Foto: Birgit Meixner)

sehr leistungsfähig, der Ertrag geht aber in späteren Generationen wieder zurück. Auch ein gentechnologischer Ansatz ist schwierig, gerade wenn man es mit einem komplexen Phänotyp zu tun hat, an dem viele Gene beteiligt sind. Mit systembiologischen Modellen lassen sich Voraussagen machen, welche Gene man austauschen sollte, oder, um bei der traditionellen Züchtung zu bleiben, welche Pflanzen man kreuzen sollte, um die beste Ausbeute zu bekommen. Das ist wie bei der pharmazeutischen Forschung: Hier helfen systembiologische Vorhersagen über Wirkung und Nebeneffekte, dass weniger Substanzen in klinischen Studien versagen.

Kommen wir nochmals zurück zu Ihrer Karriere. Sie sind seit 1978 in Deutschland. Was spricht dafür, hier zu forschen?

Ich bin damals als Postdoc aus England gekommen, weil ich leidenschaftlicher Bergsteiger war und gerne Bier trinke. Da hat München gut gepasst (lacht). Außerdem war da ein super Labor. Dass ich in Deutschland geblieben bin, war zum Teil Zufall, lag aber auch daran, dass ich in sehr guten Gruppen gearbeitet habe und viel Unterstützung bekommen habe. In Deutschland wird Grundlagenforschung gut und stetig gefördert und in einer Art und Weise, die man nicht in vielen Ländern findet. Die DFG oder auch die Max-Planck-Gesellschaft bieten viel Freiheit: Man stellt einen Antrag, um das zu tun, was man machen will, nicht weil es in ein Programm passt. Darüber hinaus finanziert das BMBF viele groß angelegte Projekte, die oft Möglichkeiten für anspruchsvolle Grundlagenforschung bieten.

Wie beurteilen Sie den Stellenwert der Deutschen Systembiologie im weltweiten Vergleich?

Ich denke, Deutschland ist hier sehr gut aufgestellt. Allerdings leidet es auch unter seiner eigenen geographischen Größe. Da ist auch die Forschung breit angelegt und ist weniger fokussiert als beispielsweise in der Schweiz. Das geht ein bisschen zu Lasten der Effizienz. Andererseits gibt es eine enorme Vielfalt, und auch davon profitiert gute Wissenschaft.

Wie sehen Sie die Zukunft der Systembiologie? Was braucht sie?

Systembiologie braucht gute und vor allem quantitative Daten. In diesem Bereich leiste ich meinen Beitrag. Ich selbst bin von Haus aus Biochemiker und liefere hauptsächlich Daten aus *in-vitro*-Analysen, aber ich sehe, dass sich mit neuen Imaging-Methoden immer bessere quantitative Daten aus Bildern extrahieren lassen. Das ist auch ein wichtiger Entwicklungsschritt, denn wir benötigen bessere dynamische Messungen von Vorgängen in der Zelle, also mehr und exaktere Zellbiologie. Ich denke aber auch, dass jede Mode eine weitere nach sich zieht. In zehn Jahren ist Systembiologie das, was heute Molekularbiologie ist: Etwas, das jeder macht. Dann müssen wir mit vertiefender komparativer Molekularbiologie beginnen und Variationen zwischen den Arten, aber auch innerhalb einer Art umfassend untersuchen. Das wird die Wissenschaft verändern. In der Vergangenheit suchte man nach Polymorphismen. In Zukunft werden sie *in silico* vorliegen und wir können schauen, welchen Einfluss sie haben.

Zukunft braucht guten Nachwuchs, der Ihnen selbst ja auch am Herzen liegt. Wie bereitet man junge Wissenschaftler auf ein systembiologisches Arbeitsumfeld vor?

Ich bin der Auffassung, dass der beste Weg nicht in speziellen Studiengängen liegt. Wir müssen gut ausgebildete Mathematiker und Physiker an die Biologie heranführen und Biologen an die Mathematik. So sind auch unsere Aktivitäten am Max-Planck-Institut und bei GoFORSYS ausgerichtet. Die jungen Leute benötigen ein solides Fundament in ihrem Fach und sollen das dann ergänzen. Unser Ziel ist, eine Umgebung zu schaffen, in der wir Wissenschaftler aus verschiedenen Bereichen zusammenbringen und die interdisziplinäre Zusammenarbeit fördern.

Das Interview führte Stefanie Reinberger.

Kontakt:

Prof. Dr. Mark Stitt
Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie,
Potsdam OT Golm
mstitt@mpimp-golm.mpg.de
www-de.mpimp-golm.mpg.de

wir füllen den baukasten der systembiologie

Proteinklassifikation in der grünen Systembiologie

von Thomas Herter, Heike Riegler, Marc Lohse, Axel Nagel und Björn Usadel

Die moderne Systembiologieforschung benötigt für die Modellierung von Stoffwechselnetzen zunächst eine Auflistung aller vorkommenden Teilschritte. Wir stellen hier eine Datenbanklösung für das System Pflanze vor. Die einzelnen in Pflanzen ablaufenden Stoffwechselreaktionen werden darin jeweils mit Genen aus Pflanzen und Algen sowie den zugehörigen wissenschaftlichen Veröffentlichungen verknüpft. Dabei werden Daten von anderen Organismen wie Bakterien bewusst ausgeschlossen, um Irrwegen und falschen Schlüssen vorzubeugen. Wir geben den Systembiologen einen rein pflanzlichen Bausatz in die Hand, der ihre Arbeit in Zukunft erheblich vereinfacht und ihre Modelle zum Stoffwechselgeschehen präziser macht als je zuvor.

Die Systembiologie nutzt die Simulation von biologischen Prozessen um Zusammenhänge in Entwicklung, Wachstum und Verhalten von Organismen aufzudecken und ein Verständnis für das große Ganze zu bekommen. Ein wichtiges Thema dabei ist die Modellierung von Stoffwechselprozessen. Verschiedene Metabolite, zum Beispiel Traubenzucker oder Glutamat, werden dabei auf ihrem Weg durch das verzweigte Netz von chemischen Reaktionen verfolgt. Dabei wird auch untersucht, welche Stoffe ein Organismus überhaupt synthetisieren kann.

Auf den ersten Blick könnte man meinen, dass die Erstellung solcher Modelle schnell zu bewerkstelligen ist, denn die ersten bahnbrechenden Erkenntnisse zum primären Stoffwechsel liegen schon über 100 Jahre zurück und die Flut an Erkenntnissen nimmt seitdem ständig zu. Allerdings ist die Modellierung nicht so einfach, wie anfänglich angenommen. Neben dem Erkennen der eigentlichen chemischen Reaktion muss man zusätzlich die beteiligten Gene analysieren. Obwohl prinzipiell viel über den Stoffwechsel bekannt ist und bereits einige Sammlungen, wie die japanische Datenbank KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) oder die deutsche BRENDA Datenbank, Stoffwechselwege und Daten zu Enzymen enthalten, kann noch immer kein komplettes Netzwerk aus diesen Daten aufgebaut werden. Gerade für Pflanzen fehlen oft Informationen, auch wenn Datenbanken wie PlantCyc in den Vereinigten Staaten versuchen, diese Lücke zu schließen.

Warum existieren Lücken im Wissen über pflanzliche Stoffwechselwege?

Immer wieder kommt es vor, dass sich aus verschiedenen Gründen Reaktionswege aus anderen Organismen, wie Bakterien oder Menschen, mit eingebunden werden, und im Netzwerk Verbindungen entstehen, die in Pflanzen gar nicht vorhanden sind. Schon die Verallgemeinerung einer in einer einzigen Pflanzenart beobachteten Reaktion auf alle Pflanzen birgt Probleme in sich. Die Mannigfaltigkeit und Diverstität in der Pflanzenwelt zeigt deutlich, dass nicht alle Arten die gleichen Stoffwechselwege aufweisen. Viele Datenbanken greifen jedoch auf diese Formen von unzulässiger Verallgemeinerung zurück. Dabei wird, aufgrund von beispielsweise Sequenzähnlichkeiten zweier Gene zweier Spezies, angenommen, dass beide kodierten Enzyme auch die gleiche Reaktion katalysieren. Wird etwa für die Modellpflanze *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand) gezeigt, dass das Protein A Traubenzucker phosphoryliert, und in der Tomate wird ein sehr ähnliches Protein gefunden, so wird daraus geschlossen, dass dieses Enzym ebenfalls Traubenzucker phosphoryliert - ohne das experimentell zu überprüfen.

Existieren hingegen keinerlei Informationen zu einem bestimmten Teil des Stoffwechsels in Pflanzen, so bleibt oft als einzige Möglichkeit auf Daten von Mikroben und tierischen Organismen zurückzugreifen.

Für den Systembiologen, der mit Datensätzen aus solchen Sammlungen arbeitet, ist es daher ungemein wichtig zu wissen, worauf die verwendeten Daten beruhen und wo sie ihren Ursprung haben. So können experimentell nachgewiesene Reaktionen ohne Bedenken verwendet werden. Andere Daten zu Stoffwechselreaktionen stammen aus Vergleichen zu eng miteinander verwandten Pflanzen. Manchmal muss sogar auf Vergleiche zu Tieren zurückgegriffen werden. Neben allen negativen Aspekten können solche Informationen dennoch nützlich sein. Mit ihnen gelingt

Björn Usadel (Foto: Bergmann Photodesign)

es, Lücken in Stoffwechselwegen zu schließen, oder sie regen zu neuen Ideen für unentdeckte Netzwerkteile des pflanzlichen Stoffwechsels an. Dennoch sollten Informationen aus artfremden Organismen immer mit großer Vorsicht benutzt werden.

Die MapMan-Annotation und die Stoffwechseldatenbank

Um für das beschriebene Problem Abhilfe zu schaffen, ist ein neues Klassifizierungsschema für Pflanzen erstellt worden, welches pflanzliche Proteine und Enzyme in pflanzenspezifische funktionelle Klassen einordnet (Thimm et al., 2004). Nachdem eine solche Systematisierung zunächst für Proteine der vieluntersuchten Modellpflanze *A. thaliana* erstellt wurde, sind mittlerweile Annotationen für viele verschiedene in Deutschland angebaute Nutzpflanzen hinzugekommen. Mit der eukaryotischen einzelligen Grünalge *Chlamydomonas reinhardttii* wurde ein von vielen Wissenschaftlern verwendeter Modellorganismus der Pflanzenforschung in den Katalog aufgenommen (May et al., 2008).

Die ursprünglich für die Analyse von Hochdurchsatzmessungen der Genexpression erzeugte Klassifizierung wird nun im Rahmen des Programms MapMan genutzt, um die entsprechenden Daten anschaulich darzustellen. Abb. 1 zeigt die Änderung der Genexpression des Stoffwechsels von *A. thaliana*, wenn die Pflanze Zuckermangel erleidet. In der Abbildung wird die Änderung von mehreren Tausend Genen farbcodiert dargestellt. Hierbei werden herabregulierte Gene in rot und Gene deren Expression ansteigt in blau dargestellt. Man erkennt nun z. B. deutlich, dass Gene der Lichtreaktion („Light Reaction“ oben rechts) und des ’Calvin-Benson Zyklus’ (Kreis mit Pfeilsymbol neben der Lichtreaktion) stark herabreguliert sind.

Da mit dem MapMan-Program und der Annotation der Anfang für eine umfangreichere Datensammlung gemacht worden war, stellte sich die Frage, ob diese nicht auch weiter für die Stoffwechselwegbeschreibung geeignet ist? Die ursprünglichen Annotationen wurden im Rahmen des GoFORSYS-Projektes in Potsdam-Golm erweitert, indem von uns Proteinklassen mit chemischen Reaktionen des Stoffwechsels verknüpft wurden.

Eines der Ziele ist es, alle Reaktionen nicht grundsätzlich von anderen Daten abzuleiten, sondern sowohl Daten aus wissenschaftlichen Publikationen als auch Informationen aus Lehrbüchern zur Pflanzenforschung einzubinden. Außerdem fließt das Fachwissen des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie sowie die Expertise weiterer auf diesem Gebiet forschenden Wissenschaftler ein. Zur Verwaltung dieser Klassifizierungsinformationen wurde von unserer Gruppe eine Datenbank erstellt, die über einen Webbrowser von Experten gepflegt werden kann.

In Abbildung 2 ist die web-gestützte Benutzeroberfläche dieser Datenbank dargestellt. Die meisten Spalten stellen dabei von dem Curator veränderbare Werte dar, auf die sich wie in einer Tabellenkalkulation zugreifen lässt. Allein die Spalte mit dem „Genidentifier“, dem eindeutigen Bezeichner für ein Gen, lässt sich nicht ändern und dient lediglich der Information. Vor allem die

Abbildung 1: MapMan

Bild: Björn Usadel

Ansicht der MapMan-Software mit der Darstellung der Reaktion der Modellpflanze Ackerschmalwand (*A. thaliana*) auf Zuckermangel nach zu wenig Licht am Morgen. Rote Punkte stellen eine Verringerung der Genexpression dar, blaue Punkte eine Vervielfachung, weiße Punkte bedeuten unveränderte Expression (Usadel et al. 2008).

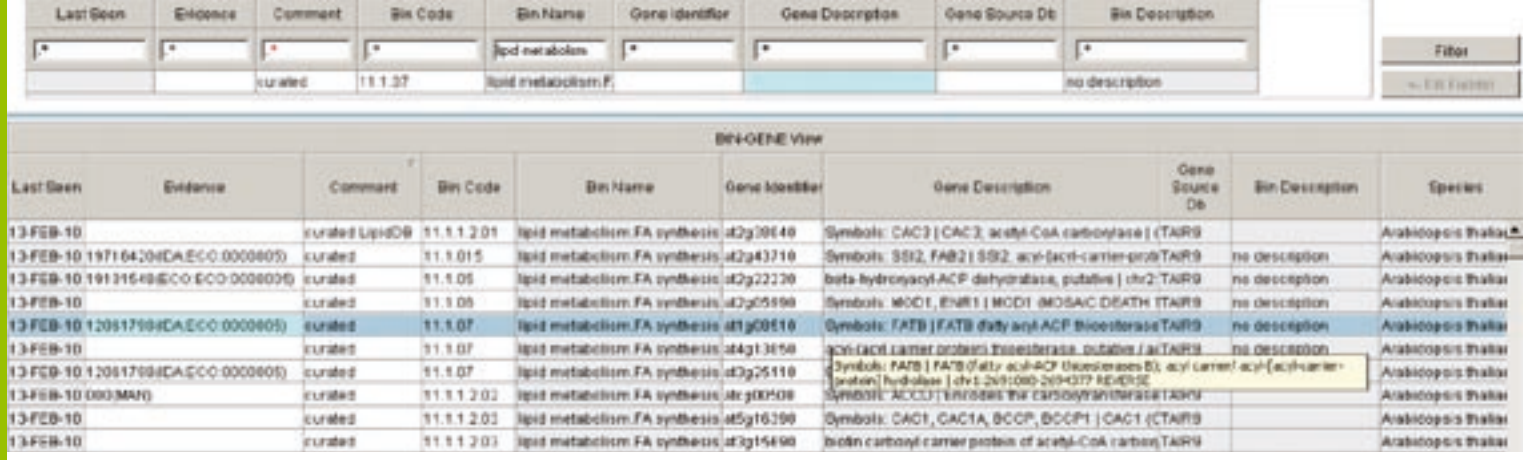


Abbildung 2: Die MapMan-Annotationsdatenbank. Screenshot einer Sitzung, in der der Benutzer im Webbrowser Daten über Proteine einträgt. (Bild: Björn Usadel)

Spalte „Evidence“ stellt eine wichtige Ergänzung zur bisherigen Datensammlung dar. Mittels des dort eingetragenen Evidenzen-Codes (Hinweiscodes) kann vom Nutzer genau nachvollzogen werden, warum ein Protein einer bestimmten Klasse zugeordnet wurde.

Diese Codes können beispielsweise anzeigen, dass ein Protein genau diese Reaktion bewerkstelligt oder dass das Gen, welches für dieses Protein kodiert, eine Stoffwechselmangel-Mutante in einem anderen Organismus komplementieren kann (d.’h., dass das Einbringen des Gens in eine Mutante zu einer Wiederherstellung der natürlichen Aktivität führt). Die entsprechenden wissenschaftlichen Originalarbeiten werden durch einen numerischen Code referenziert, damit man sie in einer Datenbank, der PubMed-Datenbank, in der wissenschaftliche Artikel inklusive Angaben zu Autoren, zur wissenschaftlicher Zeitschrift, zum Erscheinungsjahr, zur Ausgabe und anderen Informationen zusammengefasst sind (**http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed**), eindeutig finden kann und so die entsprechenden Experimente nachvollziehen kann.

Die Verbindung der Klassifizierung von Proteinen mit dem Wissen zu chemischen Reaktionen, die von verschiedenen Klassen von Enzymen katalysiert werden, ermöglicht es, Stoffwechselwege in verschiedenen Pflanzen und der Alge *Chlamydomonas* nachzuvollziehen. Derzeit wird diese Sammlung weiter aufgebaut, und die Reaktionen werden mehrfach auf Richtigkeit und Vollständigkeit überprüft.

Hieraus erwächst damit eine wichtige Ressource für die Pflanzen- und Algenforschung, bei der sich genau erkennen lässt, warum ein Enzym eine Reaktion katalysieren soll, und bei der sich die Reaktionsgleichungen für einen direkten Einsatz in den Modellierungsprozessen eignen. Außerdem kann eine Evidenz direkt durch die Verknüpfung zur PubMed Datenbank von einem Modellierer bestätigt werden, wodurch weitere Informationen schnell zugänglich gemachen werden. Im Gegensatz zu anderen Datenbanken, wird das Wissen klar auf Pflanzen bezogen. Diese Datenbank wurde von Grund auf so konzipiert, dass die Reaktionen und Ihre Koppelung an pflanzliche Gene einen Einsatz in der Systembiologie ermöglichen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: *Go*FORSYS

Das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung im Rahmen des Programmes „Forschungseinheiten der Systembiologie-FORSYS“ geförderte Projekt *Go*FORSYS (**www.goforsys.de**) beschäftigt sich mit der systematischen Analysis der Photosynthese und Ihrer Regulation hauptsächlich in der Modelalge *Chlamydomonas reinhardtii*. Die erzielten Forschungsergebnisse sollen dann Anwendungen in Nutzpflanzen finden .

MapMan und die zugehörige Infrastruktur wurde im Rahmen des GABI Förderprogrammes entwickelt, dem Program zur Anwendung der Techniken der modernen Genomforschung in der Pflanze.

Referenzen:

May P, Wienkoop S, Kempa S, Usadel B, Christian N, Rupprecht J, Weiss J, Recuenco-Munoz L, Ebenhöh O, Weckwerth W, Walther D (2008) Metabolomics- and proteomics-assisted genome annotation and analysis of the draft metabolic network of *Chlamydomonas reinhardtii*. Genetics. 179:157-66.

Thimm O, Bläsing O, Gibon Y, Nagel A, Meyer S, Krüger P, Selbig J, Müller LA,

Rhee SY, Stitt M (2004) MAPMAN: a user-driven tool to display genomics data sets onto diagrams of metabolic pathways and other biological processes. Plant J. 37:914-39

Usadel B, Blaesing OE, Gibon Y, Poree F, Höhne, F, Tretheway R, Kamlage B, Poorter H, Stitt M (2008) Multilevel genomic analysis of the response of transcripts, enzyme activities and metabolites in *Arabidopsis* rosettes to a progressive decrease of temperature in the non-freezing range. Plant Cell Environment, 31:518-547

Kontakt:

Dr. Björn Usadel

Max-Planck-Institut für Molekular Pflanzenphysiologie Potsdam-Golm

usadel@mpimp-golm.mpg.de

mmm: mehrskalen-stoffwechselmodelle zur systembiologie in getreiden

Ein integrativer Ansatz für die Biomasseforschung

von Rainer Lemke, Mohammad Hajirezaei, Björn Junker, Johannes Müller, Björn Usadel, Michael Leps und Falk Schreiber

Die moderne Pflanzenzüchtung ist eine Schlüsseltechnologie zur Steigerung der Effizienz von Stoffwechselwegen, die für die Speicherung photosynthetisch fixierter Sonnenenergie in der pflanzlichen Biomasse verantwortlich sind. Hierbei sind bei Getreide die metabolischen Prozesse von besonderer Bedeutung, die zur Bildung biomasserelevanter Kohlenhydrate führen. Im Rahmen des Projektes „Mehrskalen-Stoffwechselmodelle von Getreiden: Ein integrativer systembiologischer Ansatz für die Biomasseforschung“ sollen Strategien und potentielle Anknüpfungsstellen mittels mathematischer Modelle relevanter Stoffwechselnetze beschrieben und durch Verbindung mit experimentellen Daten funktionell überprüft werden. Das Projekt wird durchgeführt von einem interdisziplinären Konsortium akademischer Forschung. Es wird unterstützt durch den industriellen Partner BASF Plant Science, einem Unternehmen der BASF Gruppe.

Mehrskalen-Modellierung zur Optimierung von Biomassepotentialen in der Pflanze

Die Erhöhung der pflanzlichen Biomasseproduktion zur Energiegewinnung ist eine wichtige bundespolitische Zielstellung in der Klima- und Energiepolitik. Das Projekt „Mehrskalen-Stoffwechselmodelle von Getreiden: Ein integrativer systembiologischer Ansatz für die Biomasseforschung“, kurz MMM, verfolgt das Ziel, experimentell unterlegte mehrfach skalierte Modelle zu entwickeln, die der Simulation und Optimierung pflanzlicher Biomassebildung dienen. Innerhalb des Projektes werden Daten gewonnen, um verschiedene hierarchisch ineinander gelegte Stoffwechselmodelle zu parametrisieren (Mehrskalen-Modellierung, siehe Abb. 1). Während dynamische Stoffhaushaltsmodelle (besonders Kohlenstoff und Stickstoff) die Ganzpflanzen-Ebene abbilden, werden für ausgewählte Pflanzenorgane stöchiometrische Modelle des Primärstoffwechsel erstellt, die weiterführend im zentralen Metabolismus durch quantitative Flussmodelle detailliert werden. Für ausgewählte relevante Stoffwechselwege wie die Photosynthese, den Stärkeaufbau und den Nukleotidzu-

Abbildung 1: Mehrskalen-Modellierung

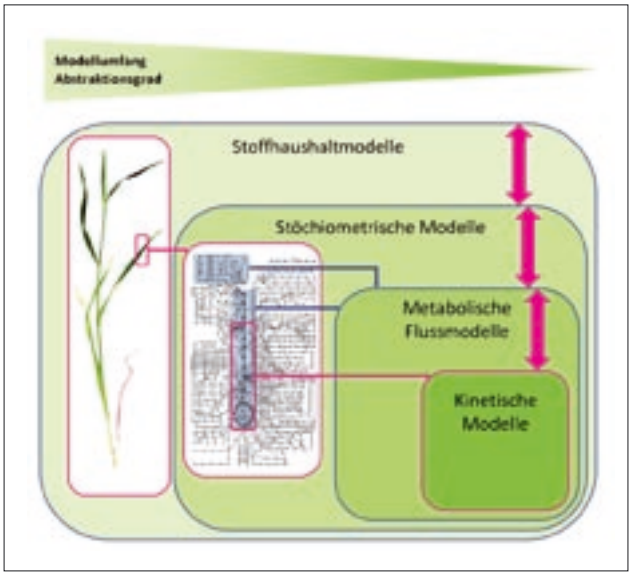


Bild: IPK Gatersleben

Hierarchieebenen, Auflösungsgrad und Verknüpfung verschiedener biologischer Modellierungsebenen. Während Stoffhaushaltsmodelle Ganzpflanzensysteme beschreiben, simulieren kinetische Modelle die metabolische Situation ausgewählter Stoffwechselwege. Der durch die Modelle erfasste Bereich des Stoffwechsels nimmt dabei von Stoffhaushaltmodellen zu kinetischen Modellen ab.

Gerste (Bild: IPK Gatersleben)

ckermetabolismus werden enzymkinetische Modelle entwickelt. Durch diesen integrativen systembiologischen Ansatz wird ein Grad an Modellierung erreicht, der sowohl einen Überblick über die pflanzenbiologischen Prozesse als auch detaillierte Voraussagen mit praktischer Relevanz ermöglicht.

Validierung und Optimierung *in silico* erstellter Stoffwechselmodelle

Zur iterativen Überprüfung experimenteller und simulierter metabolischer Daten werden innerhalb des MMM Projektes verschiedene Genotypen der Gerste (*Hordeum vulgare*) mit unterschiedlicher Biomasseleistung und Wuchsform auf der Ebene von Metaboliten, Enzymaktivitäten, Stoffflüssen und Zellwandcharakteristik charakterisiert und diese Daten zur Erstellung, Parametrisierung und Validierung stöchiometrischer und kinetischer Modelle verwendet. Die resultierenden Erkenntnisse und Modelle werden auf die Nutzpflanze Reis (*Oryza sativa*) übertragen und validiert.

Datenintegration und Visualisierung zur integrierten Modellierung auf mehreren Ebenen

Modelle des pflanzlichen Stoffhaushaltes und Stoffwechsels (Stoffhaushaltmodelle, stöchiometrische Netzwerke, metabolische Flussmodelle, kinetische Modelle) weisen erhebliche Unterschiede auf im Abstraktionsgrad (Detailauflösung), in der Verwendung von *a priori* Wissen sowie im Modellumfang (siehe Abb. 1). Die vertikale über mehrere Hierarchieebenen und die horizontale innerhalb einer Hierarchieebene erfolgende Modellvernetzung auf Basis einer biophysikalisch-biochemischen Prozessbeschreibung ist in pflanzenphysiologischen Systemen eine neue Herausforderung.

Durch die geplante Modellvernetzung und Verknüpfung verschiedener experimenteller und systembiologischer Datentypen nimmt die Integration der Daten und deren interaktive Visualisierung eine Schlüsselstellung im MMM Projekt ein. Stöchiometrische Modelle des zentralen Metabolismus von wichtigen Pflanzenorganen werden, verknüpft mit enzymkinetischen Parametern, in MetaCrop (**http://metacrop.ipk-gatersleben.de**), einem integrierten Informationssystem zur detaillierten Repräsentation metabolischer Netzwerke, hinterlegt. Alle in MetaCrop abgelegten Stoffwechselwege und Modelle sind innerhalb des Systems verknüpft und über Datenaustauschformate, insbesondere SBML (Systems Biology Markup Language) in externe

Abbildung 2: Visuelle interaktive Analyse eines stöchiometrischen Modells

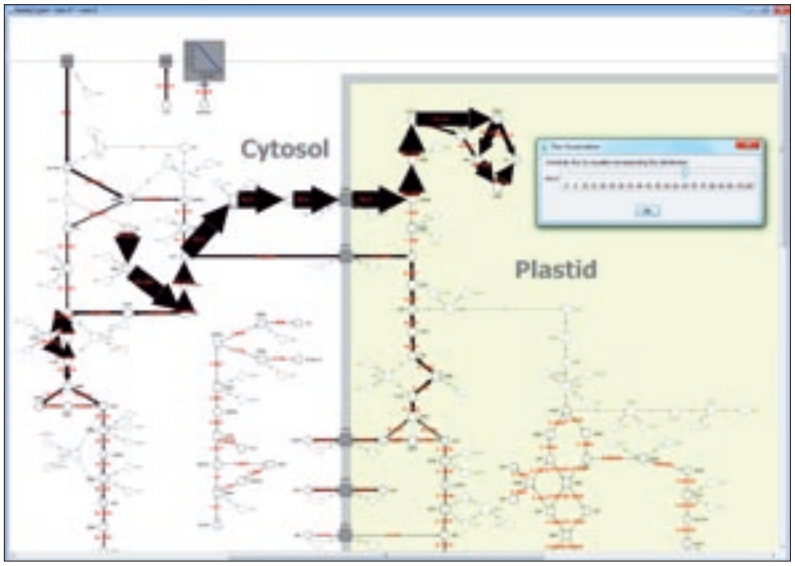


Bild: IPK Gatersleben

Stoffwechsel im Gerstesamen in der Auswertesoftware VANTED (FBASimVis Plug-in). Die Pfeildicke repräsentiert dabei simulierte Stoffflüsse.

Analyse- und Simulationswerkzeuge bzw. direkt in die visuelle Analysesoftware VANTED (**http://vanted.ipk-gatersleben.de**) übertragbar. Beispielsweise ermöglicht dabei das VANTED Plugin FBA-SimVis (**http://fbasimvis.ipk-gatersleben.de**) die interaktive, visuell unterstützte Analyse stöchiometrischer Modelle (Abb. 2).

Weiterführende Nutzung

Die neuartige vertikale und horizontale Verknüpfung biologischer Stoffwechsel- und Stoffhaushaltsmodelle erlaubt eine hierarchische Modellierung, die sowohl einen Überblick über die pflanzenbiologischen Prozesse als auch detaillierte Prognosen mit praktischer Relevanz ermöglichen soll.

Die Vernetzung der verschiedenen Modelle hat zum Ziel, Anknüpfungspunkte für prädiktive Züchtung und gezielte Modulierung zur Optimierung von Stoffwechselwegen aufzuzeigen, die für die pflanzliche Biomasseproduktion relevant sind.

Die Strategien dieses Projektes sind allgemeingültig konzipiert und damit prinzipiell auf andere Energiepflanzen übertragbar. Die Validierung der erhaltenen Modelle in Reis ermöglicht dabei eine direkte Übertragung der Ergebnisse auf eine bedeutende Nutzpflanze.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: „MMM – Mehrskalen-Stoffwechselmodelle von Getreiden: Ein integrativer systembiologischer Ansatz für die Biomasseforschung“
Verbundprojekt im Rahmen der BMBF Initiative „Bioenergie 2021“
Beteiligte Partner:
IPK Gatersleben: Falk Schreiber, Björn Junker, Mohammad Hajirezaei; Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg: Johannes Müller; MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie Potsdam-Golm: Björn Usadel; SunGene GmbH, Gatersleben (BASF Plant Science Company): Rainer Lemke, Michael Leps.

Referenzen:

Braune H, Müller J, Diepenbrock W (2009) Integrating effects of leaf nitrogen, age, rank, and growth temperature into the photosynthesis-stomatal conductance model LEAFC3-N parameterised for barley (*Hordeum vulgare* L.). Ecological Modelling 220: 1599-1612.

Grafahrend-Belau E, Schreiber F, Koschützki D, Junker BH (2009) Flux balance analysis of barley seeds: a computational approach to study systemic properties of central metabolism. Plant Physiology 149: 585-598.

Junker BH, Klukas C, Schreiber F (2006) VANTED: A system for advanced data analysis and visualization in the context of biological networks. BMC Bioinformatics 7: 109.1-13.

Weise S, Colmsee C, Grafahrend-Belau E, Junker BH, Klukas C, Lange M, Scholz U, Schreiber F (2009) An integration and analysis pipeline for systems biology in crop plant metabolism. LNBI, 5647: 196-203 (DILS).

Kontakt:

Prof. Dr. Falk Schreiber (Koordinator)
IPK Gatersleben
und
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
schreibe@ipk-gatersleben.de

http://mmm.ipk-gatersleben.de

wie wächst mais?

Identifizierung von Signalen und Prozessen, die die Biomasseproduktion im Mais beeinflussen

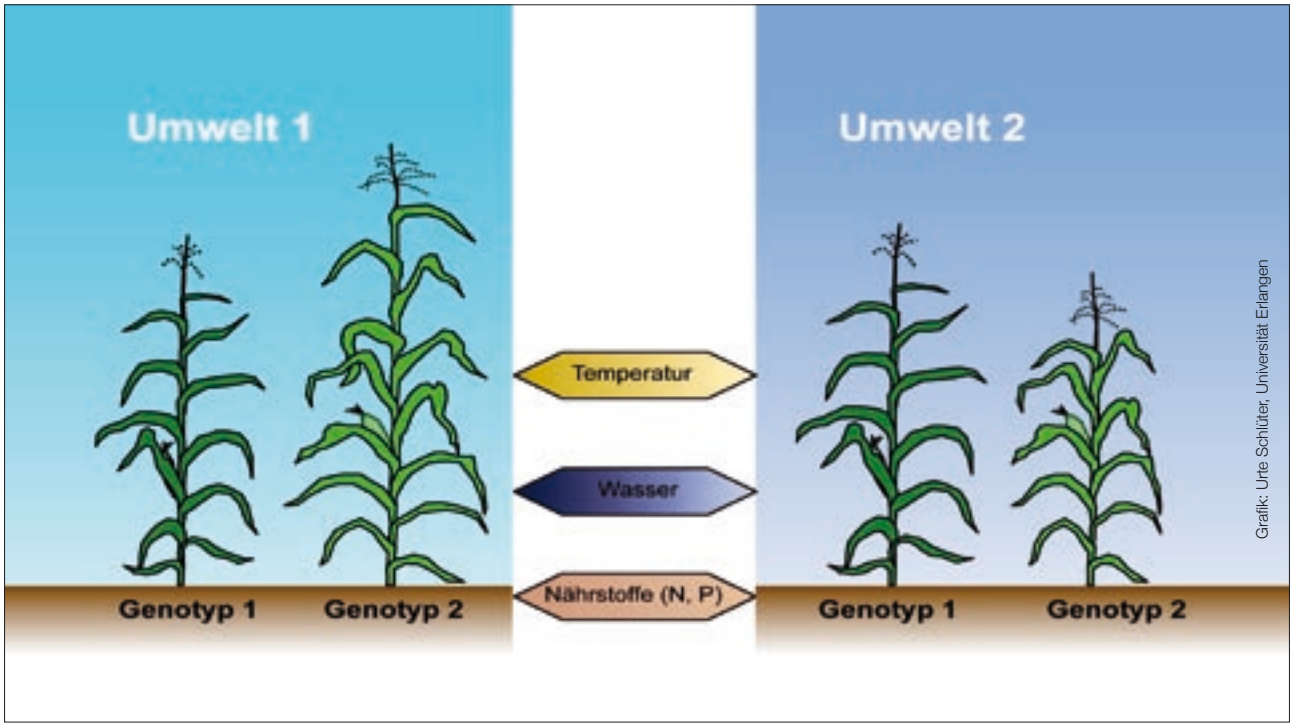
von Urte Schlüter und Uwe Sonnewald

Die Biomasseproduktion einer Pflanze wird einerseits von Art- oder Sortenspezifischen, also genetischen Merkmalen bestimmt, andererseits aber auch in erheblichem Maße von den Umweltbedingungen beeinflusst. Mathematische Modelle sollen helfen, die komplizierten Zusammenhänge zwischen den Regelmechanismen und Stoffwechselprozessen in der Pflanze und deren Einfluss auf die Biomasseproduktion zu erklären.

Mais als Rohstofflieferant

Pflanzen dienen in zunehmendem Maße als nachwachsende Rohstoffe für die Bioenergieproduktion. Genutzt werden dabei nicht nur bestimmte Pflanzenteile, wie zum Beispiel die Getreidekörner, sondern die gesamte oberirdische Spross-Biomasse, also der oberirdische grüne Teil der Pflanze. Dies stellt neue Anforderungen an die Züchtung und die Auswahl von geeignetem Pflanzenmaterial. Gefragt sind derzeit insbesondere Kulturpflanzen, die unter gegebenen Boden- und Klimaverhältnissen schnell große Mengen an Biomasse produzieren können. In Deutschland ist deshalb in den letzten Jahren gerade das Interesse an Silagemais mit hoher Biomasseproduktion gestiegen. Im Gegensatz zu den meisten anderen einheimischen Kulturpflanzen besitzt Mais mit dem C4-Photosyntheseweg einen effizienten Konzentrationsmechanismus für die Bindung von CO_2 aus der Luft und einen höheren Wassernutzungsgrad bei der Nutzung von Sonnenenergie zur Kohlenhydratassimilierung. Damit ist er vielen anderen Nutzpflanzen überlegen. Klimaveränderungen wie steigende

Abbildung 1: Einfluss von Genotyp und Umwelt auf die Biomasseproduktion in Mais



Einfluss von Genotyp und abiotischer Umwelt (Temperatur, Wasser, Stickstoff- und Phosphorangebot) auf die Biomasseproduktion im Mais.

Maispflanze (Foto: Urte Schlüter, Universität Erlangen)

Temperaturen oder ein erhöhter CO_2-Gehalt in der Luft kommen den Wachstumsanforderungen des Mais dabei sogar entgegen - allerdings nur bei einer ausreichenden Wasserversorgung.

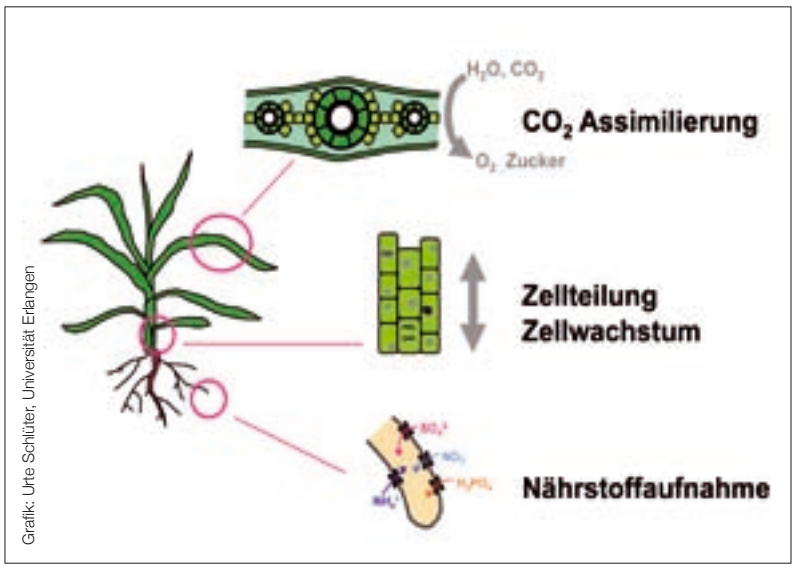
Einfluss der Umwelt auf die Biomasseproduktion

Ein großes Interesse besteht an der weiteren Optimierung der Biomasseproduktion von Energiepflanzen unter den gegebenen Umweltverhältnissen. Die sessile also ortsgebundene Lebensweise der Pflanzen erfordert eine hohe Flexibilität der Pflanze bei der Anpassung ihrer Wachstumsprozesse an die jeweiligen Standortbedingungen. In langjähriger Züchtungsarbeit konnten Maissorten, auch Genotypen genannt, entwickelt werden, die unter verschiedensten Klimaverhältnissen optimale Erträge liefern. Tropische Maissorten nutzen zum Beispiel die langen Sommer für eine längere vegetative Wachstumsphase, während Sorten für die gemäßigten Klimazonen eher schnell in die Reifephase übergehen. Zusätzlich müssen die Maispflanzen natürlich noch auf die jeweiligen Wetter- und Bodenbedingungen reagieren können. Nährstoffmangel, Kälte- oder Trockenperioden hemmen das Wachstum. Hohe Stickstoffgaben (Düngung oder sonstiger Stickstoffeintrag) oder günstige Temperaturen können dagegen Phasen mit erhöhtem pflanzlichem Wachstum einleiten. Die bekannten Mais-Genotypen unterscheiden sich dabei erheblich in ihrer Fähigkeit, hohe Wachstumsraten auch unter ungünstigen Bedingungen aufrecht zu erhalten (Abb. 1).

Systembiologische Modellierung der Biomasseproduktion

Der Forschung steht heute eine Vielzahl von Mais-Genotypen mit sehr unterschiedlichen Wachstumseigenschaften in Abhängigkeit von den jeweiligen Umweltbedingungen zur Verfügung. Die wissenschaftliche Herausforderung besteht nun darin, die für Wachstum und Biomasseproduktion entscheidenden Signaltransduktionsketten und regulatorischen Netzwerke zur Anpassung des pflanzlichen Stoffwechsels an die jeweiligen Standort- und Umweltbedingungen zu identifizieren. Für das OPTIMAS-Projekt haben sich deshalb Forschergruppen mit sehr unterschiedlichen Erfahrungen und Expertisen zusammen geschlossen. Als industrieller Projektpartner von OPTIMAS stellt die BASF eine Kollektion von Maislinien mit unterschiedlichen Wachstumseigenschaften zur Verfügung. Wissenschaftler verschiedener Universitäten und Forschungseinrichtungen untersuchen nun die spezifischen Einflüsse von Umweltfaktoren, wie zum Beispiel Kälte- oder Trockenstress, Tageslänge, Besiedlung der Wurzeln mit Mykor-

Abbildung 2: Beitrag ausgewählter Pflanzenorgane an Wachstum und Biomassebildung



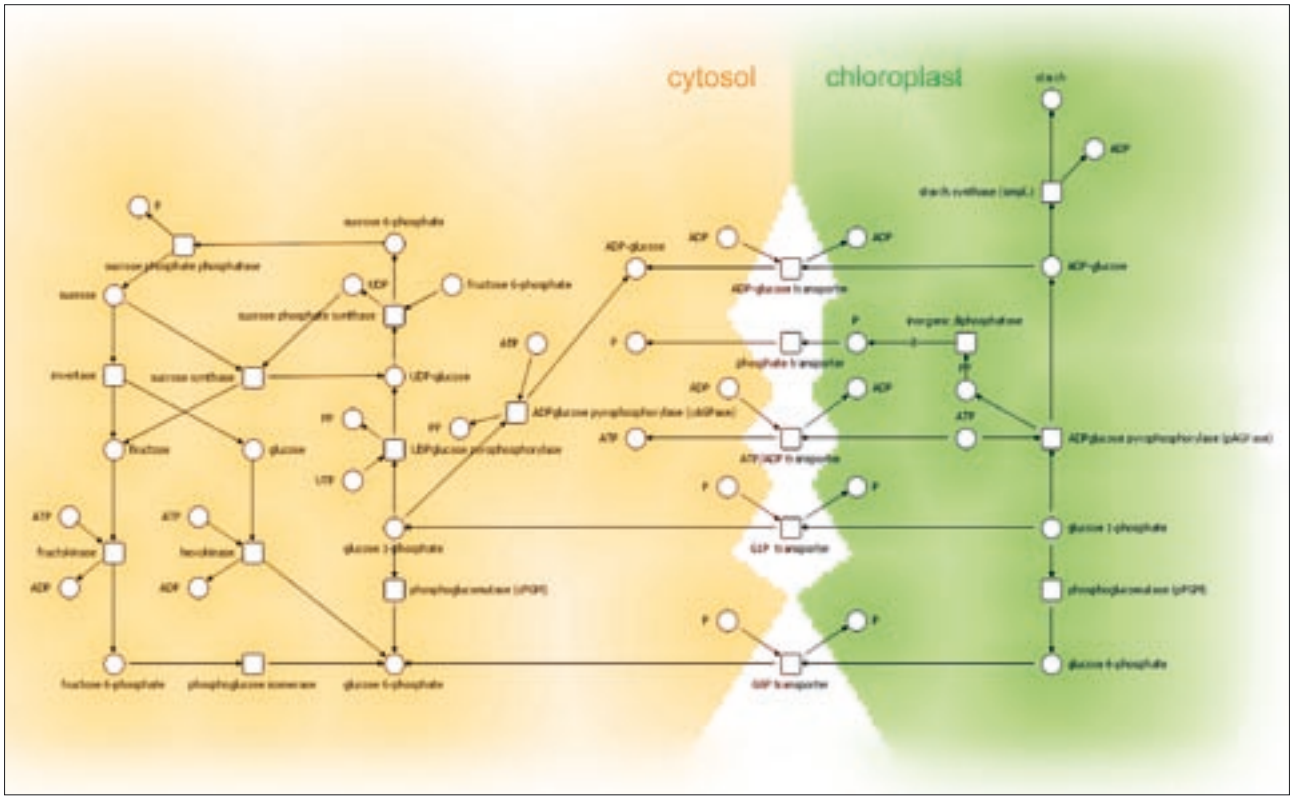
Grafik: Urte Schlüter, Universität Erlangen

OPTIMAS konzentriert sich auf die Untersuchung von Pflanzenorganen, die für die Biomassebildung eine wichtige Rolle spielen (CO_2-Assimilation in der Photosynthese, Zellteilung und -wachstum in der Elongationszone, und Nährstoffaufnahme in der Wurzel oder den mit ihr assoziierten Mykorrhiza).

rhiza und Mangel an Stickstoff oder Phosphor auf das Wachstum der Maissorten. Die verschiedenen Pflanzenorgane haben dabei unterschiedlich Anteil am Wachstumsverhalten: Zellteilung und -streckung erfolgt in den Expansionszonen an der Basis der Blätter, die Blattspreite ist für Photosynthese und Bereitstellung der Assimilate verantwortlich und die Nährstoffaufnahme findet in der Wurzel statt (Abb. 2).

Ein abgestimmtes Protokoll für Pflanzenanzucht und Probennahme soll am Ende die Vergleichbarkeit der Experimente gewährleisten. Das geerntete Material wird von den Forschern dann an die Experten für die spezifischen Detektionsmethoden verteilt. Die Berliner Firma Metanomics führt das Metabolit-Profiling durch, an der Universität zu Köln werden die Ionengehalte untersucht und die Universität Erlangen entwickelte in Zusammenarbeit mit Uwe Scholz vom IPK Gatersleben einen neuen Mais-spezifischen Microarray zur Erfassung globaler Transkriptionsänderungen, also Veränderungen der Genexpression der Pflanze. Dabei kam es dem Projekt zugute, dass die Sequenzierung des Maisgenoms im letzten Jahr abgeschlossen

Abbildung 3: MetaCrop Datensystem: Saccharose-zu-Stärke Stoffwechselweg (Monokotyledone)



MetaCrop Datensystem: Das System erfasst sowohl komplexe Stoffwechselwege als auch Kinetik und Lokalisation von Einzelreaktionen und Transportprozessen. Die Webeseitenoberfläche ist interaktiv und erlaubt das Herunterladen und Erweitern der Stoffwechselwege mit experimentellen Daten. Hier ein Beispiel für den Saccharose-zu-Stärke Stoffwechselweg in Einkeimblättrigen Pflanzen (Monokotyledone) (http://metacrop.ipk-gatersleben.de).

Referenz: E. Grafahrend-Belau, S. Weise, D. Koschützki, U. Scholz, B.H. Junker and F. Schreiber (2008). MetaCrop: a detailed database of crop plant metabolism. Nucleic Acids Research, 36(Database issue):D954-D958.

Maispflanze in einer Klimakammer (Foto: Urte Schlüter, Universität Erlangen)

werden konnte (weitere Informationen unter **http://www.maizegdb.org/**). Zusätzlich zu diesen Daten wird auch die Dynamik ausgewählter molekularer Prozesse wie zum Beispiel des Metaboliten-Fluss im primären Kohlenstoffwechsel oder der Transportprozesse an Chloroplastenmembranen studiert. Von entscheidender Bedeutung ist natürlich auch, dass alle Experimente von ausführlichen phänotypischen Untersuchungen zum Wachstumsverhalten und zur Biomassebildung begleitet werden. Alle diesbezüglich aufgenommenen Messdaten werden von den Bioinformatikgruppen des IPK Gatersleben in einer integrierten Datenbank gesammelt und zur Entwicklung mathematischer Modelle genutzt (Abb. 3). Erstellt werden virtuelle metabolische und regulatorische Netzwerke für die untersuchten Organe und für die Kommunikation zwischen den Pflanzenteilen. Ziel ist es, Markergene, Signale, molekulare Prozesse oder auch Netzwerke mit direktem Einfluss auf die Steuerung und den Prozess der Biomassebildung zu identifizieren. Interessant wird es dabei sein herauszufinden, ob es Prozesse gibt, die universell in allen Situationen mit Biomasseänderung aktiv sind. Auf der anderen Seite gilt es auch, spezifische Prozesse herauszufiltrieren, die nur unter ausgewählten Bedingungen wirksam werden. Am Ende werden die Ergebnisse unter alltäglichen Umweltbedingungen in einer genetisch und phänotypisch diversen Maispopulation überprüft und weiterentwickelt. Die neuen Modelle werden Vorhersagen über die Wachstumsprozesse spezifischer Maissorten unter optimalen aber auch suboptimalen Umweltbedingungen erlauben. Die einzigartig umfangreiche Datensammlung hilft dann bei der Optimierung der Sortenauswahl für gegebene Standortbedingungen und der beschleunigten Züchtung für einen effizienten und Ressourcen-schonenden Maisanbau unter optimalen und suboptimalen Umweltbedingungen. Die geschaffenen Datenbankstrukturen und Modelle können dann in Zukunft auch für andere Pflanzenarten und Systeme angepasst und erweitert werden.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: OPTIMAS – Systembiologische Modellierung der Ertragsbildung beim Mais.

OPTIMAS ist ein Verbundprojekt im Rahmen der BMBF Initiative „Bioenergie 2021“ und vereint Expertisen von verschiedenen deutschen Forschungseinrichtungen, Universitäten und Biotechnologie-Unternehmen. Gemeinsames Forschungsziel ist ein tieferes Verständnis der Wechselwirkungen von Gentranskription, Metabolit- und Ionengehalten in der Pflanze unter verschieden Umweltbedingungen. Besonderes Interesse gilt dabei dem Einfluss all dieser Komponenten auf die Biomassebildung.

Beteiligte Partner:

FAU Erlangen-Nürnberg: Uwe Sonnewald, Frederik Börnke, Urte Schlüter; Universität zu Köln: Marcel Bucher; Universität Regensburg: Thomas Dresselhaus; MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie Potsdam-Golm: Alistair Fernie; IPK Gatersleben: Falk Schreiber, Uwe Scholz; Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf: Andreas Weber; Metanomics GmbH Berlin: Stefan Henkes, Holger Fahnenstich.

Kontakt:

Prof. Dr. Uwe Sonnewald (Koordinator)
Lehrstuhl für Biochemie, FAU Erlangen-Nürnberg
usonne@biologie.uni-erlangen.de

Dr. Urte Schlüter
Lehrstuhl für Biochemie, FAU Erlangen-Nürnberg
schluter@biologie.uni-erlangen.de

http://pgrc.ipk-gatersleben.de/projects/optimas/

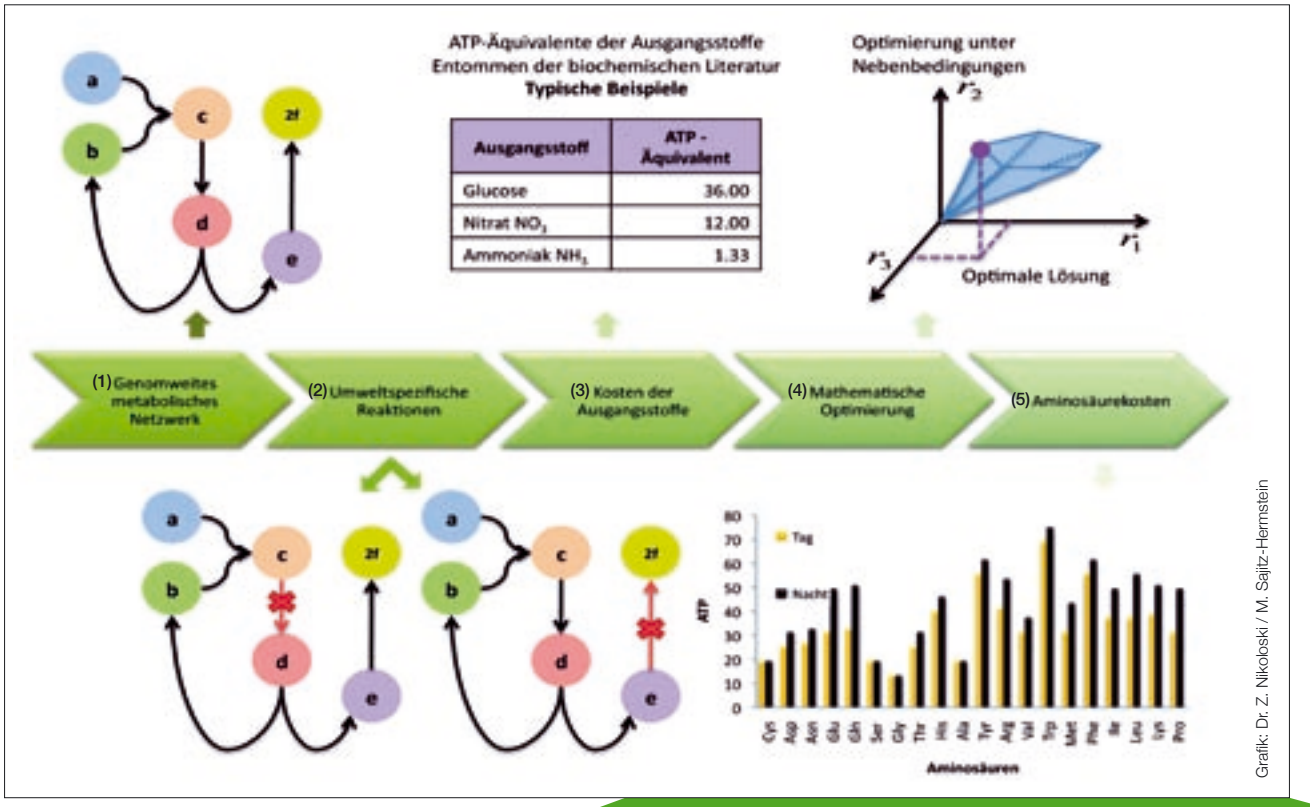
auch zellen müssen haushalten

Die Systembiologie offenbart die Gesetze der Zellökonomie

von Zoran Nikoloski und Max Sajitz-Hermstein

Die Nachfrage nach erneuerbaren Kraftstoffen steigt stetig. Bisher fehlt allerdings die Möglichkeit, diese Biokraftstoffe kosteneffizient und in großtechnischem Maßstab herzustellen. Auf der Suche nach einer Lösung dieses Problems bietet es sich an zur Herstellung nicht wie bisher üblich nur die Samen von Pflanzen, sondern die gesamte zur Verfügung stehende Pflanzenbiomasse zu verwenden. Dieses Vorgehen hätte das Potential, die weltweite Nachfrage nach regenerativen Kraftstoffen zu befriedigen. Wir haben uns daher die Frage gestellt, wie das Pflanzenwachstum gezielt beeinflusst werden kann, um bei optimaler Ressourcennutzung eine größtmögliche Menge an Pflanzenbestandteilen, wie z. B. Zellulose oder Samen, zur Kraftstoffproduktion zu erhalten. Die Beantwortung erfordert eine Kosten- und Nutzenanalyse der Stoffwechselvorgänge und deren Regulationsmechanismen in der betreffenden Nutzpflanze. Mithilfe eines systembiologischen Ansatzes, der mathematische Modellierung, bioinformatische Methoden und Daten aus Hochdurchsatzexperimenten auf verschiedenen Organisationsebenen der pflanzlichen Zelle miteinander vereint, ist es uns gelungen eine solche Kosten-Nutzen-Analyse zu erstellen. Über eine Kosten-Nutzen-Analyse des Pflanzenwachstums hinaus, erlaubt die von uns entwickelte Methode außerdem die Identifizierung von Schlüsselkomponenten des Stoffwechsels, deren gezielte Manipulation eine Steigerung des Ertrags verspricht.

Abbildung 1: Systembiologischer Ansatz zur Bestimmung umweltspezifischer energetischer Kosten von Aminosäuren



Grafik: Dr. Z. Nikoloski / M. Sajitz-Hermstein

Bild: klick – Fotolia.com

Die Effizienz der Energieverwertung als Grundlage der Berechnung einer Kosten-Nutzen-Analyse

Pflanzen nehmen ständig eine Vielzahl von Nährstoffen aus ihrer Umgebung auf und wandeln sie in Metabolite um, die für das pflanzliche Wachstum benötigt oder aber für eine spätere Nutzung durch die Pflanze gespeichert werden. Es ist dabei nach wie vor ungeklärt, wie diese komplexen und miteinander wechselwirkenden Prozesse reguliert werden, so dass ein optimales Pflanzenwachstum erzielt wird. Um dem nachzugehen haben wir unseren Fokus auf die Faktoren gerichtet, die biochemische Reaktionen im Allgemeinen kontrollieren: Die Menge und Verfügbarkeit von Energieäquivalenten in Form von ATP und anderen Kosubstraten, sowie die diese Reaktionen katalysierenden Proteine, die Enzyme. Es ist offensichtlich, dass jeder Versuch die Regulation von zellulären Prozessen quantitativ zu verstehen, eine detaillierte Kosten-Nutzen-Analyse der Energieverwertung als Grundlage benötigt. Daher bedienen wir uns rechengestützter Methoden in Kombination mit Transkriptom-, Proteom- und Metabolomdaten, um die Funktionsweise der Energieverwertung besser zu verstehen. Das Konzept der Stoffwechseleffizienz liefert dabei den entscheidenden Ansatzpunkt.

Die Stoffwechseleffizienz – die Differenz von zellulärem energetischen Input und Output

Die Aufrechterhaltung eines Stoffwechselweges mit mehreren biochemischen Reaktionen verursacht für die Zelle energetische Kosten, die mitunter sehr hoch sein können. Diese Kosten werden u. a. durch die für den Reaktionsablauf benötigten Enzyme verursacht, die ihrerseits unter Energieverbrauch von der Zelle synthetisiert werden müssen, und die für die Reaktion notwendigen Energieäquivalente, z. B. in Form von ATP, um die Aktivierungsenergie der Reaktion zu überwinden. Auf der anderen Seite produzieren die betrachteten Stoffwechselwege wiederum Endprodukte und Metabolite, die wichtig für weitere Stoffwechselwege und zelluläre Prozesse sind. In ihrer Gesamtheit kann die Stoffwechseleffizienz als Differenz zwischen der Energie, die in die Stoffwechselprodukte investiert wird (Nutzen), und der Energie, die für die Aufrechterhaltung der zellulären Prozesse aufgebracht wird (Kosten), betrachtet werden. Da Pflanzen, wie andere Lebewesen auch, andauernd wechselnden Temperaturen und Schwankungen in der Wasserversorgung und im Nährstoffangebot ausgesetzt sind, ist die Stoffwechseleffizienz stark von Umwelteinflüssen abhängig. Die Auswirkungen von Umwelteinflüssen müssen daher notwendigerweise Teil einer jeden detaillierten Kosten-Nutzen-Analyse sein.

Aminosäuren bilden das Bindeglied - und haben einen energetischen Preis

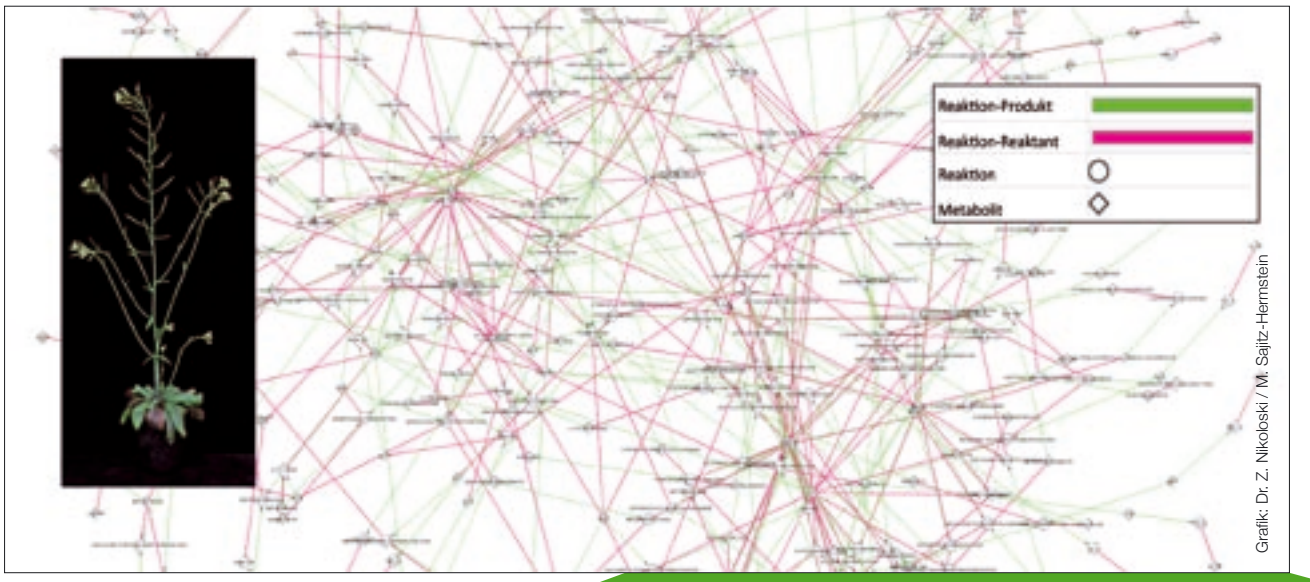
Enzymatische Proteine, die maßgeblich neben anderen Faktoren die Funktionalität und Aufrechterhaltung eines Stoffwechselweges gewährleisten, bestehen aus kleineren Bausteinen, den Aminosäuren. Aminosäuren sind kohlenstoff- und stickstoffhaltige Moleküle und wiederum selbst Produkte anderer zellulärer Stoffwechselwege. In Pflanzen können Aminosäuren als Bindeglied zwischen dem Stickstoff- und dem Kohlenstoffstoffwechsel betrachtet werden (Stitt et al., 2002): Die von der Photosynthese gelieferten Kohlenstoffskelette und Energieäquivalente werden für die Umsetzung anorganischen Stickstoffs und die Synthese von Aminosäuren gebraucht, während stickstoffhaltige Metabolite die Nutzung von Kohlenstoff für das Wachstum ermöglichen. Dabei wird die Dynamik des Aminosäurestoffwechsels vermutlich vom Zusammenspiel vieler Faktoren bestimmt, z. B. dem Export, der Speicherung und/oder der Synthese spezifischer Metabolite, die nicht der Gruppe der Proteine angehören. Diese These wird durch experimentelle Beobachtungen gestützt, die zeigen, dass Schwankungen der intrazellulären Aminosäurekonzentrationen mit Änderungen der Kohlenhydratkonzentrationen korrelieren. Wir nehmen daher an, dass Aminosäuren eine Schlüsselrolle bei der Koordination zellulärer Vorgänge einnehmen und somit einen vielversprechenden Kandidaten für eine Kosten-Nutzen-Analyse der Stoffwechseleffizienz darstellen. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit war daher die Entwicklung von Methoden um die Hypothese zu prüfen, dass die zellulären Aminosäurekonzentrationen mit dem Konzept der Stoffwechseleffizienz unmittelbar in Verbindung stehen und durch dieses möglicherweise sogar erklärt werden.

Max Sajitz-Hermstein und Dr. Zoran Nikoloski

Unser methodischer Ansatz

Unsere Vorgehensweise besteht im Wesentlichen aus fünf Schritten, die im Folgenden dargestellt werden (Abb. 1): Der Stoffwechsel einer Zelle kann als ein Reaktionsnetzwerk beschrieben werden, welches sämtliche in einem Organismus bekannten Reaktionswege zusammenführt. Ein solches Netzwerk verfügt über verschiedene Transportreaktionen über die aus Nährstoffspeichern der Zelle stammende oder aus der Umwelt aufgenommene Ausgangsstoffe, wie z. B. Glucose oder Nitrat, in das Netzwerk gelangen und Produkte, wie z. B. Aminosäuren, wieder abgeführt werden können. Es erfordert einen hohen Aufwand um ein solches Netzwerk derart zu modellieren, dass der Stoffwechsel biologisch sinnvoll abgebildet wird. Wir greifen daher auf bestehende Modelle zurück (1). In einem zweiten Schritt passen wir das Netzwerk an die Umweltbedingungen an, die wir untersuchen wollen. Dazu werden die Reaktionsschritte entfernt, die bekanntermaßen unter diesen Umweltbedingungen nicht oder nur in sehr geringem Umfang ablaufen. Zum Beispiel laufen Photosynthesereaktionen nur am Tag ab und werden daher aus dem Netzwerk herausgenommen, wenn das Verhalten bei Dunkelheit untersucht werden soll (2). Jeder Ausgangsstoff muss, bevor er für die Metabolitsynthese verwendet werden kann, von der Zelle aufgenommen und in eine nutzbare Form umgesetzt bzw. synthetisiert und gespeichert worden sein. Der Prozess dieser Bereitstellung verbraucht Energie, deren Menge, unter bestimmten Bedingungen, in Form von ATP-Molekülen, sehr genau bestimmt werden kann. Beispielsweise benötigt die Synthese eines Glucosemoleküls unter idealen Bedingungen 36 ATP-Moleküle. Jedem Ausgangsstoff der Synthesereaktionen werden daher entsprechende Mengen an ATP zugeordnet (3). Als nächstes berechnen wir die benötigten Minimalmengen an Ausgangsstoffen, um eine bestimmte Menge einer Aminosäure in unserem modifizierten Stoffwechselnetzwerk zu synthetisieren. Wir benutzen hierfür lineare Programmierung, ein mathematisches Optimierungsverfahren, um einen Fluss durch das Netzwerk zu finden, der ein definiertes Ziel, beispielsweise die Produktion von Biomasse, optimiert (4). Im letzten Schritt werden die so erhaltenen Mengen an Ausgangsstoffen in die äquivalenten Mengen an ATP umgerechnet und schließlich addiert um die Synthesekosten einer Aminosäure zu bestimmen (5).

Abbildung 2: Ausschnitt des biochemischen Reaktionsnetzwerks von *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand). Metabolite und Wechselwirkungen (Knoten) sind über Wechselwirkungen (Kanten) miteinander verbunden



Grafik: Dr. Z. Nikoloski / M. Sajitz-Hermstein

Bild: Jon Nightingale – Fotolia.com

Gesetzmäßigkeiten der zellulären Pflanzenökonomie

Durch Anwendung dieses neuen systembiologischen Ansatzes auf das metabolische Netzwerk von *Arabidopsis thaliana* (Abb. 2) ist es uns gelungen, Kosten für alle Aminosäuren in dieser Pflanze unter den Umweltbedingungen von Tag und Nacht zu berechnen (Sajitz-Hermstein und Nikoloski, 2010). Wir haben mit diesem Kostenmaß die energetischen Investitionen der Pflanze in experimentell bestimmten Aminosäurekonzentrationen für einen vollen Tag-Nachtzyklus untersucht. Wir fanden dabei ebenso hohe Investitionen zu Beginn des Tages wie zum Ende der Nacht. Dieses biologisch sinnvolle Ergebnis konnte von keinem der existierenden umweltunspezifischen Verfahren zur Bestimmung von Aminosäurekosten erbracht werden. Desweiteren verhält sich der zeitliche Verlauf der energetischen Investitionen nahezu synchron zum Auf- und Abbau von Stärke in der Pflanze, mit einer Zeitverzögerung beim Wechsel der Umweltbedingungen. Dies weist darauf hin, dass Stärke einen energetischen Kontrollparameter darstellt. Wir haben das Kostenmaß weiterhin dazu verwendet, um die Kosten der Proteine aus ihrer Aminosäurezusammensetzung bei Tag und bei Nacht zu bestimmen. Die Kostenanalyse von Proteomikdaten zeigt, dass die Pflanze während der Nacht energetisch günstigere Proteine als am Tag nutzt. Unsere Untersuchungen zeigen somit nicht nur eine energetische Anpassung des Stoffwechsels beim Übergang zwischen Tag und Nacht. Sie lassen darüber hinaus auch die Antizipation der Ressourcennutzung über energetische Regulationsmechanismen der Aminosäure- und Proteinsynthese erkennen. Die Anwendung unserer Methode auf ein genomweites metabolisches Netzwerk von *Arabidopsis thaliana* für Tag- und Nachtbedingungen unter Zuhilfenahme verfügbarer „Omik"-Datensätze deutet also darauf hin, dass die Kontrolle der Stoffwechseleffizienz eine wichtige Rolle spielen dürfte als allgemeiner Regulationsmechanismus der Aminosäure- und der Proteinsynthese.

Die Ermittlung von umweltspezifischen metabolischen Kosten ist der erste Schritt zu einem besseren Verständnis der Ressourcenverteilung in der Pflanze. Wir wollen dieses Kostenmaß künftig durch eine genauere Spezifizierung der Umweltbedingungen noch verfeinern. Die sich ergebenden Proteinkosten bilden als Wichtungsfaktoren die Grundlage einer Methode zur Identifikation von Netzwerkkomponenten, deren Veränderung ein verbessertes Pflanzenwachstum verspricht. Die Weiterentwicklung dieser Methode ist momentan Gegenstand unserer Forschung. In der Zukunft wird sich der Stoffwechsel von Pflanzen mithilfe dieser Methoden gezielt verbessern lassen, um Biokraftstoffe effizienter und kostengünstiger herzustellen.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: Zoran Nikoloski ist Arbeitsgruppenleiter einer im Rahmen der FORSYS Initiative geförderten Nachwuchsgruppen in der Potsdam-Golm BMBF-Forschungseinrichtung zur Systembiologie (GoFORSYS). Seine Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Analyse und Interpretation von komplexen biologischen Daten.
www.goforsys.de

Referenzen:

Sajitz-Hermstein, M. and Nikoloski, Z. (2010) A novel approach for determining environment-specific protein costs: the case of Arabidopsis thaliana, Bioinformatics, 26, i582-i588.

Stitt, M. et al. (2002) Steps towards an integrated view of nitrogen metabolism. J. Exp. Bot., 53, 959–970.

Kontakt:

Dr. Zoran Nikoloski
Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Potsdam-Golm
nikoloski@mpimp-golm.mpg.de

Max Sajitz-Hermstein
Max-Planck-Institut für Molekulare Pflanzenphysiologie, Potsdam-Golm
sajitz@mpimp-golm.mpg.de

www.mpimp-golm.mpg.de

Neuigkeiten aus dem BMBF

Hightech-Strategie 2020 für Deutschland

Die Hightech-Strategie, von der Bundesregierung 2006 ins Leben gerufen, war eine Erfolgsgeschichte, die erstmals die wichtigsten Akteure des Innovationsgeschehens hinter einer gemeinsamen Idee versammelte. Im Juli 2010 hat das Bundeskabinett deshalb beschlossen, den erfolgreichen Ansatz weiterzuentwickeln. Mit der neuen Hightech-Strategie 2020 wird die Kontinuität des Gesamtansatzes bewahrt, zugleich werden neue Akzente gesetzt.

Ziel ist es, Leitmärkte zu schaffen, die Zusammenarbeit zwischen Wissenschaft und Wirtschaft zu vertiefen und die Rahmenbedingungen für Innovationen weiter zu verbessern. Der Fokus liegt auf den Feldern Klima/Energie, Gesundheit/Ernährung, Mobilität, Sicherheit und Kommunikation: Hier soll Deutschland zum Vorreiter werden.

Ausgewählte Zukunftsprojekte werden dabei ins Zentrum der Forschungs- und Innovationspolitik gerückt. Am konkreten Fall werden über einen Zeitraum von zehn bis fünfzehn Jahren Innovationstrategien entwickelt und Realisierungsschritte geplant. Erste Beispiele für solche Zukunftsprojekte sind etwa die CO_2-neutrale, energieeffiziente und klimaangepasste Stadt, nachwachsende Rohstoffe als Alternative zum Öl oder bessere Therapien durch individualisierte Medizin.

Mittels neuer Dialogplattformen, auf denen Bürgerinnen und Bürger Zukunftstechnologien und Forschungsergebnisse diskutieren und ihre eigenen Vorstellungen einbringen können, soll eine bessere Kommunikation zwischen Forschung und Gesellschaft erzielt werden.

Weitere Informationen unter:
www.hightech-strategie.de

Forschungsergebnisse leichter umsetzen: Fördermaßnahme Validierung des Innovationspotentials

Ob Lotus-Effekt als Vorbild für selbst reinigende Fassaden, Riesenmagnetwiderstand als Grundlage für die Leseköpfe in unseren Computerfestplatten oder die Impfung gegen Gebärmutterhalskrebs durch die Erkenntnisse zu den Papillom-Viren: Gerade die Grundlagenforschung hat das Potenzial für bahnbrechende Anwendungen. Dieses Potenzial wird jedoch oft nicht erschlossen, manchmal auch gar nicht erkannt. Die vom BMBF veröffentlichte Fördermaßnahme „Validierung des Innovationspotenzials wissenschaftlicher Forschung - VIP“ soll deshalb gezielt dazu beitragen, Ergebnissen der Grundlagenforschung den Schritt in die technische Anwendbarkeit zu erleichtern.

Dazu stellt das BMBF Forschungsprojekten über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren jährlich bis zu 500.000 Euro an Fördergeldern zur Verfügung. Ziel der Validierungsförderung ist es, den Nachweis der technischen Machbarkeit und des wirtschaftlichen Potenzials von Ergebnissen aus der akademischen Forschung zu erbringen – oft ist das die Voraussetzung dafür, dass sich die Wirtschaft in der Weiterentwicklung einer neuen Idee engagiert und beteiligt. Die Validierungsförderung ist Teil der High-Tech-Strategie.

Weitere Informationen unter:
www.validierung-foerderung.de

Kinder für Naturwissenschaft und Technik begeistern: Das Projekt „Haus der kleinen Forscher“ erhält weitere Mittel

Das „Haus der kleinen Forscher“ begeistert Kinder auf spielerische Weise für die Phänomene von Natur und Technik. Seit 2007 haben sich im Rahmen dieses Projektes mehr als 12.500 Kindertageseinrichtungen in 165 regionalen Netzwerken zusammengeschlossen.

Mit der Initiative soll die alltägliche Begegnung mit Natur und Technik dauerhaft in allen Kitas in Deutschland verankert werden. Deshalb unterstützt das „Haus der kleinen Forscher“ Erzieherinnen und Erzieher in ihrer Arbeit und bindet auch die Eltern ein. Ziel ist es, Kinder mit einfachen Experimenten zu begeistern, ein dauerhaftes Interesse zu wecken und Begabungen zu fördern.

Die Stiftung „Haus der kleinen Forscher“ fördert die Begeisterung für naturwissenschaftliche und technische Phänomene.
(Quelle: Stiftung „Haus der kleinen Forscher“)

Damit leistet das „Haus der kleinen Forscher“ einen Beitrag zur Stärkung der frühkindlichen Bildung und zur langfristigen Nachwuchssicherung in den Natur- und Ingenieurwissenschaften. Das BMBF unterstützt den bundesweiten Ausbau der Initiative ab dem nächsten Jahr mit zusätzlichen zwei Millionen Euro.

Weitere Informationen unter:
www.haus-der-kleinen-forscher.de

Wissenschaftsjahr 2010 – Die Zukunft der Energie

Droht der Menschheit Energieknappheit? Werden Öl- und Gasvorkommen wirklich nur noch vierzig oder fünfzig Jahre ausreichen? Bis wann lässt sich der weltweit steigende Bedarf an Energie überhaupt noch decken?

Mit diesen und anderen Fragen beschäftigt sich das Wissenschaftsjahr 2010 – Die Zukunft der Energie. Im Mittelpunkt stehen neue Ansätze der Energieforschung – quer durch die verschiedenen Fachdisziplinen. Die Forscherinnen und Forscher suchen nach einer umweltverträglichen und effizienten Nutzung verschiedener Energieträger ebenso wie nach neuen Energieformen und Ressourcen. Doch auch neuen Lösungen bei der Speicherung, der Steuerung und beim Transport von Energie werden erforscht.

Forscherinnen und Forscher geben im Wissenschaftsjahr Einblicke in ihre Arbeit für die Energieversorgung von morgen. Ob Hybridmotoren, Biotreibstoff oder Fusion, die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler öffnen Besuchern ihre Labore und Einrichtungen und machen neueste Methoden und Technologien anschaulich erlebbar.

Weitere Informationen zum Thema Energie und aktuelle Veranstaltungshinweise finden Sie unter:
www.zukunft-der-energie.de

Nationaler Entwicklungsplan Elektromobilität – Das Auto neu denken

Angesichts des Klimawandels und der Verknappung fossiler Rohstoffe steht die Automobilindustrie vor einem Strukturwandel, an dessen Ende elektrische Antriebskonzepte stehen werden. Damit Deutschland auch in einer „elektromobilen Zukunft“ eine führende Rolle in der Welt einnimmt, hat die Bundesregierung den Nationalen Entwicklungsplan Elektromobilität beschlossen. Das BMBF setzt dabei auf drei Schwerpunkte: die Weiterentwicklung

Frau Bundesministerin Annette Schavan
in einem elektrogetriebenen Auto.
(Quelle: BMBF)

bestehender Batteriekonzepte und die Entwicklung von leistungsfähigen, sicheren und bezahlbaren Batteriesystemen für Elektroautos; die Integration von Batteriesystemen, Elektromotoren und Energiemanagementsystemen in ein attraktives, wettbewerbsfähiges Fahrzeug und die Nachwuchsförderung auch auf handwerklicher Seite, um einem Fachkräftemangel auf diesem Zukunftsgebiet vorzubeugen.

Deutschland soll so zum Leitmarkt für Elektromobilität werden - durch Forschung und Entwicklung für energieeffiziente, sichere, bezahlbare und leistungsfähige Elektrofahrzeuge „Made in Germany".

Weitere Informationen unter:
www.bmbf.de/de/14706.php

Spitzenforschung im Mittelstand mobilisieren: Förderinitiative KMU-innovativ

Kleine und mittlere Unternehmen (KMU) sind in vielen Bereichen Vorreiter des technologischen Fortschritts. Die mit Spitzenforschung verbundenen Risiken sind für sie jedoch oft nur schwer zu schultern. Mit der BMBF-Förderinitiative KMU-innovativ eröffnet ihnen das BMBF neue Wege zu Forschungsmitteln. Im Rahmen einer Zwischenevaluation wurde jetzt der Erfolg der Maßnahme festgestellt. „Wir erreichen mit diesem Programm unser Ziel, insbesondere kleine und mittlere Unternehmen zu fördern, die Forschung für neue Hightech-Produkte betreiben," betonte Bundesforschungsministerin Annette Schavan. Im Rahmen von KMU-innovativ hat das BMBF seit 2007 rund 450 Projekte mit einem Fördervolumen von über 300 Millionen Euro zur Förderung empfohlen. Dabei haben überdurchschnittlich viele junge und sehr dynamische Unternehmen mit einer starken Ausrichtung auf internationale Märkte eine Projektskizze eingereicht.

Weitere Informationen unter:
www.kmu-innovativ.de

Genomforschung für individuelle Krebstherapie – Zwei weitere deutsche Beiträge zu weltweitem Forschungskonsortium

Durch die vollständige Sequenzierung der Genome von Tumorzellen und eine Vielzahl von begleitenden Untersuchungen können die für die betreffende Krebsart entscheidenden Genveränderungen erfasst und somit die Grundlage für künftige individuelle Therapien geschaffen werden. Im Rahmen des International Cancer Genome Consortium (ICGC) arbeiten deshalb weltweit Forscher zusammen, um die Genome von 50 verschiedenen Krebsarten zu entschlüsseln. Bundesforschungsministerin Annette Schavan kündigte an, dass Deutschland zwei weitere Projekte innerhalb des ICGC mit 15 Millionen Euro über einen Zeitraum von fünf Jahren finanzieren werde. Die neuen Projekte befassen sich mit Prostatakrebs und malignen Lymphomen, zwei der am häufigsten vorkommenden Krebsarten.

Zusammen mit dem bereits bestehenden ersten deutschen ICGC-Beitrag, der sich mit frühkindlichen Hirntumoren befasst, soll so die internationale Wettbewerbsfähigkeit der modernen medizinischen Genomforschung in Deutschland deutlich sichtbar ausgebaut werden.

Weitere Informationen unter:
www.icgc.org

Der Parlamentarische Staatsekretär Helge Braun, MdB bei seiner Rede anlässlich der Konferenz.
(Quelle: Trutschel, photothek)

Biodiversität – nicht länger nur ein Schönwetterthema

Im Mittelpunkt der Konferenz „Biodiversitätsforschung – Meilensteine zur Nachhaltigkeit!“, die vom 29.-30. März 2010 in Berlin stattfand, stand das durch das BMBF mit über 70 Millionen Euro geförderte Forschungsprogramm „BIOLOG - Biodiversität und globaler Wandel“.

Im Rahmen von BIOLOG wurde in den vergangenen 10 Jahren die Entwicklung der biologischen Vielfalt im Hinblick auf den Einfluss von Klima- und Landnutzungsänderungen untersucht und dokumentiert. Etwa 250 Akteure aus Wissenschaft, Praxis, Politik und Medien diskutierten während der zweitägigen Konferenz die Handlungsoptionen, die die Wissenschaftler aus ihren Erkenntnissen abgeleitet haben. Konsens war, dass ein Verlust der Biodiversität, der fortschreitende Klimawandel und die Schädigung der Umwelt unweigerlich zu schwerwiegenden gesellschaftlichen Veränderungen führen werden und untrennbar miteinander verbunden sind. Nicht zuletzt aus diesem Grund nimmt die Biodiversitätsforschung eine zentrale Stellung in der Forschungspolitik des BMBF ein. Die Biodiversitätsforschung ist im BMBF eingebettet in das Forschungsrahmenprogramm „Forschung für nachhaltige Entwicklungen“. Dieses Programm wird bis 2015 mehr als zwei Milliarden Euro Fördermittel für international wegweisende Forschung in den Bereichen Klima, Energie und natürliche Lebensräume mobilisieren und damit die Nachhaltigkeitsstrategie der Bundesregierung erfolgreich weiter führen.

Weitere Informationen unter:

BIOLOG-Broschüre:
www.uni-giessen.de/~gf1019/BIOLOG/pdf/BIOLOG_Broschuere.pdf
Förderprogramm BIOLOG:
www.biolog-online.info
www.biolog-europe.org
www.biota-africa.org

Kontakt

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

DIE GRUNDLAGEN DER GENREGULATION MODELLIEREN –

Das CoReNe-Netzwerk der Helmholtz-Allianz Systembiologie

Warum werden aus Zellen Organe, wie entstehen die komplexen Substrukturen des Gehirns? Welche Rolle spielen in diesen komplexen Prozessen die erst vor wenigen Jahren entdeckten kleinen regulatorischen Ribonukleinsäuren (miRNAs)?

In allen Phasen der Zelldifferenzierung sind Zellen mit identischer DNA-Sequenz ausgestattet. Die Ursache der präzise gesteuerten Veränderungen muss daher im Zusammenspiel von Transkriptionsfaktoren, miRNAs und dem Ablauf der zeitlich/räumlich kontrollierten Prozesse gesucht werden. Das CoReNe-Netzwerk der Helmholtz-Allianz Systembiologie versucht daher, die Ergebnisse der experimentellen Beobachtungen in strukturierte Netzwerke zu übertragen und so überprüfbare qualitative und quantitative Modelle der molekularen Interaktionen zu erstellen. CoReNe (Control of Regulatory Networks) verbindet interdisziplinär experimentelle und theoretische Arbeitsgruppen in einem gemeinsamen systembiologischen Konzept zur Untersuchung regulatorischer Netzwerke. Aufbauend auf bereits etablierten experimentellen Ansätzen werden Netze aus Komponenten wie Signalrezeptoren und -kaskaden, Transkriptionsfaktoren und regulatorischen RNAs modelliert.

CoReNe verknüpft experimentelle Molekularbiologie an Mausmodellen mit theoretischen Ansätzen. Koordiniert wird das Netzwerk am Helmholtz Zentrum München von Hans-Werner Mewes, Leiter des Instituts für Bioinformatik und Systembiologie (IBIS), und von Fabian Theis, Leiter der im Rahmen von CoReNe neu eingerichteten Systembiologiekerngruppe „Computational Modeling in Biology“. Kern von CoReNe ist die Zusammenarbeit „on campus“ zwischen den theoretischen und experimentellen Arbeitsgruppen des Helmholtz Zentrums München, ergänzt durch Ingenieure und Informatiker an den Universitäten Stuttgart und München und den Krebsforschern am DKFZ. Auf experimenteller Seite sind an dem Projekt Stammzellspezialisten wie Magdalena Götz und Timm Schröder, Entwicklungsbiologen unter Leitung von Wolfgang Wurst, Johannes Beckers, sowie die Gruppe von Günther Schütz vom DKFZ in Heidelberg beteiligt. Die in den *in vitro* und *in vivo* erhobenen Daten werden von den theoretischen Arbeitsgruppen interpretiert und in Computermodelle umgesetzt. Neben den erwähnten Wissenschaftlern am Helmholtz Zentrum München sind auch Bioinformatiker um Ralf Zimmer (LMU München) und die Ingenieur-wissenschaftler der Gruppe von Frank Allgöwer an der Universität Stuttgart beteiligt.

Bestenfalls sind die Grundlagen, nicht aber die Details regulatorischer Prozesse bestimmt. So ist nur ein Bruchteil der miRNA/mRNA Interaktionen verlässlich bestimmt. Dennoch zeigt sich, dass diese eine entscheidende Rolle bei der Differenzierung pluripotenter Stammzellen sowie der neuronalen Musterbildung spielen. Um den Einfluss von miRNAs auf die Genregulation zu verstehen, gibt es viele offene Fragen: welches sind die „Targets“ der miRNAs? In welcher Phase der Entwicklung sind sie aktiv? Wie wirken sich Interaktionen auf den zeitlichen Verlauf, die Kinetik aus? Beobachten wir direkte oder indirekte Effekte? Sind alle Komponenten eines Systems bekannt?

TEILNEHMENDE GRUPPEN IM CoReNe-NETZWERK:

Helmholtz Zentrum München (HMGU)
- Institut für Bioinformatik und Systembiologie (Biologische Informationssysteme, mathematische, computerbasierte Modellierung)
- Institut für Biomathematik und Biometrie (Stochastische Simulation)
- Institut für Stammzellforschung (Embryonische und hämatopoetische Differenzierung)
- Institut für experimentelle Genetik (Somitogenese)
- Institut für Entwicklungsgenetik (mid/hindbrain Entwicklung)

Universität München (LMU)
- Institut für Bioinformatik (fuzzy Petri nets)

Universität Stuttgart
- Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik (robustness analyses)

Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ), Heidelberg
- Helmholtz-Professur Molekularbiologie der Zelle I (basal ganglia)

Allianzweite Technologie-Plattform zum Daten- und Wissensaustausch

Ein erster Schritt ist die systematische Erfassung aller zugänglichen Informationen in einem qualitativen Referenzmodell. Die wichtigsten Informationen enthält die wissenschaftliche Literatur, d.h. sie sind in unstrukturierten Texten verborgen. Mit Hilfe semantischer Textanalyse und Methoden zur verlässlichen Vorhersage von Kandidaten der miRNAs, entwickelt die Arbeitsgruppe von Volker Stümpflen gemeinsam mit den Biologen qualitative Modelle, die einerseits experimentell getestet werden können, andererseits in die quantitativen Modelle der Arbeitsgruppe von Fabian Theis eingehen. Die konkrete quantitative Beschreibung von regulatorischen Subnetzwerken erfolgt durch kontinuierliche Modelle mit Hilfe von Differentialgleichungen, aber auch durch stochastische Simulationen, Petri-Netze, sowie Ansätzen aus Regelungstechnik und Systemtheorie. Diese sind Ausgangspunkt für weitere, rational entworfene Experimente zum Verständnis komplexer regulatorischer Prozesse.

KONTAKT:

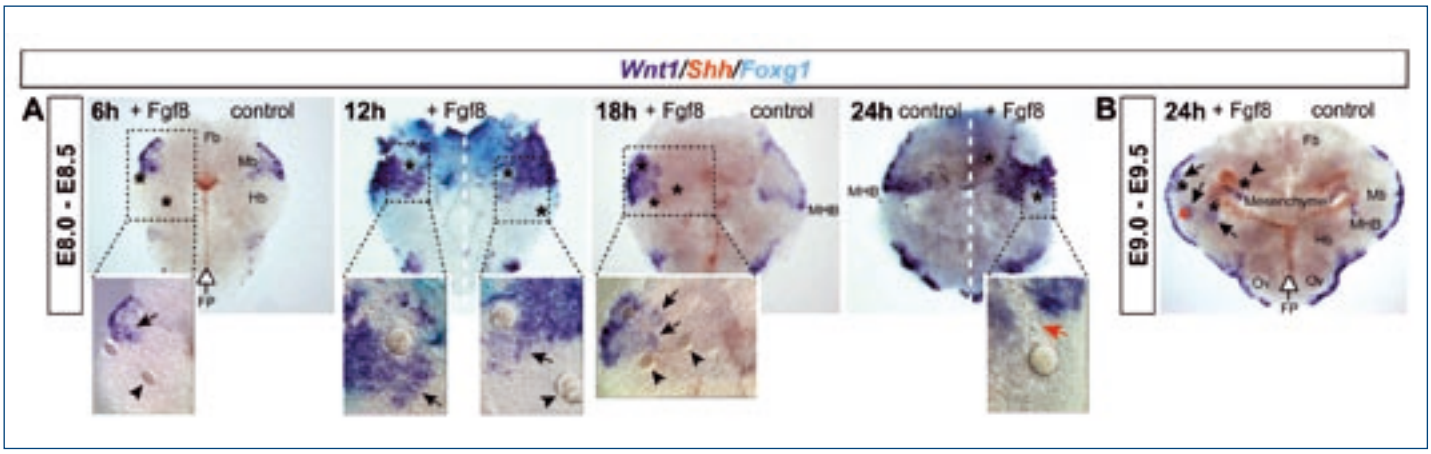
Prof. Dr. Hans-Werner Mewes, Prof. Dr. Dr. Fabian Theis, Dr. Volker Stümpflen
Helmholtz Zentrum München – Institut für Bioinformatik und Systembiologie
Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

www.helmholtz-muenchen.de/ibis/
www.helmholtz-muenchen.de/cmb/CoReNe
w.mewes@helmholtz-muenchen.de
fabian.theis@helmholtz-muenchen.de
v.stuempflen@helmholtz-muenchen.de

FORSCHUNGSBEISPIELE

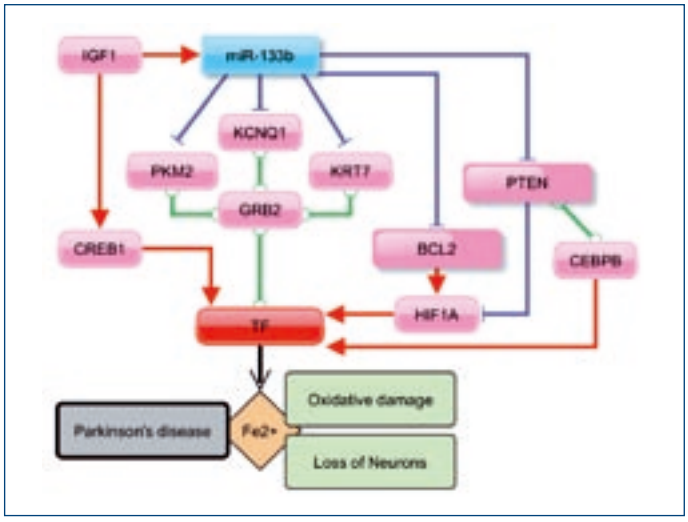
Experimentelle Daten als Grundlage der Entwicklung und zur Validierung der mathematischen Modelle

Mit spezifischen Antikörpern wird die Expression bestimmter Entwicklungsgene dargestellt. In den Aufnahmen wird durch die Farbmarkierung die Expression des Gens Wnt1 in unterschiedlicher Zeit nach Einpflanzung von Fgf8-Kugeln nachgewiesen. Die Pfeile markieren die Position der Kugeln, mit ektopischer Wnt1-Expression (langer Pfeil) oder ohne (nur Pfeilkopf). In Zusammenarbeit zwischen theoretisch und experimentell arbeitenden Gruppen stellen solche Studien die Grundlage für die in der unteren Abbildung auf der nächsten Seite gezeigten Computermodelle, die die Informationen integrieren und daraus Vorhersagen für den Verlauf der Entwicklung liefern.



Genexpressionsstudien im Mausgehirn zeigen, dass die Genexpression von Wnt1 durch das Gen Fgf8 erhalten aber nicht induziert wird. Bild: Prakash Nilima

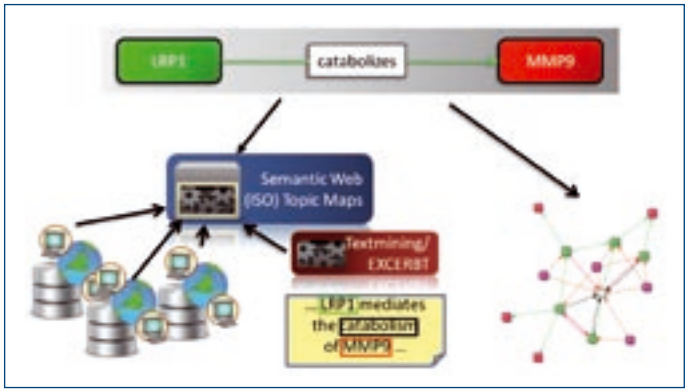
Einfluß von miRNAs auf komplexe Erkrankungen wie Parkinson



Über die Rolle der miRNA miR-133b in der Pathogenese der Parkinson'schen Krankheit gibt es widersprüchliche Informationen in der Literatur. Im qualitativen Modell können wir die Funktionen der miRNA für den Eisenhaushalt beschreiben. Der Verlust der miR-133b würde zwar zu einer Erhöhung des BCL2 Levels führen, ein loss-of-function kann jedoch durch die Hochregulation von PTEN verhindert werden. Treten bei PTEN allerdings ebenfalls pathogene Mutationen auf, würde die Kombination beider Effekte dennoch Auslöser für Parkinson sein. An diesem Beispiel wird deutlich, dass derartige komplexe Zusammenhänge nur durch eine systembiologische Betrachtungsweise der Einflüsse von miRNAs erklärt werden können.

Qualitatives Modell des Einflusses von miR-133b basierend auf publizierten experimentellen Daten. Bild: Daniel Ellwanger

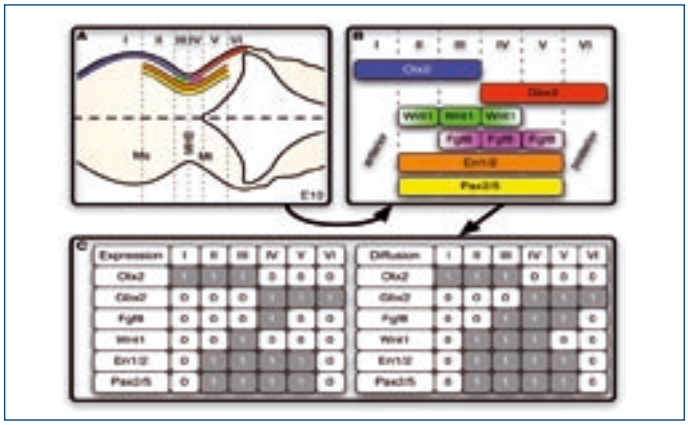
Technologieplattform zum Wissens- und Datenaustausch



Im Rahmen von CoReNe werden die IT-Aktivitäten der gemeinsamen Technologieplattform der beteiligten Allianzmitglieder koordiniert. Schwerpunkt ist eine Infrastruktur zur Erstellung komplexer systembiologischer Modelle aus verteilten strukturierten und unstrukturierten Daten (Text Mining) mittels Semantic Web Technologien.

Verteilte Integration strukturierter und unstrukturierter Information mit Semantic Web-Technologien. Bild: Volker Stümpflen

Genregulation an der Mittel-Hinterhirngrenze



Ein Modell zur Gehirnformation während der frühen Entwicklung: Modellierung des Erhalts der sogenannten Mittel-Hinterhirngrenze durch eine Multi-Compartment Boole'sche Abstraktion. Dadurch ergeben sich Abhängigkeiten zwischen genetischen Faktoren, die experimentell nachgewiesen werden konnten. Wir beginnen auf diese Weise einen wesentlichen Aspekt der Gehirnformation auf Systemebene zu verstehen.

Schematische Darstellung der Mittel-Hinterhirngrenze (A), Genexpressionsprofile (B) und Boole'sche Abstraktion im Multi-Compartment-Modell (C).

Bild: Dominik Wittmann

Literatur

Wittmann, D., Blochl, F., Prakash, N., Trümbach, D., Wurst, W., and Theis, F. (2009). Spatial analysis of expression patterns predicts genetic interactions at the mid-hindbrain boundary. PLoS Computational Biology, 5(11):e1000569.
Kowarsch, A., Marr, C., Schmidl, D., Ruepp, A., and Theis, F.J. (2010). Tissue-specific target analysis of disease-associated microRNAs in human signaling pathways. PLoS One 5, e11154.
Mewes, H.W., Wachinger, B., and Stumpflen, V. (2010). Perspectives of a systems biology of the synapse: how to transform an indefinite data space into a model? Pharmacopsychiatry 43 Suppl 1, S2-8.

NACHWUCHSFÖRDERUNG IN CoReNe

Die Systembiologie versucht für alte, aber hoch relevante, Probleme der Gesundheitsforschung neue Lösungen zu finden. So werden biologische Netzwerke durch mathematische Modelle beschrieben und Zellen als komplexe, interagierende Systeme verstanden. Interdisziplinäres Denken und neue Paradigmen im Wechselspiel zwischen theoretischer und experimenteller Biologie sind für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hoch attraktiv. Dieses Interesse wird in CoReNe gezielt gefördert. Die internationale Begutachtung im Januar dieses Jahres hat unsere intensive Nachwuchsförderung besonders positiv hervorgehoben. Sie beginnt früh: Bereits während ihres Studiums – meist bei Bachelor- oder Masterarbeit – werden Studenten des Studiengangs für Bioinformatik in systembiologische Forschungsprojekte einbezogen. In Zusammenarbeit mit den experimentellen Gruppen werden Modelle erarbeitet und quantitative Simulationen durchgeführt. Einige der Studenten sind bereits vor Abschluß ihres Studiums stolze Autoren gemeinsamer Publikationen. Viele von ihnen entschließen sich, ihre wissenschaftliche Karriere mit einer Doktorarbeit in der Systembiologie fortzusetzen. Doktoranden stellen den größten Anteil der an CoReNe beteiligten Wissenschaftler, ihre Ausbildung erfolgt in den Arbeitsgruppen am Helmholtz Zentrum München oder bei den universitären Partnern. Die engen Verbindungen mit den Fakultäten der Münchner Universitäten machen eine strukturierte Doktorandenausbildung erst möglich. Hier spielen die Graduiertenschulen eine wichtige Rolle, sie bieten ein breites Spektrum an fachbezogenen Seminaren und Praktika sowie Training zur Entwicklung der persönlichen Fähigkeiten wie der Rhetorik oder des Managements an. Vom Angebot von HELENA, der „Helmholtz Graduate School for Environmental Health“, profitieren nicht nur die Doktoranden aus CoReNe, die Systembiologie spielt auch eine zentrale Rolle im interdisziplinären Angebot von HELENA.

Neben der Förderung von Studierenden und Doktoranden, wird auch der nächste Schritt der wissenschaftlichen Karriere aktiv gefördert. Fabian Theis wurde als Nachwuchsgruppenleiter berufen; seine junge, sehr erfolgreiche Gruppe bildet den Knotenpunkt im CoReNe-Netzwerk und wurde mit einem hochdotierten European Research Council Grant in der Systembiologie ausgezeichnet. Aber auch weitere CoReNe Partner wie Johannes Beckers, Heiko Lickert, Timm Schröder oder Volker Stümpflen sind Leiter von Helmholtz-Nachwuchsgruppen. Besonders erfreulich war es, dass mit Monica Campillos eine Frau als Nachwuchsgruppenleiterin zum Thema „Systembiologie kleiner Moleküle“ gewonnen werden konnte.

Über den Horizont der bayerischen Hochebene hinaus reichen die gemeinsamen Aktivitäten zur Vernetzung innerhalb der Helmholtz-Allianz Systembiologie und mit weiteren externen Partnern. Jährlich findet ein Workshop der Allianzpartner in Kloster Seeon statt. Zudem sind an der internationalen „Spring School for Bioinformatics and Systems Biology“, die sich vor allem an Molekularbiologen richtet, CoReNe Wissenschaftler intensiv beteiligt.

CoReNe erlaubt ein interdisziplinäres Zusammenarbeiten über die Zentrumsgrenzen hinaus. Grundlegend hierfür sind neben gezielter Nachwuchsförderung auch Veranstaltungen, die die Systembiologie für interessierte Wissenschaftler zugänglich macht.

Bild: Privat

Rolf Kötter (1961-2010)

Nachruf

Hirnforscher, Neuroinformatiker und Systembiologe

Von Beginn seiner Karriere an schien es Rolf klar gewesen zu sein, dass zur Aufklärung der Funktionsweise des Gehirns ein interdisziplinärer Ansatz nötig sein würde. Nur so können größenordnungsübergreifende Modelle entwickelt werden, die der hierarchischen und rückkoppelnden Organisation des Gehirns gerecht werden. Ende der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts hatte sich das Gebiet der Computational Neuroscience herausgebildet, in dem Wissenschaftler - viele im Gegensatz zu Rolf aus der theoretischen Physik kommend - erste Versuche unternahmen, der Dynamik und Funktion des Gehirns mit analytischen Methoden und Simulationen auf die Spur zu kommen. Wenig Beachtung fanden zunächst moderne Methoden der Informatik bei der Bearbeitung zweier grundsätzlicher Probleme: (1) die Systematisierung des durch die vielfältigen experimentellen Methoden entstehenden Wissens über die Struktur des Gehirns, um dieses für den Aufbau von Modellen zugänglich zu machen, (2) die Entwicklung zuverlässiger effizienter Algorithmen und Softwarewerkzeuge für die Darstellung und Simulation neuronaler Systeme. Wissenschaftler hatten große Probleme derartige Arbeiten zu publizieren. Rolf ging diese Fragestellungen unerschrocken an, um den Preis großer Schwierigkeiten in Deutschland eine akademische Anstellung zu finden. International erwarb er sich jedoch schnell hohes Ansehen. Nicht zuletzt durch Rolfs unermüdliche Tätigkeit in internationalen Gremien und Organisationen existiert heute das Arbeitsgebiet „Neuroinformatics“ wie es von der International Neuroinformatics Coordinating Facility (INCF) definiert wird (im Gegensatz zu älteren Interpretationen des Begriffs in Deutschland und den USA). Wenn eine nachhaltige Finanzierung auch oft noch fehlt, wird die Bedeutung der Neuroinformatik für die Neurowissenschaft heute allgemein anerkannt, und angesehene Zeitschriften veröffentlichen entsprechende Arbeiten. Endlich im Herbst 2006 konnte Rolf die Leitung des Lehrstuhls für Neurophysiologie und Neuroinformatik an der Radboud Universität in Nijmegen aufnehmen.

Parallel zu den Entwicklungen in der Neurowissenschaft formierte sich Ende der neunziger Jahre das Arbeitsgebiet Systembiologie. Diese war zunächst auf die Vorgänge innerhalb der Zelle konzentriert wohingegen für die Computational Neuroscience die Wechselwirkung zwischen den Nervenzellen im Vordergrund stand. Obwohl die Computational Neuroscience und die Systembiologie ihre gemeinsamen Ursprünge in der Systemtheorie der fünfziger Jahre haben, entwickelten sie sich schnell auseinander. Anfang 2006 beschloss die Helmholtz-Gemeinschaft, die Systembiologie in Deutschland im Rahmen einer Helmholtz-Allianz nachhaltig zu fördern und zu vernetzen. Rolf erkannte die Möglichkeit, mit Unterstützung von Karl Zilles und dem Forschungszentrum Jülich ein Forschungsprogramm zur Zusammenführung von

Prof. Dr. Rolf Kötter spricht auf dem INCF Congress 2009 in Pilsen. (Foto: INCF – International Neuroinformatics Coordinating Facility)

Computational Neuroscience und Systembiologie zu entwickeln und langfristig eine Systembiologie des Gehirns unter Berücksichtigung aller Skalen zu etablieren. Seit dieser Zeit standen Sonja Grün und ich mit Rolf in engem Kontakt. Immer wieder hat Rolfs umfassendes Wissen und sein grenzenloser Optimismus das Projekt vorangetrieben. Heute belegen die Diskussionen in Zeitschriften wie PLoS Computational Biology, dass Rolf wieder einmal seiner Zeit voraus war. Nach der erfolgreichen internationalen Begutachtung führte die Einrichtung des Human Brain Model Netzwerks als Teil der Helmholtz-Allianz Systembiologie zur Gründung des jetzt im Aufbau befindlichen Instituts für Neurowissenschaft und Medizin INM-6 „Computational and Systems Neuroscience“ in Jülich.

Zu den größten wissenschaftlichen Leistungen von Rolf zählt die Entwicklung der CoCoMac Datenbank (Collation of Connectivity data on the Macaque brain). Die Datenbank erfährt eine hohe internationale Akzeptanz und ist die Grundlage zahlreicher Publikationen zur Organisationsstruktur des Gehirns. Das volle Potential wird aber erst in der Zukunft ausgeschöpft werden können, wenn Theorie und Simulation die Skala des ganzen Gehirns wirklich erreicht haben. Rolf hat als einer der Ersten die Notwendigkeit, die entsprechenden Daten zu sammeln und aufzubereiten, gesehen. CoCoMac als eine Technologieplattform zu erhalten und weiter zu entwickeln ist jetzt unsere Aufgabe.

Durch die Gründung der „Brain Connectivity Workshop“ Reihe hat Rolf eine Gemeinschaft ins Leben gerufen, welche die Neurowissenschaft noch lange Zeit beeinflussen wird.

Sicher haben ihm, mehr noch als sein Forschergeist, seine Frau Gesine und seine vier Kinder die Kraft gegeben in den letzten Jahren noch neue Projekte anzugehen. Bis zuletzt war unser intensiver wissenschaftlicher Dialog durch den für Rolf typischen Witz geprägt, den ich jetzt vermisse. Rolf konnte noch erleben wie die Pflanzen seiner inhaltlichen und wissenschaftspolitischen Arbeit zu wachsen begannen, aber er starb am 9. Juni 2010 zu früh, um sie in voller Blüte zu sehen.

Markus Diesmann
(September 2010, Wako City, Japan)

aus der forschung an das krankenbett

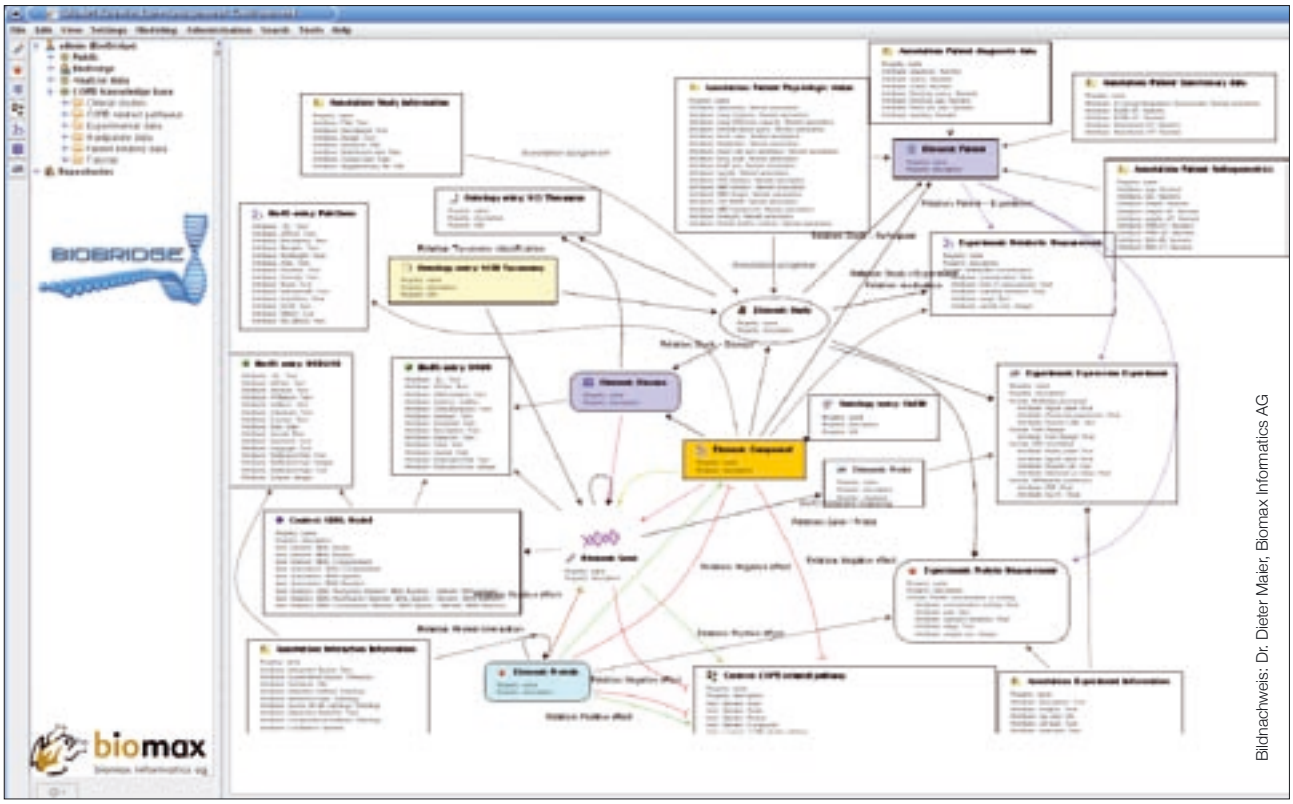
BioBridge, eine systembiologische Brücke für die translationale Medizin chronischer Krankheiten

von Dieter Maier

Chronische Krankheiten sind in unserer alternden Gesellschaft auf dem Vormarsch. Dabei finden sich in den letzten Jahren vermehrt Hinweise, dass medizinisch scheinbar so unterschiedliche Diagnosen wie Herz-/Kreislaufinsuffizienz, chronisch obstruktive Lungenerkrankung (z. B. die Raucherlunge) und Diabetes fundamental ähnliche Mechanismen aufweisen. Sieben europäische Partner aus Forschung und Industrie haben sich im BioBridge-Projekt zusammengefunden, um die betroffenen molekularen Systembestandteile im Detail zu untersuchen. Dabei wird nicht nur klinische Forschung auf höchstem Niveau betrieben, sondern gleichzeitig die technische Infrastruktur geschaffen, um die klinische Therapie der Zukunft direkt an mathematische Krankheitsmodelle zu koppeln. Ein entsprechendes Wissensmanagement erlaubt es, diese Modelle basierend auf das gesamte verfügbare Grundlagenwissen auf alle individuellen Patientendaten anzuwenden.

Abbildung 1: BioXM mit Wissensnetz

Entwicklung einer gemeinsamen Sprache für die Integration biomedizinischer Informationen. Ein Netzwerk aus abstrakten Schlüsselkategorien wie „Patient“, „Krankheit (Disease)“ oder „Gen“ und deren möglicher Verknüpfungen z. B. „Protein interaction“, „Medication“ ermöglicht die semantische Abbildung der Daten. Dabei wurden projektspezifische Aspekte mit bestehenden kontrollierten Vokabularen (z. B. „NCI Thesaurus“) und öffentlichen Datenbanken wie der „OMIM“ Krankheitsdatenbank verknüpft.



Bildnachweis: Dr. Dieter Maier, Biomax Informatics AG

Rechenintensive Anwendungen, Dr. Dieter Maier leitet das Wissensmanagement für Systembiologische Projekte.

Die Last der Krankheit

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, kurz COPD betrifft in Europa circa 10% der erwachsenen Bevölkerung. Bereits heute sterben über drei Millionen Menschen im Jahr an dieser Krankheit, die laut der Weltgesundheitsorganisation WHO 2020 weltweit für jeden dritten Todesfall verantwortlich sein wird. Es handelt sich dabei um eine komplexe Erkrankung mit verschiedensten Ausprägungen wie: (i) der Entzündung und der partiellen Auflösung des Lungengewebes, (ii) Herz-Kreislaufschäden, (iii) Muskelschwäche, (iv) Ausfällen im Stoffwechsel und (v) Depressionen.

COPD bietet sich als Modell für die Untersuchung chronischer Erkrankungen mit entzündlichen und Stoffwechselkomponenten an. Um die tieferen Verbindungen zwischen den betroffenen Körperteilen einerseits sowie zu den anderen chronischen Erkrankungen andererseits zu verstehen, wurde ein systembiologischer Ansatz gewählt. Dabei werden maximal viele molekulare Parameter einer Krankheit erfasst, um die daraus abzuleitenden Zusammenhänge in Form mathematischer Modelle mit konkreten Vorhersagen zu formulieren. Die erstellten Modelle werden im klinischen Alltag eine bessere Auswahl und Kombination verschiedener Therapieansätze ermöglichen, beispielsweise der Gabe von Entzündungshemmern und/oder körperlichem Training.

Von Wissen und Sprachen

Um diese mathematischen Modelle zu erstellen, galt es das vorhandene Wissen über die Krankheit und die beteiligten molekularen Prozesse zu integrieren. Dazu zählt die Einbeziehung klinischer Patientendaten, von Alter und Diagnose bis zu Blutwerten oder Fitnesstests, sowie die Einbeziehung experimenteller Hochdurchsatzdaten betreffs der spezifischen Genexpression im Muskelgewebe der Patienten vor und nach Trainingseinheiten, die Konzentration von Stoffwechselprodukten im Blut und die Präsenz und Aktivität von Proteinen, die an der Regulation von Entzündungs- und Stoffwechselprozessen beteiligt sind. Dabei erwies es sich als problematisch, dass die biologische und medizinische Forschung bis heute weder eine gemeinsame Sprache für die von ihr beschriebenen Vorgänge noch einen gemeinsamen Ablageort für das gesammelte Wissen entwickelt hat. So existieren derzeit neben den 21 Millionen biomedizinischen Veröffentlichungen über 1.200 spezialisierte Datenbanken, in denen Teile relevanten Wissens abgelegt wurden. Zur Integration von Informationen aus diesen verschiedenen Quellen, muss nach geeigneten Schlüsselkategorien wie „Gen“, „Medikament“ oder “Mensch“ gesucht werden, an denen sich die verschiedenen Aspekte wie „Mutation (in Gen) verursacht Krebs (Krankheit - Mensch)“ festmachen lassen. Durch diese semantische Abbildung verschiedener Informationen entsteht ein immenses Wissensnetzwerk, das sich dann für die weitere Analyse nutzen lässt. Einen Eindruck dieser Komplexität vermittelt das für BioBridge erstellte Wissensnetzwerk, bei dem aus lediglich 90 speziell für den Bereich COPD ausgewählten Datenquellen bereits ein Netzwerk von über 3,4 Millionen miteinander verbundenen Informationen entstanden ist. Während früher und mancherorts auch heute noch für Zusammenfassung und Integration derartig unterschiedlicher und reichhaltiger Datenquellen mehrjährige Softwareentwicklungsprojekte mit entsprechenden Kosten und Risiken gestartet wurden, konnten die Biomax Experten um Dieter Maier mithilfe ihrer BioXM Wissensmanagement-Software innerhalb von sechs Monaten diese genau auf das Projekt zugeschnitten Wissensbasis aufbauen (Abb. 1).

Der Erfolg hängt an der Zusammenarbeit

Durch die Abbildung der klinischen und experimentellen Daten auf dieses Wissensnetzwerk ließ sich ein generelles Modell, beispielsweise eines Entzündungs- oder Stoffwechselprozesses, auf den individuellen Zustand des Patienten sowie die verschiedenen Organe (Lunge, Muskel) anpassen. Neben den technischen Erfordernissen war dabei die vertrauensvolle Zusammenarbeit der einzelnen Projektpartner entscheidend für den Erfolg.

Traditionell wachen klinische Forscher mit Argusaugen über ihre hart erarbeiteten Daten, und experimentellen Forschern fehlt häufig das Verständnis dafür, dass sie zusätzliche Arbeit in die computergerechte Beschreibung ihrer Daten investieren müssen. „Entscheidend für die systematische Modellierung medizinischer Fragestellung ist daher die Entwicklung einer gemeinsamen Sprache bzw. Terminologie, nicht nur zwischen den verschiedenen Datentypen, sondern vor allem zwischen den biologischen, klinischen und mathematischen Arbeitsgruppen eines Projek-

Biomedizinische Datenintegration und -modellierung in interdisziplinäre Teamarbeit.

tes“, so Maier, der am Lehrstuhl für Molekulare Entwicklungsgenetik an der Universität Regensburg promoviert hat. Nach Tätigkeiten in der Analyse von Genomsequenzen und in der Softwareentwicklung, ist er seit 2009 Leiter des Projektmanagements bei Biomax Informatics und damit auch für die öffentlichen Forschungsprojekte zuständig. Wie in der Systembiologie allgemein üblich, ist seine Abteilung interdisziplinär besetzt. Mathematiker arbeiten gemeinsam mit Informatikern, Biologen und Chemikern an der Integration und Analyse von Modellen, Wissen und experimentellen Daten.

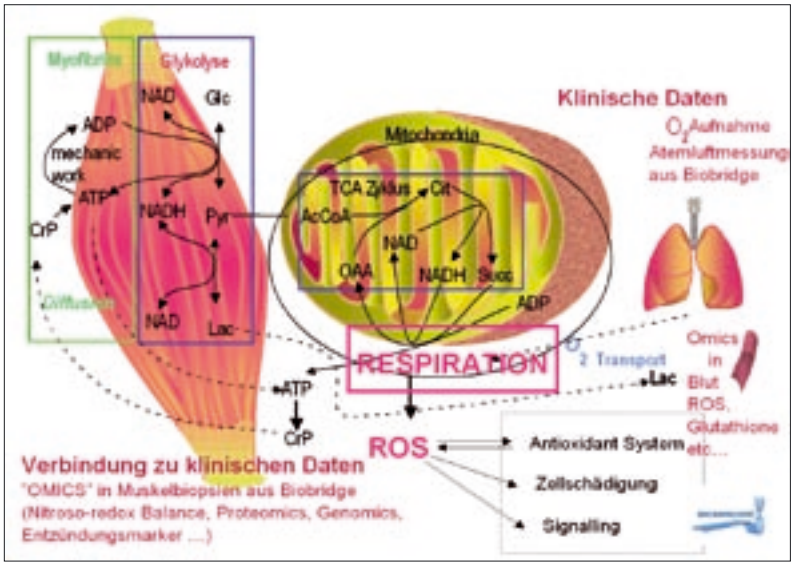
Muskeln sterben durch die Erinnerung an schlechte Tage

Mit dem BioBridge-Projekt ist es den beteiligten Forschern aus Barcelona, Spanien, gelungen basierend auf dem gemeinsamen Wissensnetzwerk durch die Modellierung der muskulären Stoffwechselprodukte erstmals eine Erklärung für die sich entwickelnde Muskelschwäche zu finden. Sie stellten fest, dass die Muskelschwäche wohl durch eine Schädigung des Muskelgewebes entsteht. Dagegen wurde bisher häufig angenommen, dass die Ursache das fehlende Training ist, bedingt durch den Atemmangel als einer Folge der Lungenschädigung. Wie das Modell der Wissenschaftler und später auch entsprechende experimentelle Tests zeigen konnten, liegen die Mitochondrien, die Kraftwerke der Zellen, in zwei distinkten Aktivitätszuständen vor. Bei regulärer Sauerstoffzufuhr setzen sie Nahrungsbestandteile, wie beispielsweise Zucker, in Energie um, die von den Zellen zur Bewegung genutzt werden kann. Bei Sauerstoffmangel erfolgt eine Umstellung in einen „Leerlaufmodus“. Fatalerweise kann dieser „Leerlaufmodus“ auch beibehalten werden, wenn später die Sauerstoffversorgung wieder erhöht wird. Dadurch fehlen den Zellen nicht nur Energieäquivalente, es werden sogar zellschädigende Substanzen gebildet, die zum Absterben der Muskelzellen führen. Während transienter Sauerstoffmangel bei COPD Patienten ein offenkundig häufiger auftretendes Symptom darstellt, ist damit aber noch nicht geklärt, wieso analoge Symptome nicht auch bei Hochleistungssportlern diagnostizierbar sind, die ihre Muskulatur ebenfalls zeitlich beschränktem Sauerstoffmangel aussetzen (Abb. 2).

Bei mangelndem Wissen hilft die Statistik

Hier half ein weiteres, von den Partnern in Birmingham entwickeltes Modell, das erstmals eine Verbindung zwischen Entzündungsprozessen in der Lunge und Stoffwechselregulation im Muskel herstellen konnte. Weil aber für diesen Bereich noch nicht genug

Abbildung 2: Modell des Muskelstoffwechsels



Bildnachweis: Prof. Marta Cascante, Universität Barcelona

Im Modell des Muskelstoffwechsels wurden neben den Reaktionen des Zitronensäurezyklus (schwarz) und der Atmungskette (rot) im Mitochondrium auch die Reaktionen der Glykolyse (blau) und die ATP Diffusion (grün) als Differentialgleichungen beschrieben. Mögliche realistische Ein- und Ausgangsbedingungen des Models wurden anhand der experimentellen Daten wie Atemgaszusammensetzung (dunkelrot) oder Proteinoxygenierung (schwarz) definiert und dadurch die nicht direkt messbaren Parameter des Models eingeengt.

Abbildung 3: Probabilistisches Netzwerk – Netzwerk zwischen Genen die in metabolische (grün) oder immunologische (rot) Prozesse involviert sind. Die Verbindungen werden rein aufgrund ähnlichen Verhaltens in unterschiedlichen Bedingungen vorhergesagt. Klar zeichnen sich innerhalb der Prozesse Gruppen von Genen ab, die sich durch bereits bekannte Interaktionen erklären lassen, beispielsweise ein Enzymkomplex oder eine Signalkaskade (grüne bzw. rote Anhäufungen). Spannend sind gelb markierten Gene, sie zeigen Ähnlichkeit zum Verhalten von sowohl immunologischen als auch metabolischen Genen und sind damit potentiell Mittler zwischen den beiden Prozessen. (Bildnachweis: Prof. Francesco Falciani, Universität Birmingham)

Wissen und Daten vorlagen, um analog dem Muskelmodell eine mathematisch exakt definierte Simulation der einzelnen Prozessabläufe zu erstellen, wurde ein sogenanntes probabilistisches Netzwerk verwendet. Dabei wurden ähnliche Verhaltensmuster von Genen, Proteinen und Metaboliten unter unterschiedlichen Bedingungen genutzt, um - vorerst ohne mechanistische Zusammenhänge zu unterstellen - ein Netzwerk von interagierenden Komponenten aufzubauen. Diese potentiellen Interaktionen im Netzwerk wurden dann experimentell überprüft. Beschleunigt wurde diese Arbeit durch das Wissensnetzwerk, das für die vorhergesagte begrenzte Menge an Komponenten gezielt auf bereits bekannte Interaktionen hin untersucht werden konnte.

Mit dem BioBridge-Projekt ist es gelungen, den experimentellen Nachweis der Verbindung von Entzündungsprozess und Stoffwechselregulation zu erbringen. Die Analyse des Wissensnetzwerks durch Biomax erbrachte dabei nicht nur Hinweise auf mögliche mechanistische Interaktionen zwischen den beiden Prozessen, sondern auch auf bekannte Medikamente, die diese Interaktionen unter Umständen beeinflussen können (Abb. 3).

Von der Forschung in die Klinik

BioBridge liefert also nicht nur grundlegende Einsichten in die molekularen Mechanismen von COPD, sondern in die Auswirkungen chronischer Entzündungsprozessen. Nach entsprechender Überprüfung auf ihre medizinische Anwendbarkeit, werden diese direkten Einfluss auf die Behandlung der Krankheit haben. Gleichzeitig ist die entwickelte technologische Plattform jetzt in der systemmedizinischen Forschung einsetzbar, während sie sich für die tägliche klinische Anwendung noch als zu komplex erwiesen hat. Das von der EU kürzlich genehmigte Nachfolgeprojekt SYNERGY wird daher die in BioBridge entwickelte technische Infrastruktur von einem technologischen Prototypen in eine für den klinischen Alltag geeignete Anwendung weiterentwickeln, mit der auch unter höchstem Zeitdruck stehendes klinisches Personal im Alltag personalisierte Therapieempfehlungen für Patienten erhalten kann. Gleichzeitig ermöglicht der Einsatz des Wissensmanagementsystems in klinischen Exzellenzzentren bereits heute die Entwicklung und Überprüfung der vorgeschlagenen Therapieansätze im klinischen Umfeld.

Steckbrief Forschungsprojekt:

Projektname: BioBridge - Integrative Genomics and Chronic Disease Phenotypes:
modelling and simulation tools for clinicians.
BioBridge wurde im sechsten Rahmenprogramm der Europäischen Union gefördert (FP6 °037909).

Beteiligte Partner:
Biomax Informatics AG, München Dieter Maier.
Computational Biochemistry and Biophysics lab, Research Unit on Biomedical Informatics (GRIB) of IMIM/UPF, Parc de Recerca Biomdica de Barcelona (PRBB); Barcelona, Spain, Jordi Freixa I Villa Departament de Bioquimica i Biologia Molecular, Facultat de Biologia, Institut de Biomedicina at Universitat de Barcelona IBUB and IDIBAPS-Hospital Clinic, Barcelona, Spain Marta Cascante
Genfit, Lille, France Emmanuel Jospin.
Hospital Clinic, IDIBAPS, CIBERES; Universitat de Barcelona, Spain Josep Roca.
MathCore, Linköping, Schweden Jan Brugard.
School of Biosciences and Institute of Biomedical Research (IBR), University of Birmingham, UK Francesco Falciani.

Referenzen:

Internet-Homepage des Projekts
www.biobridge.eu/
Wissensmanagement Software
www.biomax.com/bioxm/

Kontakt:

Dr. Dieter Maier
Biomax Informatics AG
Leiter Projektmanagement
dieter.maier@biomax.com

iCHIP:

Einfacher Zugriff auf die Vielfalt lebenswissenschaftlicher Daten

von Christian Lawerenz, Jürgen Eils, Michael Höhl und Roland Eils

Ohne Computer ist die tägliche experimentelle Arbeit in den Lebenswissenschaften kaum mehr vorstellbar. Daten werden generiert, abgelegt, zusammengeführt und ausgewertet. Aufgabe des wissenschaftlichen Datenmanagements ist es, Daten von verschiedenen Quellen, Untersuchungsobjekten und Methoden nutzbringend zu hinterlegen und miteinander zu verbinden, also kombinierbar zu machen. Zur Veranschaulichung dieser Aufgabe sei uns ein Ausflug in die Urlaubswelt gestattet. Angenommen, Sie hätten eine All-Inclusive-Reise zu einem Hotel am Meer buchen wollen, zu einer Zeit, als es noch keine Onlinebuchungen gab. Ohne Internet und Datenbanken hätten Sie die Telefonnummer des Hotels herausfinden und danach den Manager anrufen müssen. Der wiederum hätte die Prüfung der Zimmerbelegung veranlasst, um Ihnen nach einiger Zeit schließlich mitzuteilen, dass er Ihrer Anfrage leider nicht entsprechen kann.

Nahtloser Informationsfluss statt persönlicher Datenübergabe

In den Lebenswissenschaften stellen Wissenschaftler ebenfalls Fragen: Welches Gen hat eine statistische Relevanz für eine bestimmte Krankheit? In welchen mathematischen Modellen wird dieses Gen berücksichtigt? In welchem Kontext steht es zu anderen bekannten Genen einer Familie? Die Reihe solcher Fragen ließe sich nahezu beliebig fortsetzen.

Ohne Datenbanken müssten Wissenschaftler andere Wissenschaftler permanent persönlich befragen und sich die Informationen händisch zusammensuchen. Das ist nicht nur zeitraubend, sondern auch fehleranfällig. Computer und Internet haben immerhin die handschriftliche Kommunikation und die persönliche Datenübergabe vor Ort abgelöst. Datenbanken ermöglichen die Verknüpfung von Informationen. Um im Reisebeispiel zu bleiben: Heute ist während der Hotelbuchung die Information über die Zimmerbelegung direkt zugänglich.

Oder besser noch: Wenn verschiedene Anwendungen miteinander verbunden sind, erfährt der Wissenschaftler Dinge, an denen er im Kontext seiner Anfrage ebenfalls interessiert sein könnte. Das ist so, als würden Sie bei der Hotelbuchung via Internet auch über nahegelegene Restaurants informiert. Im Folgenden beschreiben wir am Beispiel unserer webbasierten Integrationsplattform iCHIP, **www.ichip.de**, wie Daten im wissenschaftlichen Umfeld zugänglich gemacht werden, und wie wir uns eine nutzbringende Verbindung zu anderen Diensten vorstellen.

Daten in den Lebenswissenschaften

Die Daten, die Lebenswissenschaftler erzeugen und erfassen, sind ebenso vielfältig wie ihre Untersuchungsobjekte, Methoden und Arbeitsorte. Beispielsweise stellen Mediziner Gewebeproben von Krebspatienten für nachfolgende Untersuchungen bereit. Den Proben werden personenbezogene Daten oder etwa Informationen über den Krankheitsverlauf zugeordnet.

Anschließend werden die Proben den verschiedensten Analysen und Experimenten unterzogen. Dies geschieht oft über mehrere Jahre hinweg. Daraus resultieren dann unterschiedliche Typen von Ergebnissen: Zum Beispiel elektronenmikroskopische Aufnahmen, mit Massenspektrometern gemessene Proteindaten, zytogenetisch ermittelte chromosomale Veränderungen oder Informationen zur Genaktivität. All diese Daten stehen in komplexer Weise miteinander in Bezug.

So wird zum Beispiel RNA aus einer Gewebeprobe extrahiert, die bei einer Biopsie dem Patienten X in der Klinik Y und der Stadt Z entnommen wurde. Oder es werden in den Zellen dieser Gewebeprobe die Gene untersucht, die sich auf einem bestimmten Chromosom befinden. Beispielsweise könnten Biowissenschaftler mittels der RNA-Interferenz-Methodik die Genaktivität selektiv unterdrücken, so dass bestimmte Proteine nicht mehr synthetisiert werden und sich die Zellen anschließend anders verhalten als unbehandelte Kontrollzellen. Obwohl sich die Daten, die diese Einheiten beschreiben, inhaltlich aufeinander beziehen, existieren sie oft eigenständig ohne Verbindung. Meist sind sie in voneinander unabhängigen Datenbanken, zum Beispiel Gendatenbanken, gespeichert, in Exceltabellen mit einfacher Struktur abgelegt, oder existieren lediglich in den Köpfen der Wissenschaftler.

Abbildung 1: Datenkomplexität / Wechselwirkungen – Jede biologische Einheit ist Teil der nächsthöheren Einheit. Mit zunehmender Integrationsebene wächst die biologische Komplexität und ebenso die Komplexität der Daten, die nötig sind, um die Einheiten zu beschreiben.

Ressourcenbündelung mit iCHIP

Aus diesen Daten wird jedoch eine Vielzahl von komplexen wissenschaftlichen Resultaten entwickelt. Eine Integrationslösung führt die sehr heterogenen Daten zusammen und ermöglicht dadurch den direkten Zugriff von Anwendungen auf einen Datenpool, der zum Beispiel klinische Spezifikationen, histologische Probenmerkmale, tabellarische Analyseergebnisse, Diagramme, mikroskopische Aufnahmen von Zellen und die Beschreibung von Genen umfassen kann. Die Aufnahme und Verknüpfung von Daten in eine integrierende Plattform umfasst drei Schwerpunkte: (i) die Schaffung einer übergreifenden Datenstruktur, (ii) die Transformation und das Zusammenführen der Daten in diese einheitliche Struktur sowie (iii) die Bereitstellung der Daten über Schnittstellen und Anwendungen, zum Beispiel in Webmasken. Dabei können nur Daten integrativ verwertet werden, die auch gemeinsam zugänglich sind. Mit dem Datenbanksystem iCHIP, **i**ntegration **C**enter for **HI**gh-through**P**ut experiments, wollen wir eine solche Integration erreichen.

Anpassungsfähiges Werkzeug für den Forscheralltag

Wir haben iCHIP am DKFZ Heidelberg entwickelt, um Daten aus molekularbiologischen Experimenten abzulegen, in denen zum Beispiel Proteine, Gene, Transkripte und chromosomale Veränderungen quantitativ gemessen oder elektronenmikroskopisch abgebildet werden, zum Beispiel ein Proteintransfer von der Zellmembran in den Zellkern. Das Studiendesign und Merkmale wie Experimentresultate, zum Beispiel Menge, Aufenthaltsort und -zeit für ein bestimmtes Protein, werden in iCHIP abgelegt. Jedes neue Experiment mit einem anderen Forschungsgegenstand, mit neuen Einstellungen der Mikroskope oder einem anderen klinischen Kontext erfordert in der Regel eine Änderung der Datenspezifikationen. Die Aufnahme von Daten mit heute noch unbekannten Merkmalen und Spezifikationen sollte möglich sein, ohne die Datenstruktur und damit die Datenbankapplikationen anpassen zu müssen. Wir haben iCHIP flexibel und generisch gestaltet, um den Anpassungsaufwand von vornherein zu minimieren.

Wie können Forscher in ihrer täglichen Arbeit von iCHIP profitieren? Zum Beispiel, indem sie die Ergebnisse verschiedener Experimente qualitativ miteinander vergleichen. Auch bei Analysen der differentiellen Genaktivität mittels der DNA-Microarray-Technik ist iCHIP hilfreich, wenn es darum geht, die bekannten genetischen Funktionen mit Phänomenen abzugleichen, die aus RNAi-Bilddaten abgeleitet wurden. Diese können manuell oder über automatische Bilderkennungsverfahren kategorisiert worden sein. Ein weiteres Beispiel ist der Vergleich von krankheitsrelevanten Genen und deren Aktivität mit Ergebnissen der Proteinbestimmung mittels Massenspektrometrie, Gelelektrophorese und RT-PCR.

Vereinzelte Momentaufnahmen zusammenfügen

Wie wir alle wissen, ist es leicht, eine All-Inclusive-Reise zu buchen. Selbst Sonnenschein ist bei manchen Veranstaltern garantiert. Jedoch ermöglichen auch noch so ausgeklügelte Algorithmen und leistungsfähige Datenbanken noch keine Informationen, aus denen Wissen über die Zusammenhänge des Lebens in all ihrer Komplexität abgeleitet werden kann. Warum ist dies so? Verglichen mit der Reisewelt ist die Welt der Lebenswissenschaften ungleich vielschichtiger. Daten und Methoden liefern bislang lediglich Momentaufnahmen einzelner biologischer und medizinischer Aspekte. Es besteht aber die berechtigte Hoffnung, durch automatisierte Verarbeitung und Interpretation der Daten sowie durch Integration der Ergebnisse aus neuen experimentellen Verfahren den bislang begrenzten Blick auf das Zusammenspiel der molekularen und zellulären Faktoren zu erweitern und uns in Zukunft einen größeren Teil der biologischen Realität zu erschließen.

Bild: Parris Cope – Fotolia.com

Unser Ziel ist es, die Informationsgrundlagen zu verbessern, um Wissenschaftler bei der Bildung neuer Hypothesen und neuen Wissens zu unterstützen. Die Bündelung vorhandener Ressourcen lässt sich mit weniger Aufwand und schneller realisieren, wenn wir Verbindungen zu bereits existierenden Datenbanksystemen herstellen – so wie es etwa bei der Hotelbuchung den Link zum Mietwagenverleih gibt. Zukünftig werden wir iCHIP zusammen mit bereits etablierten Spezialanwendungen in einem umfassenden Ansatz nutzen. Denn die komplexen biologischen Prozesse können nur in einem übergeordneten Kontext abgebildet und verstanden werden.

Kontakt:

Christian Lawerenz, Jürgen Eils und Michael Höhl
Abteilung Theoretische Bioinformatik
DKFZ Heidelberg
c.lawerenz@dkfz.de
j.eils@dkfz.de
m.hoehl@dkfz.de

Referenzen:

Internet-Homepage der Arbeitsgruppe:
ibios.dkfz.de/tbi --> Research Groups --> Data Management

Abbildung 2: Beispiel: Datenintegration in iCHIP

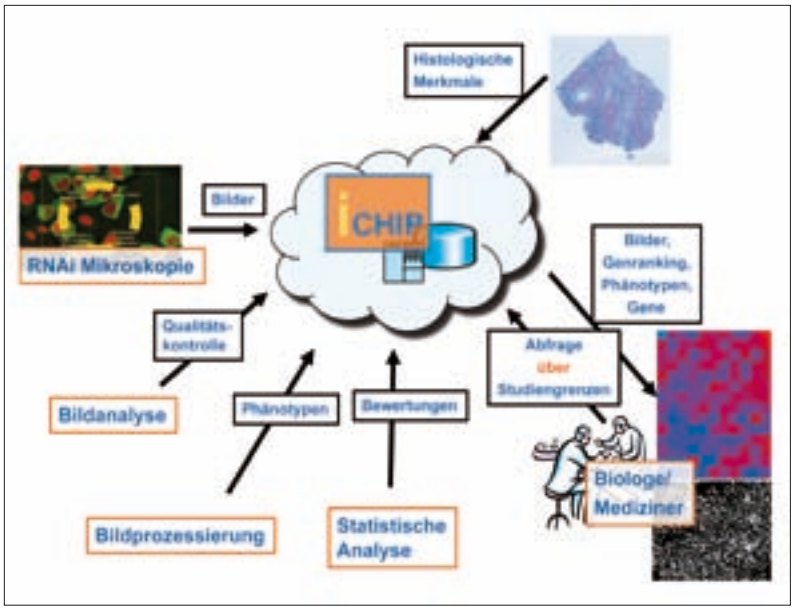


Bild: C. Lawerenz und J. Eils.

Die Merkmale von Gewebeproben, die Bilder der abgeleiteten Zelllinien sowie Resultate aus bildverarbeitenden Verfahren werden in iCHIP zusammengeführt. Erst die Verfügbarkeit sowie die eindeutige und vollständige Beschreibung der Experimente ermöglicht die valide Auswertung mehrerer Studien.

SysMO systembiologie an mikroorganismen

Große Forschung an kleinen Lebewesen

von Chris Rückert

ERASysBio und die Welt der Einzeller

Mit Start des ERA-Net ERASysBio entschieden sich 2005 sechs europäische Länder (Deutschland, Norwegen, Niederlande, Österreich, Spanien und Großbritannien) dazu, mit einer transnationalen Pilotförderinitiative die **Sys**tembiologie an **M**ikro**O**rganismen (SysMO), zu fördern. Anfang 2007 begannen die transnationalen Verbünde mit ihrer Arbeit. Von fast 30 Millionen Euro in drei Jahren, wurden jeweils elf Millionen Euro durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) und dem britischen Forschungsrat für Biologie und Biotechnologie (BBSRC) aufgebracht. An allen elf Projekten sind deutsche Forscher beteiligt, drei Verbünde wurden von deutschen Wissenschaftlern koordiniert. Nachdem in diesem Jahr die Projekte der ersten Runde ausgelaufen sind, wurde im März 2009 bereits eine zweite Bekanntmachung veröffentlicht.

Seit Anfang 2010 werden acht Verbundprojekte mit insgesamt 17,7 Millionen Euro gefördert, hiervon 21 deutsche Teilprojekte für sieben Millionen Euro (Abb. 1). Fünf der elf Verbundprojekte aus der ersten Förderphase werden im Rahmen von SysMo2 weitergeführt. Im Folgenden werden die Projekte der 2. Förderphase vorgestellt:

Hier müssen selbst die Kleinsten arbeiten…

BaCell-SysMO untersucht das „Arbeitstier“ der weißen Biotechnologie, *Bacillus subtilis*. In der ersten Phase konzentrierte die Gruppe sich auf zelluläre Vorgänge des Wachstums. Zu den wichtigsten Ergebnissen des Projekts zählt die Identifizierung von Proteinkomplexen, welche das Verständnis der Biologie von *B. subtilis* nachhaltig verändern könnten. In SysMO2 untersucht der Verbund um Prof. Völker (Universität Greifswald) die funktionelle Bedeutung dieser Proteinkomplexe.

Abbildung 1: Übersichtskarte der beteiligten Forschungsgruppen

Quelle: C. Rückert

Ein anderes Projekt, COSMIC, versucht die Produktion von Biokraftstoff mittels der Fermentation von *Clostridium acetobutylicum* effizienter zu gestalten. Die Gruppe um Prof. Dürre (Universität Ulm) konnte im Rahmen von SysMO ein erstes Modell des Wechsels von der Säure- zur Butanolproduktion erstellen. In der zweiten Runde werden nun Engpässe und deren Wirkweise untersucht, damit das Modell noch realistischer die Vorgänge im Bakterium abbilden kann.

Wirkmechanismen von Pathogenen verstehen

Das Bakterium *Streptococcus pneumoniae* löst schwerwiegende Krankheiten wie Lungen- und Hirnhautentzündung aus. Ein üblicher Abwehrmechanismus solcher Pathogene gegenüber Antibiotika oder die Immunabwehr des Wirtes besteht darin, einen Teil der Population durch zelluläre Differenzierung anzupassen. Das in der zweiten SysMO-Phase neue Projekt NoisyStrep, welches von Prof. Veening (Universität Groningen) koordiniert wird, entschlüsselt den Einfluss der gezielten Transkriptionsungenauigkeit hierbei und soll zur Entwicklung neuartiger Medikamente führen.

Auch SilicoTryp, das zweite neue SysMO2-Projekt, erforscht die Wirkweise der von Tsetsefliegen übertragenen Trypanosomen als Auslöser der sogenannten „Schlafkrankheit“. Die Wissenschaftler um Koordinator Prof. Breitling (Universität Groningen) konzentrieren sich zunächst auf einen Stoffwechselweg, die Redoxbalance , der kritisch für das Überleben des Parasiten im Wirt ist. In der Folge soll das „Silicon Trypanosome“, ein umfangreiches, mathematisches Modell der Physiologie bei der Entwicklung von parasitenabwehrenden Medikamenten helfen.

Die Physiologie der Mikroorganismen

Die Projektgruppe um Prof. Poole (Universität Sheffield) arbeitet an *Escherichia coli* und möchte die Arbeiten aus der ersten Phase um eine komplette quantitative Beschreibung des katabolischen Subsystems von *E. coli* erweitern. Ziel des Projektes SUMO ist ein Modell, das gezielt den Einfluss von internen und externen Änderungen auf das Bakterium vorhersagen kann.

SysMO-LAB, die Gruppe um Prof. Teusink (Universität Amsterdam), die ebenfalls ihre Arbeiten der ersten Förderphase fort-

Abbildung 2: Schema des SysMO-Datenmanagement Systems

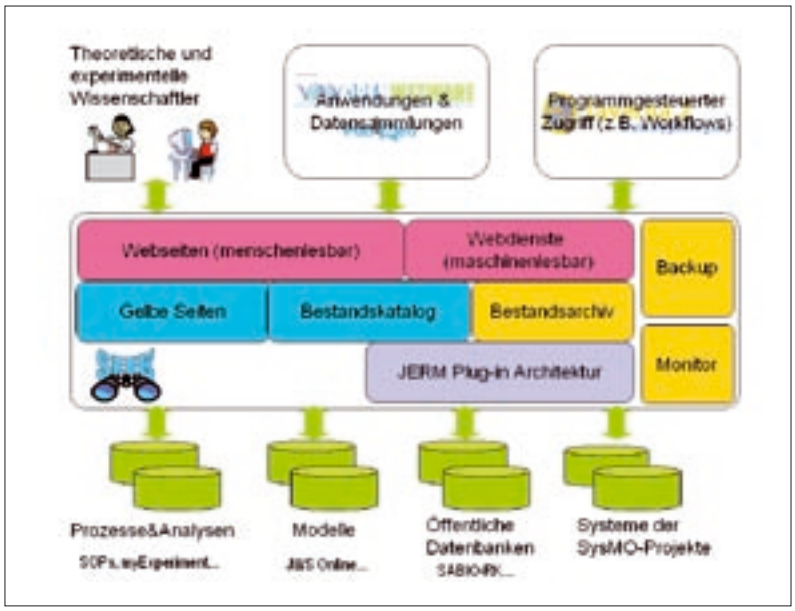


Bild: C. Rückert

Das SysMO-DMS erleichtert den Wissenschaftlern die Annotation, Speicherung, Nutzung und den Austausch von Daten in der eigenen Arbeit und in der Zusammenarbeit mit Kollegen. JERMs dienen der Extraktion der Daten aus Projektdatenbanken aber auch öffentlichen Datenquellen. Die Webanwendung Seek bündelt die Suchfunktionen mit Personeninformationen, Bestandskatalogen sowie Backup- und Datensicherungsmechanismen. Interaktionen mit externen Datenmanagementsystemen (z. B. für Modelle oder Workflows) sind ebenfalls integriert.

führt, etabliert einen vergleichenden systembiologischen Ansatz. Dazu untersuchen sie verschiedene Arten des Milchsäurebakteriums, die genetisch sehr ähnlich sind, sich aber unterschiedlich verhalten. Sie folgen der Hypothese, dass diese Unterschiede mit dem Zusammenspiel von Komponenten zu tun haben, nicht nur mit deren An- oder Abwesenheit.

Das Ziel des Verbundprojektes Translucent um Prof. Arino (Universität Barcelona) ist die Erweiterung ihres Modells der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* aus der ersten Förderrunde. Das Gleichgewicht der positiven geladenen Teilchen, die Kationen-Homöostase, soll nicht nur mit Kalium sondern ebenfalls mit anderen Ionen wie Natrium modelliert werden. Auch intrazellulare Kompartimente wie der Zellkern werden in dieses Modell einbezogen.

Wer hat das, was ich nicht hab…

Neben den Forschungsprojekten zieht vor allem „SysMO-DB“ – das gemeinsame, zentrale Datenmanagement (Abb. 2) der Initiative – immer wieder Blicke auf sich. Hier werden Daten, Programme und andere Lösungen aller Projekte mit öffentlichen Ressourcen wie Gendatenbanken, Modellier-Tools und Arbeitsanleitungen zusammengebracht oder einfach untereinander ausgetauscht. Dieser effektive Ansatz basiert auf einem einfachen “just enough”-Prinzip, das nicht nochmals erfindet, was bereits vorhanden ist und den minimalen Informationsbedarf ermittelt, um über Daten zu informieren und diese auszutauschen. Eine Art Telefonbuch - SysMO-SEEK – führt auf, welche Daten, Modelle oder Protokolle man besitzt. Der Besitzer der Daten behält dabei jederzeit die volle Kontrolle: Er kann entscheiden, wer seine Daten sehen und nutzen darf, aber auch ob er diese zentral auf dem SysMO-Server oder lokal speichert.

Das Herz von SysMO-DB ist aber nicht die Software – es sind die Wissenschaftler! Alle SysMO-DB Komponenten werden mit den „PALs“ (Product and Application Liaisons) entwickelt. Dies sind Experimentatoren, Modellierer und Bioinformatiker, die an vorderster Front an den Projekten arbeiten und damit neue Entwicklungen in die Gruppen und aus diesen heraus tragen.

Neben der Weiterentwicklung von SysMO-SEEK steht in der zweiten Förderphase die ebenso schwierige wie wichtige Aufgabe an, eine Richtlinie für das Datenmanagement zu erstellen. Diese soll verbindlich festlegen, wann Daten in SysMO-DB eingebracht und für andere freigegeben werden müssen, ohne deren Sicherheit oder das geistige Eigentum zu gefährden.

Das hier entwickelte System wird bereits heute in anderen Initiativen (z. B. Virtual Liver Network) übernommen und auch die Weiterentwicklungen der zweiten Förderphase werden einen großen Einfluss auf die zukünftige systembiologische Forschung haben.

Weitere Informationen:
www.sysmo.eu

Kontakt:

Christian Rückert
Projektträger Jülich
Geschäftsbereich Biotechnologie (BIO 5)
Forschungszentrum Jülich GmbH
c.rueckert@fz-juelich.de

www.fz-juelich.de/ptj/

biosystemtechnik

Interdisziplinäre Systembiologie-Ausbildung von Anfang an

von Dirk Benndorf, Matthias Jach, Steffen Klamt und Udo Reichl

Im Rahmen des Magdeburg Centre for Systems Biology (MaCS) arbeiten in Magdeburg Biologen und Mediziner bei der Erforschung biologischer Systeme eng mit Ingenieuren und Mathematikern zusammen. Parallel dazu stellt sich der seit 2004 laufende Studiengang Biosystemtechnik der Herausforderung einer interdisziplinären Ausbildung, um den steigenden Bedarf an Fachkräften zu decken. Vielfältige Promotionsmöglichkeiten ergänzen die systembiologische Ausbildung und stehen auch Absolventen anderer Fächer offen.

Die Biosystemtechnik als technische Variante der Systembiologie befasst sich mit der Erforschung und der biotechnologischen Nutzung biologischer Systeme. Neben modernen molekularbiologischen Methoden werden zunehmend system- und ingenieurwissenschaftliche Werkzeuge, insbesondere die mathematische Modellierung, zur Analyse komplexer Phänomene wie der Regulation von Stoffwechselwegen oder der Funktionsweise von Signaltransduktionsvorgängen eingesetzt. Die gewonnenen Erkenntnisse eröffnen neue Möglichkeiten bei der Grundlagenforschung in Medizin und Naturwissenschaften sowie dem Transfer in biotechnologische Prozesse und Herstellungsverfahren. Stetig zunehmende Forschung und Entwicklungsaktivitäten in der Systembiologie gehen einher mit einem steigenden Bedarf an hochqualifiziertem Personal, das über Kenntnisse und Erfahrungen in den Gebieten der Biologie, der System- und der Ingenieurwissenschaften verfügt und diese effektiv verknüpfen kann.

Der gemeinsam von den Fakultäten für Verfahrens- und Systemtechnik, Elektro- und Informationstechnik, Naturwissenschaften und der Medizinischen Fakultät getragene Studiengang ermöglicht Studenten eine interdisziplinäre Ausbildung – und das bereits im Bachelor-Studiengang und vertiefend im Master-Studiengang. Eine Besonderheit im Vergleich zu anderen systembiologisch ausgerichteten Studiengängen ist der hohe Anteil ingenieurwissenschaftlicher und theoretischer Disziplinen. Erste Absolventen des bereits 2004 eingeführten Studienganges, damals noch als Diplom-Studiengang, haben europaweit Stellen in Forschungseinrichtungen und der Industrie gefunden.

Bachelor-Studiengang

Der Bachelor-Studiengang Biosystemtechnik mit sieben Semestern Regelstudienzeit unterliegt einer örtlichen Zulassungsbe-

Leben auf dem Campus

Studenten im Praktikum

schränkung. Die etwa 300 Bewerbungen jährlich eingehenden Bewerbungen für die 50 angebotenen Studienplätze belegen das große Interesse an diesem Studiengang.

Bachelor (7 Semester)			
Naturwissenschaftliche Grundlagen • Mathematik • Physik • Chemie • Physikal. Chemie	**Ingenieur- und Systemwissenschaften** • Thermodynamik • Simulationstechnik • Bioverfahrenstechnik • Regelungstechnik • Systemtheorie • Modellierung von Bioprozessen	**Biowissenschaften** • Mikrobiologie • Zellbiologie • Immunologie • Biochemie • Computational Neuroscience • Regulationsbiologie • Systembiologie	• **Grundpraktikum** • **Industriepraktikum** • **Bachelorarbeit**

Im Bachelor-Studiengang werden die Grundlagen in relevanten biologischen, natur- und ingenieurwissenschaftlichen und mathematischen Fächern über einen hohen Anteil an Pflichtmodulen effektiv vermittelt. In den höheren Semestern liegt der Schwerpunkt vor allem auf der interdisziplinären Verknüpfung der biologischen und ingenieurwissenschaftlichen Ausbildung in Modulen wie Systembiologie, Modellierung von Bioprozessen und Computational Neuroscience. Engagierte Professoren und Dozenten der Universität und assoziierter Magdeburger Forschungseinrichtungen, ein sehr gutes Betreuungsverhältnis, Praktika in modernen Laboren und etablierte Kontakte zur Industrie bieten dabei optimale Voraussetzungen für ein erfolgreiches Studium.

Die Absolventen (Bachelor of Science) erwerben einen berufsqualifizierenden Abschluss und sind sowohl befähigt neue Methoden zu entwickeln als auch etablierte Verfahren aus der Bioprozesstechnik und Systembiologie zur Problemlösung anzuwenden.

Master-Studiengang

Der mit dem Sommersemester 2011 beginnende Master-Studiengang Biosystemtechnik mit drei Semestern Regelstudienzeit ermöglicht es den Studenten, sich in diesem Themengebiet weiterzuqualifizieren und den akademischen Grad “Master of Science” zu erlangen. Die Studenten stellen sich aus einem umfangreichen Wahlpflichtkatalog mit den zwei Themenbereichen (biologisch/medizinisch und technisch/theoretisch) eigenverantwortlich die Lehrveranstaltungen zusammen. Entsprechend der Auswahl der Wahlpflichtfächer sind beispielsweise folgende Profile denkbar: bioprozesstechnisches, medizinisches oder systembiologisch-theoretisches Profil. Die Masterarbeit ermöglicht das selbständige Durchführen eines anspruchsvollen Forschungsprojektes in Forschungseinrichtungen vor Ort oder in der Industrie.

Master (3 Semester)		
Biologisch/medizinische Wahlpflichtfächer z.B. • Cell Culture Engineering • Chemie der Signaltransduktion • Mikrobielle Biochemie • Experimentelle Medizin • Cellular Neurophysiology	**Technische/theoretische Wahlpflichtfächer** z.B. • Systemverfahrenstechnik • Selbstorganisation in der Biophysik • Nichtlineare Systeme • Advanced Systems Biology • Molekulares Modellieren	• **Industriepraktikum** • **Masterarbeit**

Die Absolventen des Master-Studienganges haben die Kompetenz, komplexe biologische Phänomene mit systembiologischen Methoden zu analysieren. Sie können Verfahren der modernen Medizin weiterentwickeln oder biotechnologische Prozesse entwerfen und optimieren. Mit diesem berufs- und forschungsqualifizierenden Abschluss stehen den Absolventen vielfältige Tätigkeitsfelder in Industrieunternehmen und Forschungseinrichtungen offen.

Allgemeine Information zum Studiengang

Für den Studiengang sollten solide Schulkenntnisse in Naturwissenschaften, Mathematik und Biologie sowie ein technisches Grundverständnis sowie Interesse und Spaß an biologischen und technisch-naturwissenschaftlichen Fragestellungen und an der Umsetzung dieser Grundlagen in die Praxis mitgebracht werden.

Voraussetzung für ein Bachelorstudium ist die Allgemeine Hochschulreife. Es wird empfohlen, vor Studienbeginn das achtwöchige Grundpraktikum zu absolvieren. Das Bachelorstudium Biosystemtechnik unterliegt einer örtlichen Zulassungsbegrenzung. Bewerbungsschluss: 31. Mai für Alt-Abiturienten (Abitur vor dem 16.01. des Bewerbungsjahres) bzw. 15. Juli für Neu-Abiturienten (Abitur nach dem 16.01. des Bewerbungsjahres).

Auenlandschaft in Magdeburg (Foto: Barbara Witter)

Voraussetzung für das Masterstudium ist der Bachelorabschluss in Biosystemtechnik oder einer entsprechenden Fachrichtung. Bewerbungsschluss: 15. September für das Wintersemester und 15. März für das Sommersemester.

Netzwerk der Forschungseinrichtungen in Magdeburg

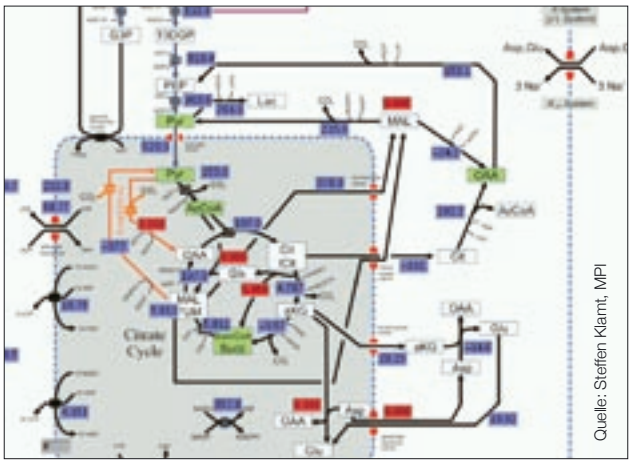
In der Ausgestaltung des Studienganges vor Ort spiegelt sich die Zusammenarbeit zwischen der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg und dem Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme wider, die beide das MaCS als Institution tragen. Die Studenten, deren Lehrveranstaltungen und Laborkurse sowohl an der Universität als auch am MPI durchgeführt werden, finden schnell und nachhaltig Kontakt zu systembiologisch orientierten Wissenschaftlern – sowohl im theoretischen als auch im praktischen Bereich.

Für Absolventen, die eine spätere Tätigkeit in der Wissenschaft anstreben, bieten sich im Rahmen von Doktorandenschulen und zahlreicher Drittmittelprojekte vielfältige Promotionsmöglichkeiten.

Gemeinsam von der Universität und dem Max-Planck-Institut wird die *International Max Planck Research School for Analysis, Design, and Optimization in Chemical and Biochemical Process Engineering* organisiert. In einem stark international orientierten Umfeld und in einer engen Kooperation theoretischer und experimenteller Gruppen entwickeln die Teilnehmer ein fundiertes Verständnis chemischer und biochemischer Systeme und Prozesse. Geboten wird dazu ein interdisziplinäres und gestuftes Curriculum, in das regelmäßig neue Forschungsergebnisse einfließen.

Eine weitere disziplinübergreifende Kooperation stellt das Graduiertenkolleg *Cell-Cell-Communication in Neural and Immune Systems: Topological Organisation of Signal Transduction* dar, in dem die Universität und das Leibniz-Institut für Neurobiologie Magdeburg zusammenarbeiten. Im Vordergrund steht die vergleichende Untersuchung molekularer Mechanismen der zellulären Kommunikation und Signaltransduktion in Immun- und Nervensystem. Ein vielfältiges Studienprogramm ermöglicht es den Kollegiaten, sich durch fachübergreifende Ausbildung zur Spitzenforschung auf diesem Gebiet zu qualifizieren.

Auszug aus einem Stoffwechselnetzwerk (Citratzyklus) mit berechneten Stoffflüssen



Quelle: Steffen Klamt, MPI

Kontakt:

Managing Office MaCS

Dipl.-Math. Matthias Jach
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Institut für Mathematische Optimierung, Magdeburg
mjach@mail.math.uni-magdeburg.de

Ansprechpartner für den Studiengang Biosystemtechnik

Prof. Dr.-Ing. Udo Reichl
Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
Lehrstuhl Bioprozesstechnik, Magdeburg
Tel.: +49 (0) 391 67 18402

Dr. Dirk Benndorf
Fakultät für Verfahrens- und Systemtechnik
Lehrstuhl Bioprozesstechnik, Magdeburg
biosystemtechnik@ovgu.de
www.uni-magdeburg.de/biosystemtechnik

IMPRS:
www.mpi-magdeburg.mpg.de/imprs
Graduiertenkolleg:
www.med.uni-magdeburg.de/fme/grk/index.html

International Conference on

Systems Biology of Human Disease

June 22-24, 2011

The Joseph B. Martin Conference Center
Harvard Medical School
77 Avenue Louis Pasteur
Boston, MA 02115

Confirmed Speakers:

Philippe Bastiaens, Max-Planck-Institute of Molecular Physiology, Dortmund

Frank Buchholz, Max-Planck-Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden

Tim Hucho, Max-Planck-Institute for Molecular Genetics, Berlin

Arthur Lander, University of California, Irvine

Andre Levchenko, Johns Hopkins University

Susan Lindquist, Massachusetts Institute of Technology

Avi Ma'ayan, Mount Sinai School of Medicine

Alexander van Oudenaarden, Massachusetts Institute of Technology

Chris Sander, Memorial Sloan Kettering Cancer Center

Marius Ueffing, Helmholtz Zentrum München

Michael White, University of Liverpool

Mike Yaffe, Massachusetts Institute of Technology

Registration and details at:
www.csb2.org

Early registration deadline: May 16, 2011
Additional presentations will be chosen from submitted poster abstracts
Late registration available: June 20, 2011
Onsite registration available

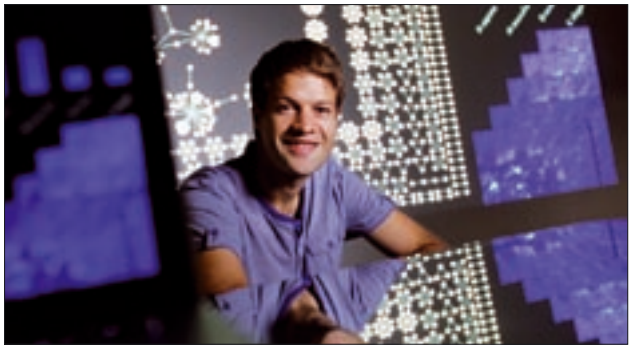
CSB² Council for Systems Biology in Boston
Harvard Medical School
CCSB Center for Cancer Systems Biology
Federal Ministry of Education and Research
FORSYS Research Unit for Systems Biology
HELMHOLTZ ASSOCIATION Alliance on Systems Biology

news

Dritte Vergaberunde der „Starting Grants“ des Europäischen Forschungsrats abgeschlossen – Erfolgreiche Projekte in System- und Synthetischer Biologie

Im Oktober 2010 veröffentlichte der Europäische Forschungsrat (European Research Council, ERC) die Ergebnisse der dritten Vergaberunde der sogenannten „Starting Grants“, die jungen Wissenschaftlern helfen sollen, eine eigenständige Forschungsgruppe aufzubauen oder zu erweitern. Aus den mehr als 2800 eingereichten Anträgen wurden 427 Projekte ausgewählt, darunter 67 von an deutschen Institutionen tätigen Forschern. Im Bereich der Systembiologie konnten Forscher aus Deutschland mehrere der prestigeträchtigen „Starting Grants“ einwerben, die mit bis zu zwei Millionen Euro über eine Laufzeit von fünf Jahren dotiert sind.

Prof. Dr. Dr. Fabian Theis vom Institut für Bioinformatik und Systembiologie am Helmholtz Zentrum München führt mit der Förderung seine Arbeiten zur mathematischen Modellierung molekularer Netzwerke weiter und wird eine statistische Methode zur Erweiterung bestehender Systembiologie-Modelle entwickeln. Bereits im Rahmen des CoReNe-Netzwerks (s. S. 66) der Helmholtz-Allianz Systembiologie hat er in Zusammenarbeit mit experimentellen Gruppen mit der Modellierung der Stammzelldifferenzierung und der Erforschung des Einflusses regulatorischer Moleküle begonnen.



Fabian Theis (Quelle: Helmholtz Zentrum München)

Den Prinzipien bakterieller Kommunikation auf der Spur ist **Dr. Ilka Bischofs** vom Zentrum für Molekulare Biologie der Universität Heidelberg. Erst kürzlich mit einer Bewerbung im nationalen Emmy Noether-Nachwuchsprogramm erfolgreich, gehört sie nun auch der Liste ausgewählter ERC Principal Investigators an. Mit ihrer im Aufbau befindlichen Gruppe untersucht sie Signalprozesse in Bakterien mit einem experimentell-theoretischen Ansatz. Sie profitiert dabei von den hervorragenden Bedingungen für interdisziplinäre Forschung am BioQuant-Zentrum. Mit dem ERC-Projekt möchte sie den Zusammenhang zwischen Netzwerkeigenschaften und Kommunikation besser verstehen und will sich dabei auf Interaktionen in isogenen aber phänotypisch heterogenen Populationen konzentrieren.

Ilka Bischofs (Bild: privat)

Prof. Wilfried Weber von der Fakultät für Biologie der Universität Freiburg ist Spezialist auf dem Gebiet der synthetischen Biologie und Teil des Freiburger Exzellenzclusters „BIOSS“.

Wilfried Weber (Bild: Klaus Polkowski)

In seinem durch den ERC geförderten Projekt wird er Methoden aus der synthetischen Biologie mit den Materialwissenschaften kombinieren. Dadurch sollen neuartige Konstruktionsprinzipien für interaktive biohybride Materialien entwickelt werden, die Einsatz in der biomedizinischen Forschung, der Diagnostik und der Mikrosystemtechnik finden werden.

Quelle: Helmholtz Zentrum München / systembiologie.de-Redaktion

Deutsche Beteiligung am Internationalen Krebs Genom Konsortium (ICGC) erweitert

Im Rahmen des Internationalen Krebs-Genom-Konsortiums ICGC werden die Genome von 50 Krebsarten entschlüsselt werden, um die genetischen Veränderungen der häufigsten Krebsarten zu erkennen und eine individuell maßgeschneiderte Therapie für jeden einzelnen Krebspatienten zu entwickeln. Bisher waren deutsche Wissenschaftler mit der Entschlüsselung der Genome frühkindlicher Gehirntumore beauftragt. Im Juni 2010 gab Bundesforschungs-ministerin Professor Dr. Schavan bekannt, bis 2015 weitere 15 Millionen Euro bereitzustellen, um die Forschung an zwei weiteren Krebsentitäten innerhalb des ICGC-Projekts voranzutreiben: Prostatakrebs und Maligne Lymphome.

International Cancer Genome Consortium

Das erste Projekt beschäftigt sich mit den genetischen Veränderungen, die Prostatakrebs als den am häufigsten vorkommenden Tumor bei Männern, verursachen können und verfolgt die Entwicklung einer maßgeschneiderten Behandlung für jeden Patienten. Es wird von Wissenschaftlern des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ), der Universität Hamburg-Eppendorf und der Martini-Klinik in Hamburg-Eppendorf (UKE) koordiniert. Leiter des Projekts ist PD Dr. Holger Sültmann (DKFZ Heidelberg). Das zweite von Prof. Dr. Reiner Siebert (Universität Kiel) koordinierte Projekt beschäftigt sich mit der Analyse des malignen Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL), einer bösartigen Erkrankung des lymphatischen Systems. In beiden Projekten liegt, wie auch schon beim ersten deutschen ICGC-Projekt, die Datenverwaltung und –analyse in den Händen von Prof. Dr. Roland Eils am DKFZ in Heidelberg.

Quelle: Pressemitteilung BMBF

Einrichtung der größten Sequenziereinheit Deutschlands

Im Juni 2010 gaben das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ) und das amerikanische Biotech-Unternehmen Life Technologies die Gründung eines nationalen Zentrums für Hochdurchsatz-Sequenzierung in Heidelberg bekannt. Bis Anfang 2011 werden insgesamt zehn SOLiD™ 4 hq (5500XL) Sequencer installiert sein, womit sich ca. 750 menschliche Genome pro Jahr sequenzieren lassen. Damit handelt es sich derzeit um Deutschlands größte Sequenziereinheit. Innerhalb dieses Zentrums wird sich die Forschung hauptsächlich auf die Einrichtung von „Next Generation Sequencing"-Methoden für systembiologische Verfahrensweisen fokussieren, wofür riesige Mengen präziser Messwerte erforderlich sind. Eines der ersten Projekte wird die Sequenzierung von mehr als 600 Proben frühkindlicher Gehirntumore innerhalb des PedBrainTumor-Projekt, Deutschlands erster Beteiligung am International Cancer Genome Consortium (ICGC), sein.

Quelle: Pressemitteilung DKFZ und Life Technologies

Volkskrankheiten verstehen: Helmholtz Zentrum München koordiniert weltweit größtes Vorhaben zur Funktionsaufklärung von Genen

Am 01. Oktober 2010 startete unter der Koordination des Helmholtz Zentrums München das weltweit größte Forschungsvorhaben, mit dem sämtliche Gene in embryonalen Stammzellen der Maus mutiert werden sollen. Damit wird die Grundlage geschaffen, um die Funktionen aller Gene aufklären zu können. Die Ergebnisse werden dazu beitragen, die Entstehung großer Volkskrankheiten wie Alzheimer, Depressionen, Diabetes mellitus oder chronische Lungenerkrankungen besser zu verstehen. Die acht Partner unter der Koordination von Prof. Dr. Wolfgang Wurst, Direktor des Instituts für Entwicklungsgenetik am Helmholtz Zentrum München, erhalten für das auf fünf Jahre ausgerichtete Großprojekt EUCOMMTOOLS (Nachfolgeprojekt von EUCOMM) rund 12 Millionen Euro Forschungsmittel der Europäischen Kommission.

Prof. Wurst: „In den kommenden fünf Jahren wollen wir gemeinsam mit unseren amerikanischen und kanadischen Partnern aus dem „Internationalen Knockout Mouse Consortium (IKMC)" alle Gene der Maus mutiert haben, um anschließend deren Funktionen während der Entwicklung und in der erwachsenen Maus systematisch untersuchen zu können."

Das Ergebnis von EUCOMMTOOLS, EUCOMM und dem IKMC wird eine Bibliothek konditional mutierter Stammzellen sein, die der internationalen Wissenschaftsgemeinschaft zur Verfügung steht.

Quelle: Pressemitteilung Helmholtz Zentrum München

Krebsforschung und Krebsmedizin auf Spitzenniveau – Bundesforschungsministerin Schavan und Ministerpräsident Mappus weihen saniertes DKFZ-Hochhaus ein und besuchen den Neubau des NCT

„Wer Krebsforschung und Krebsmedizin auf höchstem Niveau will, muss auch exzellente Bedingungen schaffen. Bund und Land Baden-Württemberg wollen in Heidelberg für Krebsforscher aus aller Welt attraktive Arbeitsbedingungen aufbauen. So können wir im internationalen Wettbewerb um die besten Köpfe bestehen.“ Mit diesen Worten übergab die Bundesforschungsministerin Professor Dr. Annette Schavan gemeinsam mit dem Ministerpräsidenten von Baden-Württemberg, Stefan Mappus, am 20. Oktober 2010 das sanierte Hauptgebäude des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) an die Hausherren, den Wissenschaftlichen Stiftungsvorstand und Vorstandsvorsitzenden, Professor Dr. Otmar D. Wiestler, und an den Administrativ-kaufmännischen Vorstand, Dr. Josef Puchta. „Das Deutsche Krebsforschungszentrum ist ein Leuchtturm in der ohnehin herausragenden Forschungslandschaft Baden-Württembergs“, unterstrich Mappus. Für die Sanierung des Hochhauses des DKFZ stellte das Bundesministerium für Bildung und Forschung insgesamt rund 70 Millionen Euro zur Verfügung. Weitere 7 Millionen steuerte das Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg bei.

v.l.n.r.: Prof. Dr. Rüdiger Siewert, Werner Pfisterer, Stefan Mappus, Dr. Karl A. Lamers, Prof. Dr. Annette Schavan, Prof. Dr. Otmar D. Wiestler, Dr. Josef Puchta bei der festlichen Einweihung des sanierten DKFZ-Hochhauses.

Das zweite Bauprojekt, das die Ministerin und der Ministerpräsident an diesem Tag besuchten, war der Neubau des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen (NCT) Heidelberg. Das eindrucksvolle Gebäude, das von der Deutschen Krebshilfe großzügig mitfinanziert wurde, vereint Krebsforscher, onkologisch tätige Fachärzte und Patienten unter einem Dach. Ziel der gemeinsamen Einrichtung des DKFZ, des Universitätsklinikums Heidelberg, der Thoraxklinik Heidelberg und der Deutschen Krebshilfe ist die bestmögliche Versorgung von Krebspatienten sowie eine innovative translationale Krebsforschung auf höchstem Niveau. Ergebnisse der Krebsforschung sollen möglichst rasch ihren Weg zum Patienten finden und umgekehrt, Daten aus der Klinik umgehend im Labor analysiert und für die optimale Behandlung der Patienten genutzt werden.

Quelle: Pressemitteilung DKFZ

Kleines Moos mit großer Zukunft

Gentechnisch hergestellte Proteine sind in der Medizin auf dem Vormarsch. Sie werden sowohl in der Diagnose als auch in der Therapie eingesetzt. Humaninsulin wird heute routinemäßig in gentechnisch veränderten Bakterien produziert. Komplexere Proteine müssen jedoch in komplexeren Organismen synthetisiert werden. Dies geschieht meistens aufwendig und teuer in Bioreaktoren mit tierischen Zelllinien. Pflanzen bieten in dieser Hinsicht einige Vorteile, nicht zuletzt, weil tierische Keime in diesem System keinerlei Gefahr für den Produktionsablauf darstellen. Eine Gruppe von Pflanzenbiotechnologen um den Freiburger Prof. Dr. Ralf Reski hat Zellen des Kleinen Blasenmützenmooses *Physcomitrella patens* so umgestaltet, dass sie eine Reihe menschlicher Proteine herstellen können. Den Freiburger Wissenschaftlern gelang es, den menschlichen Komplementfaktor H in Moosen zu produzieren. Das Fehlen von Komplementfaktor H führt bei 50 Millionen Menschen zu altersbedingter Blindheit. Eine zu geringe Menge dieses Proteins im Blut ist bei älteren Menschen die Hauptursache der altersabhängigen Makuladegeneration (AMD), einer Netzhauterkrankung, die besonders in Industrieländern ein Problem darstellt. Da es Faktor H gegenwärtig nicht in der Apotheke zu kaufen gibt, ist eine Behandlung der AMD mit diesem Protein noch nicht möglich. Bisher konnte man Faktor H kaum gentechnisch produzieren, so dass der Moosbioreaktor hierfür erstmals eine interessante Option bietet. “Es wird aber noch dauern, bis es Medikamente aus Moos in der Apotheke zu kaufen gibt“, sagt Ralf Reski. „Mit Methoden der Systembiologie und der Synthetischen Biologie optimieren wir jedoch den Moosbioreaktor weiter.“ Die Forschungsarbeiten wurden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der Freiburger Initiative FRISYS gefördert.

Quelle: Pressemitteilung BMBF

Drei junge Wissenschaftler mit dem MTZ®-Award for Medical Systems Biology 2010 ausgezeichnet

Zukunftsweisende Forschung braucht exzellenten Nachwuchs – daher wurde während der Konferenz „Systems Biology of Mammalian Cells“ (siehe auch Events auf Seite 90) im Freiburger Konzerthaus der MTZ®-Award for Medical Systems Biology verliehen. Mit dem Preis im Wert von insgesamt 5.000 Euro, ausgelobt von der MTZ®stiftung in Zusammenarbeit mit dem BMBF, wurden bereits zum zweiten Mal junge Wissenschaftler für ihre herausragenden Dissertationen im Bereich der medizinisch-orientierten Systembiologie ausgezeichnet. In diesem Jahr wurde der Preis zwischen drei Nachwuchsforschern geteilt.

v.l.n.r.: Siegfried Neumann (Merck KGaA), Jens Reich (MDC Berlin), Edda Klipp (Humboldt Universität Berlin), Thomas und Monika Zimmermann (Stiftungsgründer), Stefan Legewie (jetzt DKFZ Heidelberg), Jens Timmer (Universität Freiburg), Edda Schulz (jetzt Institut Curie Paris), auf der Leinwand zugeschaltet: Thomas Maiwald (jetzt Harvard Medical School Boston).

Mit einem systembiologischen Ansatz gelang es der Biochemikerin Edda Schulz, die an der Humboldt Universität sowie im Deutschen Rheumaforschungszentrum in Berlin promovierte, Licht in die grundlegenden Regelkreise von Entzündungsreaktionen zu bringen.

Ebenfalls ausgezeichnet wurde der Biochemiker Stefan Legewie. Er befasste sich im Rahmen seiner Doktorarbeit, die er ebenfalls an der Humboldt Universität zu Berlin ausführte, mit der Simulation von biologischen Regelkreisen. Diese untersuchte er am Beispiel der Leberregeneration nach Vergiftungen und konnte dabei die Wirkungsweise des zentralen Regulators SnoN identifizieren. Legewie arbeitete bei der Suche nach diesem Kontrollprotein übrigens Hand in Hand mit dem Physiker Thomas Maiwald, der ebenfalls ausgezeichnet wurde. Als Doktorand an der Universität Freiburg tüftelte Maiwald an neuen statistischen Methoden, die helfen, die Messqualität zu verbessern und die Zahl der notwendigen Experimente zu reduzieren. Außerdem entwickelte er die Modellierungssoftware PottersWheel.

Quelle: Virtual Liver Network

EU fördert PathoSys: Neue Algorithmen der Systembiologie für die Wirt-Pathogen Interaktion

Eine Vielzahl von Krankheitserregern fordert den Einsatz von systembiologischen Methoden, da die komplexe Interaktion zwischen einem Virus und einer Wirtszelle durch die Untersuchung des Erregers alleine nicht verstanden werden kann. Wissenschaftler aus acht akademischen Bereichen haben sich mit zwei Kooperationspartnern aus der Industrie zusammengeschlossen, um neue systembiologische Ansätze zu entwickeln und die Interaktion zwischen dem Krankheitserreger und der Wirtszelle zu verstehen. Das neu gestartete PathoSys-Projekt wird im Rahmen des 7. EU-Rahmenprogramms für Forschung und Entwicklung mit drei Millionen Euro für eine Laufzeit von vier Jahren gefördert. Im Fokus steht in erster Linie das Hepatitis-C Virus (HCV). „Unser Ziel ist es, neue Therapien mit Hilfe von systembiologischen Ansätzen zu entwickeln“ sagt Lars Kaderali, der zusammen mit Roland Eils vom BioQuant-Zentrum an der Universität Heidelberg das PathoSys-Projekt koordiniert. Um diese Ziele zu erreichen, wird PathoSys neue mathematische Algorithmen für die Modellentwicklung, -anpassung und -analyse entwickeln und die daten- und wissensbasierten Methoden mit den neuesten Labortechniken der HCV-Biologie verbinden.

Im Rahmen des PathoSys-Projekts soll die Zusammenarbeit zwischen der EU und Russland auf dem Gebiet der Systembiologie gestärkt werden. An dem Projekt sind russische, französische, zypriotische, türkische, israelische und deutsche Arbeitsgruppen beteiligt.

Kontakt: Roland Eils (r.eils@dkfz-heidelberg.de) oder
Lars Kaderali (lars.kaderali@bioquant.uni-heidelberg.de)

Quelle: systembiologie.de-Redaktion

events

ANKÜNDIGUNGEN:

Viertes Berlin Summer Meeting

23.-25. Juni 2011

Das jährlich stattfindende „Berlin Summer Meeting“ lädt führende Wissenschaftler mit experimentellen, theoretischen und bioinformatischen Schwerpunkten nach Berlin ein, um die Lücke zwischen diesen Disziplinen in der Systembiologie zu schließen. Mit dem Titel „From RNA to Protein and beyond“ greift das Meeting eines der zentralen Themen der RNA-Biologie und der posttranskriptionalen Regulation auf. Proteine, ihre posttranslationalen Modifikationen und Wechselwirkungen und deren Funktionen werden weltweit systembiologisch untersucht. Die Funktion und Auswirkungen dieser regulatorischen Prozesse auf die Zellphysiologie, die Organe und Organismen und somit auf Gesundheit und Krankheit, können nur durch die Entwicklung geeigneter experimenteller und rechnerischer Methoden erfasst werden. Das 4. „Berlin Summer Meeting“ findet am 23.-25. Juni 2011 statt und wird vom Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) am MDC Berlin-Buch organisiert und finanziert (siehe Anzeige S.35).

Weitere Informationen: www.berlinsummermeeting.org

Deutsche Systembiologen richten die International Conference on Systems Biology (ICSB) 2011 aus

12. Internationale Konferenz für Systembiologie, 28. August – 1. September 2011, in Heidelberg/ Mannheim

Zum zweiten Mal seit Gründung der ICSB im Jahr 2000 wird die weltweit größte Systembiologiekonferenz im kommenden Jahr in Deutschland stattfinden. Als jährlich stattfindende Konferenz der International Society for Systems Biology (ISSB), stellt die ICSB die renommierteste Konferenz für die Präsentation der heißesten Themen und neuesten Resultate dieses neuen und lebendigen Wissenschaftsfeldes dar. Die ICSB hilft Wissenschaftlern, neue Allianzen und Kooperationen aufzubauen und unterstützt in vielfältiger Weise den wissenschaftlichen Austausch der Forscher im Bereich der Systembiologie. Die ICSB 2011 wird im Kongresszentrum Rosengarten in Mannheim nahe Heidelberg stattfinden. Die Konferenz wird alle Bereiche systembiologischer Forschung abdecken. Darüber hinaus liegt ein Schwerpunkt auf dem Gebiet „Systembiologie in der medizinischen und industriellen Anwendung“. Die Konferenz wird sich auch intensiv der immer stärker in den öffentlichen Fokus rückenden synthetischen Biologie widmen. Vor und nach der Konferenz werden Satellitensymposien und Workshops in Heidelberg stattfinden. Dort sollen auch ethische, soziologische und gesellschaftspolitische Aspekte der Systembiologieforschung diskutiert werden. Thematische Vorschläge und Beiträge aus der Community zu diesem Themenkreis sind ausdrücklich erwünscht.

Weitere Informationen: www.icsb-2011.net

KONFERENZBERICHTE:

Conference on Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC 2010)

350 Systembiologen trafen sich vom 3.-5. Juni 2010 in Freiburg

Mathematiker, Biologen und Physiker diskutierten bei der „Conference on Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC)“ ihre neuesten Forschungsergebnisse, Trends und Visionen. Dabei machten die Teilnehmer deutlich, dass es nun gilt, die systembiologischen Modelle von der Zellebene auf ganze Organe oder gar einen Organismus auszuweiten. Die Konferenz wurde vom Virtual Liver Network ausgerichtet und fand unter der Schirmherrschaft von Bundesforschungsministerin Frau Prof. Dr. Annette Schavan statt. Der Parlamentarische Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Dr. Helge Braun betonte bei seiner Eröffnungsrede: „Systembiologische Forschung schafft durch die Verknüpfung molekularbiologischer Ansätze mit mathematischen Computermodellen neue Lösungswege für eine individualisierte Medizin, von der jeder Patient profitieren kann“. Professor Denis Noble von der Oxford University bekräftigte als einer der Pioniere der Systembiologie in seinem Vortrag, dass es

Prof. Denis Noble, Oxford University, Bild: SBMC 2010

intensiver Grundlagenforschung bedarf, um die vielfältigen und komplexen Prozesse des Lebens auf allen Ebenen vom Genom bis hin zum gesamten Organismus zu verstehen. Noble zog den Vergleich zu den großen Kathedralen Europas, deren Bauphase sich in der Regel über mehrere Jahrhunderte erstreckte: „Die moderne Wissenschaft einschließlich der Systembiologie kann man als Kathedrale des 21. Jahrhunderts betrachten. Und genau wie bei den imposanten Sakralbauten, bedarf es auch hier einer langen und intensiven Bauzeit, um zu einem Ergebnis zu kommen, das über lange Zeit Bestand hat."

Internationale Konferenz Systems Biology of Human Disease 2010 – 16.-18. Juni 2010 in Boston

Eine neue Plattform wissenschaftlichen Austauschs zwischen Deutschland und den USA

Die internationale dreitägige Konferenz Systems Biology of Human Disease 2010 fokussierte sich auf die Systembiologie von Säugetierzellen, insbesondere auf deren Anwendung bei menschlichen Erkrankungen und Therapien. Organisiert wurde die Konferenz vom Council for Systems Biology in Boston (CSB2; www.csb2.org) mit der Unterstützung des MIT/HMS-zugehörigen Center for Cell Decision Processes und des Center for Cancer Systems Biology am Dana-Faber Cancer Institute. Zum ersten Mal verlief die Organisation der Konferenz in enger Zusammenarbeit mit den beiden größten Systembiologie-Initiativen Deutschlands, FORSYS - Forschungseinheiten der Systembiologie, der Helmholtz-Allianz Systembiologie sowie mit dem BioQuant-Zentrum in Heidelberg. Dank der großzügigen Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) konnten 40 Doktoranden und Postdoktoranden aus Deutschland an dieser Konferenz teilnehmen. Zukünftig wird die Konferenz jährlich im Wechsel zwischen Boston und Heidelberg stattfinden und damit eine binationale Plattform für den wissenschaftlichen Austausch zwischen Deutschland und den USA schaffen. Hauptthemen der Konferenz waren Computational Biology, Proteinnetzwerke und systematische Pharmakologie. Mehr als 200 Teilnehmer stellten die aktuellen Ergebnisse ihrer Forschung in zahlreichen Vorträgen und 80 Postern vor. Während der Konferenz erhielten Markus Covert von der Stanford University den „CSB2 - Preis für Computational Biology" für die Analyse der Heterogenität von zellulären Antworten nach externer Stimulation und Melissa Kemp von der Georgia Tech & Emory Universität den „CSB2 – Preis für Systembiologie" für ihre Arbeit über die Rolle der Thioloxidation bei der Signaltransduktion.

In 2011 findet die Konferenz vom 22.-24. Juni erneut an der Havard Medical School in Boston statt (siehe Anzeige Seite 85), bevor sie 2012 nach Heidelberg wechselt.

Weitere Informationen: www.csb2.org

6. Internationaler Workshop „Molecular Interactions“

15.-17. September 2010, Berlin

Mitarbeiter der FORSYS-Zentren GoFORSYS und MaCS, sowie der Freien Universität Berlin, des Max-Planck-Instituts für Molekulare Genetik und von PEARLS - Potsdam Research Network veranstalteten vom 15. bis 17. September in Berlin zum sechsten Mal einen internationalen Workshop für junge Naturwissenschaftler zum Thema „Molekulare Interaktionen in biologischen Systemen“. Zielsetzung des jährlich stattfindenden Workshops ist es, mit dem wissenschaftlichen Nachwuchs eingehend neueste technologische Möglichkeiten zu erörtern, um biologische Systeme besser analysieren und damit auch verstehen zu können. Die Tagung sollte diesmal aber nicht nur Ort des Informationsaustauschs, sondern auch Karrieresprungbrett sein. Hierzu wurden spezielle Veranstaltungen organisiert, in denen Mitarbeiter aus Hochschulen, Forschungseinrichtungen und Unternehmen ihr Arbeitsgebiet und die damit verbundenen Karrieremöglichkeiten vorstellten und Fragen beantworteten. Die dreitägige Veranstaltung nutzten rund 200 junge Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus ganz Europa zum intensiven Networking. Insgesamt lobten Referenten und Teilnehmer das hohe wissenschaftliche Niveau, die ausgezeichnete Organisation und die angenehme Atmosphäre dieses Workshops.

Weitere Informationen: www.molecularinteractions.de

Gesund mit System

Parlamentarischer Abend Systembiologie am 7. Oktober 2010 in Berlin

Am 7. Oktober 2010 fand in den Räumen der Parlamentarischen Gesellschaft neben dem Reichstag in Berlin der erste Parlamentarische Abend zur Systembiologie statt. Das Motto der Veranstaltung lautete „Gesund mit System – mit Systembiologie für Gesundheit, Ernährung und Umwelt“. Nach Eröffnung der Veranstaltung durch Prof. Roland Eils (Gründungsdirektor BioQuant, Universität Heidelberg und DKFZ), diskutierte ein Gremium international renommierter Systembiologie-Experten aus Forschung, Lehre und Industrie die Perspektiven und Chancen, die die systembiologische Forschung angesichts der drängenden Probleme der menschlichen Gesundheit, von Umweltproblemen und einer besseren Ernährung aufzeigt. Neben Prof. Eils gehörten Prof. Otmar D. Wiestler (Wissenschaftlicher Stiftungsvorstand DKFZ), Prof. Edda Klipp (Humboldt-Universität Berlin), Prof. Lothar Willmitzer (MPI Potsdam-Golm), Dr. Irina Lehmann (UFZ Leipzig) und Dr. René Imhof (Hoffman La Roche Ltd.) dem Expertengremium an. Während der von Dr. Stefanie Seltmann (Leiterin Presse- und Öffentlichkeitsarbeit DKFZ) moderierten Veranstaltung wurde den eingeladenen Bundestagsabgeordneten und ihren Referenten auf eindrucksvolle Weise geschildert, was den „systembiologischen Ansatz“ so überaus geeignet für Ergebnis- und anwendungsorientierte Forschung macht, und warum die Systembiologie die in sie investierten Fördermittel rechtfertigt. Als besonders wertvoller Aspekt während der Diskussion wurde von allen Gästen vermerkt, dass die eingeladenen Experten ein extrem breites Spektrum interessanter Forschungsfelder mit ihrer Expertise abdecken konnten.

ICSB 2010 – 11th International Conference on Systems Biology 2010

10.-16. Oktober 2010 Edinburgh, UK

Unter dem Motto „A catalyst for international collaboration in systems biology“ hatten das Scottish Bioinformatics Forum, das Centre for Systems Biology in Edinburgh und das Edinburgh Centre for Bioinformatics zur diesjährigen International Conference on Systems Biology (ICSB), die vom 10.-16. Oktober 2010 in Edinburgh stattfand, eingeladen. Den mehr als 1.200 Teilnehmern aus über 52 Nationen wurden mehr als 150 wissenschaftliche Vorträge, über 750 Posterbeiträge, 22 Tutorials und 12 Workshops präsentiert. Mit diesen Dimensionen wurde die ICSB auch in diesem Jahr ihrem Ruf als wichtigste und erfolgreichste internationale Konferenz auf dem Gebiet der Systembiologie gerecht. Einen inhaltlichen Schwerpunkt bildeten die Anwendungsmöglichkeiten systembiologischer Forschung in Medizin und Industrie. Der Translation systembiologischer Ansätze in der Pharmaindustrie wurde neben einer eigenen Vortrags-Session auch ein Workshop sowie erstmals eine moderierte Diskussionsrunde mit Industrie-Vertretern gewidmet.

Die 12. International Conference on Systems Biology wird im kommenden Jahr zum zweiten Mal nach 2004 in Heidelberg/Mannheim stattfinden (siehe auch Seite 90).

Weitere Informationen: www.icsb-2011.net

Die Zukunft der Evolution ausloten

Interdisziplinärer Dialog im Rahmen der Tagung Leben 3.0

Vom 16. bis 17. September 2010 lud die Berlin-Brandenburgische

impressum

Akademie der Wissenschaft zur Tagung „Leben 3.0 und die Zukunft der Evolution“ nach Berlin. Gegenstand der Tagung waren die Folgen der rasanten Fortschritte in der Genetik und Molekularbiologie, die aus den Blickwinkeln der Fachbereiche Kunst, Philosophie, Ethik bis hin zur Naturwissenschaft und Technikfolgenforschung, diskutiert wurden. Viele Redner betonten, dass unsere neuen Möglichkeiten eine Diskussion weit über die Fachgrenzen der Naturwissenschaft hinaus notwendig machen. Prof. Hans-Hilger Ropers vom MPI für Molekulare Genetik berichtete über die Folgen, die z. B. der Preisverfall auf dem Sektor der Genomsequenzierung für die Forschung und unser Gesundheitswesen hat. Dass das Genom eines Menschen nicht allein unser Leben bestimmt, betonte Prof. Jörn Walter von der Universität des Saarlandes. Äußere Einwirkungen, die während der Lebenszeit auftreten, werden über spezifische Modifikationen am Erbgut in den Zellen gespeichert, eine Eigenschaft die die Epigenetik aktuell intensiv erforscht. Mit der neuen Disziplin der synthetischen Biologie befassten sich die beiden Vorträge von Prof. Roland Eils vom DKFZ und Prof. Kristian Köchy, Philosoph an der Universität Kassel. Eils gab einen Überblick über die synthetische Biologie, die Organismen mithilfe von standardisierten Bauteilen plant, um diese für gewünschte Aufgaben zu nutzen. Welche ethischen Fragen die neue Disziplin aufwirft, beleuchtete anschließend Köchy aus philosophischer Perspektive.

Zum Abschluss der Tagung kam die Kunst zu Wort, um einen Perspektivwechsel in der Betrachtung zu gewährleisten. Prof. Ursula Damm von der Bauhaus-Universität Weimar bezieht schon lange die Natur in ihre Medienkunstwerke ein. Gemeinsam mit Kunststudenten aus Weimar und Teilnehmern des Heidelberger iGEM-Teams arbeitet sie aktuell an einem Supermarkt der synthetischen Biologie – gefüllt mit visionären Produkten dieser neuen Technologie. Diese reichen von austauschbaren Körperteilen über modifizierte Ameisen zur Verteidigung von Gartenpflanzen bis hin zu neurologisch optimierten Liebesträgen. Seine Ideen von „post-evolutionären“ Organismen präsentierte der Künstler Reiner Maria Matsyk in einer Ausstellung im Medizinhistorischen Museum in Berlin und einem begleitenden Vortrag. Dass dies auch den Einsatz von gänzlich neuen Materialien beinhaltet, zeigt die ausgestellte „lebende Skulptur“, die der Künstler aus seinen operativ entnommenen eigenen Hautzellen formte.

systembiologie.de

Das Magazin für systembiologische Forschung in Deutschland – Ausgabe 02, Dezember 2010

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 „FORSYS-Forschungseinheiten der Systembiologie“, der „Helmholtz-Allianz Systembiologie“ und dem „Virtual Liver Network“.

Redaktion:

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

Redaktion:

Johannes Bausch (Virtual Liver Network, Universität Freiburg), Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie und FORSYS, DKFZ), Dr. Jan Eufinger (Helmholtz-Allianz Systembiologie, DKFZ), Dr. Bernhard Gilleßen (PtJ), PD Dr. Klaus-Peter Michel (FORSYS, DKFZ), Dr. Gisela Miczka (PtJ), Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Dr. Angela Oberthür (BioQuant/ViroQuant, Universität Heidelberg) and Irina Zaitseva (DKFZ).

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:

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

Druck:

Werbedruck GmbH Horst Schreckhase, Spangenberg (www.schreckhase.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, FORSYS–Forschungseinheiten der Systembiologie und dem Virtual Liver Network. Finanziert wird das Heft aus Mitteln der über den Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft finanzierten Helmholtz-Allianz Systembiologie und aus Mitteln des Bundesministeriums für Bildung und Forschung.

Die Redaktionsmitglieder von Systembiologie.de (v. links n. rechts)

Ulrike Conrad (Helmholtz-Allianz Systembiologie und FORSYS), Klaus-Peter Michel (FORSYS), Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ), Kai Ludwig (LANGE + PFLANZ), Roland Eils (Helmholtz-Allianz Systembiologie und FORSYS), Jan Eufinger (Helmholtz-Allianz Systembiologie), Angela Oberthür (BioQuant/ViroQuant), Johannes Bausch (Virtual Liver Network), Gisela Miczka (PtJ), nicht im Bild: Bernhard Gilleßen (PtJ), Irina Zaitseva (DKFZ)

kontakt

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

FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie
Sprecher: Prof. Dr. Roland Eils
Wissenschaftliches Projektmanagement: PD Dr. Klaus-Peter Michel
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg
Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080
Im Neuenheimer Feld 580; D-69120 Heidelberg
Email: k.michel@dkfz.de
www.forsys.net

Virtual Liver Network
Programm Direktor: 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. Jürgen Wolfrum
Geschäftsleitung: Dr. Angela Oberthür
Im Neuenheimer Feld 267; D-69120 Heidelberg
Email: angela.oberthuer@bioquant.uni-heidelberg.de
www.bioquant.uni-heidelberg.de

Projektträger im Forschungszentrum Jülich GmbH – PtJ
Ansprechpartner: Dr. Gisela Miczka, Dr. Yvonne Pfeiffenschneider
Wilhelm-Johnen-Straße; D-52425 Jülich
Email: g.miczka@fz-juelich.de, y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de
www.fz-juelich.de/ptj

ICSB 2011 HEIDELBERG

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

ORGANIZING COMMITTEE:
ROLAND EILS, URSULA KLINGMÜLLER, PEER BORK, THOMAS HÖFER, PETER SORGER

www.icsb-2011.net

SPONSOR: | **ORGANIZATION:**

SPONSORED BY THE
Federal Ministry of Education and Research

HELMHOLTZ ASSOCIATION
Alliance on Systems Biology

FORSYS
Research Units for Systems Biology

BioQuant
MODEL base of LIFE

dkfz.
GERMAN CANCER RESEARCH CENTER IN THE HELMHOLTZ ASSOCIATION

ptJ
Projektträger Jülich
Forschungszentrum Jülich

UNIVERSITÄT HEIDELBERG
Zukunft. Seit 1386.
625 Jahre Ruperto Carola