

## spezial: systemmedizin

ab seite 22

icgc – das internationale  
krebsgenom-konsortium

seite 22

interviews mit  
Ute Krämer und Ulrike Gaul

seite 70 und seite 18

vom fluch und segen  
der robustheit unserer zellen

seite 87

evolutionäre anpassung  
ans schattendasein

seite 12

GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium  
für Bildung  
und Forschung



HELMHOLTZ  
| GEMEINSCHAFT



# systembiologie.de

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



Titelbild: © Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com

# grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



in den vergangenen Jahrzehnten hat sich unser Wissen über die biologischen Grundlagen stark weiterentwickelt. Damit gibt es mehr Möglichkeiten zur Diagnose und Behandlung von Krankheiten. Gleichzeitig stehen wir vor neuen Herausforderungen: Der psychische und physische Stress der modernen Lebenswelt, altersbedingte Krankheiten sowie eine flächendeckende, bezahlbare Gesundheitsversorgung sind nur einige Beispiele.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) greift diese Herausforderungen mit dem Rahmenprogramm Gesundheitsforschung auf. Wir setzen klare Prioritäten und definieren Ziele für die kommenden Jahre. Ein Kernelement der Strategie ist der Aufbau von sechs Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, die sich den großen Volkskrankheiten widmen und den Fortschritt zum Patienten bringen. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der individualisierten Medizin.

Auf dem Weg zu einer individualisierten Medizin und bei der Erforschung von Volkskrankheiten setzen wir auf den systembiologischen Ansatz. Für die Aufdeckung grundlegender Krankheitsmechanismen, die Identifizierung molekularer Schaltstellen und die Bereitstellung neuer Diagnostika muss die hohe Komplexität lebender Systeme berücksichtigt werden. Ein geeignetes Mittel dazu ist die Systembiologie. Sie ist daher ein wichtiger Bestandteil des Rahmenprogramms in den Lebenswissenschaften.

Umso mehr begrüße ich es, dass die Verknüpfung von Medizin und Systembiologie in der vierten Ausgabe von [systembiologie.de](http://systembiologie.de) ausführlich behandelt wird.

Ich wünsche allen Leserinnen und Lesern der Zeitschrift eine anregende Lektüre und viele neue Erkenntnisse über ein faszinierendes Forschungsgebiet.

A handwritten signature in blue ink that reads "Annette Schavan".

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

# grußwort

Liebe Leserinnen und Leser,



innovative Technologien entwickeln sich immer stärker zu einer Triebfeder der Gesundheitsforschung. Mit neuen Methoden erzeugen Forscher detaillierte Datensätze über das molekulare Inventar einzelner Zellen und des komplexen Zusammenspiels dieser Moleküle. Diese Daten bilden die ideale Grundlage für Modelle und Analysen der Systembiologie mit der zelluläre Wachstums- und Differenzierungsprozesse von Zellverbänden bis hin zu den Organen immer besser verstanden werden können.

Ein Paradebeispiel für neue Entwicklungen auf diesem Gebiet sind neue Techniken zur Sequenzierung von Genomen, die zu einer Vielzahl innovativer Forschungsansätze in der Gesundheitsforschung geführt haben. Während die Erfassung der ersten menschlichen Genomsequenz über zehn Jahre dauerte und mehrere Milliarden Dollar gekostet hat, ist es heute möglich, das gesamte Genom eines Menschen innerhalb weniger Tage und für wenige Tausend Euro zu erfassen. Dadurch können wir heute bei einzelnen Patienten gezielt nach individuellen genetischen Ursachen und Faktoren bei der Entstehung von Erkrankungen suchen. Es zeigt sich, dass beispielsweise bei einer Krebserkrankung Entstehung und Verlauf bei einzelnen Patienten höchst individuell sein können. Projekte wie das internationale Krebsgenomkonsortium (ICGC) sequenzieren die Genome von vielen hunderten Krebspatienten und schaffen so das wissenschaftliche Fundament, um neue krankheitsrelevante Genvarianten zu identifizieren.

Eine nicht zu unterschätzende Herausforderung bei derart großen Projekten ist die Analyse und das Management der riesigen Datenmengen. Um diese Herausforderung zu meistern, bedarf es der engen Zusammenarbeit von Forscherinnen und Forschern verschiedener Fachrichtungen. Die biomedizinische Forschung kann hier beispielsweise von Erfahrungen aus der Teilchenphysik profitieren, die schon seit Langem immense Datenmengen analysiert. Die Helmholtz-Gemeinschaft bietet mit ihrem breiten Forschungsportfolio eine ideale Basis, um solche interdisziplinären Arbeiten zu unterstützen. Diese forschungsbereichsübergreifenden Fragestellungen werden daher in der Helmholtz-Gemeinschaft künftig eine zunehmend größere Rolle spielen.

In der aktuellen Ausgabe von [systembiologie.de](http://systembiologie.de) wird anhand herausragender Beispiele beschrieben, wie die Medizin schon heute von den Ergebnissen der Grundlagenforschung profitiert. Sie beschleunigt den Weg neuer Forschungsergebnisse in die klinische Anwendung und ermöglicht es, neue oder verbesserte Präventions-, Diagnose- und Therapieverfahren früher für den Patienten nutzbar zu machen.

Damit wünsche ich allen Leserinnen und Lesern eine spannende Lektüre der 4. Ausgabe von [systembiologie.de](http://systembiologie.de).

A handwritten signature in blue ink that reads "Jürgen Mlynek". The signature is fluid and cursive.

Ihr Jürgen Mlynek

Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft

# vorwort

Liebe Leserinnen und Leser,



„Eigentlich war ich ja der erste Grüne, ich habe doch schon immer über Wiesen und Wälder gesungen.“

So wie Heino seine politische Gesinnung interpretiert, so scheint sich ein stets wachsender Teil der Lebenswissenschaftler nach nur einer Dekade systembiologischer Forschung als immanenter Teil der Systembiologie zu verstehen. Dies ist vielleicht als größte Errungenschaft der Systembiologie zu feiern, dass ein Umdenken eingeleitet wurde. Die Lebenswissenschaften haben zweifelsohne den Übergang von einer vornehmlich qualitativ, beschreibenden zu einer zunehmend quantitativen, mechanistisch denkenden Wissenschaft gemeistert. Die Mathematisierung der Lebenswissenschaften schreitet unaufhörlich voran, in allen Forschungsgebieten sind namhafte, wissenschaftliche Beiträge entstanden, die ohne eine systembiologische Betrachtungsweise nicht möglich gewesen wären.

Zeit also dafür, hinter die Systembiologie einen Haken zu setzen, ein neues Thema zu finden, gewissermaßen der nächsten Sau, die durch das Dorf gejagt werden soll, einen neuen Namen zu geben? Sicherlich nicht! Auch wenn der Zeitgeist in der forschungspolitischen Landschaft nach immer neuen Themen verlangt, gebietet die wissenschaftliche Vernunft, sich vorwärtsgerichtet auf seine Stärken zu konzentrieren, die erreichten Dinge mit aufzunehmen in eine Gestaltung des Übergangs der Systembiologie in die nächste Dekade.

Auch wenn es ein erklärtes, frühes Ziel der Systembiologie war, einen nachhaltigen Beitrag zur medizinischen Forschung zu leisten, war die Systembiologie naturgemäß in den Anfängen eine durch und durch grundlagenorientierte Wissenschaft. Viele Anstrengungen wurden unternommen, ein Grundverständnis über molekulare und zelluläre Mechanismen zu erlangen, die übereinstimmend z. B. für so unterschiedliche Krankheiten wie Krebs und neurodegenerative Erkrankungen aufgedeckt und systembiologisch beschrieben wurden. Dies legt den Grundstein dafür, den Übergang von einer mehrheitlich grundlagenorientierten *Systembiologie* zu einer mehrheitlich anwendungsbezogenen *Systemmedizin* zu wagen.

Also doch eine neue Sau, die nun durchs Dorf gejagt werden soll? Wohl kaum, sondern vielmehr kann und muss nun der Versuch unternommen werden, einen grundsätzlich neuen Blick auf die ursächlichen molekularen und zellulären Krankheitsprozesse zu werfen. Eine solche Betrachtungsweise bedarf der Systembiologie und wird nur schwerlich aus der Genomforschung allein kommen. Die Systembiologen ihrerseits wollen einen maßgeblichen Beitrag zur Gesundheitsforschung leisten und ich wage zu behaupten, dass Methoden der Systemmedizin schon in zehn Jahren nicht mehr wegzudenken sein werden aus der Grundversorgung des Patienten.

„Es ist nicht gesagt, dass es besser wird, wenn es anders wird. Wenn es aber besser werden soll, muss es anders werden“, sagte Georg Christoph Lichtenberg (1742-99), deutscher Aphoristiker u. Physiker. Auch wenn die Heilsversprechungen der Genomforschung in den letzten Jahrzehnten nur unvollständig eingelöst worden sind, haben wir nun die einmalige Chance, mit vereinten Kräften der Genomforschung, der Systembiologie und der klinischen Forschung einen wirklich bedeutsamen Fortschritt im Verständnis der den großen Volkskrankheiten zugrunde liegenden, molekularen und zellulären Prozesse zu erzielen und so letztlich zu einer Neugestaltung der Diagnose und Behandlung zu gelangen. Ein vielleicht gewagter Ausblick, dem sich die Forschungsgemeinschaft der Systembiologen aber gerne stellt.

Ich wünsche Ihnen einen vergnüglichen Einblick in die Welt der Systemmedizin und in diesem Zusammenhang ein gesundes und erfolgreiches Jahr 2012!



Ihr Roland Eils

Chefredakteur

# inhalt

grußwort Prof. Dr. Annette Schavan, MdB, Bundesministerin für Bildung und Forschung	3	
grußwort Prof. Dr. Jürgen Mlynek, Präsident der Helmholtz-Gemeinschaft	4	
vorwort Prof. Dr. Roland Eils, Chefredakteur	5	
digitale und analoge datenverarbeitung im p53 signalweg Mit fluoreszierenden Reportern auf der Spur eines Tumorsuppressors von Alexander Loewer	8	
evolutionäre anpassung ans schattendasein Die enge Kombination aus Experimenten und Modellierung zeigt, wie Pflanzen dunkelrotes Licht wahrnehmen können von Julia Rausenberger, Eberhard Schäfer, Jens Timmer, Andreas Hiltbrunner und Christian Fleck	12	
kompositionen des lebens Interview mit Frau Professor Dr. Ulrike Gaul Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München	18	
spezial systemmedizin		
ICGC – das internationale krebsgenom-konsortium Auf dem Weg zu individualisierten Krebstherapien von Ursula Weber, Reiner Siebert, Holger Sültmann und Daniela Wuttig	22	
next generation sequencing Die neuen Möglichkeiten biomedizinischer Forschung von Stephan Wolf	28	
mit system(biologie) gegen gehirntumore Das Slowenisch-Deutsche Projekt SYSTHER von Kathrin Jürchott, Michal Or-Guil, Christian Schichor, Johannes Schuchhardt und Joachim Selbig	32	
hirnforschung braucht ein netzwerk Computational and Systems Neuroscience am Forschungszentrum Jülich von Sonja Grün und Markus Diesmann	36	
LungSys – systembiologie des lungenkrebs Risiken der Erythropoietin-Behandlung im Lungenkrebs und Prädiktion von Präventionsstrategien von Ursula Klingmüller, Julie Bachmann, Sofia Depner, Agustin Rodriguez, Marcel Schilling und Michael Thomas	40	
wie aus hautzellen leberzellen werden Neue Wege zur Reprogrammierung von Körperzellen von Max Flöttmann, Till Scharp, Ying Wang, Katharina Drews, Xinlai Cheng, Stefan Wölfel, Alexander Hahn, Sheraz Gul, Nancy Mah, Miguel A. Andrade-Navarro, Edda Klipp, Gunter Wolf, James Adjaye und Ralf Mrowka	44	
medizinische bioinformatik gegen den hepatitis-c-virus Neue systemmedizinische Ansätze und Software zur Bekämpfung der Virusinfektion von Mario Albrecht, Hagen Blankenburg, Nadezhda T. Doncheva und Sven-Eric Schelhorn	49	

<p>das zentrum systembiologie (CSB) an der Universität Stuttgart von Matthias Reuss</p>	53	
<p>dynamik kataboler netzwerke in umweltbakterien Quantitative Massenspektrometrie entschlüsselt die Anpassung an wechselnde Umweltbedingungen von Thomas M. Halder und Ralf Rabus</p>	58	
<p>volkszählung in der zelle Die erste umfassende Quantifizierung der Genexpression von Björn Schwanhäusser</p>	62	
<p>gebündelte ressourcen – vernetzte kompetenzen SystemsX.ch – ein Leuchtturmprojekt der Schweizer Wissenschaftspolitik von Matthias Scholer</p>	66	
<p>wie kommt das blei ins blatt? Interview mit Frau Professor Dr. Ute Krämer Lehrstuhl für Pflanzenphysiologie, Ruhr-Universität Bochum</p>	70	
<p>der e:Bio-innovationswettbewerb systembiologie Eine neue Dachmarke für systembiologische Forschungsförderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) von Bernhard Gilleßen</p>	74	
<p>neugigkeiten aus dem BMBF</p>	76	
<p>neugigkeiten der helmholtz-allianz systembiologie</p>	80	
<p>das bakterium <i>escherichia coli</i> Ein Modellorganismus für die Systembiologie von Katja Bettenbrock, Knut Jahreis, Andreas Kremling, Michael Pfaff, Ursula Rinas, Stefan Schuster und Reinhard Guthke</p>	84	
<p>vom fluch und segen der robustheit unserer zellen wichtig zum Überleben, problematisch in der Tumortherapie von Nils Blüthgen, Raphaela Fritsche-Guenther, Bertram Klingner, Franziska Witzel, Anja Sieber und Christine Sers</p>	87	
<p>langer atem nötig Die Notwendigkeit der Entwicklung und Erhaltung von Datenbanken und Standards von Jürgen Eils, Ursula Kummer und Wolfgang Müller</p>	91	
<p>denker, macher und genies Vom 28. August bis zum 1. September 2011 fand in Mannheim die „International Conference on Systems Biology (ICSB)“ statt von Stefanie Reinberger</p>	94	
<p>news</p>	98	
<p>events</p>	102	
<p>impressum, wir über uns und kontakt</p>	105	

# digitale und analoge datenverarbeitung im p53 signalweg

## Mit fluoreszierenden Reportern auf der Spur eines Tumorsuppressors

von Alexander Loewer

Die Zellen unseres Körpers besitzen die faszinierende Eigenschaft, flexibel auf Veränderungen reagieren zu können. Dazu nehmen sie Signale aus der Umgebung wahr, verknüpfen sie mit Informationen über ihren inneren Zustand und lösen die passende Antwort aus. Diese zelluläre Signalverarbeitung wird von komplexen molekularen Netzwerken mit Hunderten Einzelkomponenten vermittelt. Die Bestandteile und Verknüpfungen dieser Netzwerke gelten heute zum großen Teil als bekannt. Aber wie entfalten sie ihre Wirkung in lebenden Zellen? Wie werden Signale kodiert, verarbeitet und wieder dekodiert? Wie werden bedeutsame Signale von unvermeidbarem Hintergrundrauschen unterschieden? In diesen Fragen liegt der Schlüssel zur gezielten Beeinflussung des Zellverhaltens, einer Grundvoraussetzung für die Entwicklung wirksamer Therapien.

### Zellen reagieren auf externe und interne Stresssignale

Stress ist ein fester Bestandteil unseres Lebens. Wir kämpfen ständig darum, unseren Alltag im Spannungsfeld von Beruf, Familie und Freizeit in geordneten Bahnen zu halten. In ähnlicher Weise müssen die Zellen in unserem Körper die Integrität ihrer molekularen Bestandteile gegen Stress verteidigen, der einerseits aus der Umwelt auf sie einströmt, andererseits aber auch als Folge lebensnotwendiger Prozesse entsteht. Um die Grundlagen der dynamischen Signalverarbeitung zu verstehen, untersuchen wir die zelluläre Antwort auf Stress. Zum Beispiel schädigt Sonneneinstrahlung das Erbgut unserer Hautzellen, während durch die Energieerzeugung bei der Zellatmung schädliche Radikale erzeugt werden. Unsere Zellen müssen diesen Stress wahrnehmen und entsprechende Gegenmaßnahmen einleiten. Meistens ist es ausreichend, das Wachstum anzuhalten, um entstandene Schäden zu reparieren und deren Übertragung bei der Zellteilung zu unterbinden. Nur im Extremfall wird der programmierte Zelltod ausgelöst, um irreparabel geschädigte Zellen zum Wohle des Gesamtorganismus zu eliminieren. Wenn diese Mechanismen nicht aufeinander abgestimmt sind oder auf Grund von Mutationen versagen, kann es zur Krebsentstehung kommen.

Das Protein p53 ist zentraler Bestandteil der zellulären Stressantwort. Es gehört zur Klasse der Tumorsuppressoren, deren Inaktivierung die Entstehung von Krebs begünstigt. So ist p53 in mehr als der Hälfte aller menschlichen Tumoren durch Mutation inaktiviert. In der Zelle wird p53 durch ein komplexes Netzwerk von molekularen Interaktionen reguliert, dessen Bauplan durch viele elegante molekular- und zellbiologische Studien entschlüsselt wurde (Zur Übersicht siehe: Kruse and Gu, 2009). Dies ermöglicht uns nun, die dynamische Signalverarbeitung im p53 Netzwerk auf molekularer Ebene zu untersuchen.

### Zeitaufgelöste Mikroskopie in lebenden Zellen

Obwohl alle unsere Zellen die gleiche genetische Ausstattung haben, zeigen sie oft unterschiedliche Reaktionen auf identische Stresssignale. Zum einen wird dies durch Fluktuationen der molekularen Prozesse bedingt, die die individuellen Bedingungen in der Zelle zu jedem Zeitpunkt bestimmen. Zum anderen werden Zellen auch durch ihre direkte Umgebung beeinflusst, zum Beispiel durch die Anzahl an Nachbarzellen.

Auf Grund dieser Heterogenität geben Messungen dynamischer Prozesse, die eine Zellpopulation als Ganzes erfassen, nur ein verzerrtes Bild des tatsächlichen Verhaltens der einzelnen Zelle wieder (Loewer und Lahav, 2011). Um die Dynamik der Signalverarbeitung zu verstehen, müssen die zu Grunde liegenden Vorgänge daher auf der Ebene von Einzelzellen untersucht werden. Dazu bedarf es einer Technik, die quantitative Daten mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung erzeugt. Die zeitaufgelöste Fluoreszenzmikroskopie ist dazu in der Lage. Sie erlaubt es, molekulare Prozesse in lebenden Zellen sichtbar zu machen. Als Grundlage dienen fluoreszierende „Reporterproteine“, die mit beliebigen Genprodukten fusioniert und in Zellen eingeschleust werden können. Über die Intensität dieser fluoreszierenden Reporter können dann Rückschlüsse auf das Verhalten der zu untersuchenden Fusionspartner gezogen werden. Heutzutage stehen verschiedenfarbige Proteinvarianten mit definierten Farbspektren zur Verfügung, so dass mehrere zelluläre Prozesse parallel zueinander verfolgt werden können. Dies wiederum kann Aufschluss über die Interaktion verschiedener Komponenten



Alexander Loewer (Bild: David Ausserhofer/MDC).

ten eines Signalwegs miteinander, aber auch über die Art der Wechselwirkung zwischen verschiedenen Signalwegen geben.

Um die Signalverarbeitung innerhalb des p53 Netzwerks in lebenden Zellen zu untersuchen, haben wir fluoreszierende Reporter für ausgewählte Komponenten des p53 Signalweges erzeugt. Kombiniert mit automatisierter Mikroskopie erlauben sie es, die zelluläre Antwort auf Stress über mehrere Tage hinweg „live“ zu verfolgen. Die erzeugten Bilddaten werden computergestützt analysiert und quantifiziert. Da die Dynamik komplexer Netzwerke intuitiv schwer verständlich ist, kombinieren wir die quantitativen experimentellen Daten mit mathematischen Modellen der molekularen Interaktionen.

### Digitale und analoge Signalverarbeitung im p53 Netzwerk

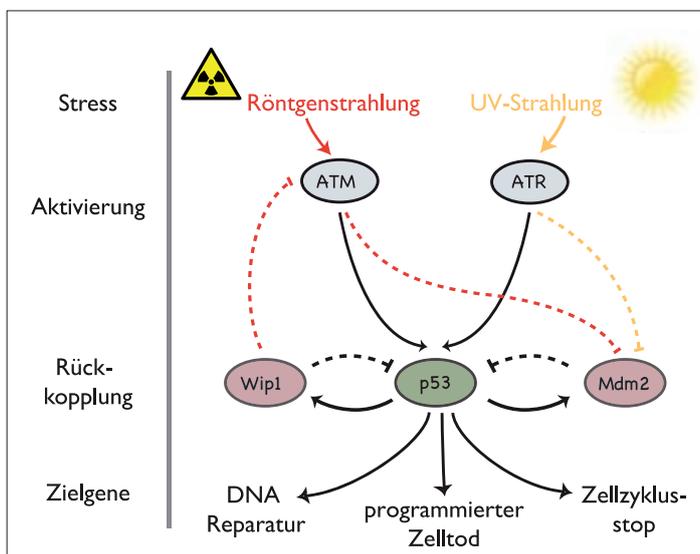
Mit diesem Ansatz haben wir untersucht, wie Information über zellulären Stress im p53 Netzwerk kodiert und verarbeitet werden. Kommt es zum Beispiel durch Röntgenstrahlen zu Brüchen in der DNA, werden spezielle Sensoren aktiviert, die das p53 Protein stabilisieren. Normalerweise ist p53 sehr kurzlebig. Wird es jedoch während der Stressantwort stabilisiert, führt dies zu einer Akkumulation im Zellkern und darauf folgender Aktivierung zahlreicher Zielgene. Zielgene von p53 werden für die DNA

Reparatur, die Kontrolle der Zellteilung und den programmierten Zelltod benötigt (Abb. 1). Welche Gene aktiviert werden bestimmt also letztlich die zelluläre Antwort auf den Stress.

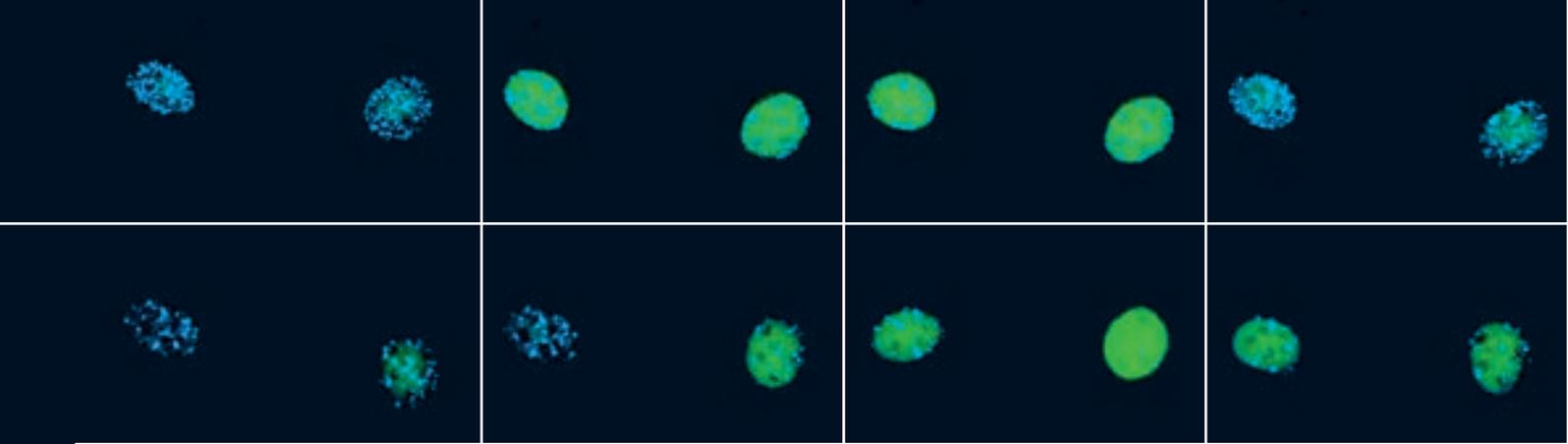
Unter den Zielgenen finden sich auch negative Regulatoren von p53. Diese sorgen dafür, dass p53 wieder abgebaut und die Stressantwort bedarfsgerecht abgeschaltet wird. Solche Rückkopplungsschleifen sind nicht nur in der Biologie, sondern auch in der Technik weit verbreitete Regulationsmechanismen. Sie haben großen Einfluss auf das dynamische Verhalten eines Systems und können so seine Funktionsweise kontrollieren. Im Falle von p53 führen sie dazu, dass Brüche in der DNA in Folge von Röntgenstrahlen zu wiederholten gleichförmigen Pulsen von p53-Akkumulation führen (Abb. 2). Überraschenderweise verändert sich weder die Amplitude, noch die Dauer dieser Pulse mit der Stärke des Schadens. Allein die Anzahl der Pulse gibt Auskunft über den entstandenen Schaden. p53 verhält sich in dieser Hinsicht also wie ein digitales System (Lahav *et al.*, 2004).

Das Netzwerk ist aber so flexibel, dass es Information nicht nur auf eine Weise kodieren kann. Wird die Zelle von UV-Strahlen getroffen, entstehen keine Brüche in der DNA, sondern Defekte an einzelnen Nukleotiden. Obwohl auch diese Schäden das p53 Netzwerk

Abbildung 1: Schema des p53 Signalweges



Der Tumorsuppressor p53 wird bei zellulärem Stress, z.B. durch Röntgen- oder UV-Strahlung aktiviert. Dieser Stress wird von Sensoren detektiert, die spezifische Enzyme (ATM oder ATR) aktivieren. Diese Enzyme modifizieren das p53 Protein und stabilisieren es. Daraufhin aktiviert p53 seine Zielgene, die die Antwort auf den Stress vermitteln. Dabei kann es sich um Wachstumsstopp und Reparatur, aber auch um den programmierten Zelltod handeln. Unter den Zielgenen befinden sich negative Regulatoren von p53 (Mdm2 und Wip1), die dafür sorgen, dass p53 wieder abgeschaltet wird. Jeder Stress aktiviert spezifische Netzwerkverbindungen (rote, bzw. orangene Pfeile), wodurch die Signale unterschiedlich kodiert werden (digital oder analog) (Quelle: A. Loewer, MDC).



Zeitaufgelöste Fluoreszenzmikroskopie ermöglicht die Visualisierung und Quantifizierung dynamischer Prozesse in lebenden Zellen. So können zum Beispiel DNA Schäden und zelluläre Stressantwort gemeinsam untersucht werden (Bild: Alexander Loewer, MDC).

aktivieren, lösen sie dabei Pulse von p53-Akkumulationen aus, deren Amplitude und Dauer proportional zur Stärke des Schadens ist (Abb. 2). Hier verhält sich p53 also wie ein analoges System, in dem ein stärkeres Eingangssignal zu einem stärkeren und länger anhaltenden Ausgangssignal führt (Batchelor *et al.*, 2011).

Der Unterschied zwischen den beiden Kodierungsmethoden lässt sich auf wenige, subtile Veränderungen in der Verschaltung des Netzwerks zurückführen (Abb. 1). Dasselbe molekulare Netzwerk kann so unterschiedliche Signale kodieren.

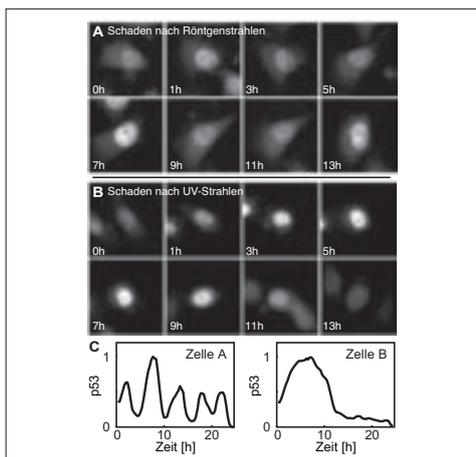
### Ein molekularer Rausch-Filter

Während p53 mit hoher Sensibilität auf jeden Schaden reagieren muss, der zu einer Mutation führen könnte, bedarf es ebenfalls einer gewissen Toleranz gegenüber den natürlich auftretenden Schäden in der Zelle. Zum Beispiel verursacht die Replikation des Genoms während jeder Zellteilung Schäden. Um zu verstehen, wie das p53 Netzwerk zwischen solchen intrinsischen Schäden und ernsten, von Außen induzierten Schäden differenziert, haben wir Zellen während des normalen Wachstums beobachtet. Zu unserer Überraschung haben wir auch in scheinbar unbeschädigten Zellen immer wieder Pulse von p53 detektiert (Loewer *et al.*, 2010). Diese spontanen p53 Pulse haben dieselben Eigenschaften wie die von Röntgenstrahlen ausgelösten Pulse, treten aber nicht mit derselben Regelmäßigkeit auf. Präzisere Analysen haben gezeigt, dass die Pulse nicht zufällig, sondern während bestimmter

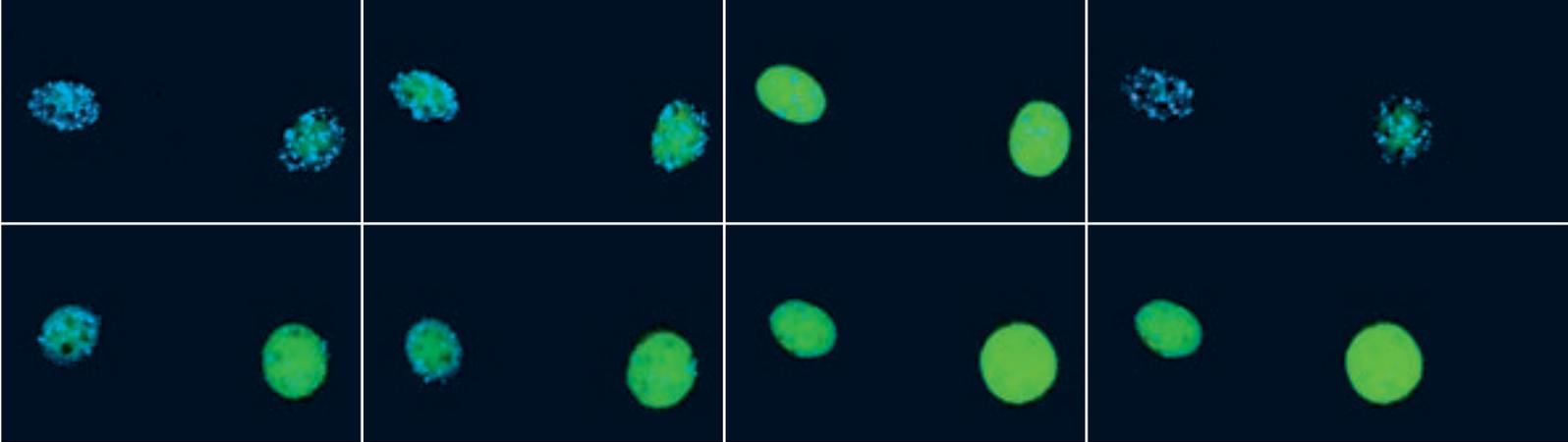
Phasen des Zellzyklus auftreten. Es ist bekannt, dass es während dieser Phasen zu transienten Schädigungen des Erbguts kommt. Wie ein Alles-oder-Nichts Signal reagiert p53 auf diese kurzzeitigen Schäden und akkumuliert in ähnlicher Weise wie nach starken Schäden. Im Gegensatz zu dauerhaften Schädigungen des Erbguts durch externe Stressoren, sollten diese transienten Schäden keine volle Stressantwort auslösen, die das Wachstum behindern oder gar den programmierten Zelltod auslösen könnte. Um zu verstehen, wie sich spontane und regelmäßige p53 Pulse auf molekularer Ebene unterscheiden, haben wir mit Reporterzellen die Dynamik von p53 und die Aktivität eines Zielgens parallel zueinander verfolgt (Abb. 3). Wie erwartet führten p53 Pulse nach Bestrahlung der Zellen zur Aktivierung des Zielgens. Ähnliche Pulse während des normalen Zellwachstums dagegen hatten keinen Effekt. Wir konnten zeigen, dass dieser Unterschied durch einen Filter im p53 Netzwerk erreicht wird (Loewer *et al.*, 2010).

Dieser Filter besteht aus bestimmten Modifikationen von p53, die für die transkriptionelle Aktivierung von Zielgenen notwendig sind. Während die Akkumulation des p53 Proteins durch den kleinsten Stimulus ausgelöst wird, bedürfen diese aktivierenden Modifikationen andauernder Reize durch die Stress-Sensoren. Durch die Kombination dieser beiden Mechanismen, der sprunghaften Anregung und der Filterung, kann das p53 Netzwerk sehr präzise auf extern induzierte Schäden im Erbgut reagieren und sie von hohem Hintergrundrauschen durch physiologische Prozesse unterscheiden.

Abbildung 2: Die p53 Antwort in lebenden Zellen



In menschliche Brustkrebszellen wurden durch Bestrahlung entweder DNA-Doppelstrangbrüche (A) oder Schaden an Einzelbasen (B) erzeugt. Die Zellen enthalten einen fluoreszierenden Reporter für p53, wodurch die Dynamik dieses Proteins „live“ unter dem Mikroskop verfolgt werden kann. Durch automatische Bildanalyse können einzelne Zellen verfolgt und die Intensität der Fluoreszenz quantifiziert werden (C). DNA-Doppelstrangbrüche lösen gleichförmige Pulse von p53-Akkumulation aus (digitale Kodierung), während die Stärke und Dauer der p53 Antwort nach Schädigung von Einzelbasen mit der Stärke des Schadens zunimmt (analoge Kodierung) (Quellen: Loewer *et al.*, 2010 und Batchelor *et al.*, 2011).



## Komplexe Signalverarbeitung

Das Beispiel des p53 Signalwegs zeigt, wie komplex die Verarbeitung von Informationen in lebenden Zellen abläuft. p53 ist ein dynamischer Signalintegrator, der je nach Stimulus zwischen digitaler und analoger Kodierung wechseln kann. Der Signalweg reagiert mit hoher Sensibilität auf kleinste Schäden am Erbgut; nachgeschaltete Filtermechanismen erlauben es dann, fluktuierende Signale von dauerhaften Schäden zu unterscheiden. In Zukunft wird es wichtig sein aufzuklären, wie der p53 Signalweg in das Kommunikationsnetzwerk der Zelle eingebettet ist und wie er mit anderen Signalwegen interagiert. Nur so kann man verstehen, wie die zahlreichen externen und internen Signale verarbeitet werden und das Verhalten der Zelle steuern.

## Steckbrief Forschungsprojekt:

Die beschriebenen Arbeiten wurden an der Harvard Medical School, Boston, USA im Department of Systems Biology durchgeführt. Seit Mai 2011 führt die Arbeitsgruppe „Signaling Dynamics in Single Cells“ unter der Leitung von Dr. Loewer die Arbeiten am Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin in Berlin-Buch fort. Das BIMSB wird durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung und den Senat Berlin finanziert.

## Referenzen:

Batchelor, E., Loewer, A., Mock, C., Lahav, G. (2011). Stimulus-dependent dynamics of p53 in single cells. *Mol. Syst. Biol.* 7: 488.  
 Kruse, J., and Gu, W. (2009). Modes of p53 Regulation. *Cell*, 137(4), 609–622.  
 Lahav, G., Rosenfeld, N., Sigal, A., Geva-Zatorsky, N., Levine, A. J., Elowitz, M. B., & Alon, U. (2004). Dynamics of the p53-Mdm2 feedback loop in individual cells. *Nature Genetics*, 36(2), 147–150  
 Loewer, A., Batchelor, E., Gaglia, G., Lahav, G. (2010). Basal dynamics of p53 reveals transcriptionally attenuated pulses in cycling cells. *Cell* 142(1): 89-100  
 Loewer, A., and Lahav, G. (2011). We are all individuals: causes and consequences of non-genetic heterogeneity in mammalian cells. *Curr Opin Genet Dev* (2011) doi:10.1016/j.gde.2011.09.010

## Kontakt:

**Dr. Alexander Loewer**

Junior Research Group Leader

Berlin Institute for Medical Systems Biology

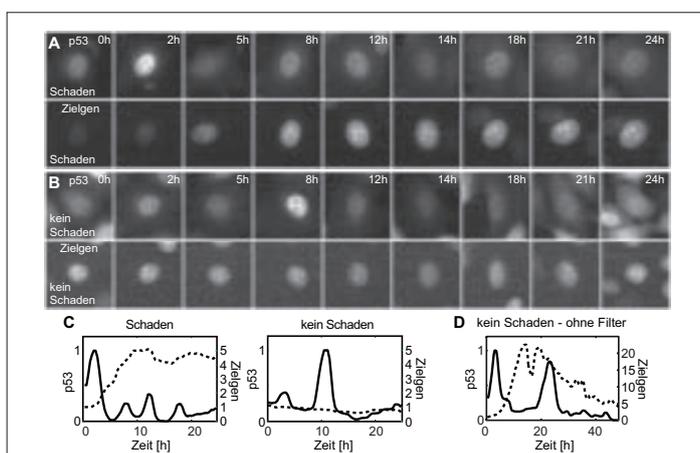
MAX-DELBÜCK-CENTRUM FÜR MOLEKULARE MEDIZIN

(MDC), Berlin-Buch

alexander.loewer@mdc-berlin.de

[www.mdc-berlin.de/BIMSB](http://www.mdc-berlin.de/BIMSB)

## Abbildung 3: Signalverarbeitung im p53 Netzwerk



Durch einen Filter, der auf Modifikationen von p53 beruht, kann das Netzwerk transiente Schäden, die als Hintergrundrauschen durch physiologische Prozesse entstehen, von ernstesten Schäden durch äußere Einflüsse unterscheiden. Mit einer dualen Reporterzelllinie wurde gezeigt, dass nur regelmäßige p53 Pulse nach Schäden durch Bestrahlung zur Aktivierung eines Zielgens führen (A). Ähnliche Pulse während des normalen Zellwachstums lösen keine verstärkte Produktion des Zielgens aus (B). Dies wird durch die Quantifizierung der fluoreszenten Signale verdeutlicht (C). Wird der Filter gezielt durch RNA-Interferenz ausgeschaltet, können auch p53 Pulse in normal wachsenden Zellen Zielgene aktivieren (D) (Quelle: Loewer *et al.*, 2010).

# evolutionäre anpassung ans schattendasein

Die enge Kombination aus Experimenten und Modellierung zeigt, wie Pflanzen dunkelrotes Licht wahrnehmen können

von Julia Rausenberger, Eberhard Schäfer, Jens Timmer, Andreas Hiltbrunner und Christian Fleck

Zur Wahrnehmung von Licht haben Menschen und Tiere in den Sinneszellen der Retina lichtempfindliche Proteine. Analog hierzu besitzen auch Pflanzen solche Proteine, sogenannte Photorezeptoren, um Veränderungen ihrer Lichtumgebung zu perzipieren. Phytochrome sind Photorezeptoren, die durch Rotlicht aktiviert werden und somit den Rot-Anteil des Lichts optimal detektieren können. Pflanzen verwenden aber auch für die Wahrnehmung von dunkelrotem Licht Phytochrome, obwohl diese aufgrund ihrer photophysikalischen Eigenschaften schlecht dafür geeignet sind. Durch die Kombination experimenteller Ansätze und mathematischer Modellierung haben wir eine Erklärung für dieses seit langem bekannte Paradoxon gefunden (Rausenberger *et al.*, 2011).

## Photorezeptoren helfen, eine adäquate Entwicklungsstrategie zu wählen

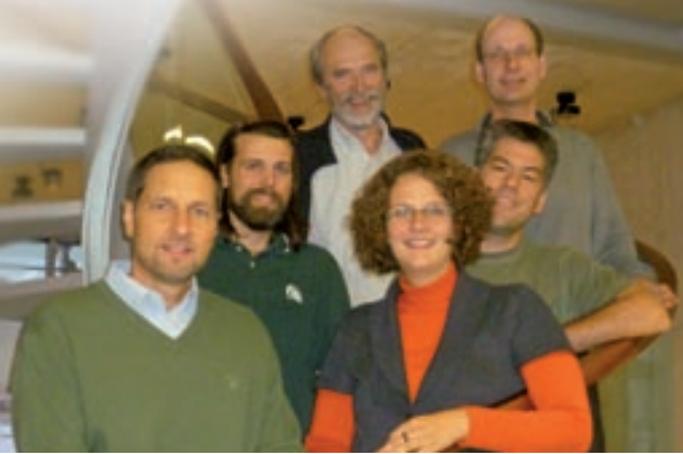
Licht beeinflusst den Lebenszyklus einer Pflanze auf vielfältige Weise. Über den Prozess der Photosynthese gewinnen Pflanzen aus Licht die für das Überleben notwendige Energie. Im Gegensatz zu Tieren, die bei widrigen Verhältnissen einfach wegziehen und einen besseren Ort suchen können, sind Pflanzen ortsgebunden und müssen sich an die am Standort der Keimung herrschenden Bedingungen anpassen. Verschiedene Aspekte der Lichtumgebung wie die Tageslänge, die Richtung, aus der das Licht kommt oder dessen spektrale Zusammensetzung, liefern Pflanzen wichtige Informationen über ihre Umwelt. Kürzer werdende Tage veranlassen Pflanzen zum Beispiel, sich auf den herannahenden Winter vorzubereiten, oder über eine Veränderung des Lichtspektrums können Pflanzen Konkurrenten erkennen, bevor diese zu einer existenziellen Gefahr werden.

Zur Wahrnehmung von Licht verwenden Pflanzen verschiedene lichtempfindliche Proteine, sogenannte Photorezeptoren. Mit der Familie der Phytochrome, der Cryptochrome und der Phototropine besitzen Pflanzen die Möglichkeit, wichtige Parameter ihrer Umgebung zu erfassen. Für die Absorption von Licht sind alle drei Photorezeptor-Familien auf Chromophore angewiesen.

Phytochrome enthalten Phytochromobilin, ein lineares Tetrapyrrol, als Chromophor (Abb. 1a), während Cryptochrome und Phototropine Flavin-basierte Chromophore haben (Abb. 1b). Schon sehr junge Keimlinge wählen lichtabhängig zwischen zwei Entwicklungsstrategien (Abb. 1c): In Abwesenheit von Licht werden die begrenzten Vorräte an Speicherstoffen für ein erhöhtes Streckungswachstum eingesetzt, um nach der Keimung im Boden ans Licht zu gelangen, so dass Photosynthese und somit ein photoautotrophes (*gr.* photos = Licht, *gr.* autotroph = „sich selbst ernährend“) Wachstum der kleinen Pflanze möglich wird. Diese Strategie wird als Skotomorphogenese bezeichnet. Sobald Licht vorhanden ist, wird auf die zweite Entwicklungsstrategie, die sogenannte Photomorphogenese, umgestellt, bei der ein vermehrtes Blattwachstum und die Optimierung des Photosynthese-Prozesses im Vordergrund stehen. Die Entwicklung eines Keimlings kann damit – wohlgeachtet bei gleichem genetischem Hintergrund – je nach Umwelt- und Lichtbedingungen sehr unterschiedlich sein. Mit dem im Laufe der Erdgeschichte immer dichter werdenden Pflanzenbewuchs wurde eine weitere pflanzliche Eigenschaft wichtig, die Fähigkeit im Schatten anderer Pflanzen überleben zu können. Unter einer dichten Vegetationsdecke ist der Dunkelrot-Anteil im Licht stark erhöht, da die blauen und roten Farbanteile des Sonnenlichts durch das Chlorophyll in den Blättern der beschattenden Pflanzen herausgefiltert werden. Unter diesen Bedingungen ist die Wahrnehmung von dunkelrotem Licht unabdingbar, um nach der Keimung den Übergang von der Skoto- zur Photomorphogenese und damit das photoautotrophe Wachstum zu ermöglichen.

## Phytochrome absorbieren maximal stark im Rotlichtbereich, können aber eine maximale Wirkung im Dunkelrotlicht erreichen

Im Rot- und Dunkelrotlichtbereich (625-740 nm) erfolgt die Wahrnehmung der Lichtqualität und -quantität über das photo-reversible Phytochrom-System. Ein Phytochrom besteht dabei aus einer Proteinkomponente und einem lichtabsorbierenden



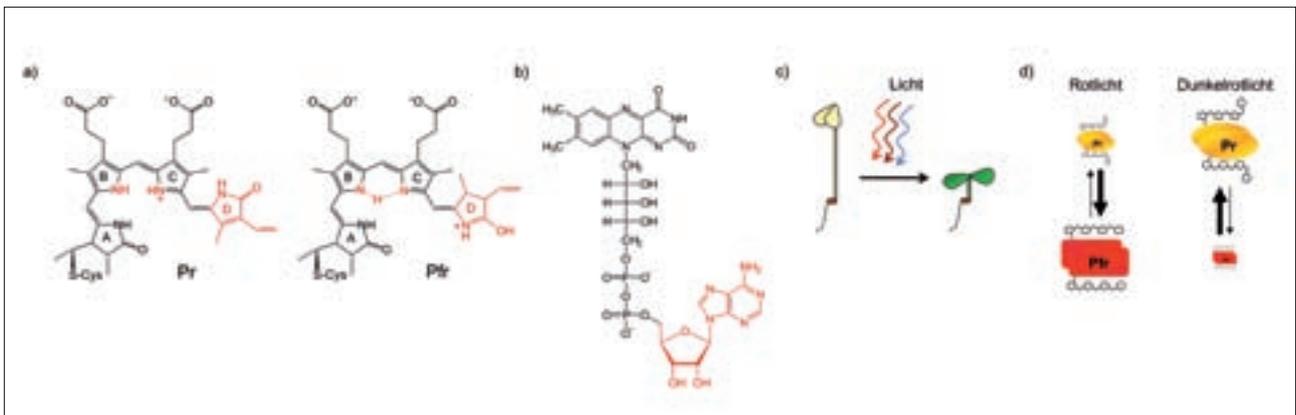
Erforschen die Lichtwahrnehmung bei Pflanzen: v.l.n.r. Christian Fleck, Florian Wüst, Eberhard Schäfer, Julia Rausenberger, Andreas Hiltbrunner und Jens Timmer (Bild: Christian Fleck).

Bestandteil, dem Chromophor. Dieses Chromophor, das Phytochromobilin und mit ihm die Phytochrommoleküle existieren in zwei spektroskopisch unterscheidbaren Formen, der Pr- und der Pfr-Form (Abb. 1a und 1d). Die Pfr-Form gilt als die physiologisch aktive Form, während die Pr-Form inaktiv ist. Durch Absorption von Licht können die beiden Formen ineinander überführt werden, wobei die Übergangsrate von der Pr- zur Pfr-Form im Rotlicht am größten ist, während die Übergangsrate von der Pfr- zur Pr-Form im dunkelroten Licht maximal ist (Abb. 1d). Daraus ergibt sich, dass im Rotlicht 85% der Phytochrom-Moleküle in der physiologisch aktiven Pfr-Form vorliegen, wogegen der Pfr-Anteil im dunkelroten Licht nur 3% beträgt. Entsprechend würde man erwarten, dass Phytochrom-abhängige Antworten durch Rotlicht aktiviert und durch dunkelrotes Licht inaktiviert werden, d. h. dass sich Phytochrome wie „Lichtschalter“ verhalten,

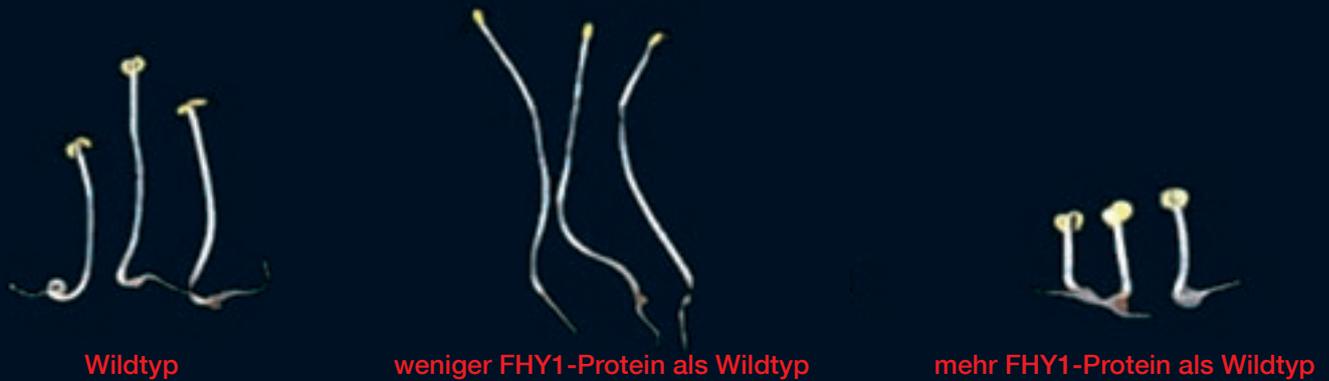
die durch Rotlicht an- und durch dunkelrotes Licht ausgeschaltet werden.

In Pflanzen gibt es verschiedene Typen von Phytochromen, die sich bezüglich der photophysikalischen Eigenschaften kaum unterscheiden. Die beiden wichtigsten Phytochrome sind das Phytochrom A und das Phytochrom B. Phytochrom B verhält sich, wie man es für ein Phytochrom erwarten würde: Seine Wirkung ist am größten im Rotlicht, wo auch der Pfr-Anteil maximal ist. Im Gegensatz dazu hat sich gezeigt, dass die Wirkung von Phytochrom A im dunkelroten Licht maximal ist. Phytochrom A ist derjenige Photorezeptor, der Pflanzen das Überleben unter einer dichten Vegetationsdecke ermöglicht, indem es den Übergang zu photoautotrophem Wachstum in dunkelrotem Licht stimuliert. Das Paradoxon, dass die Wirkung von Phytochrom A

Abbildung 1:



- a) Struktur von Phytochromobilin, einem linearen Tetrapyrrol, in der Pr- und der Pfr-Form (Unterschiede in rot). In Phytochromen ist Phytochromobilin kovalent an ein Cystein (Cys) gebunden (Quelle: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Phytochrom&oldid=92061197>).
- b) Cryptochrome und Phototropine, beides Blaulicht-Rezeptoren in Pflanzen, enthalten im Gegensatz zu Phytochromen ein Flavin-basiertes Chromophor. Cryptochrome haben ein FAD (gesamte Struktur), während Phototropine ein FMN haben (schwarz) (Quelle: <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Flavin-Adenin-Dinukleotid&oldid=92551360>).
- c) Skotomorphogenese vs. Photomorphogenese: Keimlinge, die im Dunkeln gewachsen sind (links), nutzen ihre Reserven für erhöhtes Streckenwachstum, wohingegen im Licht gewachsene Keimlinge (rechts) durch vermehrtes Blattwachstum eine Optimierung der Photosynthese anstreben (Quelle: J. Rausenberger, A. Hiltbrunner).
- d) Das photoreversible Phytochromsystem – die Pr-Form wird durch Einfluss von rotem Licht in die physiologisch aktive Pfr-Form überführt, welche durch dunkelrotes Licht wieder in die Pr-Form zurückgeht. Unter Rotlichtbestrahlung liegen etwa 85% Phytochrom in der Pfr-Form vor, wohingegen es nur ca. 3% im Dunkelrotlicht sind (Quelle: J. Rausenberger, A. Hiltbrunner).



**Abbildung 2:** Keimlinge der Acker-Schmalwand (*Arabidopsis thaliana*), die 4 Tage in Dunkelrot-Licht gewachsen sind. Die Keimlinge in der Mitte enthalten geringere, diejenigen ganz rechts höhere Mengen des Proteins FHY1 als in Wildtyp-Keimlingen vorhanden ist (links) (Bild: A. Hiltbrunner).

im dunkelroten Licht am größten ist, obwohl unter diesen Lichtbedingungen nur 3% der gesamten Phytochrom A-Menge in der aktiven Pfr-Form vorliegen, hat die Pflanzenforschung seit über 50 Jahren beschäftigt. Eine überzeugende Antwort für dieses Phänomen, das auch als „Hochintensitätsreaktion“ (High Irradiance Response = HIR) bezeichnet wird, konnte aber in all der Zeit nicht gefunden werden.

Erste mathematische Analysen dieses Problems führten Schäfer 1975 zu einem zyklischen Reaktionsschema, welches die bis dato bekannte Kinetik des Phytochroms deuten konnte. Obwohl dieses Model ein wichtiger Schritt in Richtung eines Verständnisses der HIR darstellte, blieb der eigentliche Mechanismus auf zellulärer und molekularer Ebene aber unverstanden.

Es folgten weitere Untersuchungen in der Modellpflanze *Arabidopsis thaliana*, die das einfache Bild von Phytochrom als „Lichtschalter“ grundlegend änderten: Am Beginn stand die Entdeckung, dass Phytochrome im Dunkeln im Cytosol der Zelle lokalisiert sind und erst nach Aktivierung durch Licht, d. h. nach Übergang in die aktive Pfr-Form, in den Zellkern transportiert werden (Kircher *et al.* 1999, 2002; Yamaguchi *et al.* 1999). Dann folgte die Entdeckung, dass für den Kerntransport von Phytochrom A die beiden Helferproteine FHY1 und FHL benötigt werden (Hiltbrunner *et al.*, 2006; Genoud *et al.*, 2008). Die Proteine FHY1/FHL interagieren spezifisch mit der Pfr-Form von Phytochrom A, lösen sich aber von diesem nach dessen Übergang in die Pr-Form. Überraschenderweise ist die Menge FHY1/FHL weit geringer als die von ihnen in den Kern transportierte Menge Phytochrom A. Deshalb wurde postuliert, dass diese nach getaner Arbeit wieder aus dem Zellkern zurück ins Cytosol transportiert werden, so dass sie für mehrere Transportzyklen zur Verfügung stehen. Pflanzen, die erhöhte Mengen FHY1 enthalten, zeigen eine verstärkte Hemmung des Streckungswachstums im dunkelroten Licht, während diese geringer ist, wenn die FHY1-Menge reduziert ist (Abb. 2). Dieser experimentelle Befund ist in Übereinstimmung mit der Annahme, dass die Menge von FHY1/FHL limitierend ist für den Kerntransport und die Wirkung von Phytochrom A.

Ein Problem vieler bisheriger Lösungsansätze zur HIR war, dass sie das Phytochrom-System mit einem einfachen „Lichtschalter“-Modell

erklären wollten und die eigentliche Dynamik des Photorezeptors sowie dessen Kerntransport und die Interaktion mit anderen Proteinen unberücksichtigt ließen. Ein erfolgreicher theoretischer Ansatz musste daher zusätzlich zu der spezifischen Phytochrom-Dynamik sowohl den lichtabhängigen Kerntransport als auch die spezielle Dynamik von FHY1/FHL berücksichtigen. Genau in dieser Betrachtungsweise lag die Chance, das ungelöste Problem der HIR entschlüsseln und auf molekularer Ebene erklären zu können (Abb. 3a).

### Enge Kombination von Experiment und Theorie entschlüsselt die kontraintuitive Hochintensitätsreaktion

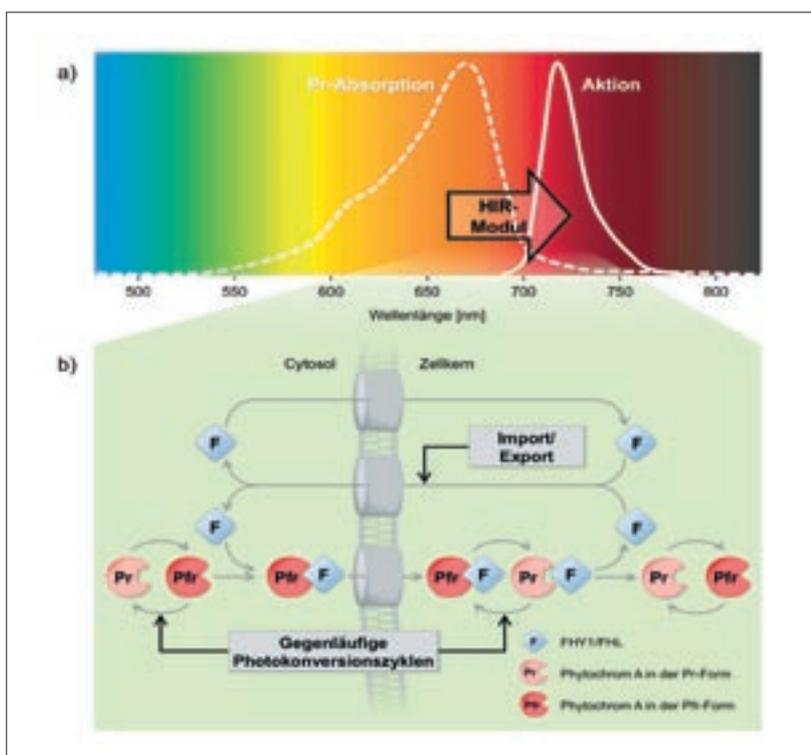
In Labor-Experimenten mit transgenen *Arabidopsis*-Pflanzen konnten wir zeigen, dass sich die für den Kerntransport von Phytochrom A benötigten Helferproteine FHY1/FHL im Zellkern von diesem lösen und zurück in das Cytosol wandern, um dort für den weiteren Transport zur Verfügung zu stehen. Darüber hinaus konnten wir eine mutierte Form von Phytochrom A identifizieren, die konstitutiv in der physiologisch aktiven Pfr-Form vorlag und deshalb permanent FHY1/FHL bindet. Überraschenderweise war die Wirkung dieser Mutante im Vergleich zum Wildtyp aber nicht erhöht, sondern deutlich verringert. Weitere Experimente zeigten, dass diese Mutante einen reduzierten Kerntransport aufwies. Aufbauend auf diesen experimentellen Befunden stellten wir ein mathematisches Reaktionsmodell für die Wirkung von Phytochrom A auf. Ziel war es, herauszufinden, ob dieses Modell die HIR widerspiegelt und welche Reaktionen in diesem Netzwerk grundlegend sind, damit Phytochrom A im dunkelroten Licht wirksam ist.

Auf Grund der Fülle der freien Parameter, die experimentell nicht bestimmt werden konnten, wählten wir einen qualitativen Ansatz, der sich von folgender Frage leiten ließ: Gibt es Kombinationen von Parametern, bei denen das aufgestellte Reaktionsmodell (Abb. 3b) alle Bedingungen erfüllt, die zuvor aufgrund experimenteller Beobachtungen definiert wurden? Ein systematisches Testen von 1.000.000 Parameterkombinationen ergab etwa 6.000 Kombinationen, die sämtliche die vordefinierten Bedingungen erfüllten. Obwohl eine maximale Wirkung im dunkelroten Licht nicht zu den Bedingungen gehörte, nach denen die 6.000 Parameterkombination selektiert wurden, resultieren fast alle dieser

Kombinationen in einem Wirkungsmaximum im dunkelroten Licht – und nicht im Rotbereich des Lichtspektrums, wie man aufgrund der photophysikalischen Eigenschaften von Phytochromen erwarten würde. Die maximale Wirkung im dunkelroten Licht – die entscheidende Eigenschaft der HIR – ist damit eine intrinsische Eigenschaft des in Abb. 3b gezeigten Reaktionsmodells. Verstanden war die HIR mit diesen Computersimulationen jedoch noch nicht. Denn obwohl das mathematische Reaktionsnetzwerk die gewünschte Eigenschaft zeigte, war unklar, welches die Schlüsselkomponenten sind und wie diese miteinander verknüpft sein müssen, um das Wirkungsmaximum aus dem Rotlicht ins dunkelrote Licht zu verschieben. Um dies herauszufinden, wechselten wir zu einer abstrakten Betrachtungsweise des Problems, die von der Synthetischen Biologie inspiriert wurde, und entwarfen theoretische Netzwerke mit Phytochromen. Wenn wir mit dem kleinstmöglichen Netzwerk beginnen und dieses durch systematisches Hinzufügen immer weiterer Komponenten ergänzen würden, müssten wir irgendwann das einfachste Netzwerk finden, welches das erforderliche Wirkungsmaximum im

dunkelroten Licht zeigt. Dieses kleinste Netzwerk, das wir auch als „HIR-Modul“ bezeichneten, müsste sich dann als Untereinheit im Phytochrom A-Reaktionsnetzwerk von Abb. 3b wiederfinden lassen. Interessanterweise zeigte bereits ein lineares Netzwerk mit drei Zuständen das für die HIR geforderte Wirkungsmaximum bei einer Wellenlänge von 720 nm, d. h. im dunkelroten Licht. Die mathematische Analyse dieses Netzwerks brachte eine überraschend einfache Erkenntnis: Zwei gegenläufige Photokonversionszyklen (d. h. Pr→Pfr und Pfr→Pr) in Kombination mit einem System, in dem kontinuierlich Synthese und Abbau stattfindet, das also nicht im Gleichgewicht ist, sind die lang gesuchten essenziellen Netzwerkelemente. Diese Schlüsselkomponenten konnten im Weiteren im in Abb. 3b gezeigten, umfangreicheren Phytochrom A-Reaktionsnetzwerk als strukturelles Element identifiziert werden. In Laborexperimenten konnten wir außerdem nachweisen, dass in der Pflanze die für den Kerntransport von Phytochrom A verantwortlichen Proteine, FHY1 und FHL, die zwei gegeneinander geschalteten Phytochrom A-Photokonversionszyklen miteinander koppeln (Abb. 3b).

Abbildung 3:



- a) Ein bisher ungelöstes Phänomen: Wie kann ein Photorezeptor, dessen maximale Absorption im Rotlichtbereich liegt, eine maximale Wirkung in dunkelrotem Licht erreichen?
- b) Hauptbestandteile des HIR-Moduls: Zwei gegenläufige Photokonversionszyklen sowie nukleärer Transport

(Quelle: A. Hiltbrunner, modifiziert nach Rausenberger *et al.*, Cell 2011).

Modellrechnungen zeigen, dass mehrere HIR-Module, die in Serie geschaltet sind, zu einer Verengung des Wirkungsspektrums von Phytochrom A führen, und dass man mit vier HIR-Modulen ein Wirkungsspektrum erhält, das maximale Übereinstimmung zeigt mit einem experimentell bestimmten Wirkungsspektrum für Phytochrom A. Aus ökologischer Sicht macht eine solche Verengung des Wirkungsspektrums durchaus Sinn, da dies der Pflanze erlaubt, Antworten auf dunkelrotes Licht viel präziser von solchen auf Rotlicht zu trennen, die von Phytochrom B vermittelt werden. Laborexperimente bestätigen, dass es tatsächlich mehrere HIR-Module in der Pflanze geben muss. In zukünftigen Studien wollen wir diese durch die Modellrechnung vorhergesagten HIR-Module experimentell identifizieren.

Frühere Erklärungsversuche für die HIR kamen zum Schluss, dass weder die Pr- noch die Pfr-Form für die Perzeption von dunkelrotem Licht durch Phytochrom A verantwortlich seien, sondern eine „unbekannte, intermediäre Form“. Unser Ansatz zeigt jedoch, dass sehr wohl die Pfr-Form für die Signaltransduktion ausreicht – vorausgesetzt, es werden zuvor zwei gegeneinander geschaltete Konversionszyklen durchlaufen. Unser Ansatz liefert damit eine mechanistische Erklärung, wie die HIR – und damit die Wahrnehmung von dunkelrotem Licht – auf molekularer und zellulärer Ebene funktionieren kann. Für die Wahrnehmung von dunkelrotem Licht haben Pflanzen im Laufe der Evolution also nicht einen völlig neuen Photorezeptor entwickelt. Vielmehr verwenden sie einen Photorezeptor, der eigentlich optimal ist, um Rotlicht zu detektieren und integrieren diesen in ein Netzwerk. Dieses Netzwerk erzielt als Ganzes eine maximale Wirkung im dunkelroten Licht und ermöglicht Pflanzen so das Überleben unter einer dichten Vegetationsdecke.

---

### Steckbrief Forschungsprojekt:

**Titel:** Light Perception of Plants

**Förderung:** DFG (SFB592, GRK1305, EXC294); BMBF - Freiburg Initiative in Systems Biology 0313921 (FRISYS)

**Beteiligte Personen:** Julia Rausenberger, Anke Tscheuschler, Wiebke Nordmeier, Florian Wüst, Jens Timmer, Eberhard Schäfer, Christian Fleck, Andreas Hiltbrunner

### Referenzen:

- Genoud T, Schweizer F, Tscheuschler A, Debrieux D, Casal JJ, Schäfer E, Hiltbrunner A, Fankhauser C (2008) FHY1 mediates nuclear import of the light-activated phytochrome A photoreceptor. *PLoS Genet.* 4, e1000143.
- Hiltbrunner A, Tscheuschler A, Viczian A, Kunkel T, Kircher S, Schäfer E (2006) FHY1 and FHL act together to mediate nuclear accumulation of the phytochrome A photoreceptor. *Plant Cell Physiol.* 47, 1023-1034.
- Kircher S, Kozma-Bognar L, Kim L, Adam E, Harter K, Schäfer E, Nagy F (1999) Light quality-dependent nuclear import of the plant photoreceptors phytochrome A and B. *Plant Cell* 11, 1445-1456.
- Kircher S, Gil P, Kozma-Bognar L, Fejes E, Speth V, Husselstein-Muller T, Bauer D, Adam E, Schäfer E, Nagy F (2002) Nucleocytoplasmic partitioning of the plant photoreceptors phytochrome A, B, C, D, and E is regulated differentially by light and exhibits a diurnal rhythm. *Plant Cell* 14, 1541-1555.
- Rausenberger J, Tscheuschler A, Nordmeier W, Wüst F, Timmer J, Schäfer E, Fleck C, Hiltbrunner A (2011) Photoconversion and nuclear trafficking cycles determine phytochrome A's response profile to far-red light. *Cell* 146, 813-825.
- Rösler J, Klein I, Zeidler M (2007). *Arabidopsis fhl/fhy1* double mutant reveals a distinct cytoplasmic action of phytochrome A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 10737-10742.
- Schäfer E (1975). A new approach to explain the „high irradiance responses“ of photomorphogenesis on the basis of phytochrome. *J. Math. Biol.* 2, 41-56.
- Yamaguchi R, Nakamura M, Mochizuki N, Kay SA, Nagatani A (1999). Light-dependent translocation of a phytochrome B-GFP fusion protein to the nucleus in transgenic *Arabidopsis*. *J. Cell Biol.* 145, 437-445.

---

### Kontakt:

**Dr. Christian Fleck**

Center for Biological Systems Analysis  
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg i.Br.  
christian.fleck@fdm.uni-freiburg.de

**Dr. Andreas Hiltbrunner**

Zentrum für Molekularbiologie der Pflanzen  
Eberhard-Karls-Universität Tübingen  
andreas.hiltbrunner@zmbp.uni-tuebingen.de

# ICSB

THE 13th INTERNATIONAL  
CONFERENCE ON  
SYSTEMS BIOLOGY

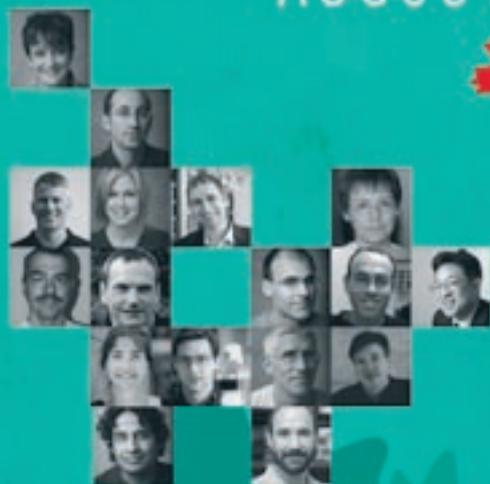
Donnelly Centre  
UNIVERSITY OF TORONTO



AUGUST 19-23, 2012



TORONTO, CANADA



Next Gen Seq Tech and Application  
Next Gen Seq Analysis  
Genetic Networks  
Synthetic Biology  
Computational Tools/Algorithms  
Personalized Medicine  
Chemical Biology  
Modeling  
Data Processing  
Metabolomics  
Developmental Systems  
Plant Sciences Systems  
Genomics  
Protein-Protein Interactions  
Protein Engineering  
Gene Expression

**Organizers:**

Brenda Andrews, Gary Bader,  
Charlie Boone, Cynthia Colby,  
Roland Eils, Anne-Claude Gavin,  
Stefan Hohmann, Michael Hucka,  
Tim Hughes, Roy Kishony,  
Hiroaki Kitano, Edda Klipp, Stephen  
Michnick, Corey Nislow, Fritz Roth,  
Sachdev Sidhu, Michael Snyder

REGISTER NOW FOR EARLY BIRD DISCOUNTS [WWW.ICSB2012TORONTO.COM](http://WWW.ICSB2012TORONTO.COM)



# kompositionen des lebens

Interview mit Frau Professor Dr. Ulrike Gaul

Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität München

Seit über zwei Jahrzehnten erforscht die international renommierte Wissenschaftlerin Ulrike Gaul, wie Gene die Entwicklung von der Eizelle zum erwachsenen Organismus steuern. Dabei hilft ihr *Drosophila melanogaster*, die berühmte Laborfliege, an der sich Entwicklungsschritte exemplarisch nachvollziehen lassen. Im Genzentrum der Ludwig-Maximilians-Universität in München nutzt die Alexander-von-Humboldt-Professorin nun die Methoden der Systembiologie, um zu verstehen, wie die unzähligen Gene und Proteine bei der Komposition von Leben zusammenwirken.

**Frau Professor Gaul, als Sie vor zwei Jahren von der Rockefeller Universität in New York nach Deutschland zurückkehrten, haben Sie auch Ihre Fliegen mitgenommen. Was ist denn so wertvoll an Fliegen, dass man sie mitnehmen muss?**

Das sind alles genetisch modifizierte Fliegen, Mutanten, denen bestimmte Gene fehlen, oder transgene Fliegen, denen man spezielle Gene eingepflanzt hat. Viele davon haben wir selbst gezüchtet. Das hat viel Einsatz gekostet. Und deshalb nimmt man sie mit. Es sind nicht einfach nur Fliegen, sondern genetische Raritäten, die uns helfen, unsere Arbeit zu machen.

**Welche Arbeit ist das?**

Prinzipiell wollen wir verstehen, wie aus einer einzigen Zelle, dem befruchteten Ei, ein komplexer Organismus mit seinen verschiedenen Zelltypen, Geweben und Organen entsteht. Damit es dazu kommt, muss sich die Ausgangszelle kontrolliert teilen, die Tochterzellen müssen sich auf bestimmte Aufgaben spezialisieren, und es müssen alle Koordinaten für den Bauplan des Körpers generiert werden. Als Entwicklungsbiologin will ich wissen, wie sich dieser Körperplan in seinen aufeinanderfolgenden Schritten realisiert. Das ist die grundsätzliche Frage, die sich alle Entwicklungsbiologen stellen. Ich stelle sie zudem aus einer betont systembiologischen Perspektive.

**Vor zwei Jahren sind sie angetreten, die Systembiologie – eines der derzeit dynamischsten biologischen Forschungsfelder – in Deutschland zu bereichern. Wie weit sind Sie bisher damit in Ihrem Forschungsgebiet gekommen?**

Wir arbeiten unter anderem an der frühen Entwicklung des *Drosophila*-Embryos. Da geht es um die sogenannte Muster- und nachfolgende Körpersegmentbildung, ein eigentlich altes Thema. Christiane Nüsslein-Volhard, Eric Wieschau und Mitarbeiter haben ja bereits in den frühen 1980er Jahren die Gene identifiziert, die für die Anlage des Körperplans von *Drosophila* verantwortlich sind. Heute geht es darum, zu verstehen, wie die rund 100 daran mitwirkenden Gene zusammenarbeiten. Zwischenzeitlich hat sich herausgestellt, dass fast alle diese Gene Transkriptionsfaktoren kodieren, also Proteine, die an das Erbmolekül DNA binden und Gene gezielt an- und abschalten. Die Transkriptionsfaktoren bilden ein komplexes Netzwerk, in dem durch kombinatorisches Zusammenspiel sukzessive jeweils neue Gruppen von Genen aktiviert werden. Auf diese Weise wird dann eine immer feinere Unterteilung des Embryos in unterschiedliche Regionen erzielt. Wir wollen wissen, wie dieses regulatorische Netzwerk funktioniert. Man kann auch sagen, wir wollen den zugrunde liegenden regulatorischen Code verstehen.

**Systembiologie: Was heißt regulatorischer Code?**

Man kennt ja seit langem den genetischen Code – bestimmte Abschnitte oder Sequenzen der DNA – die Gene – enthalten den Bauplan für Proteine. Und es ist genau bekannt, welche DNA-Sequenzen für welche Proteinabschnitte stehen. Viel weniger weiß man bislang von den Abschnitten des Erbmoleküls, die nicht für Proteine kodieren. Diese Abschnitte – die übrigens bei allen höheren Organismen viel länger sind als für die Gene selbst – enthalten Bindestellen für Transkriptionsfaktoren und kontrollieren so, wann Gene abgelesen und aktiviert werden. Wie diese regulatorischen Sequenzen arbeiten, wie also die Steuerungsbefehle in der DNA verschlüsselt sind, ist noch wenig verstanden. Wir würden diesen Code gerne knacken.



Ulrike Gaul hat den Lehrstuhl für Organismische Biochemie am Department für Biochemie der LMU München inne (Bild: privat).

### **Und was ist systembiologisch an Ihren Arbeiten?**

Die Herausforderung ist die Gesamtschau. Wie spielen all diese komplexen Interaktionen zwischen Transkriptionsfaktoren und regulatorischer DNA zusammen, um höhere Muster zustande zu bringen? Um diese Frage zu beantworten, haben wir alle bislang existierenden Einzeldaten zusammengetragen und uns dann gefragt, ob dieses Wissen reicht, um mathematische Modelle zu bilden, die Musterbildungsprozesse nachzeichnen können.

### **Was heißt das konkret?**

Unsere konkrete Frage war, ob wir mit unserer derzeitigen Kenntnis von Transkriptionsfaktoren, ihrer Verteilung in embryonalen Zellen und ihrer Affinität, an bestimmte DNA-Sequenzen zu binden, ein realitätsnahes Modell für die Segmentierung entwickeln können. Unsere Arbeiten dazu haben wir im Jahr 2008 in der Zeitschrift „Nature“ veröffentlicht. Es war der erste Versuch, die Genaktivität in diesem Netzwerk aus der Bindung von Transkriptionsfaktoren an die DNA und damit aus der DNA-Sequenz vorherzusagen. Die frühe Musterbildung im *Drosophila*-Embryo ist schon oft modelliert worden, und zwar mit sogenannten Reaktions-Diffusions-Modellen. Der molekular-mechanistische Kern dieses Prozesses – die Bindung der Transkriptionsfaktoren an die DNA – wurde dabei aber stets außer Acht gelassen. Wir haben ihn uns erstmals genau angeschaut. Das ist Systembiologie in einem genregulatorischen Netzwerk.

### **Mit welchem Ziel?**

Das Ziel einer solchen Modellbildung ist stets, Reaktionen auf Eingriffe vorherzusagen und biologische Prozesse schließlich gezielt zu beeinflussen. Es ist ja oft so, dass die einzelnen Mitspieler eines Prozesses bekannt sind. Systembiologie heißt, danach zu fragen, wie die Mitspieler interagieren, um gemeinsam ein bestimmtes Ergebnis zu produzieren, und welche Bedingungen dafür gegeben sein müssen. Dafür brauchen wir auch unsere Fliegen. Was geschieht beispielsweise bei einer

Mutante, der ein Gen fehlt oder die ein Gen überexprimiert? Kann ich sicher vorhersagen, was unter diesen veränderten Bedingungen geschieht? Erst dann habe ich das System wirklich ganz und gar verstanden, und erst dann kann ich es auch wirklich präzise beeinflussen.

### **Sind mittlerweile alle Voraussetzungen für solch zielführende Vorhersagen gegeben?**

Nein, keineswegs. Als wir unser Modell kreierten, haben wir auch festgestellt, was wir alles nicht wissen. Wir haben beispielsweise eine nur unzureichende Kenntnis von den sogenannten ubiquitären Transkriptionsfaktoren, die in allen Zellen des Embryos gleichmäßig vorkommen. Mit genetischen und bioinformatischen Methoden haben wir uns auf die Suche nach Gen-Aktivatoren und weiteren fehlenden Faktoren gemacht. Wir wissen auch nicht genug darüber, wie die Bindungsstärke der Transkriptionsfaktoren von der DNA-Sequenz abhängt. Um diese Fragen mit einer besseren quantitativen Auflösung angehen zu können, machen wir jetzt gezielt Experimente.

### **Zurück also zum Reduktionismus?**

Ich weiß nicht, ob ich das reduktionistisch nennen würde. Ich würde sagen, das ist der hermeneutische Zirkel. Man stellt fest, wo der Fehler liegt und macht daraufhin bessere Messungen. Sozusagen vorab informiert durch die Fehler oder Probleme bei der Modellbildung, kann man entscheiden, welche Experimente Priorität haben müssen. Es ist keine Frage ... der Systembiologie fehlt es insgesamt noch an harten quantitativen Daten. Es ist deshalb eine unserer wichtigsten Bestrebungen, in dem biologischen System, das wir untersuchen, sehr gute quantitative Daten zu generieren.

### **Welche Experimente sind für den hermeneutischen Zirkel besonders wichtig?**

Neben der Messung der Bindungsstärke von Transkriptionsfaktoren an die DNA geht es uns vor allem um die regulatorische



*Drosophila melanogaster* (Bild: © Studiotouch – fotolia.com).

Grammatik, also darum, wie die verschiedenen Bindestellen auf der DNA angeordnet sein müssen, damit sie im Zusammenwirken die Aktivität eines Gens steuern können. Dies untersuchen wir einerseits durch evolutionäre Vergleiche mit verwandten *Drosophila*-Spezies, andererseits mithilfe synthetischer DNA-Sequenzen, die wir in das Erbgut von *Drosophila* einbauen.

**Ist die Systembiologie alternativlos für den weiteren wissenschaftlichen Fortschritt in der Entwicklungsbiologie?**

Ich meine ja. Wenn man die Entwicklung eines Organismus

verstehen will, kommt man letztlich um ein systembiologisches Vorgehen nicht herum. Das gilt übrigens nicht nur für die Entwicklungsbiologie. Jeder beliebige biologische Prozess, den man sich vorstellen kann, besteht aus vielen verschiedenen Komponenten, die zusammen für ein Endergebnis verantwortlich sind. Ob es sich um Stammzellen oder das Verständnis von Krebs handelt – stets muss man wissen, welche Mitspieler beteiligt sind und wie sie miteinander wechselwirken. Nur dann hat man eine Chance, Prozesse zu beeinflussen – beispielsweise Krebszellen zu bekämpfen.

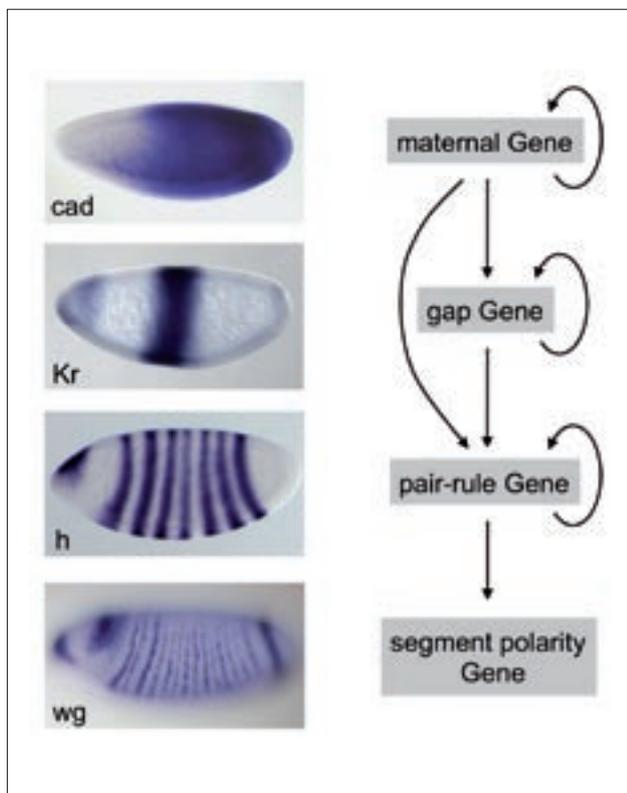
**Was ist die wichtigste Voraussetzung dafür?**

Eine Grundvoraussetzung sind präzise Messungen – und die Methoden, die solche Messungen erlauben. Oft ist es ja in der Biologie so, dass die Daten eher qualitativ oder höchstens semi-quantitativ sind. Man muss jedoch Zahlen haben am Schluss – und nicht nur ein Ja oder ein Nein. Von solchen einfachen binären Modellen will die Systembiologie wegkommen und dem quantitativen Charakter allen Lebens gerecht werden.

**Wenn Sie fünf Jahre weiterdenken – was würden Sie bis dahin gerne verstanden haben?**

Ich würde gerne die Regulation in Gen-Netzwerken genauer verstanden haben, und wie sich Netzwerke unter verschiedenen Bedingungen verhalten. Die Segmentierung dient uns dabei als „Sandkasten“, in dem wir Vieles ausprobieren können, weil es sich um ein bereits gut etabliertes Modell handelt, von dem man viel weiß und wofür schon viele Methoden entwickelt worden sind. Wir sind jedoch auch an noch sehr viel komplexeren Systemen interessiert. Etwa die Rolle der Gliazellen bei der Entwicklung des Nervensystems oder an den sogenannten Imaginalscheiben des Fliegenembryos, aus denen sich innerhalb weniger Tage während der Metamorphose Flügel, Geschlechtsorgane, Beine, Augen und Antennen entwickeln.

**Schematische Darstellung der schrittweisen Verfeinerung von Expressionsmustern innerhalb des Segmentierungsgennetzwerkes von *Drosophila***



Grafik: modifiziert nach Schroeder *et al.*, PLoS Biology 2004.

**Sie haben eine Bilderbuchkarriere gemacht. Was würden Sie jungen Menschen am Anfang ihrer wissenschaftlichen Laufbahn raten? Gibt es eine Art Strategie, die man verfolgen sollte?**

Man muss echte Begeisterung für die Wissenschaft mitbringen. Und man muss eine Frage haben, die einen brennend interessiert. Sonst wird man den harten Wissenschaftsbetrieb nicht überstehen. Die Wissenschaft fordert alles von einem. Man muss auch etwas Spielerisches haben und es wagen, Dinge in Frage zu stellen. Man braucht eine ständige intellektuelle Kreativität. Eine erfolgreiche Laufbahn in der Wissenschaft ist nicht planbar. Wenn man eine sichere, linear verlaufende Karriere haben will, sollte man aufs Landratsamt gehen. Sehr wichtig ist meines Erachtens, dass man eine Zeit lang im Ausland gearbeitet hat, sowohl für die persönliche als auch für die wissenschaftliche Entwicklung. Goethe hatte seine Auslands-

jahre ... und auch die guten Handwerker wussten früher: Erst kommen die Lehr-, dann die Wander- und danach – hoffentlich – die Meisterjahre.

Das Interview führte Claudia Eberhard-Metzger.

---

**Kontakt:**

**Prof. Dr. Ulrike Gaul**

Genzentrum und Department für Biochemie

Ludwig-Maximilians-Universität

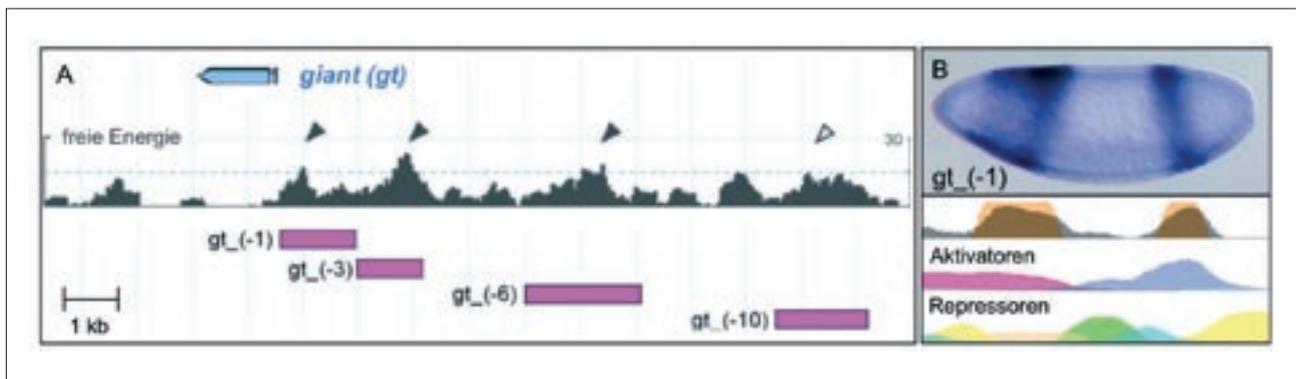
München

[gaul@genzentrum.lmu.de](mailto:gaul@genzentrum.lmu.de)

[www.gaul-lab.genzentrum.lmu.de](http://www.gaul-lab.genzentrum.lmu.de)

---

### Systembiologische Untersuchung des Segmentierungsgennetzwerkes



Identifikation regulatorischer DNA-Abschnitte durch computergestützte Suche nach Transkriptionsfaktorbindestellen (A), und Vorhersage der resultierenden Genaktivität für einen der Abschnitte durch thermodynamische Modellierung der Transkriptionsfaktor-DNA Interaktion (B) (modifiziert nach Schroeder *et al.*, PLoS Biology 2004 und Segal *et al.*, Nature 2008).

# ICGC – das internationale Krebsgenom-konsortium

## Auf dem Weg zu individualisierten Krebstherapien

von Ursula Weber, Reiner Siebert, Holger Sültmann und Daniela Wuttig

Das 2008 gegründete Internationale Krebsgenom-Konsortium (ICGC) hat zum Ziel, die 50 häufigsten Tumorerkrankungen genetisch zu katalogisieren. Dabei werden pro Tumorart 500 Tumore und 500 Kontrollen mit Next Generation-Sequenzierung (NGS) aufgeschlüsselt und bioinformatisch analysiert. Die Daten werden in einer großen Datenbank zusammengefasst und der internationalen Forschungsgemeinschaft zur Verfügung gestellt.



Derzeit gibt es drei deutsche ICGC-Beteiligungen: Das PedBrainTumor-Projekt (kindliche Hirntumoren), das Prostata-Karzinom-Projekt (früh auftretende Prostatakarzinome) und das ICGC MML-Seq-Projekt (Molekulare Mechanismen in Malignen Lymphomen).

Krebs ist auch heute noch in vielen Fällen unheilbar. Selbst bei Krebserkrankungen, in denen die Zellen unter dem Mikroskop nicht zu unterscheiden sind, sprechen manche Patienten sehr gut auf eine bestimmte Therapie an, andere Patienten jedoch überhaupt nicht. Dies deutet daraufhin, dass die Ursachen für die Entstehung und Ausbreitung von Krebserkrankungen sehr unterschiedlich sein können. Oftmals sind sie auf die individuelle genetische Ausstattung der Tumore zurückzuführen.

### Sequenzierung humaner Genome

2003 wurde die Basensequenz des ersten humanen Genoms offiziell nach über 10 Jahren Sequenzierarbeit vorgestellt. Seitdem schreiten die Entwicklungen von Sequenzierungstechnologien rasant voran, so dass heute die Sequenzierung eines Genoms nur noch ungefähr eine Woche dauert und auch finanziell erschwinglich geworden ist (siehe auch Artikel auf Seite 28 in

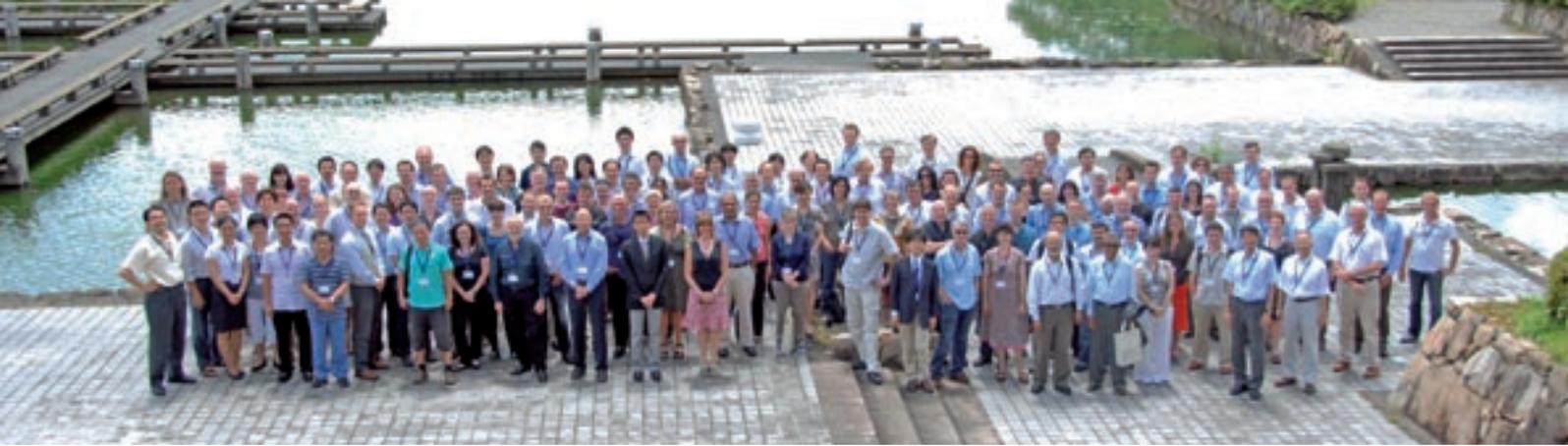
dieser Ausgabe). Das 2008 gestartete *International Cancer Genome Consortium* (ICGC; [www.icgc.org](http://www.icgc.org)) koordiniert die Sequenzierung von Genomen unterschiedlicher Tumorarten weltweit. Dadurch können die Studien mit einheitlichen Standards durchgeführt werden, Dopplungen vermieden und somit die Ressourcen weltweit optimal eingesetzt werden. Das Ziel des Konsortiums ist es, die 50 häufigsten Tumorarten genetisch zu charakterisieren. Dies erfolgt mit *Next Generation Sequencing* (NGS)-Technologien. Dabei sollen möglichst vollständige Kataloge von DNA-Mutationen sowie Genaktivitäten (Transkription, Methylierung) und epigenetischen Veränderungen der häufigsten Tumorarten erstellt werden. Um statistisch zuverlässige Aussagen zur Häufigkeit von Mutationen im genetischen Code machen zu können, sollten pro Tumorentität mindestens 500 Patientengenome sequenziert werden. Hinzu kommt als Referenz pro Tumorentität die Sequenzierung der gleichen Anzahl an Genomen von gesunden Zellen der Tumorpatienten.

### ICGC Data Coordination Center

Eines der Ziele des weltweiten ICGC-Verbundes ist es, Daten mit der internationalen Forschungsgemeinschaft auszutauschen, um auf diese Weise die Erforschung der Ursachen und die Behandlung von Krebserkrankungen zu verbessern und zu beschleunigen. Dabei werden die Datenschutz- und Persönlichkeitsrechte der Studienteilnehmer respektiert und geschützt. Es kann kein Zusammenhang zwischen einer bestimmten Person und den zugehörigen Daten hergestellt werden. Die Daten werden in unterschiedlichen Kategorien in einer öffentlichen Datenbank und in einer Datenbank mit kontrolliertem Zugang hinterlegt und den Wissenschaftlern, teilweise auf Antrag, zur Verfügung gestellt.

### Nutzen für den Patienten

Neben der Entwicklung neuer Therapien, wird die Unterteilung einer Tumorentität in verschiedene biologische oder genetische Subtypen essenziell sein, sofern diese eine prognostische Bedeutung hat und sich daraus unterschiedliche Therapien ableiten lassen. Dies ist heute schon anhand anderer Marker bei einigen Krebsarten möglich. Durch die Einteilung der Tumoren in verschiedene Subtypen können einigen Patienten Chemotherapien



ICGC Krebsforscher beim 5. ICGC Workshop in Kyoto, Japan, Juli 2011 (Bild: icgc.org).

mit starken Nebenwirkungen erspart werden, während andere Patientengruppen möglicherweise nur mit einer besonders intensiven Therapie erfolgreich behandelt werden können. Darüber hinaus lassen sich aus den Genominformationen effektive alternative Therapieansätze ableiten, die eine direkte Intervention entsprechend der gefundenen molekularen Veränderungen ermöglichen. Dies ist ein weiterer großer Schritt hin zur personalisierten Medizin.

**Podcast:**

[www.swr.de/swr2/programm/sendungen/wissen/archiv/erbgut/-/id=660334/nid=660334/did=8557084/11bpka/index.html](http://www.swr.de/swr2/programm/sendungen/wissen/archiv/erbgut/-/id=660334/nid=660334/did=8557084/11bpka/index.html)



**Internet:**

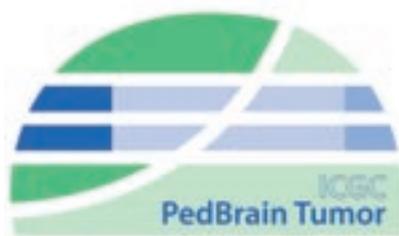
[www.icgc.org](http://www.icgc.org)

**Referenzen:**

International network of cancer genome projects (2010). The International Cancer Genome Consortium. *Nature* 464, 993-998 (15. April 2010) | doi:10.1038/nature08987.

**Die deutschen ICGC-Beteiligungen:**

**I. ICGC PedBrainTumor – Hirntumoren bei Kindern**



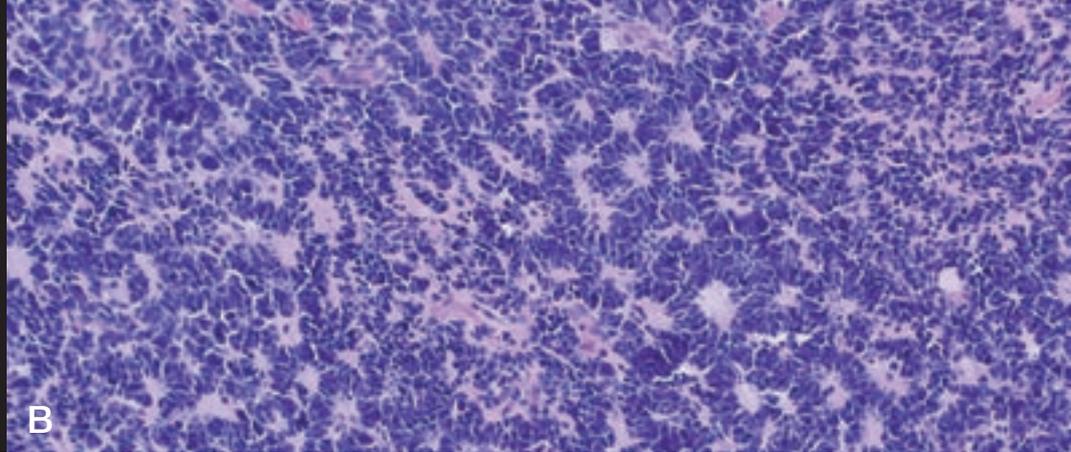
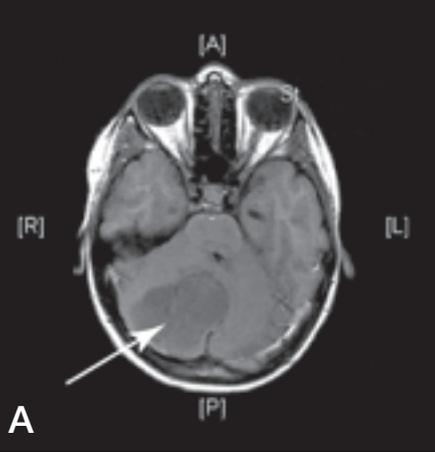
Die beiden am häufigsten auftretenden pädiatrischen Hirntumoren sind das Medulloblastom und das pilozytische Astrozytom (Abb. 1), die insgesamt etwa 300 Fälle pro Jahr in Deutschland ausmachen. Die Behandlung dieser Hirntumore ist sehr belastend

für die jungen Patienten. Zudem leiden die Kinder nach einer erfolgreichen Behandlung trotzdem häufig unter den Spätfolgen der Therapie. Ziel des PedBrainTumor-Projekts ist es daher, einen Beitrag zum Internationalen Krebsgenom-Konsortium zu leisten, um neue schonende Therapieverfahren für Kinder, die an diesen Hirntumoren leiden, zu entwickeln. Gleichzeitig sollen aber auch jene Patienten identifiziert werden, die von einer Therapieintensivierung wirklich profitieren.

Das PedBrainTumor-Projekt startete Anfang 2010 im Rahmen des *International Cancer Genome Consortiums* und wird sowohl von der Deutschen Krebshilfe als auch vom BMBF über 5 Jahre gefördert. In dieser Zeit sollen insgesamt 600 Tumorproben und nochmal so viele entsprechende Kontrollen von kindlichen Medulloblastomen und pilozytischen Astrozytomen sequenziert und bioinformatisch analysiert werden. International anerkannte Wissenschaftler unterschiedlicher Institute und Universitäten sind an diesem Projekt beteiligt. Nur durch die Kombination dieser unterschiedlichen Expertisen ist die erfolgreiche Durchführung des Projekts überhaupt möglich (Abb. 2).

Obwohl es sich um hochaggressive Tumoren handelt, deuten erste Ergebnisse darauf hin, dass Medulloblastome bei Kindern deutlich weniger Mutationen tragen als alle Tumoren im Erwachsenenalter, die bislang untersucht wurden. Darüber hinaus scheint sogar eine direkte Korrelation zwischen der Anzahl der tumorspezifischen Mutationen und dem Alter des Patienten zu bestehen. Durch die deutlich geringere Anzahl von tumorspezifischen Mutationen pro Tumor wird es vermutlich einfacher sein, die kausale(n) Mutation(en) in jedem Tumor zu identifizieren, was die Auswahl der zielgerichteten Medikamente erleichtern könnte.

Als große Herausforderungen haben sich einerseits die außerordentlich große genetische Heterogenität dieser Tumorart sowie das Spektrum der mutierten Gene herauskristallisiert. Mutmaßlich sind viele Gene im Medulloblastom mutiert, in denen vorher noch keine krebspezifischen Mutationen gefunden wurden.



**Abbildung 1:** MRI und histologischer Gewebeschnitt eines Medulloblastoms (A und B) sowie eines pilozytischen Astrozytoms (C und D)  
(Quelle: Universitätskinderklinik Heidelberg).

### Steckbrief Forschungsprojekt:

#### Projektname:

PedBrainTumor ist der erste deutsche Beitrag zum Internationalen Krebsgenom-Konsortium und wird sowohl von der Deutschen Krebshilfe, die die erste Förderperiode übernimmt, als auch vom BMBF mit einem Gesamtbudget von 15 Millionen Euro über eine Laufzeit von 5 Jahren gefördert.

#### Mehr Informationen unter:

[www.pedbraintumor.org](http://www.pedbraintumor.org)

#### Beteiligte Partner:

**Koordination:** Peter Lichter, Roland Eils (Stellvertreter), Ursula Weber (Projektmanagement), DKFZ Heidelberg.

**Gewebebank:** Andrey Korshunov, Olaf Witt, Stefan Pfister, DKFZ und Universitätsklinikum Heidelberg.

**Genotypisierung:** Michael Taylor, Paul Northcott, SickKids Hospital, Toronto, Kanada.

**Referenzpathologie und Qualitätskontrolle:** Guido Reifenberger, Universitätsklinikum Düsseldorf.

**Isolierung der Analyten (DNA, RNA):** Christof von Kalle, Manfred Schmidt, NCT Heidelberg.

**Sequenzieren der genomischen DNA:** Stefan Pfister, Peter Lichter, DKFZ Heidelberg.

**Paired end mapping:** Jan Korbel, EMBL Heidelberg.

**Analyse des Methyloms:** Bernhard Radlwimmer, DKFZ Heidelberg.

**Transkriptomanalysen:** Marie-Laure Yaspo, Hans Lehrach, MPI für Molekulare Genetik, Berlin.

**Analyse miRNAs:** Pablo Landgraf, Arndt Borkhardt, Guido Reifenberger, Universitätsklinikum Düsseldorf.

**Bioinformatik:** Benedikt Brors, Marc Zapatka, Roland Eils, DKFZ und Universität Heidelberg.

**Datenmanagement:** Roland Eils, Universität Heidelberg und DKFZ.

#### Kontakt:

##### Ursula Weber

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg (DKFZ)

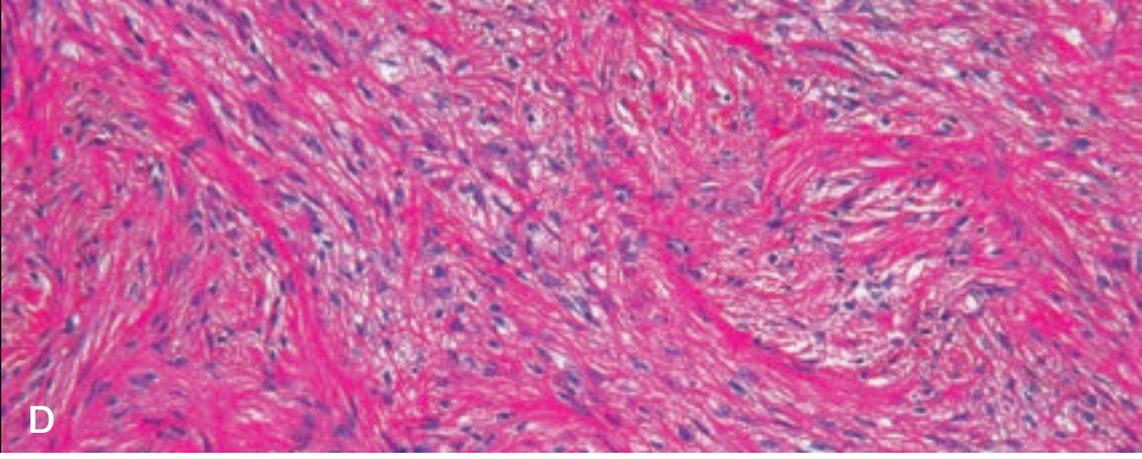
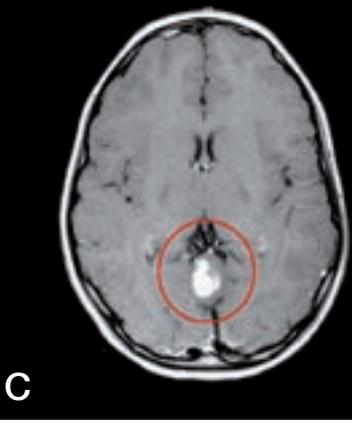
Abteilung Molekulare Genetik

[u.weber@dkfz-heidelberg.de](mailto:u.weber@dkfz-heidelberg.de)

**Abbildung 2:** Workflow der Klassifizierung, Sequenzierung und Auswertung einer Tumorprobe



Grafik: Ursula Weber



## II. Das Prostata-Karzinom-Projekt

Mit jährlich über 60.000 allein in Deutschland diagnostizierten Fällen ist das Prostatakarzinom der häufigste maligne Tumor des Mannes. Aufgrund der zunehmenden Alterung unserer Bevölkerung wird sich seine Inzidenz in den nächsten 20 Jahren etwa verdoppeln. Prostatakrebs tritt üblicherweise zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr auf. Allerdings sind ca. 2% der Männer bei der Diagnose Prostatakrebs noch jünger als 50 Jahre. Diese früh entdeckten Prostatakarzinome stehen seit November 2010 im Fokus der zweiten deutschen ICGC-Beteiligung „The genomes of early onset prostate cancer“.

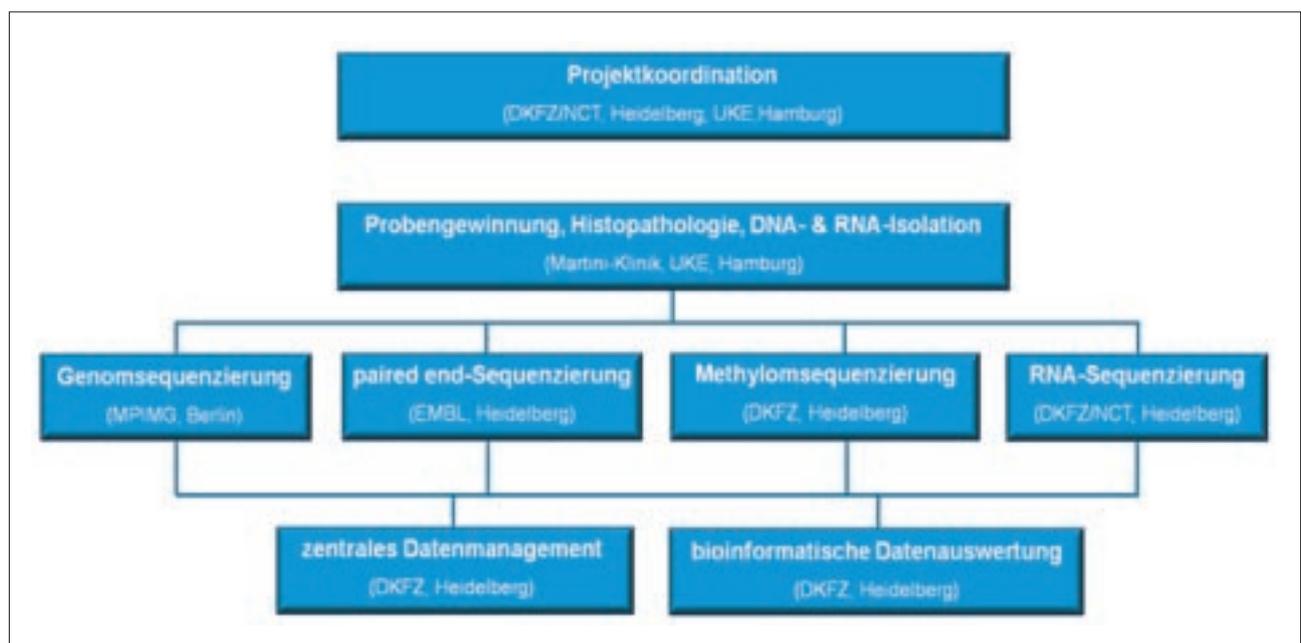
**Die Tumoren der jüngeren Patienten könnten aus folgenden Gründen eine Schlüsselrolle beim Verständnis der Biologie des Prostatakarzinoms spielen:**

- Sie tragen möglicherweise überproportional viele Tumor-assoziierte (**Driver**) Mutationen, die ursächlich für die Entstehung und Progression der Tumoren sind.

- Sie besitzen Veränderungen, die wahrscheinlich ein frühes Stadium klassischer Prostatakarzinome repräsentieren und für die **frühe Diagnose** klassischer Prostatakarzinome nützlich sein könnten.
- Ihre molekularen Veränderungen können zur Entwicklung neuer **zielgerichteter Therapeutika** beitragen. Eine gezielte Tumorbehandlung ist insbesondere bei dieser Patientengruppe essenziell.
- Früh diagnostizierte Prostatakarzinome sind möglicherweise zum Teil erblich bedingt. Ein Vergleich mit Prostatakarzinomen klassischer Altersstruktur kann somit Hinweise auf die **Beteiligung hereditärer Prostatakarzinome** liefern.

Ziel der Arbeiten in den kommenden Jahren ist es, die genetischen, epigenetischen und transkriptionellen Veränderungen in Prostatakarzinomen zu charakterisieren. Hierzu sollen 250 chirurgisch entfernte Prostatatumore präpariert und im Vergleich zu autologen Blutproben sequenziert werden.

Abbildung 3: Struktur des ICGC-Projekts „The genomes of early onset prostate cancer“



Grafik: H. Süttmann

In dem interdisziplinären Verbundprojekt arbeitet eine Reihe von erfahrenen Arbeitsgruppen eng zusammen (Abb. 3).

In einem eigens für das Projekt entwickelten Arbeitsprozess wird die gesamte Prostata kryokonserviert, histologisch begutachtet und ein stark tumorhaltiges Gewebeareal für die Gewinnung von Nukleinsäuren ausgewählt.

Bei der Genomsequenzierung werden durch spezifische Probenpräparationen sowohl kleine DNA-Aberrationen (z. B. Mutationen) als auch größere strukturelle Veränderungen der DNA detektiert. Parallel dazu werden an ca. 50% derselben Proben Methylom-, mRNA- und smallRNA-Sequenzierungen durchgeführt.

Hierdurch können neben genetischen auch epigenetische Veränderungen und deregulierte Genexpression sowie neue Transkripte oder transkribierte Fusionsgene detektiert werden. Durch hochspezialisierte integrative Datenanalysen können die einzelnen Ebenen kombiniert werden, um beispielsweise Informationen zur allelspezifischen Genexpression zu erhalten.

Auch andere internationale Arbeitsgruppen im ICGC (z. B. aus England, Frankreich, USA und Kanada) haben sich die Sequenzierung des häufigsten Tumors des Mannes zum Ziel gesetzt, bearbeiten jedoch andere Prostatakrebs-Subgruppen. Hierdurch wird eine abgestimmte Vorgehensweise bei der Prostatakrebs-Genomsequenzierung ermöglicht. Um Synergieeffekte der verschiedenen Projekte optimal zu nutzen, wurde ein enger Erfahrung- und Datenaustausch mit diesen Gruppen vereinbart.

#### Kontakt:

##### PD Dr. Holger Sülmann

Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg  
h.suelmann@dkfz.de

##### Prof. Dr. Guido Sauter

Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf  
Guido.sauter@uke.de

[www.icgc.org/icgc/cgp/70/345/53039](http://www.icgc.org/icgc/cgp/70/345/53039)

### III. ICGC MMML-Seq – Molekulare Charakterisierung von Keimzentrums-B-Zell-Lymphomen durch Sequenzierung



Lymphome sind maligne Tumoren, die sich von Zellen des Immunsystems ableiten. Die Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation WHO unterscheidet aufgrund morphologischer, klinischer und zunehmend auch genetischer Aspekte mehr als 40 Subgruppen (Swerdlow *et al.*, 2008). Unter den jährlich mehr als 13.000 Neuerkrankungen in Deutschland sind im Kindesalter die Burkitt-Lymphome und -Leukämien sowie die diffusen großzellige B-Zell-Lymphome (DLBCL) am häufigsten, im Erwachsenenalter die DLBCL und die folliculären Lymphome. Im Fokus des ICGC MMML-Seq-Projekts stehen Sequenz-Analyse und Katalogisierung genetischer und epigenetischer Veränderungen dieser drei Gruppen von Keimzentrums-B-Zell-Lymphomen, die bei Kindern über 80% und bei Erwachsenen über 50% aller B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome ausmachen (The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project, 2005; Burkhardt *et al.*, 2005). Ziel des Verbundes sind neue Ansatzpunkte für das molekulare Verständnis sowie für Klassifikation, Risikoabschätzung und gezielte Therapie dieser Tumoren.

Im Kontext des internationalen ICGC-Verbundes setzt das ICGC MMML-Seq-Projekt die deutsche Tradition der Erforschung der molekularen Mechanismen der Lymphomentstehung fort, die 1974 von Prof. Lennert mit der „Kiel-Klassifikation der Lymphome“ begründet wurde. Mit dem technologischen Fortschritt gab es neue Einblicke in die Biologie der Keimzentrums-B-Zell-Lymphome, an denen deutsche Wissenschaftler z. B. im Rahmen des zwischen 2003 und 2011 von der Deutschen Krebshilfe geförderten Verbundprojekts „Molekulare Mechanismen der malignen Lymphome (MMML)“ beteiligt waren. In Zusammenarbeit mit klinischen Studiengruppen (DSHNHL, NHL-BFM) gelang dem MMML-Verbund beispielsweise die molekulare Definition von bekannten und neuen Lymphom-Subtypen (Burkitt-Lymphom, „Intermediate“ Lymphom, IRF4-Translokation-positives Keimzentrums-Lymphom des Kindes- und jungen Erwachsenenalters), die Identifizierung von prognostischen Markern (MYC-Gen-Translokationen bei DLBCL) oder die erste genomweite Analyse der DNA-Methylierungsmuster bei aggressiven B-Zell-Lymphomen (Hummel *et al.*, 2006; Klapper *et al.*, 2008a, b; Martin-Subero *et al.*, 2009; Salaverria und Siebert, 2011; Salaverria *et al.*, 2011).

Mit Förderung des BMBF werden im ICGC MMML-Seq-Projekt die etablierten Strukturen des MMML-Projekts in Klinik, Referenzpathologie, Genexpression/Genetik und Bioinformatik

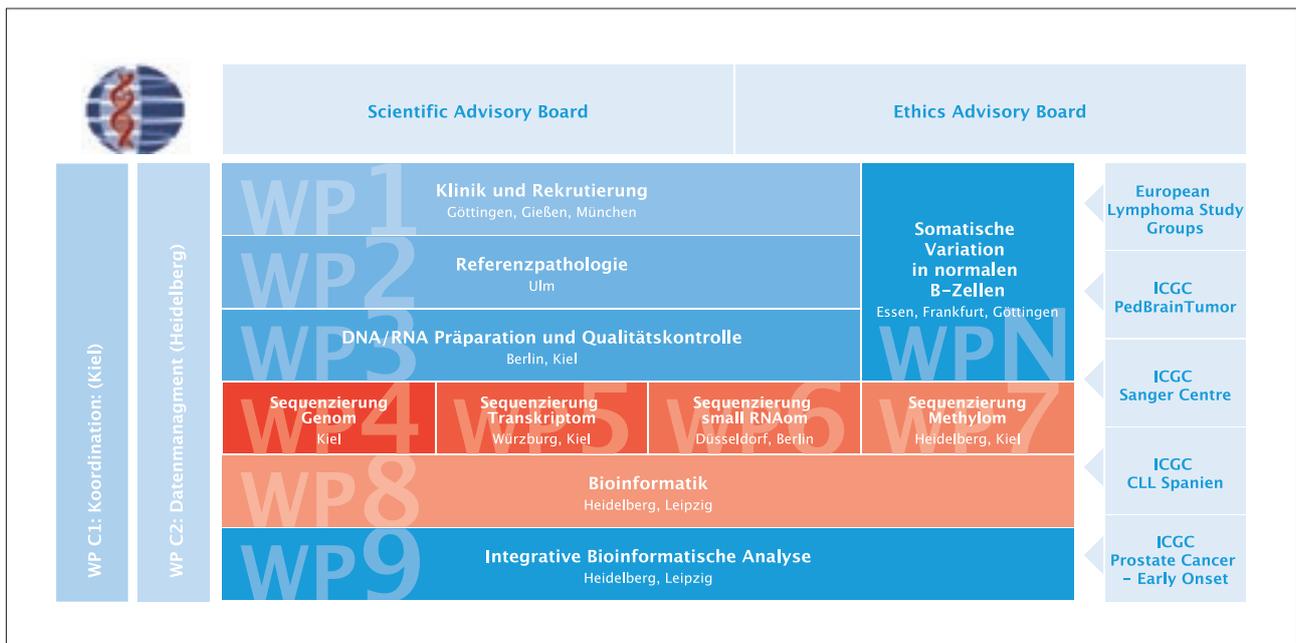


Abbildung 4: Übersicht über den Forschungsverbund ICGC MMML-Seq

Seit Anfang 2011 haben sich im aktiven interdisziplinären Forschungsverbund ICGC MMML-Seq im Bereich der Lymphomforschung und Genomanalyse tätige Arbeitsgruppen u.a. der Universitäten Berlin, Düsseldorf, Essen, Frankfurt, Gießen, Göttingen, Kiel, Leipzig, München, Ulm und Würzburg sowie des Deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und des Europäischen Labors für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg zusammengeschlossen. Ihr Ziel ist es, mit der Kartierung von somatischen genetischen Veränderungen in den Tumorzellen auf Einzelbasenniveau zu neuen Strategien für die Diagnose, Risikostratifizierung und Therapieplanung von Keimzentrums-B-Zell-Lymphomen und somit zur optimalen Behandlung der betroffenen Patienten beizutragen (Grafik: R. Siebert).

ergänzt durch die genomweite Sequenzanalyse auf DNA, RNA und Epigenomebene (Abb. 4). In den kommenden Jahren werden 250 Keimzentrums-B-Zell-Lymphome und korrespondierendes Keimbahnmaterial mittels standardisierter Sequenzierung nach Richtlinien des ICGC analysiert. Zusätzlich werden B-Zellpopulationen gesunder Spender analysiert, um die normalen Veränderungen, die bei der B-Zellreifung im Keimzentrum entstehen, zu charakterisieren. Die Analyse schließt Genom (DNA-Ebene), Transkriptom (RNA-Ebene), small RNAome (RNA-Ebene) und DNA-Methylierung ein. Neben der Datenspeicherung erfolgt eine statistische Analyse mit Hinblick auf die Lymphomentstehung. Detaillierte Informationen zur Struktur des Verbundes, zu den Einschlusskriterien und den Analysemethoden finden sich unter [www.icgc-lymphoma.de](http://www.icgc-lymphoma.de).

#### Referenzen:

- Hummel, M. *et al.* (2006). Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. A biologic definition of Burkitt's lymphoma from transcriptional and genomic profiling. *N Engl J Med.*, 354(23):2419-30.
- Klapper, W. *et al.* (2008). Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. Molecular profiling of pediatric mature B-cell lymphoma treated in population-based prospective clinical trials. *Blood*, 112(4):1374-81. Epub 2008 May 28.
- Martín-Subero, J.I. *et al.* (2009). Molecular Mechanisms in Mali-

gnant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe. New insights into the biology and origin of mature aggressive B-cell lymphomas by combined epigenomic, genomic, and transcriptional profiling. *Blood*, 113(11):2488-97. Epub 2008 Dec 15.

Salaverria, I. and Siebert, R. (2011). The gray zone between Burkitt's lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma from a genetics perspective. *J Clin Oncol*, 29(14):1835-43. Epub 2011 Apr 11.

Salaverria, I. *et al.* (2011). Molecular Mechanisms in Malignant Lymphomas Network Project of the Deutsche Krebshilfe; German High-Grade Lymphoma Study Group; Berlin-Frankfurt-Münster-NHL trial group. Translocations activating IRF4 identify a subtype of germinal center-derived B-cell lymphoma affecting predominantly children and young adults. *Blood*, 118(1):139-47. Epub 2011 Apr 12.

Swerdlow, S.H. *et al.* (2008). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. IACR, Lyon.

The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project (1997). A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 89(11):3909-18.

#### Kontakt:

**Prof. Dr. med. Reiner Siebert**  
 Institut für Humangenetik Kiel  
[icgc@medgen.uni-kiel.de](mailto:icgc@medgen.uni-kiel.de)

[www.icgc-lymphoma.de](http://www.icgc-lymphoma.de)

# next generation sequencing

## Die neuen Möglichkeiten biomedizinischer Forschung

von Stephan Wolf

„DNA-Sequenzierung ist die Bestimmung der Nukleotid-Abfolge in einem DNA-Molekül. Die DNA-Sequenzierung hat die biologischen Wissenschaften revolutioniert und die Ära der Genomik eingeleitet...“

Schlägt man bei Wikipedia nach, dann beginnt so die detaillierte Beschreibung dieser sich rasant entwickelnden Technologie, die aus der Molekularbiologie und der medizinischen Forschung nicht mehr wegzudenken ist.

Seit Allan Maxam und Walter Gilbert bzw. Frederick Sanger Mitte der 70er Jahre die Sequenzierung von DNA-Molekülen technisch ermöglichten, hat sich auf diesem Gebiet schier Unglaubliches getan. Auf der Grundlage der revolutionären Forschungsergebnisse, für die Sanger letztendlich zusammen mit Walter Gilbert und Paul Berg 1980 den Nobelpreis für Chemie erhielt, hat sich innerhalb weniger Jahre ein Technologieexpress entwickelt, mit dem heute nur die modernsten und innovativsten Labors und Forschungseinrichtungen Schritt halten können.

### Die Geschichte der Genomsequenzierung

Das erste 1977 vollständig entschlüsselte Genom stammt vom Bakteriophagen  $\phi$ X174. Sein zirkuläres, nur 5386 Basenpaar großes Genom wurde von Frederick Sanger mit der nach ihm benannten Methode komplett sequenziert (Sanger *et al.*, 1977). 1982 folgte die vollständige Sequenzierung des Phagen Lambda, und 1996 war das Genom der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* als erstes Genom eines Eukaryonten vollständig sequenziert.

Nach der Gründung des Humangenomprojekts (HGP) im Jahre 1990, mit dem Ziel, das menschliche Genom mit seinen über 3 Milliarden Basenpaaren komplett zu sequenzieren, dauerte es über zehn Jahre bis dieses Ziel tatsächlich erreicht werden konnte. Erst 1999 konnte mit Chromosom 21 das erste menschliche Chromosom vollständig sequenziert werden. Fast zeitgleich mit der von Craig Venter gegründeten Firma Celera verkündeten die Mitarbeiter des HGP schließlich 2003 die vollständige „Entschlüsselung“ des humanen Genoms. Allein beim Humangenomprojekt nahmen zu Beginn dieses Mammutprojekts über 1.000

Wissenschaftler aus der ganzen Welt teil. Über sechs Milliarden US-Dollar wurden beim HGP und seitens Celera für das Erreichen dieses Zieles eingesetzt.

Die modernsten, aktuellen Sequenziersysteme lesen heutzutage ein komplettes humanes Genom innerhalb von 4 Tagen zu Verbrauchsmittelkosten von etwa 6.000 €. Und die Kosten sinken weiter! Innerhalb der nächsten Jahre wird man in der Lage sein, die komplette Sequenzinformation des eigenen Genoms für deutlich weniger als 1.000 US \$ in Händen zu halten. Auswertung und Interpretation, nach jeweils aktuellem Stand der Forschung, inklusive.

Aber nicht nur menschliche Genome werden mit den neuen Systemen analysiert, sondern auch Tiere, Pflanzen, Pilze, Bakterien und Viren. Seit der Einführung des ersten Hochdurchsatzsequenzierers im Jahre 2005 konnten von Forschergruppen rund um den Globus die Genome von über 800 Spezies entschlüsselt werden. Die Liste beinhaltet von *Apis mellifera*, der Honigbiene, bis hin zu *Yersinia pestis*, dem Erreger der Pest, die unterschiedlichsten Organismen. Alles wird sequenziert. Mit dem Rhesusaffen und dem Orang-Utan auch einige, die bei „drei“ definitiv schon auf den Bäumen waren.

„It’s neat, let’s sequence it! Taste good? Let’s sequence it!“, war eine der Aussagen eines chinesischen Wissenschaftlers bei einer der wichtigsten Tagungen für Next Generation Sequencing in den USA. Viele tausend Bakteriengenome und einige Hundert eukaryotische, nicht humane Genome sind momentan in Arbeit.

### Das 1.000 Genom-Projekt, das Internationale Krebsgenomkonsortium ICGC und die diagnostische Sequenzierung

Augenblicklich sind mehrere weltumspannende Projekte zur Sequenzierung menschlicher Genome am Start. Seit 2008 werden im „1.000 Genome Project“ 2.500 humane Genome aus 25 unterschiedlichen Populationen sequenziert. Ziel dieses Projekts ist es, die genetische Varianz und die strukturellen, biomedizinisch-



Stephan Wolf leitet die High Throughput Sequencing Unit am DKFZ Heidelberg (Foto: DKFZ, Heidelberg).

relevanten Unterschiede zwischen verschiedenen Individuen und unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen aufzuspüren.

Zusammen mit den Ergebnissen aus den ICGC-Projekten werden diese Daten die Grundlage für eine individualisierte Therapie der unterschiedlichsten Erkrankungen bilden. Im Rahmen von ICGC, einem der momentan weltweit größten interdisziplinären biomedizinischen Großprojekte, werden an 39 Standorten in 13 Ländern die am häufigsten vorkommenden Tumorarten sequenziert (siehe auch ICGC-Artikel auf Seite 22 in diesem Heft). Für die Speicherung der Sequenzdaten eines menschlichen Genoms werden momentan über 200 Gigabyte an Speicherplatz benötigt. Hier sind für Großprojekte schnell

Speicherkapazitäten im Petabyte-Bereich notwendig. Das sind Zahlen mit 15 Nullen!

Auf der Basis dieser Daten kann und wird die Entwicklung hochspezifischer, hochwirksamer und nebenwirkungsarmer Medikamente deutlich schneller und effektiver als bisher vorangetrieben werden können. Die Hoffnung ist, schon sehr bald für viele unterschiedliche Krebserkrankungen ein jeweils maßgeschneidertes Präparat in Händen zu halten.

**HiSeq, SOLiD, FLX, Personal Genome Machine...**  
...das sind die technischen Markennamen der aktuellsten Sequenziersysteme. Die momentan erfolgreichsten und weltweit

### Die High Throughput Sequencing Unit am DKFZ Heidelberg



(v.l.n.r.: hintere Reihe: Andrea Waxmann, Ute Ernst, Christopher Previti, Sabine Schmidt, Berit Haldemann, Michaela Schanne, Bärbel Lasitschka, Andreas Hunziker, Angelika Ott-Hartmann; vordere Reihe: Nicolle Diessl, Stephan Wolf, André Leischwitz, Andre Götze; es fehlen: Nadine Wehran und Ulrike Steck (Foto: Ulrike Conrad).



Teil der Next Generation Sequencing Systeme am DKFZ (Foto: Ulrike Conrad).

am häufigsten eingesetzten, modernen Hochdurchsatz-Sequenziersysteme werden von den Firmen Roche, Illumina und Life Technologies vertrieben. Auf der Grundlage unterschiedlicher molekularbiologischer und biochemischer Ansätze haben alle Systeme die Fähigkeit der gleichzeitigen, parallelen Sequenzierung vieler – sehr vieler – einzelner Fragmente. So sequenziert das potenteste System von Branchenführer Illumina, der sogenannte HiSeq 2000, in einem einzigen Sequenzierlauf mehr als 800 Millionen einzelner DNA-Fragmente von jeweils bis zu 200 Basenpaaren Länge. Diese einzeln sequenzierten, kurzen DNA-Abschnitte werden anschließend mit Hilfe spezieller Analysealgorithmen für die eigentliche bioinformatische Auswertung wieder zu einer Gesamt-Genomsequenz zusammengesetzt. Das macht in einem einzigen Sequenzierlauf die Entschlüsselung von bis zu 5 humanen Genomen möglich. Was vor der Jahrtausende noch Jahre dauerte und Milliarden kostete, ist heute innerhalb weniger Tage für wenige tausend Euro möglich.

Und, die nächste Generation der Sequenziersysteme, die „Next-Next-Generation Sequencers“ oder „Third Generation Sequencers“ stehen bereits in den Startlöchern. Die Unternehmen Pacific Biosciences, Oxford Nanopores, IBM/Roche sind nur drei der Bewerber um den Titel des zukünftigen Marktführers in diesem umkämpften Segment innerhalb der biomedizinischen

Forschung. Noch schneller und noch genauer produzieren diese Systeme noch weit umfangreichere Sequenz-Informationen. Informatik und Bioinformatik, also Infrastruktur für die Speicherung und Algorithmen für die valide Analyse der immensen Datenmengen, stehen vor der schier unlösbaren Aufgabe, schnellstmöglich diese Flut der Information in verwertbare, diagnostische Ansätze und wirksame Therapien zu übersetzen.

### Sequencing Facilities

Die technische Komplexität sowie die notwendige, umfangreiche und kostenintensive apparative Ausstattung, gepaart mit der immensen Dynamik dieser sich rasant entwickelnden Technologie, macht es einer einzelnen Forschungsgruppe unter ökonomischen Gesichtspunkten fast unmöglich, sich dieser Entwicklung kompetitiv zu stellen. Aus diesem Grund werden innerhalb mittlerer und größerer Forschungseinrichtungen mehr und mehr Expertise und technische Ausstattung innerhalb von sogenannten Core oder speziellen Sequencing Facilities gebündelt. Diese hoch spezialisierten zentralen Einheiten bieten Forschern und Forschungsgruppen den Zugang zu Instrumenten, Technologien und Dienstleistungen. Nur so lassen sich die hochwertigen Analysensysteme effizient und ökonomisch nutzen. So werden beispielsweise an den National Institutes of Health (NIH), der wichtigsten biomedizinischen Forschungseinrichtung in den USA, geschätzte

### Genomsequenzierung: Heute eine Sache von wenigen Tagen.



Der HiSeq 2000 von Illumina ist momentan das weltweit am meisten benutzte NGS-System (Foto: DKFZ Heidelberg).



900 Millionen US-Dollar für den Betrieb der dortigen Core Facilities ausgegeben. Die weltweit größte Sequenzierereinheit befindet sich am Beijing Genomics Institute (BGI). Sie verfügt über mehr als 120 der modernsten Sequenziersysteme und ist aktuell an mehreren internationalen Genom-Sequenzierungsprojekten beteiligt. Das BGI wird in den nächsten zehn Jahren mit insgesamt 1.5 Milliarden US-Dollar von der „China Development Bank“, einem staatlichen Unternehmen der Volksrepublik China, unterstützt. Seit seiner Gründung im Jahre 2007 hat das Institut fast 250 unterschiedliche Patente im Zusammenhang mit Genomsequenzierung angemeldet.

Innerhalb Europas besitzt das Sanger Institut in Hinxton/UK die größte Sequenzierereinheit. Im Jahre 1992 gegründet, spielt diese weltweit größte Stiftung für biomedizinische Forschung eine der Hauptrollen bei der Genomsequenzierung innerhalb Europas.

### Core Facilities am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Auch am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg hat man seit einigen Jahren in zunehmendem Maße auf die Bündelung von Ressourcen und die Etablierung von Core Facilities gesetzt. Ungefähr 800 Forschern am DKFZ stehen insgesamt sechs verschiedene, hochspezialisierte Core Facilities zur Verfügung: Bildgebung und Zytometrie, Informationstechnologie, Genom- und Proteom-Forschung... nahezu alle Bereiche moderner Krebsforschung werden von den verschiedenen Einheiten bedient. Das hier konzentrierte und verlässlich verfügbare Know-how ermöglicht es den Wissenschaftlern, sich auf das Wesentliche zu konzentrieren: Krebsforschung, Krebsdiagnostik, Krebstherapie.

Innerhalb der im Jahre 2010 etablierten Sequenzierereinheit können die über 70 wissenschaftlichen Arbeitsgruppen auf die technologisch modernsten Systeme und die Expertise von insgesamt 15 Wissenschaftlern, Bioinformatikern, Ingenieuren und Technikern zurückgreifen. Sieben HiSeq 2000 Systeme, mehrere SOLiD- sowie ein Roche-454-System und weitere, kleinere

Plattformen stehen hier zur Verfügung und machen die Einheit zu einer der größten Europas. Die Sequenzierereinheit versteht sich nicht nur als Dienstleister für die Durchführung etablierter Versuchsansätze und Protokolle sondern ist bestrebt, gemeinsam mit den unterschiedlichen Forschungsgruppen innovative Ideen und neue Technologien zu entwickeln und zum Einsatz zu bringen. Versuchsplanung, Versuchsdurchführung, Auswertung und Interpretation der Ergebnisse werden innerhalb der Sequenzierereinheit unterstützt. Zusammen mit den übrigen Einheiten der „Core Family“ wird hier dem DKFZ-Forscher eine solide Infrastruktur unter einem Dach zur Verfügung gestellt, um im internationalen Vergleich kompetitiv bleiben zu können und eine Fokussierung auf messbare Verbesserungen in Diagnose und Behandlung von Krebserkrankungen zu ermöglichen. Die DKFZ-Sequenzierereinheit liefert substantielle Beiträge für die internationalen ICGC PedBrain Tumor- und Prostata-Karzinom-Projekte (siehe Seite 22 in diesem Heft) und ist die Sequenzierbasis für die neue Heidelberger Initiative für personalisierte Onkologie.

---

#### Referenz:

Sanger, F., Air, G.M., Barrell, B.G., Brown, N.L., Coulson, A.R., Fiddes, C.A., Hutchison, C.A., Slocombe, P.M., and Smith, M. (1977). Nucleotide sequence of bacteriophage phi X174 DNA. Nature 265, 687-695.

---

#### Kontakt:

**Dr. Stephan Wolf**  
High Throughput Sequencing  
Genomics and Proteomics Core Facility  
DKFZ Heidelberg  
s.wolf@dkfz.de

[http://www.dkfz.de/gpcf/next\\_generation\\_sequencing\\_2.html](http://www.dkfz.de/gpcf/next_generation_sequencing_2.html)

# mit system(biologie) gegen gehirntumore

## Das Slowenisch-Deutsche Projekt SYSTHER

von Kathrin Jürchott, Michal Or-Guil, Christian Schichor, Johannes Schuchhardt und Joachim Selbig

Das vom BMBF geförderte binationale Projekt SYSTHER - „Systems Biology Tools Development for Cell Therapy and Drug Development“ - ist eingebettet in die Slowenisch-Deutsche Forschungsinitiative für „Industrie-relevante Molekulare Lebenswissenschaften“ - INREMOS, die Technologietransfer beschleunigen und Unternehmensgründungen stimulieren will. Im konkreten Fall von SYSTHER konzentrieren sich die beteiligten deutschen Gruppen seit 2007 darauf, Gehirntumoren weiter auf die Spur zu kommen. Klinische, experimentelle und theoretische Arbeitsgruppen entwickeln dabei gemeinsam neue Ansätze für die Therapie und die minimal-invasive Diagnostik dieser Tumorart.

### Gehirntumore als Modell

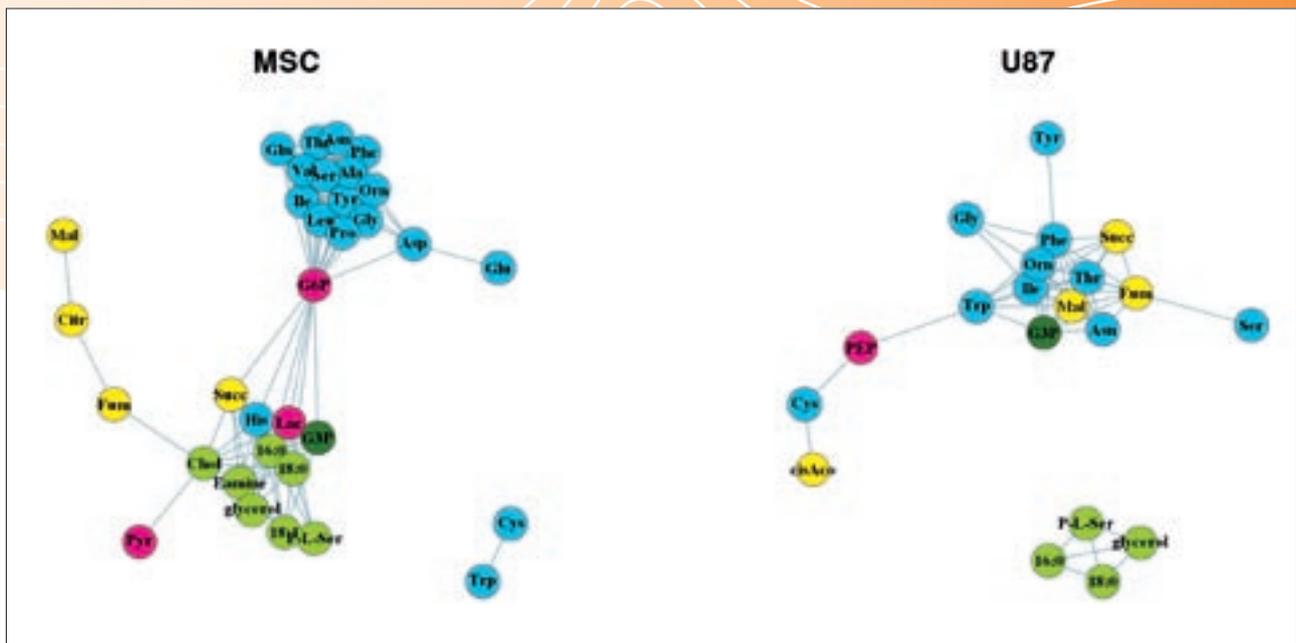
Bösartige Gehirntumore (Glioblastome) sind trotz intensiver Forschung und vielfältiger Behandlungsmethoden (Operation, Bestrahlung, Chemotherapie) in der Regel nicht heilbar. Das liegt nicht wie bei anderen Tumorarten an der Ausbildung von Metastasen. Vielmehr neigt das Glioblastom trotz radikaler Operation zu einem Rezidivwachstum, beginnend mit Tumorzellen, die sich im umgebenden gesunden Gehirn verteilt haben und auch mit modernen diagnostischen Methoden nicht erkennbar und nicht ausreichend therapierbar sind. Ziel des seit 2007 laufenden SYSTHER-Projektes ist es, Beiträge für ein besseres Verständnis der molekularen Prozesse während der Tumorentstehung und des Tumorwachstums zu leisten und damit Grundlagen für neue Therapieansätze und eine verbesserte Diagnostik zu legen. Verfolgt wird ein systembiologischer Ansatz. Das heißt, es interessieren nicht mehr - wie noch vor Jahren üblich - einzelne Proteine, sondern vor allem deren Wechselwirkungen. Denn, so viel ist inzwischen klar, die Ursachen für krankheitsbasierte Veränderungen in den Zellen, die zur Entstehung von Tumoren führen, liegen nicht in einem einzigen Gen, sondern im Zusammenspiel von verschiedenen Molekülen in Zellen.

### Stoffwechsel und Tumore – von der Forschung an Pflanzen lernen?

Bereits in den 1920er Jahren untersuchte Otto Warburg den Stoffwechsel von Tumorzellen und entdeckte, dass diese im Gegensatz zu normalen Zellen auch unter aeroben Bedingungen, wenn also ausreichend Sauerstoff zur Verfügung steht, einen Großteil des Energieträgers ATP über die Glykolyse gewinnen.

In den letzten Jahren hat die Forschung zu Stoffwechselprozessen in Tumoren einen starken Aufschwung erlebt und sich zu einem neuen Schwerpunkt in der Krebsforschung entwickelt (Cairns *et al.*, 2011). Mit Hilfe moderner Verfahren – zum Beispiel GC/MS: an Gaschromatographie gekoppelte Massenspektrometrie - ist es möglich, den Stoffwechsel von Zellen und Geweben zu studieren. Einige hundert kleine Moleküle, sogenannte Metabolite, die Zwischen- und Endprodukte in Stoffwechselprozessen in Zellen sind, können mit diesen Verfahren parallel in einer Messung bestimmt und damit eine Momentaufnahme des Stoffwechsels erstellt werden. Dabei kann die medizinische Forschung Methoden nutzen, die bereits seit längerer Zeit in der Pflanzenforschung Anwendung finden und fortlaufend weiterentwickelt werden. Auch in SYSTHER profitieren wir von dieser Erfahrung und arbeiten eng mit Experten des Max-Planck-Instituts für Molekulare Pflanzenphysiologie in Potsdam-Golm zusammen.

Im Rahmen von SYSTHER studieren wir den Stoffwechsel in Tumorzellen und normalen, nicht transformierten Zellen aus der Umgebung des Tumors. Durch die Analyse dieser Daten sollen wesentliche Unterschiede zwischen den beiden Gruppen identifiziert und damit eine Achillesferse im Stoffwechsel von Krebszellen gefunden werden, auf deren Basis neue therapeutische Ansätze entwickelt werden können. Unsere bisherigen Untersuchungen konnten bereits einige deutliche Unterschiede in grundlegenden und essenziellen Stoffwechselwegen, wie dem Citratzyklus und der Glykolyse, identifizieren. Innerhalb und auch außerhalb dieser Stoffwechselwege stehen offensichtlich einzelne Metabolite in spezifischer Beziehung (Korrelation) zu anderen. Mit diesen Korrelationen können Netzwerke konstruiert werden, die die Beziehungen zwischen den Metaboliten visualisieren und die Möglichkeit bieten, mathematische Verfahren



**Abbildung 1:**

Die Korrelationsnetzwerke von humanen mesenchymalen Stammzellen (links) und U87 Gliomazellen (rechts). Deutliche Unterschiede sind erkennbar in den Beziehungen zwischen Metabolitengruppen, die farbkodiert sind (gelb: Citratzyklus, rot: Glykolyse, blau: Aminosäuren, grün: Lipide) (Quelle: Jürchott *et al.*, 2011).

speziell aus der Graphentheorie zur Datenanalyse anzuwenden (Jürchott *et al.*, 2011). Abbildung 1 zeigt solche Korrelationsnetzwerke für Stammzellen und Gehirn-Tumorzellen.

### Tumore und Mikroumgebung

Ein weiterer Schwerpunkt des Projektes ist die Interaktion zwischen Tumorzellen und Wirtszellen. Tumorgewebe ist heterogen und besteht neben Tumorzellen auch aus normalen, nicht transformierten Zellen. Die Funktion dieser normalen Zellen, die vielleicht sogar den Tumor unterstützen, ist nicht bekannt. Beide Zelltypen, Tumorzellen und normale, nicht transformierte Wirtszellen, sind vom umgebenden Mikromilieu abhängig, modulieren dieses aber wahrscheinlich auch, um optimale Bedingungen für das Tumorwachstum zu erreichen. Daher ist das Verständnis der komplexen Zusammenhänge in diesem System eine wichtige Grundlage für die Entwicklung neuer Medikamente und Therapieansätze und Gegenstand intensiver Forschung.

Der Fokus der Forschung im SYSTHER-Projekt liegt dabei insbesondere auf mesenchymalen Stammzellen (Motaln *et al.*, 2010). Diese Zellen sind Vorläuferzellen des Stütz- und Bindegewebes und wichtig für die Regeneration von Knochen, Knorpel, Muskel, Bändern, Sehnen und Fettgewebe. Wie durch Experimente gezeigt werden konnte, werden mesenchymale Stammzellen vom Tumor angezogen, wandern in das Tumorgewebe ein und interagieren mit Tumorzellen. Als Ergebnis der Interaktionen verändern sich diese Zellen. Die involvierten Prozesse werden als „Instruktive Umprogrammierung“ bezeichnet. Im Rahmen des Projektes untersuchen wir anhand von Zellkulturen, durch welche Signale die Wanderung der Stammzellen zum Tumor

gesteuert wird. Dabei konnten wir zeigen, dass Glioblastome eine Reihe angiogener Cytokine absondern, die die Durchblutung und Gefäßbildung im Tumor fördern sollen, damit aber auch aktiv mesenchymale Stammzellen zum Tumor dirigieren. Abbildung 2 zeigt ein solches Zellkulturexperiment. In dem gemischten Zellkonglomerat (Sphäroid) beeinflussen Tumorzellen und Stammzellen wechselseitig ihr Wanderungsverhalten.

Um die Prozesse der Umprogrammierung der Stammzellen durch die Interaktion mit Tumorzellen besser zu verstehen, werden derzeit intensiv Genexpressionsprofile analysiert. Zur Modellierung solcher Prozesse werden unter anderem die Fluss-Kopplungs-Analyse (FCA) und die strukturelle kinetische Modellierung (SKM) eingesetzt.

### Phänotypische Analyse der Immunantwort und Serum-Profilung

Krebszellen sind genomisch instabil und häufen bei Zellteilungen vermehrt Mutationen an. Als Folge der Veränderungen im Erbgut können neue körperfremde Genprodukte und Proteine entstehen, sogenannte Tumorantigene, deren Präsentation auf der Zelloberfläche eine Immunreaktion auslöst.

Die Arbeitsgruppe Systemimmunologie an der Humboldt-Universität zu Berlin untersucht die Immunantwort von B-Zellen. Mittels durchflusszytometrischer, immunhistologischer und molekularbiologischer Verfahren charakterisiert sie Antigen-spezifische

**Abbildung 2:** Tumorzellen (grün) und Stammzellen (rot) verstärken wechselseitig ihr Wanderungsverhalten in einer Zellkultur. Die Abbildung zeigt ein gemischtes Zellkonglomerat (Sphäroid) (Quelle: C. Schiror, Neurochirurgische Klinik, Klinikum Großhadern, LMU München).

B-Zellen auf zellulärer Ebene und Gewebeebene. Im Vordergrund stehen dabei kinetische Untersuchungen zur Lokalisation und Migration von B-Zellen im Verlauf einer Immunantwort. Eine wesentliche Funktion der B-Zellen ist das Vermitteln der humoralen Immunantwort (von lat. [h]umor = Flüssigkeit). Nach Aktivierung differenziert ein Teil von ihnen zu Plasmazellen, die große Mengen an Antikörpern produzieren und an die Körperflüssigkeiten abgeben. Diese Antikörper zirkulieren anschließend frei und Zell-ungebunden, unter anderem im Blut und in der Lymphe. Die Summe aller Antikörper im Blutserum spiegelt somit indirekt alle zu einem bestimmten Zeitpunkt vom Immunsystem erkannten Antigene wider, und das Auftreten neuer Antigene, zum Beispiel durch die Vermehrung von Krebszellen, müsste demnach im Serum nachweisbar sein. Serum-Profilierung ist daher ein geeigneter Kandidat für die minimal-invasive Diagnostik von Tumoren.

Die Arbeitsgruppe Systemimmunologie widmet sich momentan der Fragestellung der minimal-invasiven Tumordiagnostik von Gliomen anhand der Hochdurchsatz-Analyse von Seren aus gesunden Spendern und Gliom-Patienten. Dazu werden die Serumantikörperbindungen gegenüber Zufallsbibliotheken auf Peptid-Arrays gemessen.

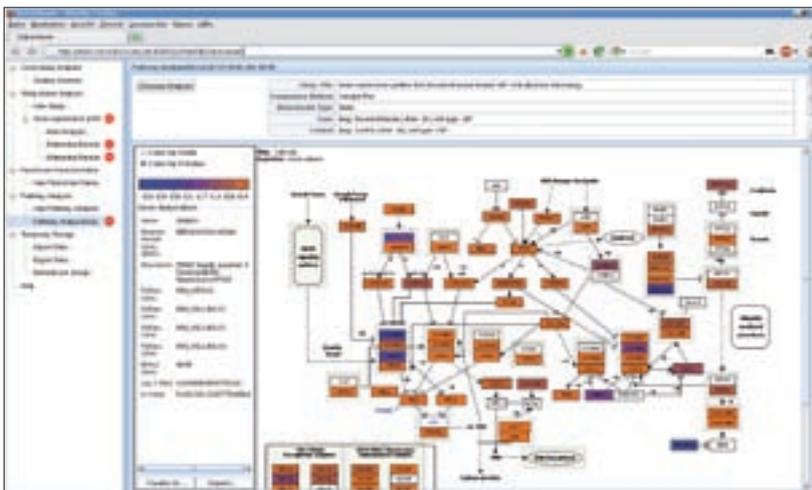
Da die kinetischen Untersuchungen der B-Zellantwort und die Hochdurchsatz-Profilierung von Seren große Mengen an Roh-

daten erzeugen, konzentriert sich die Gruppe insbesondere auch auf die bioinformatische Datenanalyse und -verwaltung. So wurde bisher in Zusammenarbeit mit der MicroDiscovery GmbH ein frei zugängliches Datenbanksystem für immunhistologische Bilder und deren Auswertung etabliert: [www.sysimtools.eu](http://www.sysimtools.eu) (Wittenbrink *et al.*, 2011), sowie ein Werkzeug zur Bestimmung der klonalen Verwandtschaft von B-Zellen entwickelt.

### SystherDB – eine systembiologisch-orientierte Tumor-spezifische Datenbank

Durch die umfangreichen Experimente und Studien werden in SYSTHER große Mengen verschiedener Daten erzeugt: Genexpressionsprofile, Metabolit-Daten, Peptidarray-Daten sowie phänotypische Daten aus klinischen Studien. Zur Verwaltung dieser heterogenen Daten entstand gemeinsam mit dem auf Bioinformatiklösungen spezialisierten Berliner Unternehmen MicroDiscovery GmbH eine moderne Datenbank. Diese Datenbank ermöglicht die Speicherung der im Projekt generierten Daten. Ein Webinterface wurde entwickelt, um vor allem für die experimentellen Partner im Projekt einen benutzerfreundlichen Zugriff auf die Daten zu ermöglichen. Unsere Datenbank umfasst bereits aufbereitete Daten, die mit Referenzen und Verknüpfungen zu wichtigen öffentlichen Datenbanken, zum Beispiel die genomische Datenbank „Ensembl“ und die Pfad-orientierte Datenbank

**Abbildung 3: Die SystherDB**



Die SystherDB stellt im vorliegenden Beispiel die Expression von Genen dar, die in den Zellzyklus eingebunden sind. Die zugrunde liegenden Daten stammen aus einem Experiment, das die Effekte von Dexamethason, einem entzündungshemmenden Glucocorticoid, auf U87- Zellen analysiert. Tiefblau gefärbte Gene - zum Beispiel der SMAD3-Transkriptionsfaktor - zeigen deutliche Unterschiede in der Genexpression (Quelle: MicroDiscovery GmbH).

„KEGG“, verknüpft sind. Sie unterstützt die integrative Datenanalyse, in dem zum Beispiel Genexpressions- und Metabolitdaten parallel analysiert und dargestellt werden können.

Die Datenbank wird zurzeit von den SYSTHER-Projekt-Partnern genutzt. Abbildung 3 zeigt eine der vielen Anwendungsmöglichkeiten der Datenbank. Tumor-relevante Stoffwechselwege und andere zelluläre Reaktionsabläufe und -zyklen („Pathways“), im dargestellten Fall der Zellzyklus, werden in einem interaktiven Graphen dargestellt und mit den Ergebnissen von Genexpressionsanalysen überlagert, die zeigen, ob und in welchem Umfang Gene differenziell exprimiert sind.

---

### Steckbrief Forschungsprojekt:

SYSTHER - „Systems Biology Tools Development for Cell Therapy and Drug Development“ - ist ein binationales Projekt, in dem slowenische und deutsche Gruppen eng zusammenarbeiten. SYSTHER wird gefördert durch das BMBF.

#### Beteiligte Partner:

Universität Potsdam, AG Bioinformatik, Prof. Dr. Joachim Selbig; Humboldt-Universität zu Berlin, AG Systemimmunologie, Dr. Michal Or-Guil;

Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinikum Großhadern, Neurochirurgische Klinik und Poliklinik, Dr. Christian Schichor;

MicroDiscovery GmbH, Berlin, Dr. Johannes Schuchhardt; Nationales Institut für Biologie, Ljubljana/Slowenien, Prof. Tamar Lah, Prof. Kristina Gruden;

Blut-Transfusionszentrum, Ljubljana/Slowenien, Prof. Miomir Knezevic, Prof. Primos Rozman.

[www.systher.eu](http://www.systher.eu)

---

### Referenzen:

Cairns RA, Harris IS, Mak T (2011) Regulation of cancer cell metabolism. Nature Reviews 11:85-95.

Jürchott K, Guo KT, Catchpole G, Feher K, Willmitzer L, Schichor C, Selbig J (2011) Comparison of metabolite profiles in U87 glioma

cells and mesenchymal stem cells. BioSystems 105:130-139.

Motaln H, Schichor C, Lah T (2010) Human mesenchymal stem cells and their use in cell-based therapies. Cancer. 116:2519-2530.

Wittenbrink N, Klein A, Weiser AA, Schuchhardt J, Or-Guil M (2011) Is there a typical germinal center? A large-scale immunohistological study on the cellular composition of germinal centers in the 2-phenyl-5-oxazolone chicken serum albumin driven primary immune response in mice. Accepted by J Immunol.

---

### Kontakt:

#### Deutsche SYSTHER-Partner:



#### Prof. Dr. Joachim Selbig

AG Bioinformatik,  
Institut für Biochemie und Biologie,  
Universität Potsdam  
jselbig@uni-potsdam.de



#### Dr. Michal Or-Guil

AG Systemimmunologie,  
Humboldt-Universität zu Berlin  
m.orguil@biologie.hu-berlin.de



#### Dr. Christian Schichor

Neurochirurgische Klinik,  
Klinikum Großhadern,  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
christian.schichor@med.uni-muenchen.de



#### Dr. Johannes Schuchhardt

MicroDiscovery GmbH,  
Berlin  
johannes.schuchhardt@microdiscovery.de

# hirnforschung braucht ein netzwerk

## Computational and Systems Neuroscience am Forschungszentrum Jülich

von Sonja Grün und Markus Diesmann

Keiner hat eine Struktur wie das menschliche Gehirn je erdacht. In den nächsten Jahren erreichen Supercomputer aber die Leistungsfähigkeit, große Teile des Gehirns auf Ebene der Nervenzellen simulieren zu können. Es liegt nun bei den Naturwissenschaftlern, die erforderlichen Daten zu sammeln und einen theoretischen Rahmen zu finden. Weltweit hat der Wettlauf um die technologische Nutzung schon begonnen. Das Forschungszentrum Jülich hat sich konsequent auf die neuen Aufgaben eingestellt.

### Computational Neuroscience – eine junge Disziplin versucht das Gehirn zu verstehen

Ende der achtziger Jahre des letzten Jahrhunderts hat sich das Gebiet der „Computational Neuroscience“ herausgebildet. Wissenschaftler – viele aus der theoretischen Physik kommend – unternahmen damals erste Versuche, der Dynamik und Funktion des Gehirns mit mathematischen Modellen auf die Spur zu kommen. Die heterogene und hierarchische Struktur des Gehirns hatte schon den frühen Anatomen wie Ramon Cajal (1852-1934) klar gemacht, dass die Informationsverarbeitung von der Wechselwirkung zwischen den Nervenzellen getragen wird. Um erste Aussagen über das Verhalten dieser Netzwerke gewinnen zu können, war es deshalb von Anfang an notwendig, die Dynamik der einzelnen Nervenzelle mit wenigen Gleichungen zu beschreiben.

Eine Nervenzelle (Neuron), erhält zwischen seinem Inneren und seiner Umgebung eine elektrische Spannung aufrecht. Wenn diese Spannung einen Schwellenwert überschreitet, entsteht ein scharfer Spannungspuls (Aktionspotential). In den nachgeschalteten Neuronen verändert sich dadurch die Spannung um einen kleinen Betrag (Abb. 1A). Ein Neuron erhält aber Eingänge von zehntausend anderen. Überlagern sich diese Beiträge, kann es wieder zu einer Schwellenüberschreitung kommen (Abb. 1B). Dies bewirkt die andauernde neuronale Aktivität entlang der rückgekoppelten anatomischen Strukturen. Das Erlernen eines neuen Verhaltens erfolgt bei Tieren durch die Veränderung der Koppelungsstärken

an den Kontaktstellen (Synapsen). Wie das Gehirn die richtigen Synapsen auf die richtigen Stärken einstellt, um einen Lernerfolg zu erzielen, ist noch weitgehend unverstanden.

### Reduzierte Modelle als Schlüssel zum Verständnis

Der Schwellenwertprozess ist mathematisch schwer zu behandeln, deshalb sind Neurowissenschaftler oft auf Simulationen angewiesen. Durch den Vergleich mit experimentellen Daten können Hypothesen über die Beziehung zwischen Netzwerkstruktur und beobachteter Aktivität überprüft werden.

Wie in anderen Wissenschaftsgebieten auch, ist es nicht sinnvoll das System so detailliert wie möglich zu beschreiben. Oft bringen nur Modelle Einsicht, die mathematisch so weit reduziert sind, dass sie eine Beobachtung gerade noch erklären. Mit Simulationen können Modellreduktionen kontrolliert durchgeführt werden, da Ergebnisse vor und nach der Vereinfachung verglichen werden können. Für die vereinfachten Modelle kann es gelingen, die Gleichungen so zu lösen, dass die Abhängigkeit eines Effektes von den Parametern sichtbar macht.

International wird Computational Neuroscience aber nicht nur als rechnergestützte Neurowissenschaft gesehen, sondern gleichzeitig auch als Wissenschaft, die untersucht wie das Gehirn rechnet. Obwohl mit etwa zehnjähriger Verspätung gegenüber Zentren in Israel, Japan und den USA gestartet, betreibt Deutschland mit dem „Nationalen Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience“ heute Spitzenforschung auf diesem Gebiet. Eine deutsche Übersetzung von Computational Neuroscience hat sich nie durchgesetzt. Der Begriff Neuroinformatik wurde in der Vergangenheit mehrfach neu interpretiert und steht nicht für einen naturwissenschaftlichen Schwerpunkt.

Ende der neunziger Jahre formierte sich die Systembiologie. Diese war zunächst auf die Vorgänge innerhalb der Zelle konzentriert, wohingegen für die Computational Neuroscience die Wechselwirkung zwischen den Nervenzellen im Vordergrund stand.



Prof. Dr. Sonja Grün und Prof. Dr. Markus Diesmann leiten das INM-6 (Foto: Forschungszentrum Jülich).

Obwohl beide Gebiete ihre Ursprünge in der Systemtheorie der fünfziger Jahre haben, entwickelten sie sich schnell auseinander (De Schutter, 2008). Heute bewegen sie sich inhaltlich und methodisch aufeinander zu, da ein systemisches Verständnis des Gehirns alle Skalen erfordert.

### Ein neues Institut als Bindeglied

Seit 2008 leitet das Forschungszentrum Jülich das „Human Brain Model“-Netzwerk der Helmholtz-Allianz Systembiologie. Es hat zum Ziel, langfristig ein Modell des menschlichen Gehirns zu erarbeiten (Diesmann, 2010). Jülich bietet dafür mit mehreren Instituten bereits Kompetenzen im Bereich der Neuroanatomie, Neurophysiologie und der funktionellen Bildgebung. Das Institut for Advanced Simulation (IAS) ist eines der führenden Zentren für Supercomputing. Durch die Gründung des Instituts für Neurowissenschaft und Medizin INM-6 „Computational and Systems Neuroscience“ wurde das Methodenspektrum um ein Institut für Theorie ergänzt und eine Brücke geschaffen.

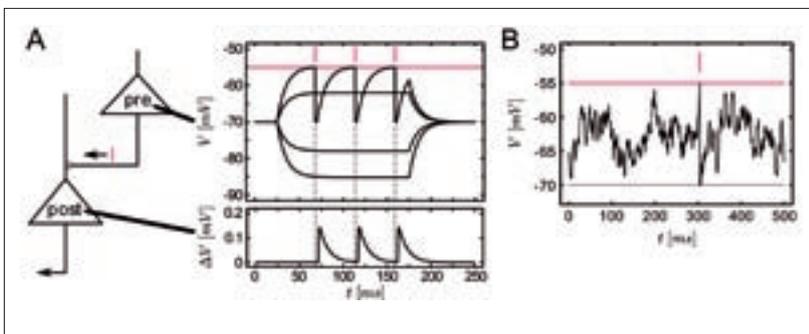
Ab 1. März 2011 konnte das INM-6 mit dem Umzug der Arbeitsgruppen „Statistical Neuroscience“ (Grün) und „Computational

Neurophysics“ (Diesmann) vom RIKEN Brain Science Institute bei Tokyo mit Leben gefüllt werden. Eine Kerngruppe in Jülich aus Dr. Wiebke Potjans, Dr. Tobias C. Potjans sowie Dr. Jochen M. Eppler hatte den Umzug vorbereitet und insbesondere letzterer den Neubau vorangetrieben. Das Tohoku-Erdbeben am 11. März, gefolgt von Tsunami und Nuklearkatastrophe in Fukushima be- trafen unser Labor nicht direkt. Allerdings fand der Umzug der Mitarbeiter nun nicht schrittweise bis Ende August, sondern innerhalb weniger Tage statt. Hilflös verfolgten wir die Ereignisse in dem Land, in dem wir gerade noch gelebt hatten. Wir haben in dieser Zeit viel an unsere Kollegen und Freunde in Japan gedacht und die Disziplin bewundert, mit der Leben und Forschung wie- der in geregelte Bahnen gebracht wurden.

### Das INM-6 – Struktur und Kompetenz

Die Computational Neuroscience lässt sich durch zwei Achsen aufspannen. Auf der inhaltlichen Achse müssen Struktur (Ana- tomie) und Dynamik (Aktivität) abgedeckt werden. Die zweite Achse charakterisiert die Beschreibungsebene. Als bottom-up bezeichnet man den Ansatz, das System aus dem Zusammen- schalten der kleinsten Bauelemente heraus zu verstehen. Wird

Abbildung 1: Die grundlegende Wechselwirkung zwischen Nervenzellen



- (A) Zwei gekoppelte Nervenzellen (Dreiecke; Kreis: Synapse; rot: Aktionspotential) und Verlauf der Membranpotentialspannungen.
- (B) Im lebenden Tier zeigt das Membranpotential große Fluktuationen. Überarbeitet von Susanne Kunkel nach Diesmann 2002, Promotionsvortrag Ruhr-Universität Bochum.



Computational Neuroscience lebt von Kommunikation und wird in größeren internationalen Gruppen betrieben, zu deren Koordination modernste Technik eingesetzt wird (Foto: Forschungszentrum Jülich).

zunächst eine Theorie des Systemverhaltens aufgestellt um abzuleiten, welche Kombination aus Struktur und Dynamik die Funktion hervorbringt, bezeichnet man dies als top-down Ansatz. In den extremen Ausprägungen sind beide Ansätze zu kritisieren. Für das selbstorganisierte Gehirn liegen ohne Kenntnis übergeordneter Regeln wohl nie genügend Daten vor, um ein Modell ausreichend einzuschränken. Andererseits ist der Schluss vom Systemverhalten auf die Struktur nicht unbedingt eindeutig.

Die **Arbeitsgruppe Statistical Neuroscience** beschäftigt sich mit der Entwicklung von statistischen Methoden zur Analyse von Vielkanaldaten neuronaler Aktivität (lokale Feldpotentiale (LFP), Aktionspotentialfolgen). Dazu werden statistische Analysewerkzeuge entwickelt, die es erlauben, zeitabhängige verhaltensgekoppelte Wechselwirkungen vieler Nervenzellen zu erfassen (für eine Einführung siehe Grün and Rotter, 2010). Die Arbeitsgruppe setzt sich dafür ein, Werkzeuge und Arbeitsabläufe allgemein verfügbar zu machen und organisiert entsprechende Lehrprogramme und Kurse für Fortgeschrittene.

Die **Arbeitsgruppe Computational Neurophysics** beschäftigt sich mit der Konstruktion von mathematischen Modellen der Gehirnschaltkreise. Die gewählte Beschreibungsebene ist die der Nervenzellen, die über zehntausend Kontaktstellen miteinander wechselwirken. Durch Simulationen lässt sich Einblick in die detaillierten Vorgänge in den rückgekoppelten und hierarchisch strukturierten Netzwerken erlangen. Weiterhin arbeitet die Gruppe an den theoretischen Grundlagen der beobachteten Zusammenhänge. Die entstehenden Gleichungen verschaffen ein tieferes Verständnis in die Vorgänge. Um größere Schaltkreise simulieren zu können, forscht die Arbeitsgruppe intensiv an der Software-Technologie für Supercomputer ([www.nest-initiative.org](http://www.nest-initiative.org)). Der Schwerpunkt der Arbeit folgt also dem bottom-up Ansatz. Ein Beispiel für die Kombination von bottom-up und top-down Ansatz ist die kürzlich erschienene Studie zur Rolle von Dopamin im Temporal-Difference Learning (Abb. 2).

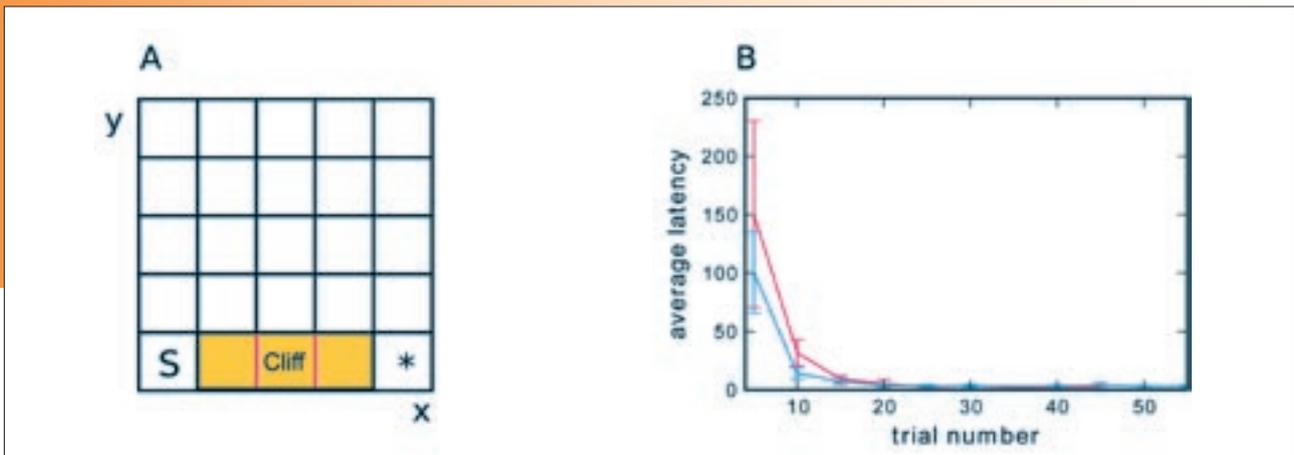
## Aufbruch

In den nächsten Monaten besteht unsere Aufgabe darin, das INM-6 ([www.csn.fz-juelich.de](http://www.csn.fz-juelich.de)) weiter in die Forschernetzwerke in Europa zu integrieren. Um zu einer ausgewogenen Abdeckung der verschiedenen Theoriebereiche zu kommen, streben wir an, unsere Kompetenz in den Bereichen der theoretischen Neuroanatomie und der Theorie funktioneller neuronaler Schaltkreise (dem top-down Ansatz) auszubauen. Mit der *International Neuroinformatics Coordinating Facility* (INCF) bestehen schon enge Kontakte über unsere Beteiligung am „Multiscale Modeling“ Programm, die Organisation von Kursen und der gemeinsamen Finanzierung der Datenbank CoCoMac ([cocomac.g-node.org](http://cocomac.g-node.org)). Die Anbindung von Jülich an das Bernstein Netzwerk Computational Neuroscience ist in Vorbereitung und im März 2012 wird das INM-6 die Jahrestagung des Europäischen Verbundprojekts „BrainScaleS“ ([www.brainscales.org](http://www.brainscales.org)) ausrichten.

Die Gruppe Statistical Neuroscience arbeitet derzeit an dem Aufbau eines eigenen Elektrophysiologie-Labors am CNRS in Marseille. Unser Partner Dr. Alexa Riehle (Riehle and Vaadia, 2005) wird mit dem Jülicher Gerät dort gleichzeitig in zwei Gehirnbereichen über jeweils hundert Kanäle die Aktivität von Nervenzellen aufzeichnen. Für Geräte die jeweils besten Standorte auch außerhalb von Jülich zu finden, ist eine bewährte Strategie des Forschungszentrums.

Außerhalb von Europa planen wir, neben der Beziehung zu Israel, vor allem die Beziehung zu Japan aufrecht zu erhalten und unsere Forschung am „K“ Supercomputer fortzusetzen. Supercomputer werden zu Datenintegrationsmaschinen. Die Entwicklung der Software erfordert allerdings eine über lange Zeit stabile technische und personelle Infrastruktur. Mit seinem Auftrag von der Helmholtz Gemeinschaft kann Jülich diese bereitstellen.

Die Entwicklung der Simulationstechnologie stellt eine große Herausforderung dar. Allerdings ist von gleicher Wichtigkeit, wie ein Simulationswerkzeug praktisch auf Korrektheit überprüft werden kann, und wie Ergebnisse reproduzierbar veröffentlicht werden können (mehr in Diesmann and Lanser, 2012). In Zusammenhang damit steht auch ein kulturelles Problem:



**Abbildung 2: Top-down und bottom-up Ansatz kombiniert**

In einer Gitterwelt (A) lernt ein System eine Klippe (gelb) zu umgehen und vom Startfeld (S) aus das Ziel (Stern) zu erreichen. (B) Ein durch Dopamin gesteuertes neuronales Netzwerk (rot) löst die Aufgabe fast so schnell wie theoretisch möglich (blau). Zusammengestellt aus Potjans *et al.* (2011).

Modelle werden häufig in einzelnen Arbeitsgruppen entwickelt und nicht unter Verwendung von Modulen aus anderen Gruppen zu größeren Einheiten zusammengesetzt. Die heterogene Struktur des Gehirns mit seinen vielen Untersystemen wird uns aber zwingen, auf den Arbeiten anderer aufzubauen.

Die beschriebene Forschung bewegt sich hin zu Netzwerken auf der Gehirnskala und damit scheinbar weg von der Systembiologie. Tatsächlich müssen aber viele Skalen gleichzeitig berücksichtigt werden (Noble, 2008; Tretter *et al.*, 2010). Beispiele sind die dem Lernen zugrunde liegende synaptische Plastizität und das neue Gebiet der Optogenetik.

Die Computertechnik hilft unsere Modelle ständig zu verbessern. Das Wissen über die Funktionsweise des Gehirns wird dazu führen, neue Heilungswege zu finden. Das Gehirn besitzt aber eine völlig andere Architektur als die heutiger Computer, und seine Leistungsfähigkeit und Energieeffizienz ist bei bestimmten Aufgaben unerreichbar. Ein zweiter Nutzen der Computational Neuroscience für die Gesellschaft zeichnet sich ab: die Entwicklung neuartiger Rechnersysteme nach den Prinzipien des Gehirns.

### Steckbrief Forschungsprojekt:

Das INM-6 „Computational and Systems Neuroscience“ ist Teil des Instituts für Neurowissenschaft und Medizin am Forschungszentrum Jülich. Es wurde 2009 mit Hilfe der Helmholtz-Allianz Systembiologie eingerichtet. Nach der kommissarischen Leitung durch Prof. Karl Zilles wird das INM-6 seit 2011 geleitet von Direktor Prof. Markus Diesmann und der ständigen Stellvertretenden Direktorin Prof. Sonja Grün.

### Referenzen:

- De Schutter, E. (2008) Why Are Computational Neuroscience and Systems Biology So Separate? *PLoS computational biology* 4, e1000078.
- Diesmann, M. and Lanser, E. (2012) Chap 16. In Le Novere Ed. *Computational Systems Neurobiology*, Springer, *in press*.
- Diesmann, M. (2010) Rolf Kötter: Hirnforscher, Neuroinformatiker und Systembiologe: *systembiologie.de* 2:70-71.
- Grün, S. and Rotter, R. (eds) (2010) *Analysis of parallel spike trains*, Springer.
- Noble, D. (2008) *The music of life*, Oxford University Press.
- Potjans, W., Diesmann, M., and Morrison, A. (2011) An imperfect dopaminergic error signal can drive temporal-difference learning. *PLoS Computational Biology* 7, e1001133.
- Riehle, A. and Vaadia, E. (eds) (2005) *Motor cortex in voluntary movements*. CRC Press.
- Tretter, F., Winterer, G., Gebicke-Haerter, P. J., Mendoza, E. R. (2010) *Systems Biology in Psychiatric Research*, Wiley-VCH.

### Kontakt:

**Prof. Dr. Markus Diesmann, Direktor**

Institut für Neurowissenschaften und Medizin (INM-6)

Forschungszentrum Jülich GmbH

diesmann@fz-juelich.de

[www.csn.fz-juelich.de](http://www.csn.fz-juelich.de)

# LungSys – systembiologie des lungenkrebs

## Risiken der Erythropoietin-Behandlung im Lungenkrebs und Prädiktion von Präventionsstrategien

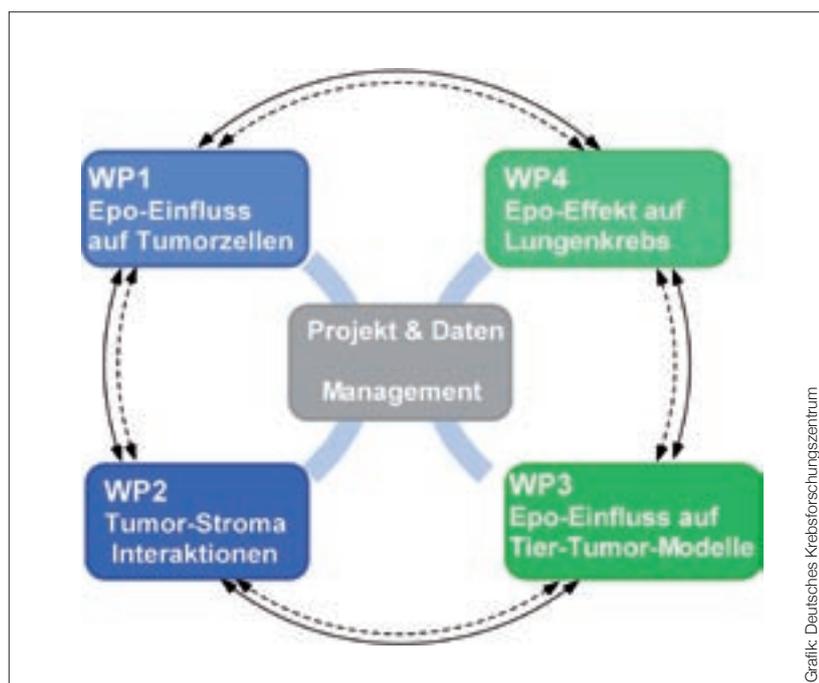
von Ursula Klingmüller, Julie Bachmann, Sofia Depner, Agustin Rodriguez, Marcel Schilling und Michael Thomas

Weltweit gilt Lungenkrebs als eine der Krebsarten mit der höchsten Mortalitätsrate. Patienten werden oft sehr spät diagnostiziert, so dass die Krankheit bereits weit fortgeschritten ist und eine chemotherapeutische Behandlung notwendig wird. Im Verlauf dieser Therapie kann es zur Entwicklung einer Anämie kommen, die mit dem Hormon Erythropoietin (Epo) behandelt werden kann. Seit geraumer Zeit wird aber die Sicherheit dieser Behandlung kontrovers diskutiert, da klinische Studien aufgrund unerwünschter Nebeneffekte vorzeitig abgebrochen werden mussten. Um den vielfältigen Einfluss von Epo im Krebsgeschehen zu entschlüsseln, setzen wir einen systembiologischen Ansatz ein, der es ermög-

licht, das dynamische Zusammenspiel verschiedener Systemkomponenten zu untersuchen und Vorhersagen für Interventionsmöglichkeiten zu machen.

Gegenwärtig sterben pro Jahr circa 7.4 Millionen Menschen an Lungenkrebs und bis 2013 wird mit einem Anstieg der jährlichen Sterberate auf fast 12 Millionen gerechnet ([www.who.int](http://www.who.int)). Damit stellt Lungenkrebs eine der tödlichsten Krebsarten dar und verursacht 13% aller Todesfälle, die im Zusammenhang mit Krebserkrankungen stehen. Die häufigste Art von Lungenkrebs ist das nicht-kleinzellige Bronchialkarzinom (NSCLC). Das Fehlen von Symptomen während der frühen Stadien der Krankheit und die frühe Metastasierung sind die häufigsten Ursachen dafür, dass diese Krebsart oft erst sehr spät und in fortgeschrittenen Stadien

Abbildung 1: Schematische Darstellung des LungSys-Konsortiums



Das LungSys-Konsortium ist in vier Arbeitspaketen organisiert. Das erste Arbeitspaket „WP-1“ beschäftigt sich mit Eigenschaften und Funktionen des EpoR in Lungenkarzinomzellen. In „WP-2“ werden Interaktionen zwischen Tumorzellen und Zellen der Tumor-Mikroumgebung analysiert. Die Forscher in „WP-3“ ermöglichen es, das Verständnis der Epo-Effekte auf das Tumorgewebe mit Hilfe von Kleintier-Tumor-Modellen zu verbessern. „WP-4“ beschäftigt sich mit der Risiko-Nutzen-Prognose für Epo-Therapien bei Patienten mit Lungenkrebs.

erkannt wird. Nur in seltenen Ausnahmefällen leben Patienten mit metastasiertem Lungenkrebs noch 5 Jahre nach der Diagnose. In fortgeschrittenen Stadien gehört eine Chemotherapie zu den therapeutischen und palliativen Behandlungen. Als Nebeneffekt der Behandlung entwickelt sich häufig eine Blutarmut (Anämie), die die Lebensqualität stark verringert und Bluttransfusionen erfordert. Um der Anämie entgegenzuwirken, wird die Bildung von roten Blutkörperchen (Erythrozyten) durch die Gabe von Erythropoietin (Epo) stimuliert. Epo induziert die Produktion und Differenzierung von Erythrozyten im Knochenmark und stellt das normale Niveau der Sauerstoffversorgung in den Geweben wieder her. Die Sicherheit dieser Behandlung wird jedoch kontrovers diskutiert, da klinische Studien eine Verschlechterung des progressionsfreien Überlebens von mit Epo behandelten Patienten zeigten.

Die detaillierten molekularen Mechanismen sind noch unbekannt, es wird aber vermutet, dass Epo das Krebsgeschehen auf mehreren Ebenen beeinflusst. Daher setzt das vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderte Konsortium „Systembiologie des Lungenkrebs (LungSys)“ ([www.lungsys.de](http://www.lungsys.de)) einen integrativen mathematischen Modellierungsansatz ein, um das Risiko von Epo in Lungenkrebspatienten besser beurteilen zu können und um eine individualisierte Therapieoptimierung zu ermöglichen.

### Die Projektpartner

Innerhalb des LungSys-Konsortiums arbeiten Partner aus unterschiedlichen Disziplinen eng zusammen (Abb. 1). Dabei ermöglichen Biologen (U. Klingmüller, M. Müller), physikalische Chemiker (D.-P. Herten), medizinische Physiker (F. Kiessling), Kliniker (M. Thomas, N. Reinmuth, H. Hoffmann, C. Heußel, H.-U. Kauczor), Bioinformatiker (R. Eils, H. Busch), Biostatistiker (F. Theis), theoretische Physiker (J. Timmer, H. Busch, D. Drasdo), ein biomechanischer Ingenieur (I. Vignon-Clementel), die pharmazeutische Industrie (Roche Diagnostic) und die Medizindiagnostik (MeVis research/MeVis Medical Solutions) die quantitative Analyse der Epo-Effekte auf Tumorwachstum und Tumorangiogenese von der Einzelzellebene bis hin zum Patienten. In einem iterativen Prozess werden durch die Kombination von quantitativer Datengenerierung und mathematischer Modellierung charakteristische Eigenschaften des Systems identifiziert und Biomarker etabliert, die eine Risikoeinschätzung der Patienten unter Epo-Therapie erlauben.

### Epo-Effekte in Lungenkrebszellen

Epo ist Hauptregulator der Bildung roter Blutkörperchen (Erythropoese) und bindet an einen Zelloberflächenrezeptor, der auf erythroiden Vorläuferzellen vorhanden ist und vor kurzem auch auf Krebszellen und Endothelzellen entdeckt wurde. Eine zentrale Frage ist daher, ob der Epo-Rezeptor (EpoR) auf Krebs- und Endothelzellen ähnliche dynamische Eigenschaften wie im erythroiden System besitzt und ob sich die Signalübertragung unterscheidet. In erythroiden Zellen konnten wir zeigen, dass ein Liganden-unabhängiger Durchsatz des EpoR und der rapide Abbau des Liganden eine Schlüsselrolle im EpoR-Signalsystem übernimmt und eine lineare Signalweiterleitung über einen breiten Epo-Konzentrationsbereich in das Zellinnere ermöglicht (Becker *et al.*, 2010) (Abb. 2). Diese Ergebnisse und das entwickelte mathematische Modell dienen als Grundlage für die Analyse der Eigenschaften des Epo-EpoR-Systems in Lungenkrebszellen. Auf diese Weise ist es uns gelungen, die dynamischen Parameter für die Interaktion von Epo mit dem EpoR im Lungenkrebs-Kontext zu etablieren. Desweiteren konnten wir in primären erythroiden Vorläuferzellen mit Hilfe mathematischer Modellierung zeigen, dass die integrale Antwort von STAT5, einem wichtigen intrazellulären Signalprotein des EpoR, linear mit dem Überleben von erythroiden Zellen korreliert (Bachmann *et al.*, 2011). Eine Verknüpfung der beiden mathematischen Modelle und eine Anpassung an die Dynamik der Epo-induzierten Signalübertragung im Lungenkrebs ermöglichte erste Vorhersagen über differenzielle Effekte von Epo. Außerdem sind wir dabei, den Einfluss von microRNA Regulationsnetzwerken zu integrieren und mit Hilfe von Einzelmolekülspektroskopie und Lebendzellmikroskopie die Dynamik von fluoreszenz-markierten Signaltransduktionskomponenten auf Einzelzellebene zu untersuchen, um Unterschieden im hämatopoetischen System und in Lungenzellen auf den Grund zu gehen.

### Effekte von Epo auf das Tumorstroma und die Angiogenese

Die Epo-spezifischen Effekte auf die Tumormikroumgebung werden durch vergleichende Modellierung in Endothelzellen und Fibroblasten analysiert. Der Schwerpunkt dieser Studien liegt auf den Veränderungen im Tumorstroma. Die Tumorangiogenese wird zum einen in 3-dimensionalen Kokulturrexperimenten mittels Histologie und Mikroskopie im Zeitverlauf verfolgt und zum



Bild: © Sebastian Kaulitzki – Fotolia.com

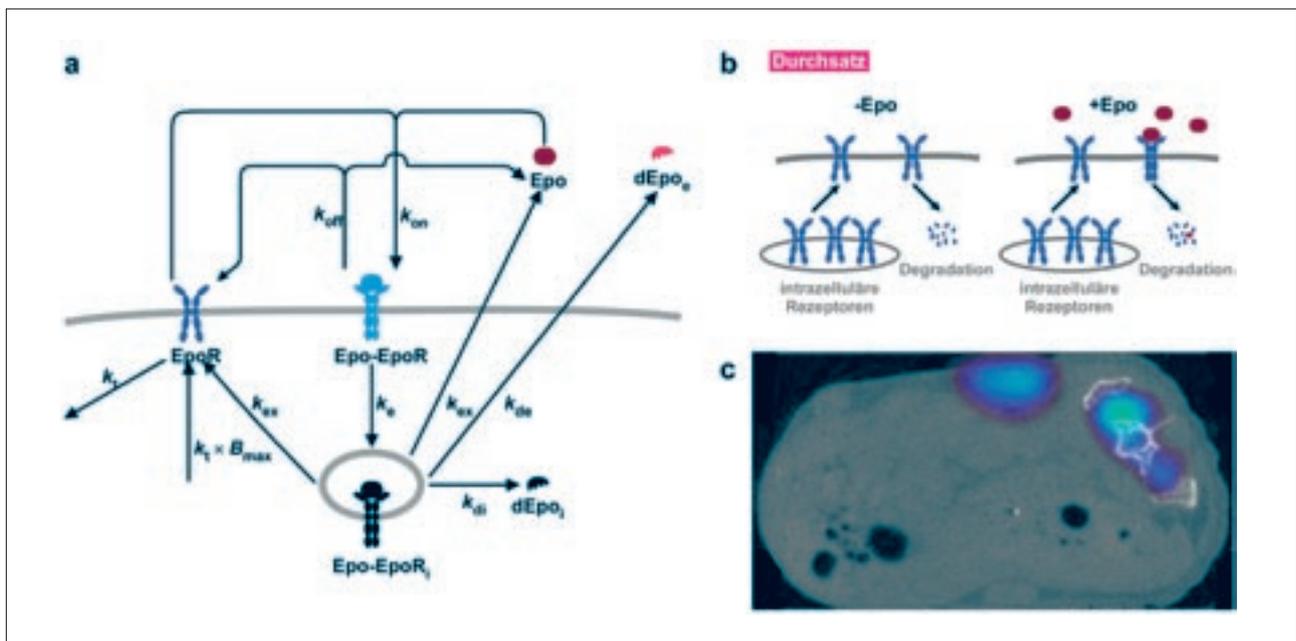
anderen in einem Xenograft-Lungenkrebsmodell mittels funktionellem Imaging quantifiziert. Um diese quantitativen Analysen möglich zu machen, ist es uns gelungen, eine sehr sensitive *near-infrared* (NIR) EpoR-Sonde für *fluorescence mediated tomography* (FMT) zu entwickeln (Doleschel *et al.*, 2011), die es erlaubt, in der Zellkultur und im Tiermodell, das Verhalten EpoR-exprimierender Tumoren zu untersuchen (Abb. 3). Basierend auf diesen Daten sind wir dabei, ein zellbasiertes Multi-Skalenmodell für die räumlich-zeitliche Organisation der Tumorangiogenese und die Epo-vermittelten Veränderungen zu entwickeln.

### Klinische Anwendung

Da der Epo-Rezeptor auch auf Endothelzellen entdeckt wurde und neuerdings Angiogenese-Inhibitoren in der Therapie von Lungenkarzinomen verstärkt eingesetzt werden, untersuchen

wir die Hypothese, dass Epo die Tumorangiogenese beeinflussen könnte. Wir untersuchen daher in der Klinik Surrogatmarker der Angiogenese in Lungenkrebspatienten, die sich einer Chemotherapie in Kombination mit oder ohne Epo unterziehen. Essenziell für diese Untersuchungen ist die Entwicklung geeigneter, nicht invasiver Werkzeuge. Erste Erfolge konnten durch die Entwicklung der NIR-EpoR-Sonde erzielt werden (Doleschel *et al.*, 2011), auf deren Basis eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-Sonde entwickelt wird, deren Etablierung bereits sehr weit fortgeschritten ist. Mit dieser Sonde wird es möglich sein, EpoR-positive Lungenkrebstumoren in Patienten aufzuspüren und nicht invasiv zu beobachten. Um aus diesen Untersuchungen quantitative Daten für die mathematische Modellierung zu generieren, wurde ein spezielles Computerprogramm entwickelt. Die daraus resultierenden Informationen werden für die Entwicklung eines

Abbildung 2: Dynamisches Modell des EpoR-Systems in erythroiden Zellen und Analyse EpoR-positiver Tumoren im Tiermodell



Grafik: Deutsches Krebsforschungszentrum

- a) Graphische Darstellung des mathematischen Modells für EpoR-Durchsatz und Wiederverwertung.
- b) Der schnelle Durchsatz des EpoR auf der Zelloberfläche erlaubt die Erkennung des Epo-Signals für einen großen Konzentrationsbereich.
- c) Die markierte EpoR-Sonde (blaues Signal) wird für die *in vivo*-Analyse EpoR-positiver Tumoren verwendet.

detaillierten Multiskalenmodells genutzt. Um die Prädiktivität des Multiskalenmodells zu stärken, werden die dynamischen Signalwegmodelle integriert, die die Epo-Effekte auf zellulärer Ebene erfassen. Ziel ist es, mit Hilfe der integrativen mathematischen Modellierung Risiken der Patienten als Reaktion auf die Epo-Behandlung zu stratifizieren und prognostische Biomarker durch Modell-basiertes *Fingerprinting* zu identifizieren.

### LungSys II

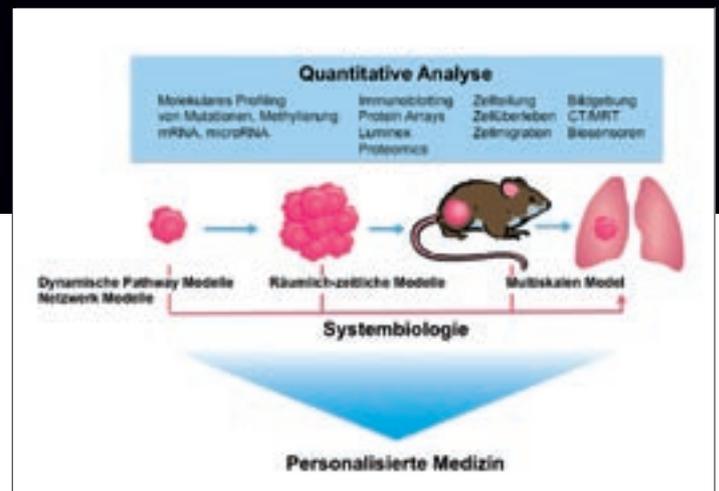
Im Rahmen des LungSys-Konsortiums wurde durch die Fokussierung auf Epo-Effekte im Lungenkrebs eine sehr effiziente und erfolgreiche Zusammenarbeit von Theoretikern mit Chemikern, Biologen und Medizinern etabliert. Dies bildet eine wichtige Basis, um im Rahmen des BMBF-geförderten Konsortiums „LungSys II - Systembiologie des Lungenkrebs – Dynamische Eigenschaften der frühen Metastasierung und therapeutische Optionen“ eines der zentralsten Probleme des Lungenkrebs zu adressieren, nämlich das frühe systemische Ausbreiten von Tumorzellen unabhängig von der Tumorgroße. Bisher zeigen Therapien mit niedermolekularen Inhibitoren oder therapeutischen Antikörpern auf Grund von Sekundärmutationen oft nur vorübergehende Effekte, da umfangreiche Interaktionen zwischen der Signaltransduktion der Wachstumsfaktoren und anderen Signalwegen existieren. Die integrative mathematische Modellierung ermöglicht es, das komplexe dynamische Zusammenspiel der verschiedenen Systemkomponenten quantitativ zu erfassen und die Auswirkung von Störungen auch z. B. von Kombinationstherapien vorherzusagen. Dieser Ansatz birgt das Potential sowohl Therapiemöglichkeiten zu optimieren als auch für die individuelle Konstellation in Patienten anzupassen und wird daher einen wesentlichen Beitrag zur personalisierten Medizin leisten (Abb. 3).

### Referenzen:

**Internetseite „World Health Organization“:**  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en>

**Internetseite LungSys:**  
[www.lungsys.de](http://www.lungsys.de)

Bachmann J, Raue A, Schilling M, Bohm ME, Kreutz C, Kaschek D, Busch H, Gretz N, Lehmann WD, Timmer J, Klingmüller U. (2011).



**Abbildung 3: Perspektive der Systembiologie des Lungenkrebs für personalisierte Medizin**

Die quantitative Analyse der Veränderungen im Tumor auf der Einzelzellebene bis hin zum Organ in Verbindung mit integrativer mathematischer Modellierung wird es erlauben, prädiktive Biomarker zu identifizieren und Therapieoptionen für Patientensubgruppen zu optimieren.

Division of labor by dual feedback regulators controls JAK2/STAT5 signaling over broad ligand range. *Mol Syst Biol* 7, 516. Becker V, Schilling M, Bachmann J, Baumann U, Raue A, Maiwald T, Timmer J, and Klingmüller U. (2010). Covering a broad dynamic range: information processing at the erythropoietin receptor. *Science* 328, 1404-1408. Doleschel D, Mundigl O, Wessner A, Gremse F, Bachmann J, Rodriguez A, Klingmüller U, Jarsch M, Kiessling F, und Lederle W. (2011). Targeted near-infrared imaging of the erythropoietin receptor in human lung cancer xenografts. *Im Druck*.

### Kontakt:



**Prof. Dr. Ursula Klingmüller**  
 Deutsches Krebsforschungszentrum  
 Heidelberg  
 u.klingmueller@dkfz-heidelberg.de



**Prof. Dr. med. Michael Thomas**  
 Universität Heidelberg & Thoraxklinik-  
 Heidelberg gGmbH  
 michael.thomas@thoraxklinik-heidelberg.de

# wie aus hautzellen leberzellen werden

## Neue Wege zur Reprogrammierung von Körperzellen

von Max Flöttmann, Till Scharp, Ying Wang, Katharina Drews, Xinlai Cheng, Stefan Wölfel, Alexander Hahn, Sheraz Gul, Nancy Mah, Miguel A. Andrade-Navarro, Edda Klipp, Gunter Wolf, James Adjaye und Ralf Mrowka

Pluripotente Stammzellen sind die wahren Multitalente unter den Zellen. Sie besitzen die Fähigkeit, sich in jede andere Zellart des Körpers zu verwandeln und haben daher einen hohen Wert für die Forschung und für zukünftige Therapieansätze in der regenerativen Medizin. In den letzten Jahren sind Techniken entwickelt worden, um ausdifferenzierte Zellen in diesen pluripotenten Ausgangszustand zurück zu führen – zu „reprogrammieren“. Von dort können die Zellen dann wieder praktisch nach Belieben in andere Zellarten differenziert werden. Diese neue Methode bietet enorme Möglichkeiten für die Stammzellforschung, die patientenspezifische und die regenerative Medizin. Zudem umgeht sie die ethischen Probleme, die die Gewinnung von embryonalen Stammzellen aufwirft. Zurzeit ist die somatische Zellreprogrammierung allerdings noch weit von einer weitreichenden kommerziellen oder klinischen Anwendung entfernt, da die Reprogrammierung viele technische und biologische Hürden überwinden muss. Im Rahmen eines interdisziplinären Kooperationsprojektes erforschen wir neue, substanz-basierte Möglichkeiten, um eine verbesserte Reprogrammierung zu ermöglichen.

### Reprogrammierung von Körperzellen hat entscheidende Vorteile

Induzierte pluripotente Stammzellen (iPS-Zellen), wie reprogrammierte Zellen genannt werden, bieten ein unschätzbare Potenzial für die Patienten-spezifische Medizin. So erlauben sie beispielsweise, die Wirksamkeit eines Medikaments bei einem bestimmten Patienten mit einer zu Lebergewebe umprogrammierten kleinen Gewebeprobe aus der Haut zu testen. Die Hautzellen können zu iPS-Zellen reprogrammiert und dann wieder gezielt zu Leberzellen, sogenannten Hepatozyten, differenziert werden. Das Ansprechen dieser künstlichen Hepatozyten auf das Medikament kann dann getestet werden. Diese Technologie birgt auch ein enormes Potential für die regenerative Medizin. Bei-

spielsweise könnten zukünftig durch eine Eigenspende diverse Gewebe anderer Zelltypen hergestellt werden.

Zusätzlich zu diesen medizinischen Zukunftsvisionen lassen sich mit den iPS-Zellen bereits jetzt viele der ethischen Probleme umgehen, die mit embryonalen Stammzellen verbunden sind.

Die gezielte Reprogrammierung durch genetische Manipulation wurde im Jahr 2006 zum ersten Mal durchgeführt (Takahashi, K. und Yamanaka, S., 2006). Seitdem wurden die Methoden zur somatischen Zell-Reprogrammierung (SCR) vielfach modifiziert, und eine SCR lässt sich derzeit auf verschiedenste Arten durchführen. Alle Zell-Reprogrammierungen basieren jedoch, von wenigen Ausnahmen abgesehen, immer auf der Überexpression eines oder mehrerer Transkriptionsfaktoren – also Genen, die die Expression einer Vielzahl anderer Gene steuern. Sehr häufig wird in diesem Zusammenhang der sogenannte Yamanaka-Cocktail genutzt, der die 4 Gene Oct4, Sox2, Klf4 und cMyc umfasst, die parallel künstlich überexprimiert werden. Diese Gene sind Teil eines autoregulatorischen Netzwerkes, dessen Aktivität die Differenzierung der Zellen verhindert und die ungehinderte Zellteilung ermöglicht.

### Probleme durch virale Integration

Das Einschleusen von Genen, die sich dann fest im Erbgut der Zellen integrieren (Signatur), birgt ein hohes Krebsrisiko, was eine therapeutische Anwendung der heutigen Methoden unmöglich macht.

Ein anderer Ansatz ist die Reprogrammierung mittels Unterstützung durch chemische Substanzen. Kombiniert man die oben erwähnten Methoden mit bereits bekannten „kleinen Molekülen“ zur Steigerung der Effizienz, lassen sich schnellere Erfolge bei der Reprogrammierung erzielen. Zu den bekannten kleinen Molekülen, die zur Effizienzsteigerung beitragen können, zählt vor allem Valproinsäure (VPA). Auf dieser Beobachtung baut unser Projekt auf, indem es gezielt nach weiteren kleinen Molekülen sucht, um die Reprogrammierung voranzutreiben, oder sogar die Genintegration zu ersetzen.



Gruppenfoto von links nach rechts: Mei-Chih Liao, Ying Wang, Sheraz Gul, Nancy Mah, Jochen Supper, Miguel Andrade, Phil Gribbon, James Adjaye, Edda Klipp, Alexander Hahn, Frank Wenke, Stefan Wöfl, Axel Göhring, Ralf Mrowka (Foto: Ralf Mrowka).

Wir konnten im Experiment zeigen, dass eine Kombination des cAMP-Analogons 8-Br-cAMP mit VPA die Effizienz der Yamanaka-Reprogrammierung erhöht und dass dieser Effekt zum Teil durch die zeitweise Unterdrückung des p53-Signalweges verursacht wird (Wang, Y. und Adjaye, J., 2010).

### Systematische Verbesserung durch gezielte Experimente

So vielversprechend die iPS-Technik zurzeit auch sein mag, ohne eine signaturfreie, vollständige und schnelle Reprogrammierung werden viele der Versprechungen dieser Methode nicht einlösbar sein. Die Reprogrammierung mit Hilfe kleiner Moleküle lässt sich nur durch ein besseres Verständnis der Prozesse in der Zelle während der normalen Differenzierung und der künstlichen Rückkodierung erreichen. Wir kombinieren in diesem Projekt daher verschiedene experimentelle Hochdurchsatzmethoden mit mathematischer Modellierung, um die einzelnen Ergebnisse in ein Gesamtbild einzufügen (Abb. 1).

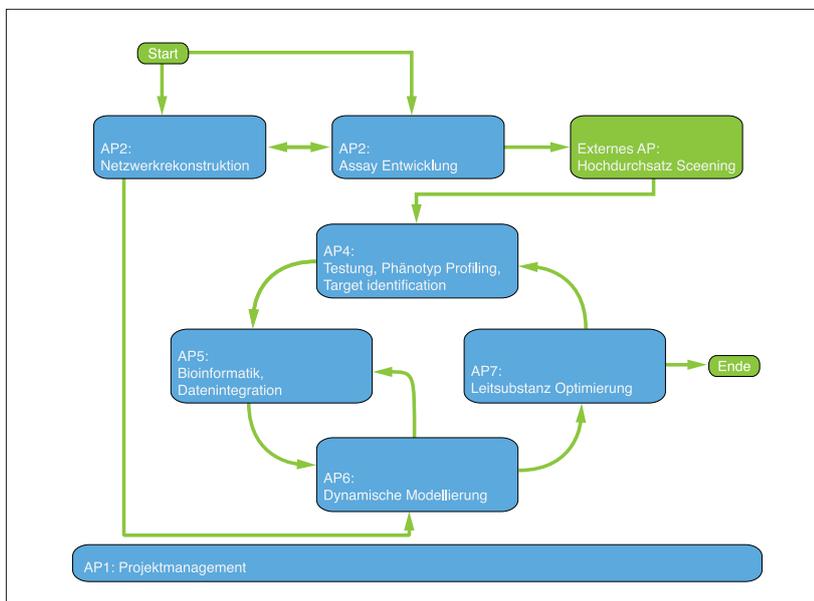
Vor der experimentellen Arbeit stand dabei eine bioinformatische Metaanalyse von Genexpressionsprofilen aus der Literatur,

die vor und nach der Reprogrammierung gemessen wurden. Diese Analyse zeigte, dass die mesenchymale epitheliale Transition (MET) die Pluripotenz der Zellen fördert (Wang, Y. *et al.*, 2010). Bei der MET handelt es sich um die Umkehrung eines Vorgangs aus der Embryonalentwicklung (Abb. 2).

Im Anschluss wurden Expressionsprofile somatischer Zellen zu verschiedenen frühen Zeitpunkten während der Yamanaka-Reprogrammierung mit Profilen der fertiggestellten iPS-Zellen sowie mit Profilen embryonaler Stammzellen verglichen (Abb. 3). Diese Experimente zeigten, dass die virale Induktion und die damit verbundene Immunreaktion die Effizienz der Reprogrammierung stark einschränkt (Mah, N. *et al.*, 2011).

Gleichzeitig wurde ein Screening mit einer Bibliothek von kleinen Molekülen auf die Aktivierung der Pluripotenzgene durchgeführt, um Kandidatenmoleküle zu finden. Parallel dazu haben wir Gennetzwerke und dynamische Modelle der Differenzierung und Reprogrammierung entwickelt (Kielbasa, S. M. *et al.*, 2010), um die Experimente mit bereits bestehenden Erkenntnissen verbinden zu können (Abb. 3B).

Abbildung 1: Organigramm des Projektablaufs



Grafik: Ralf Mrowka

Die verschiedenen Arbeitspakete arbeiten parallel und versorgen sich gleichzeitig mit Daten. Zu Beginn standen die Netzwerk-Rekonstruktion aus Literaturangaben und die Entwicklung der Assays für das Screening. Daran schließt sich ein enger Kreislauf aus Experiment und Theorie an, der die Ergebnisse in jeder Iteration verbessert.

## Reprogrammierung durch spezifische Faktoren:



z. B. OCT4 SOX2 KLF4 cMYC

**Abbildung 2: Mikroskopische Aufnahmen der Reprogrammierung von dermalen Fibroblasten**

Hautfibroblasten (links) werden mit einer Kombination von Retroviren infiziert, die die Gene OCT4, SOX2, KLF4 und cMYC einschleusen. Die forcierte Expression dieser Faktoren leitet den Prozess der Reprogrammierung in den Hautzellen ein, in dessen Verlauf sie ihr genetisches Expressionsmuster und ihre Morphologie verändern (Bild: Katharina Drews).

Der nächste Schritt befasst sich nun mit der Verifizierung und der Zusammenführung der verschiedenen Ergebnisse in ein kohärentes Modell der Wirkungsweise der gefundenen Moleküle.

### Die Nadel im Heuhaufen

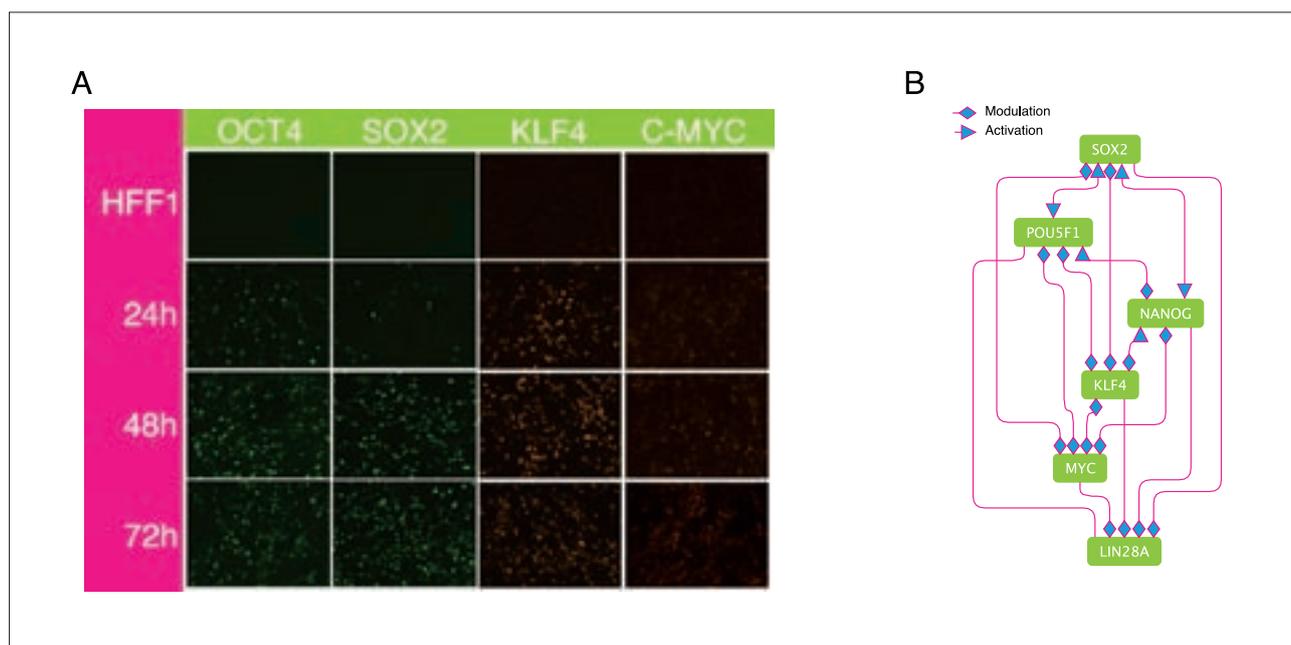
Die Suche nach kleinen Molekülen, die unser Gennetzwerk in der gewünschten Weise beeinflussen, gleicht der Suche nach der Nadel im Heuhaufen. Es gibt eine unglaubliche Vielzahl an Stoffen, die theoretisch für eine Rückkodierung in Frage kommen und die alle auf ihre Wirksamkeit getestet werden müssen.

Für das Screening nach Kandidatenstoffen mussten zunächst Reportersysteme für die Aktivierung der Stammzellgene etabliert werden. Hierfür wurden eigens vier Luziferase-Reporterzelllinien etabliert,

die jeweils ein Gen durch eine Leuchtreaktion detektierbar machen. Luziferase-Reporter kombinieren jeweils den Promotor eines Pluripotenz-vermittelnden Gens mit dem Gen für das Enzym Luziferase, das bei der Zugabe von Luziferin eine deutliche Leuchtreaktion auslöst, die sich sehr gut detektieren lässt (Abb. 4). Für das Screening wurden nun alle 250.000 Stoffe einzeln auf alle vier Reporterlinien gegeben und die jeweilige Leuchtreaktion gemessen.

Die Moleküle, die im Screening zu den Top-Treffen gehörten, werden zurzeit in weiteren Experimenten auf ihre Wirksamkeit überprüft. Hierbei steht vor allem die Dynamik der Genaktivierung im Vordergrund. Die Luziferase-Reporter liefern uns hier zeitlich hoch aufgelöste Daten der Antwort der Zellen auf die einzelnen Kandidatenstoffe und ihre Kombination.

**Abbildung 3:**



Grafik: Ying Wang, Max Flöttmann

**(A)** Fluoreszenzbilder der Reprogrammierungsgene während der ersten 72 h der Reprogrammierung. Zu jedem dieser Zeitpunkte wurde ein DNA-Expressionsprofil der Zellen erstellt.

**(B)** Durch Data Mining gewonnenes Netzwerk der wichtigsten Pluripotenz-Gene während der Reprogrammierung.

## Modellierung der beteiligten Prozesse

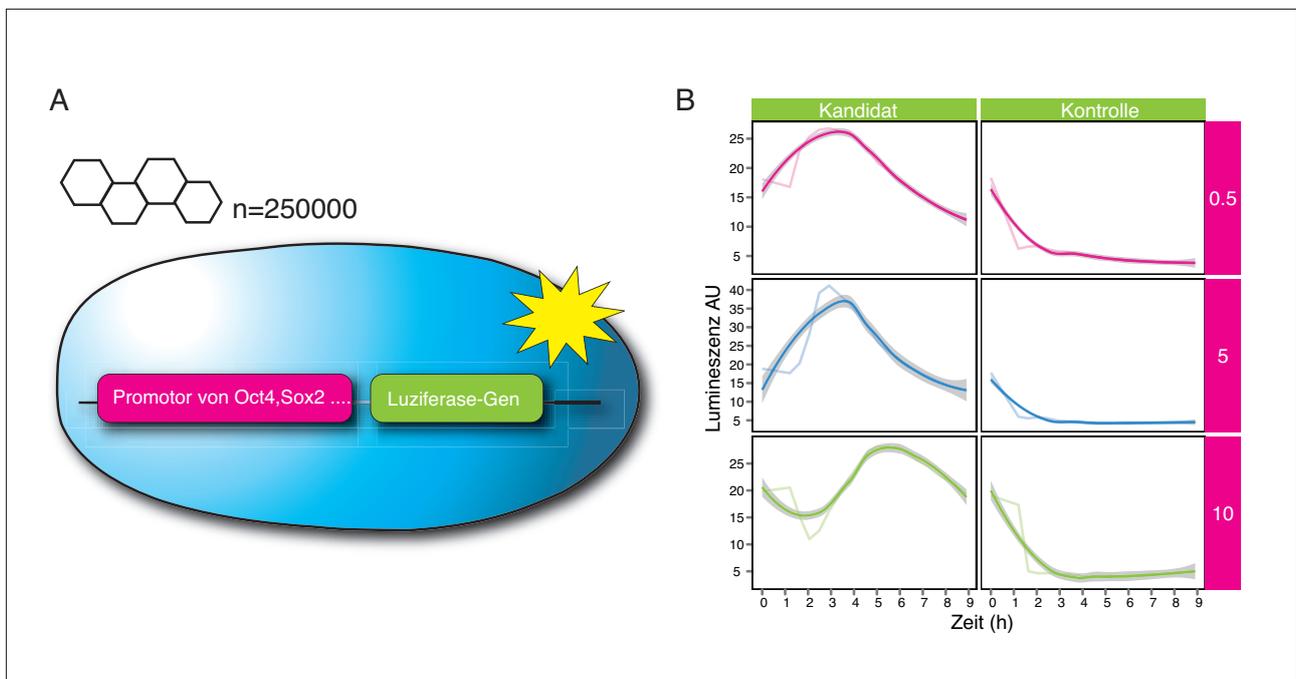
Die mechanistischen Erkenntnisse über den Reprogrammierungsvorgang sind zurzeit noch sehr begrenzt und es existieren keine umfassenden Modelle, die diesen ausreichend beschreiben würden. Zudem besteht noch immer Unklarheit über die Rolle einzelner Gene, die während der Reprogrammierung überexprimiert werden.

Bei der mathematischen Modellierung bereitet die Datenlage Schwierigkeiten. Die Literatur zu diesem Gebiet ist zwar inzwischen sehr umfassend, aber zum Teil sehr widersprüchlich. Die erste Aufgabe der Modellierer war also eine Bestandsaufnahme der vorhandenen Literatur und die Erstellung eines umfassenden Netzwerks für die spätere Verwendung in mathematischen Mo-

dellen der Reprogrammierung. Für diese Aufgabe wurde von der Firma Genomatix die Software-Applikation GePS erstellt, die im Laufe des Projekts weiterentwickelt und zu einem äußerst hilfreichen Werkzeug wurde.

Die Modellierung der Netzwerke bestand zunächst in einer Booleschen Simulation (die jedem Gen die Werte „exprimiert“ oder „nicht exprimiert“ zuweist, welche entsprechend der logischen Beziehungen im Netzwerk aktualisiert werden) und dem Vergleich mit Daten aus den Expressionsmessungen zu Beginn der Reprogrammierung. Die derzeit laufenden Experimente werden jedoch ausreichend Daten für eine sehr viel detailliertere dynamische Modellierung der Genregulation liefern.

Abbildung 4:



Graphik: Ralf Mrowka, Max Flöttmann

- (A) Funktionsweise des Luziferase-Reportersystems. Vor das Luziferase-kodierende Gen wird der Promotor des zu detektierenden Gens kloniert. Dieses Konstrukt wird in das Genom der Reporterzellen integriert. Auf diese Weise kann die Aktivität des Promotors über die Stärke der Luziferase-Lichtreaktion ermittelt werden. Mit dieser Methode konnten 250.000 Stoffe auf ihren Einfluss auf die Genexpression getestet werden.
- (B) Zeitreihen der Luziferase-Messung in Oct4-Reporterzellen. Die Zellen wurden mit einer der im Screening gefundenen Substanzen in unterschiedlichen Konzentrationen ( $\mu\text{M}$ ) behandelt.

Nur ein besseres Verständnis der dynamischen Prozesse während der Reprogrammierung und die Identifikation der größten Hürden auf diesem Weg ermöglichen eine systematische Verbesserung der Reprogrammierungsmethoden. Die genaue Analyse der Abläufe in den wichtigsten Gennetzwerken der Differenzierung und Reprogrammierung gewährt uns einen Einblick in die Dynamik dieser Prozesse, und die Modellierung dieser Abläufe lässt Vorhersagen über Verbesserungen im Reprogrammierungsprozess zu.

---

### Steckbrief Forschungsprojekt:

#### **Projektname:** drug-iPS

Das drug-iPS Projekt vereinigt ein Konsortium aus sieben deutschen Arbeitsgruppen und einem externen Industriepartner, gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) im Rahmen der dreijährigen Förderaktivität „Medizinische Systembiologie-MedSys“. Erforscht wird der Einfluss kleiner Moleküle auf die Reprogrammierung somatischer Zellen zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS Zellen), um neue therapeutische Ansätze zu entwickeln.

#### **Beteiligte Partner (PI):**

Universitätsklinikum Jena, Experimentelle Nephrologie,  
Ralf Mrowka;

Max-Delbrück-Zentrum für Molekulare Medizin Berlin,  
Miguel A. Andrade-Navarro;

Humboldt-Universität zu Berlin, Theoretische Biophysik,  
Edda Klipp;

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, Molekulare Embryologie,  
James Adjaye;

Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Institut für Pharmazie  
und Molekulare Biotechnologie,

Stefan Wölfl;

Genomatix Software GmbH, München,  
Alexander Hahn.

#### **Screening Partner:**

European Screening Port GmbH, Hamburg, ESP, (Phil Gribbon  
and Sheraz Gul)

### Referenzen:

Kielbasa, S. M., Blüthgen, N., Fähling, M., and Mrowka, R.

(2010). Targetfinder.org: a resource for systematic discovery of transcription factor target genes. *Nucleic Acids Research* 38, W233–W238.

Mah, N., Wang, Y., Liao, M.-C., *et al.* (2011). Molecular Insights into Reprogramming-Initiation Events Mediated by the OSKM Gene Regulatory Network. *PLoS One* 6, e24351.

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.

Wang, Y., and Adjaye, J. (2010). A Cyclic AMP Analog, 8-Br-cAMP, Enhances the Induction of Pluripotency in Human Fibroblast Cells. *Stem Cell Reviews*.

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 Reviews*.

---

### Kontakt:

#### **Prof. Dr. med. Ralf Mrowka**

Experimentelle Nephrologie  
Universitätsklinikum Jena, KIM III  
ralf.mrowka@med.uni-jena.de

#### **Dr. James Adjaye**

Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik,  
AG Molekulare Embryologie  
adjaye@molgen.mpg.de

#### **Max Flöttmann**

Theoretische Biophysik – Humboldt-Universität zu Berlin  
max.floettmann@biologie.hu-berlin.de

# medizinische bioinformatik gegen den hepatitis-c-virus

## Neue systemmedizinische Ansätze und Software zur Bekämpfung der Virusinfektion

von Mario Albrecht, Hagen Blankenburg, Nadezhda T. Doncheva und Sven-Eric Schelhorn

Weltweit sind über eine Viertelmilliarde Menschen vom Hepatitis-C-Virus betroffen – die meisten von ihnen sind infiziert ohne es zu wissen. Diese Virusinfektion manifestiert sich in einer fort dauernden Entzündung der Leber und ihrer erheblichen Schädigung. Bisherige medikamentöse Therapien wirken nur bei jedem zweiten Patienten und zeigen zahlreiche Nebenwirkungen. Daher wird intensiv nach neuen Zielmolekülen und Medikamenten für bessere Therapieansätze gesucht. Die medizinische Bioinformatik unterstützt diese Forschungsarbeiten mit neuen methodischen Ansätzen der Systemmedizin und geeigneten Softwarewerkzeugen, um die im Labor generierten umfangreichen Datenmengen zu analysieren und zu visualisieren.

### Häufige Infektionskrankheit im Verborgenen

Hepatitis C ist eine weltweit verbreitete Entzündungskrankheit der Leber, die durch Infektion mit dem 1989 erstmalig entdeckten Hepatitis-C-Virus (HCV) ausgelöst wird. Die Krankheit bleibt im menschlichen Körper zunächst unscheinbar, verursacht jedoch über die Jahre hinweg eine fortschreitende Zerstörung der Leber, welche, wenn unbehandelt, oft zu Leberkrebs und letztlich zum Tod des Patienten führt. Die Virusübertragung zwischen Menschen erfolgt vornehmlich über Blut und Blutprodukte. Jedoch lässt sich der Infektionsweg bei etwa 30 Prozent der infizierten Personen später nicht mehr nachvollziehen.

HCV ist wie das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und viele andere Viren äußerst anpassungsfähig und ändert ständig seine Genomsequenz. Aus diesem Grund gibt es noch keine Impfung gegen HCV und vorhandene antivirale Medikamente werden schnell unwirksam. Erschwerend kommt hinzu, dass die bisher zugelassenen Medikamente bei der Hälfte aller in Europa mit HCV infizierten Patienten aus vielfältigen Gründen eine zu geringe Wirkung zeigen.

Daher unterstützt unsere Bioinformatikforschung am Max-Planck-Institut für Informatik in Saarbrücken die weltweite Suche nach besseren Medikamenten gegen HCV. Zum einen hilft innovative Software, virale Genomvariationen und ihre Bedeutung für die Virusfunktion und Medikamentenwirkung zu analysieren. Zum anderen werden zusätzlich neue methodische Analyseansätze für experimentelle Messdaten entwickelt, die der Entdeckung neuer Zielmoleküle für Medikamente gegen HCV dienen.

### Analyse viraler Sequenzänderungen

Ein erster Ansatzpunkt zur bioinformatischen Unterstützung der HCV-Therapie ist die Computeranalyse der in Patienten vorgefundenen viralen Genomsequenzen. Dabei werden diejenigen Sequenzänderungen bestimmt, durch die das Virus auf die neues-

Abbildung 1: Bild des Webservice geno2pheno[hcv]



The screenshot shows the 'genotype' page of the geno2pheno[hcv] web service. It displays sequence information and drug resistance analysis for HCV. The 'Sequence Information' section includes fields for Identifier, predicted genotype (1), Excluded NS3 region codons (1 - 181), Mutations NS3 region (Q41R, F430, Y54A), and Used reference sequence (Strain H77C).

Drug	Scored mutations	Resistance analysis	Fold Change
Bosonipiv	43R, 43L, 54A	resistant	0.9
Telaprevir	54A	resistant	11.7

Drug	Mutation	Fold Change	Resistance analysis
Bosonipiv	43R	0.9	resistant
Bosonipiv	54A	0.5	resistant
Telaprevir	43R	1.5	possibly resistant
Telaprevir	54A	11.7	resistant

Bild des Webservice geno2pheno[hcv] zur Planung der Therapie mit HCV infizierter Patienten. Die Identifikation viraler Sequenzänderungen erfordert verschiedene Analyseschritte des Virusgenoms, die in diesem Webservice gebündelt sind (Bild: Sven-Eric Schelhorn).



Bild: © 4designersart – Fotolia.com

ten antiviralen Medikamente reagiert, um ihre direkte Bindung an virale Moleküle und die hierdurch bedingte Störung seines Vervielfältigungszyklus zu verhindern. Hierzu werden in Kooperation mit dem Universitätsklinikum Frankfurt und weiteren Kliniken die viralen Sequenzen zu verschiedenen Zeitpunkten der medikamentösen Therapie bestimmt.

Da die dafür eingesetzte Sequenzierertechnologie der neuesten Generation sehr große Mengen präziser Sequenzdaten erzeugt, müssen zunächst Millionen kurzer Sequenzfragmente den passenden Stellen im viralen Genom zugeordnet werden. Diese enorme Aufgabe kann nur durch den Einsatz leistungsfähiger Computer sowie durch Entwicklung und Anwendung geeigneter Rechenverfahren gelöst werden. Mittels statistischer Methoden werden danach diejenigen Veränderungen im viralen Genom identifiziert, die das Hepatitis-C-Virus gegen antivirale Medikamente unempfindlich machen.

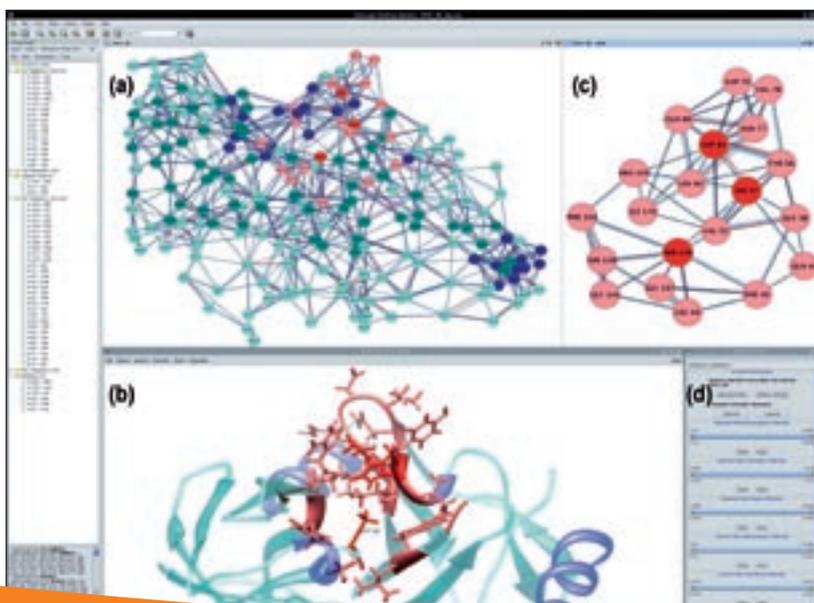
Diese Informationen geben Ärzten wichtige Hinweise zum Verlauf der viralen Infektion und helfen der pharmazeutischen Forschung, eine auf den Patienten zugeschnittene Therapie und wirksamere Medikamente zu entwickeln. Zur Planung dieser personalisierten Therapien entwickelt unsere Forschergruppe zudem den Webser-

vice geno2pheno[hcv] (Abb. 1). Dieser Webservice ermöglicht es den Ärzten, virale Sequenzen von Patienten schnell und kostenlos auf Sequenzänderungen gegen antivirale Medikamente zu untersuchen. Dadurch kann das Virus wirkungsvoller und mit weniger Nebenwirkungen für den Patienten bekämpft werden.

### Analyse viraler Proteinstrukturen

Variationen im Genom des Hepatitis-C-Virus führen häufig zu einer Veränderung der räumlichen Strukturen viraler Proteinmoleküle. Solche dreidimensionalen Strukturen und daran bindende Medikamente sind heutzutage bereits bis zum einzelnen Atom mittels Röntgenkristallographie experimentell aufgeklärt. So kann die Entwicklung neuer Therapien durch die genaue Analyse der HCV-Proteinstrukturen und damit wechselwirkender Medikamente unterstützt werden. Hierfür verwenden Strukturbiologen und Pharmakologen oft spezielle Softwareprogramme, um virale Proteinstrukturen, welche aus bis zu mehreren tausend Atomen bestehen können, räumlich darzustellen. Dadurch werden essentielle Einblicke in die molekularen Mechanismen der viralen Proteinstruktur und ihrer Funktion möglich, die durch Medikamentenbindung und Sequenzänderungen beeinflusst werden können. Zum Beispiel blockieren die neuesten antiviralen Medikamente die für die HCV-Vervielfältigung essentielle Funk-

Abbildung 2: Visualisierung und Analyse der Proteinstruktur der HCV-Protease NS3-4A mittels RINalyzer



- (a) Strukturnetzwerk der HCV-Protease in 2D;
- (b) Proteinstruktur der Protease in 3D;
- (c) Zoom auf funktionell relevante Interaktionen im aktiven Zentrum der HCV-Protease;
- (d) Schieberegler zur visuellen Analyse des Strukturnetzwerkes.

Bild: Nadezhda T. Doncheva

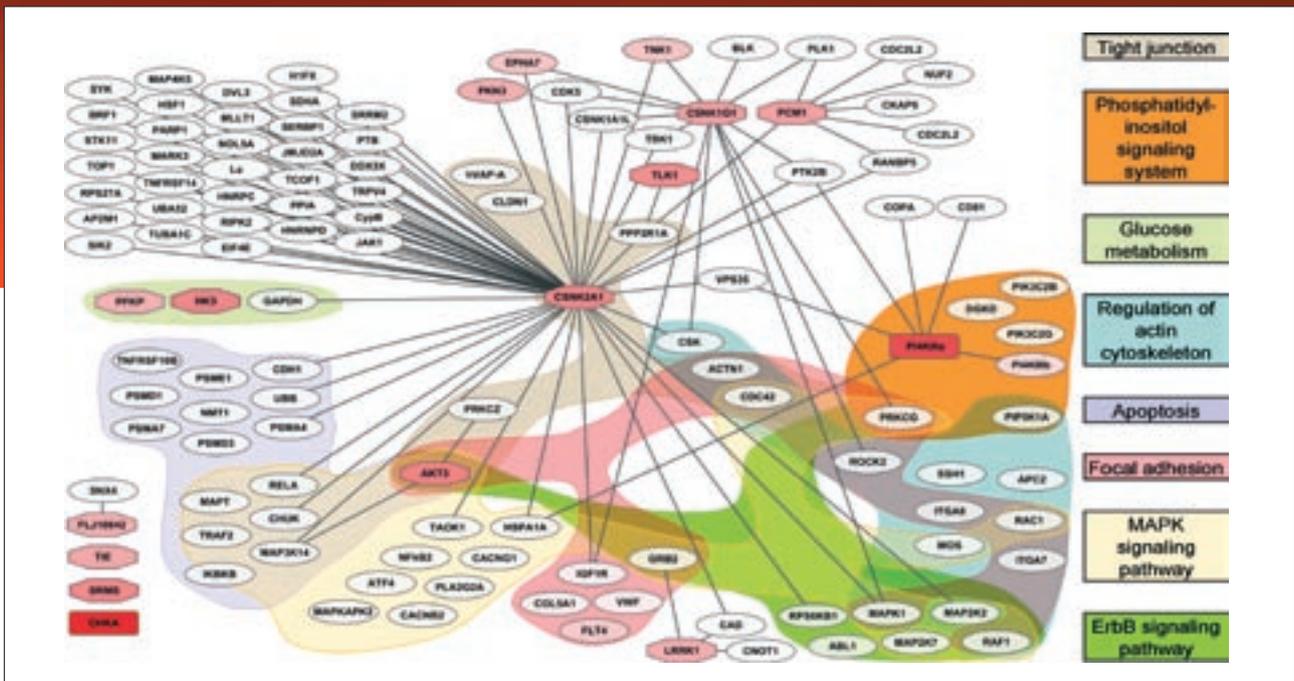


Abbildung 3: Schematische Darstellung ausgewählter humaner Wirtsfaktoren von HCV und ihrer Wechselwirkungen in verschiedenen molekularen Prozessen der menschlichen Zelle

Die einzelnen Wirtsfaktoren sind als Oval, Achteck oder Viereck dargestellt, um näher zu unterscheiden, ob der jeweilige Wirtsfaktor bereits bekannt war, in der aktuellen Studie im Labor neu gefunden wurde oder bereits von früheren Experimenten bekannt war. Je stärker ein Wirtsfaktor rot eingefärbt ist, desto wichtiger war er im Experiment für den viralen Lebenszyklus in der humanen Zelle. Wechselwirkungen zwischen Wirtsfaktoren sind als Verbindungslinien dargestellt, wobei einige Signalwege, an denen bestimmte Wirtsfaktoren beteiligt sind, farblich hervorgehoben sind (Bild: Hagen Blankenburg).

tion der viralen Protease NS3-4A, worauf der Virus mit Sequenz- und Strukturänderungen reagiert (Welsch *et al.*, 2008).

Um nun die Strukturanalyse von Proteinen aufgrund der Vielzahl der zu berücksichtigenden Atome weiter zu vereinfachen, entwickelt unsere Arbeitsgruppe eine neuartige, integrative Visualisierungssoftware (Doncheva *et al.*, 2011, 2012). Sie präsentiert die Atome der Proteinstrukturen und ihre netzwerkartigen Interaktionen zusätzlich in nur zwei statt bisher drei Dimensionen (Abb. 2). Diese vereinfachte Netzwerkepräsentation ergänzt die bisherige dreidimensionale Strukturanalyse gerade bei Untersuchungen zahlreicher komplexer Wechselwirkungen von Atomen innerhalb der Proteinstruktur. Insbesondere über weite molekulare Entfernungen sind diese Interaktionen aufgrund ihrer großen Zahl nicht mehr übersichtlich in drei Dimensionen auf dem zweidimensionalen Computerbildschirm darstellbar. Somit ist unser neuer Ansatz besonders dafür geeignet, alle für die Medikamentenwirkung relevanten Sequenzvariationen zu finden und ihre molekularen Effekte auf die Proteinstruktur und -funktion zu visualisieren und im Detail zu verstehen.

### Analyse humaner Wirtsfaktoren

Einen alternativen Ansatz zur Bekämpfung von HCV bieten Medikamente, die nicht direkt auf virale Moleküle, sondern indirekt auf die für das Virus essentiellen molekularen Faktoren

des Wirtes Mensch zielen. Die Viren benötigen solche humanen Wirtsfaktoren, um in Leberzellen einzudringen, sich in ihnen zu vermehren, sie schließlich zu verlassen und weitere Zellen zu befallen. Die nähere Kenntnis der vielen Wirtsfaktoren ermöglicht daher ein umfassenderes Verständnis der verschiedenen Stadien des viralen Lebenszyklus in humanen Zellen. Die wichtigsten Faktoren kommen dann als humane Zielmoleküle von Medikamenten in Frage, da HCV den Erfolg einer solchen medikamentösen Therapie nicht durch eine Veränderung seines viralen Genoms beeinträchtigen kann.

Unsere Forschergruppe unterstützt deshalb Virologen des Universitätsklinikums Heidelberg bei der Bestimmung solcher Wirtsfaktoren für HCV. Die zu diesem Zweck verwendeten experimentellen Nachweisverfahren im Labor liefern umfangreiche Messdaten, die spezielle Bioinformatikmethoden zur Auswertung und Interpretation erfordern. Ein Schwerpunkt unserer Arbeit liegt in der Anreicherung dieser experimentellen Ergebnisse mit zusätzlichen Funktionsinformationen aus anderen molekularbiologischen Datenquellen, um die einzelnen Laborergebnisse im größeren, zellulären Netzwerkkontext miteinander wechselwirkender Mo-

leküle zu interpretieren und relevante Wirtsfaktoren leichter zu identifizieren (Reiss *et al.*, 2011). So gelang es unter anderem, die molekularen Mechanismen aufzuklären, für die HCV ein humanes Protein, die Lipidkinase PI4KIII $\alpha$ , zur zellulären Vermehrung verwendet (Abb. 3). Die Beeinträchtigung der Proteinfunktion dieses kritischen Wirtsfaktors ist daher nun ein potenzielles Ziel künftiger Medikamente zur Blockade des viralen Lebenszyklus.

Durch die integrative Datenanalyse trägt die medizinische Bioinformatik somit dazu bei, Wirtsfaktoren und ihre molekularen Interaktionen in der menschlichen Zelle als mögliche Angriffspunkte neuer Medikamente ausfindig zu machen. So beschleunigen Computermethoden die Aufklärung der Ursachen von Erkrankungen auf molekularer Ebene und ermöglichen eine schnellere Medikamentenentwicklung.

---

### Steckbrief Forschungsprojekt:

Dr. Mario Albrecht ist Leiter der Arbeitsgruppe „Molekulare Netzwerke in der Medizinischen Bioinformatik“ am Saarbrücker Max-Planck-Institut für Informatik und im lokalen Exzellenzcluster „Multimodal Computing and Interaction“ (MMCI) sowie Mitglied in der DFG-geförderten Klinischen Forschergruppe „Mechanismen der Resistenzentwicklung und Optimierung antiviraler Strategien bei Hepatitis-C-Virusinfektion unter Einbeziehung integrierter Modelle der Biomathematik und Bioinformatik“ (KFO 129). Ab Januar 2012 ist er Professor für Bioinformatik am Institut für Biometrie und Medizinische Informatik der Universitätsmedizin Greifswald.

---

### Referenzen:

geno2pheno[hcv], <http://hcv.bioinf.mpi-inf.mpg.de>  
RINalyzer, <http://www.rinalyzer.de>  
Doncheva, N.T., Klein, K., Domingues, F.S., Albrecht, M. (2011). Analyzing and visualizing residue networks of protein structures. *Trends Biochem. Sci.*, 36(4):179-182.  
Doncheva, N.T., Assenov, Y., Domingues, F.S., Albrecht, M. (2012) Topological analysis and interactive visualization of biological networks and protein structures. *Nat. Protoc.*, in press.

Reiss, S., Rebhan, I., Backes, P., Romero-Brey, I., Erfle, H., Matula, P., Kaderali, L., Poenisch, M., Blankenburg, H., Hiet, M.S., Longereich, T., Diehl, S., Ramírez, F., Balla, T., Rohr, K., Kaul, A., Bühler, S., Pepperkok, R., Lengauer, T., Albrecht, M., Eils, R., Schirrmacher, P., Lohmann, V., Bartenschlager, R. (2011). Recruitment and activation of a lipid kinase by hepatitis C virus NS5A is essential for integrity of the membranous replication compartment. *Cell Host Microbe*, 9(1):32-45.

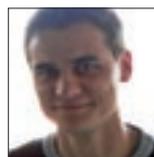
Welsch, C., Domingues, F.S., Susser, S., Antes, I., Hartmann, C., Mayr, G., Schlicker, A., Sarrazin, C., Albrecht, M., Zeuzem, S., Lengauer, T. (2008). Molecular basis of telaprevir resistance due to V36 and T54 mutations in the NS3-4A protease of HCV. *Genome Biol.*, 9(1):R16.1-18.

---

### Kontakt:



**Dr. Mario Albrecht**  
Forschungsgruppenleiter  
Max-Planck-Institut für Informatik  
Saarbrücken  
[mario.albrecht@mpi-inf.mpg.de](mailto:mario.albrecht@mpi-inf.mpg.de)



**Hagen Blankenburg**  
Max-Planck-Institut für Informatik  
Saarbrücken  
[hagen.blankenburg@mpi-inf.mpg.de](mailto:hagen.blankenburg@mpi-inf.mpg.de)



**Nadezhda T. Doncheva**  
Max-Planck-Institut für Informatik  
Saarbrücken  
[nadezhda.doncheva@mpi-inf.mpg.de](mailto:nadezhda.doncheva@mpi-inf.mpg.de)



**Sven-Eric Schelhorn**  
Max-Planck-Institut für Informatik  
Saarbrücken  
[sven.schelhorn@mpi-inf.mpg.de](mailto:sven.schelhorn@mpi-inf.mpg.de)

<http://www.medbioinf.de>

# das zentrum systembiologie (CSB)

an der Universität Stuttgart

von Matthias Reuss

Bereits 2005 wurde das Zentrum Systembiologie (Center Systems Biology – CSB) an der Universität Stuttgart gegründet. Damit war es eines der ersten fakultätsübergreifenden systembiologischen Zentren in Deutschland. Eine Besonderheit der systembiologischen Forschung in Stuttgart ist die enge Vernetzung von System-, Ingenieur- und Biowissenschaften sowie die universitätsübergreifende Aufstellung.

Die enge und erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen Biologie sowie Ingenieur- und Systemwissenschaften geht zurück auf das in den Jahren 1988-2000 vom BMBF geförderte Zentrale Schwerpunktprojekt „Bioverfahrenstechnik“, in dem bereits frühzeitig systembiologische Schwerpunkte bearbeitet wurden. Eine weitere Stärkung der systemischen Betrachtung der Biologie erfolgte Anfang der 1990er Jahre durch konsequente Entwicklungen im Bereich der neuen Forschungsdisziplin „Metabolic Engineering“ und ab Mitte der 90er Jahre durch das Landesschwerpunktprogramm „Biosystemtechnik“. In der Weiterentwicklung dieses Konzeptes entstand im Jahr 2005 das systembiologische Zentrum CSB (Center Systems Biology). In der engen Verbindung zwischen Bio-, Ingenieur- und Systemwissenschaften hat das Zentrum der Universität Stuttgart ein Alleinstellungsmerkmal.

Die Arbeit am Zentrum Systembiologie begann bereits 2006 mit dem „CSB Research Program“, zwölf Projekten, an denen Arbeitsgruppen aus sechs Fakultäten der Universität Stuttgart sowie das Proteome Center der Universität Tübingen gemeinsam beteiligt waren. Für die Entwicklung des systembiologischen Zentrums CSB stellte das Land Baden-Württemberg eine Finanzierung für zunächst drei Jahre aus Mitteln der Zukunftsoffensive III zur Verfügung. Die Nachhaltigkeit dieser Fördermaßnahme konnte in den darauf folgenden Jahren durch erfolgreiches Einwerben von Fördermitteln für systembiologische Verbundforschung in Höhe von € 17 Millionen unter Beweis gestellt werden.

## Aufgabe und Struktur des CSB

Aufgabe des fakultätsunabhängigen Zentrums ist es, fakultätsübergreifende Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Systembiologie zu koordinieren und eine Plattform für die teilnehmenden Institute und Fakultäten zu bieten. Die hierfür erforderliche Infrastruktur stellt die Universität Stuttgart bereit.

In einer zentralen Koordinationsstelle werden gemeinsame Anträge für Fördermittel gestellt, und die Projektplanung und -verwaltung läuft hier zusammen.

Teil der Infrastruktur des Zentrums ist auch das Zentrale Labor für Mikroskopie und Bildanalyse am Institut für Zellbiologie und Immunologie. Es stellt den Mitgliedern des CSB eine moderne mikroskopische Ausstattung sowie zusätzliche Serviceangebote zur Verfügung.

## Beteiligte Fachdisziplinen



Graphik: oha! werbetechnik



### INGENIEURWISSENSCHAFT

Direktor  
Prof. Dr.-Ing. Dr. h.c. Matthias Reuss  
Universität Stuttgart  
Zentrum Systembiologie (CSB)



### BIOLOGIE

Prof. Dr. rer. nat. Klaus Pfizenmaier  
Universität Stuttgart  
Institut für Zellbiologie und  
Immunologie (IZI)



### SYSTEMWISSENSCHAFT

Prof. Dr.-Ing. Frank Allgöwer  
Universität Stuttgart  
Institut für Systemtheorie und  
Regelungstechnik (IST)



### SYSTEMWISSENSCHAFT

Jun. Prof. Dr. rer. nat. Nicole Radde  
Universität Stuttgart  
Institut für Systemtheorie und  
Regelungstechnik (IST)

Mitglieder des CSB Direktoriums

## Forschungsbereiche

Die systembiologische Forschung im Zentrum wird in drei Bereiche unterteilt: Die Entwicklung von Methoden und Werkzeugen sowie die Forschung auf dem Gebiet der Roten und der Weißen Biotechnologie (Abb. 1).

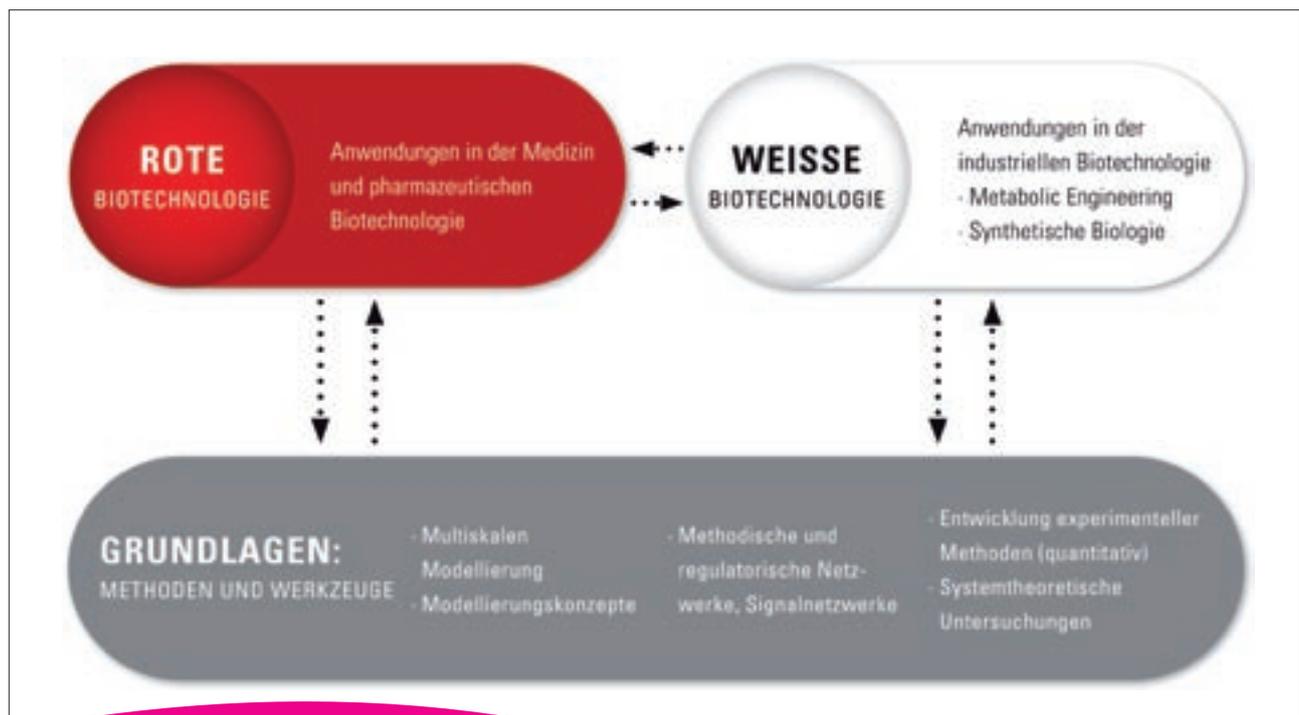
Durch die spezielle Kombination der Forschungsbereiche – Entwicklung von Methoden und Werkzeugen sowie Anwendungen in den Bereichen der Weißen und Roten Biotechnologie – ergeben sich hervorragende Möglichkeiten, das bislang fragmentierte Wissen zum dynamischen Verhalten von Netzwerken wie Metabolismus, Regulation und Signaltransduktion systembiologisch zu integrieren.

Ein weiterer Schwerpunkt des Zentrums ist die Multiskalenmodellierung und -simulation. Die Auswirkungen der Interaktionen

zwischen den verschiedenen Ebenen bei biomedizinischen Anwendungen (Moleküle, zelluläre Netzwerke, Zellen, Gewebe, Organ und Gesamtorganismus) oder bei der industriellen Produktion (Moleküle, zelluläre Netzwerke, Population, Bioreaktor sowie großskalige Produktionsanlage) sind mannigfaltig und komplex (Abb. 2 und 3). Zur Lösung dieser Probleme sind neuartige Modellierungs- und Simulationskonzepte erforderlich.

Ein Beispiel für eine Fragestellung aus dem Bereich der Roten Biotechnologie ist das Forschungsprojekt „FORSYS Partner: A Systems Biology Approach towards Predictive Cancer Therapy“. Im Rahmen dieses Forschungsprojektes werden am CSB über einen systembiologischen Ansatz modellgestützt neue Wirkstoffe und Methoden zur Behandlung von Krebserkrankungen entwickelt. Schwerpunkt ist der Wirkstofftransport zum Target.

Abbildung 1: Forschungsschwerpunkte im CSB



Grafik: ohal werbetchnik



**CHEMIE**

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Hauer  
Universität Stuttgart  
Institut für Technische  
Biochemie (ITB)



**SYSTEMWISSENSCHAFT**

Prof. Dr.-Ing. Oliver Sawodny  
Universität Stuttgart  
Institut für Systemdynamik (ISYS)



**INGENIEURWISSENSCHAFT**

Prof. Dr.-Ing. Rainer Helmig  
Universität Stuttgart  
Institut für Wasserbau (IWS)



**INGENIEURWISSENSCHAFT**

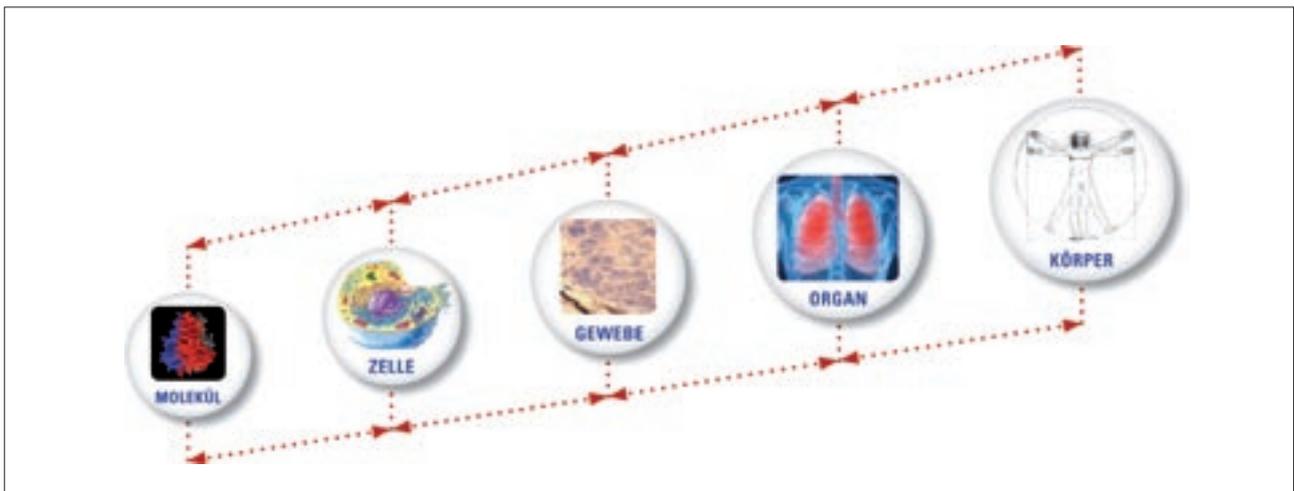
Prof. Dr.-Ing. Dr. Ralf Takors  
Universität Stuttgart  
Institut für Bioverfahrenstechnik  
(IBVT)

Weitere medizinisch-pharmazeutische Fragestellungen werden am CSB unter anderem innerhalb der Projekte „Neue Methoden in der Systembiologie – SysTec“ und „Medical Systems Biology – MedSys“ bearbeitet.

Der technische Hintergrund der Universität Stuttgart hat die Forschung in den Lebenswissenschaften geprägt, und eine Be-

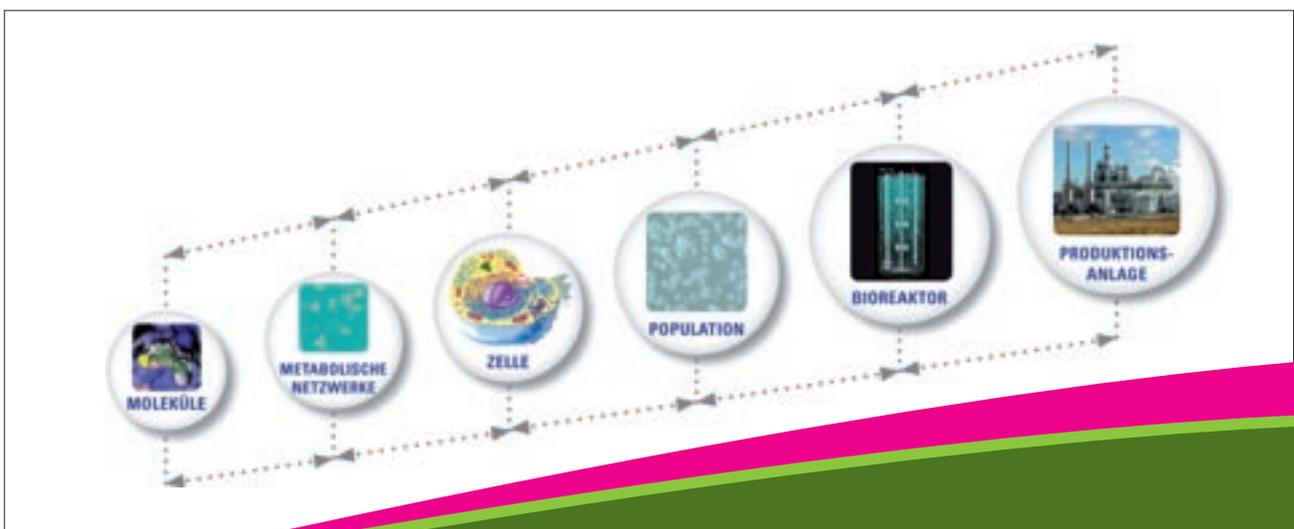
sonderheit des CSB ist sicherlich der deutliche Beitrag der Ingenieurwissenschaften zur systembiologischen Forschung. Daraus resultiert auch eine weitere Besonderheit: Der Schwerpunkt des CSB auf der Weißen Biotechnologie, in der Erkenntnisse aus der systembiologischen Forschung genutzt werden, z. B. um Mikroorganismen für technische Produktionsprozesse zu gestalten. In Stuttgart erforscht man unter anderem die Stoffwechselfvorgänge

Abbildung 2: Multiskalen-Modellierung in der Roten Biotechnologie



Grafik: ohal werbetechnik

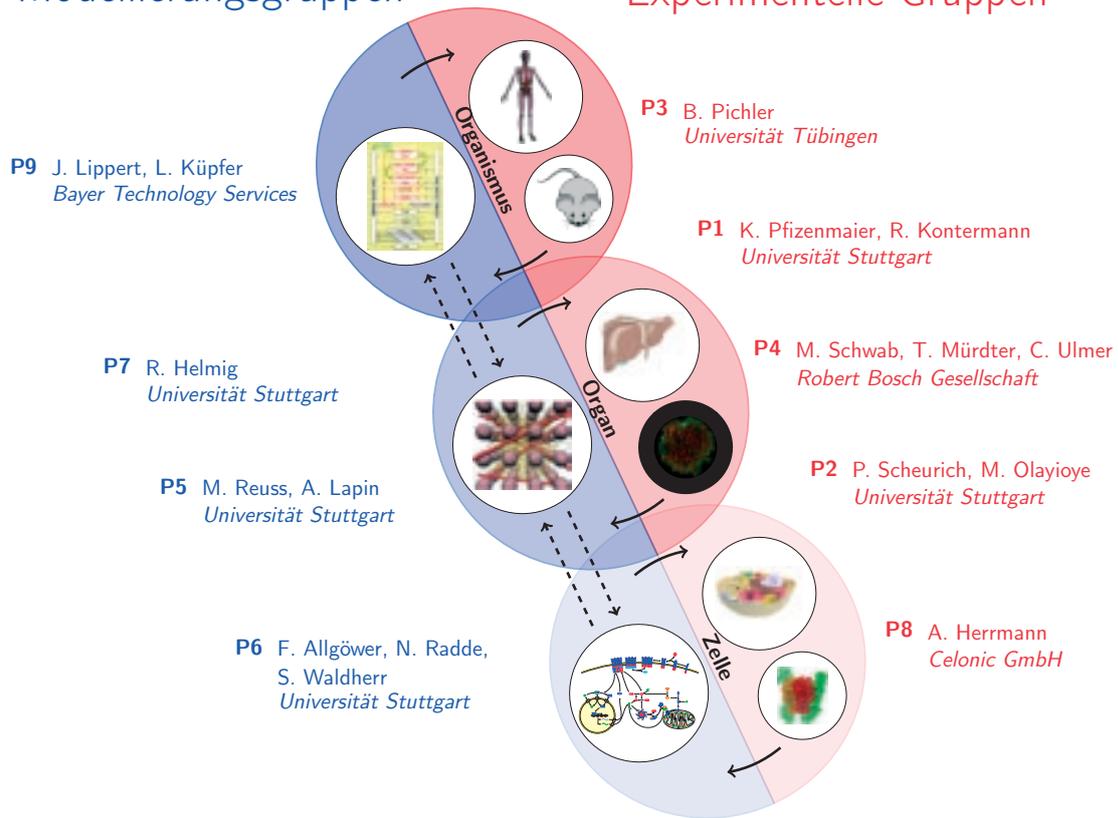
Abbildung 3: Multiskalen-Modellierung in der Weißen Biotechnologie



Grafik: ohal werbetechnik

## Modellierungsgruppen

## Experimentelle Gruppen



Grafik: Jan Hasenauer, IST, Universität Stuttgart

Abbildung 4: Beispiel für Forschungsansätze der Multiskalen-Modellierung in der Roten Biotechnologie: Projekt PREDICT

von *Pseudomonas sp.*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium sp.*, *Saccharomyces cerevisiae* etc., um langfristig industrielle Prozesse zu optimieren und neue biotechnologische Prozesse zu entwickeln.

Derzeit sind sechs Fakultäten der Universität Stuttgart an Forschungsprojekten des CSB beteiligt. Hervorzuheben sind darüber hinaus Lehr- und Forschungseinheiten mit direktem Bezug zur Systembiologie, mit denen das Zentrum intensiv zusammenarbeitet, z. B. das Exzellenzcluster Simulation Technology, der SFB 716 (Dynamische Simulationen von Systemen mit großen Teilchenzahlen) sowie die Studiengänge der Technisch Orientierten Biologie, Technischen Kybernetik, Verfahrenstechnik und Simulationstechnik. Die Planungen für einen Masterstudiengang Systembiologie sind abgeschlossen.

Hinzu kommen externe Partner aus der Universität Tübingen, der Universität Hohenheim und der Universität Magdeburg. Zu den externen Partnern des CSB zählen auch außeruniversitäre Einrichtungen sowie industrielle Forschungspartner.

Details finden sich auf der Homepage:

[www.centersysbio.uni-stuttgart.de](http://www.centersysbio.uni-stuttgart.de)

### Kontakt:

Zentrum Systembiologie (CSB)  
Universität Stuttgart



**Prof. Dr.-Ing. Dr. h.c. Matthias Reuss**

Direktor

reuss@zsb.uni-stuttgart.de



**Beate Wittler-Neul**

Geschäftsstelle

wittler@zsb.uni-stuttgart.de

[www.centersysbio.uni-stuttgart.de](http://www.centersysbio.uni-stuttgart.de)

# SBMC 2012

# Conference on Systems Biology of Mammalian Cells

2012 July 9th - 11th · Gewandhaus Leipzig | Germany · [www.sbmc2012.de](http://www.sbmc2012.de)

Debate: Sydney Brenner and Denis Noble  
(chaired by Peter Hunter)

## Main Topics & Sessions

New Approaches & Cutting Edge Technologies  
Cellular Scale Systems  
Tissue Scale Systems  
Organ Scale Systems  
Multi Scale Approaches  
Evolutionary Systems

from cells

to tissues

to human

Call for abstracts -  
Apply for a short talk  
or a poster  
[www.sbmc2012.de](http://www.sbmc2012.de)  
submission deadline  
15th April 2012

Chair  
Rolf Gebhardt (University Leipzig) & Dirk Drasdo (INRIA, Paris & University Leipzig)

### Scientific Committee

- Olaf Dirsch (University Hospital Jena) · Steven Dooley (University Hospital Mannheim)
- Jan G. Hengstler (IfADO, Dortmund) · Adriano M. Henney (Virtual Liver Network)
- Hermann-Georg Holzhütter (Charité - Universitätsmedizin Berlin)
- Ursula Klingmüller (DKFZ Heidelberg) · Ursula Kummer (University Heidelberg)
- Jörg Lippert (BAYER Technology Services) · Wolfgang Müller (IHITS gGmbH, Heidelberg)
- Tobias Preusser (Fraunhofer MEVIS, Bremen) · Jens Timmer (University Freiburg)
- Marino Zerial (Max Planck Institute for Molecular Genetics, Dresden)

funded by



Federal Ministry  
of Education  
and Research

organised by



virtual liver  
network

# dynamik kataboler netzwerke in umweltbakterien

## Quantitative Massenspektrometrie entschlüsselt die Anpassung an wechselnde Umweltbedingungen

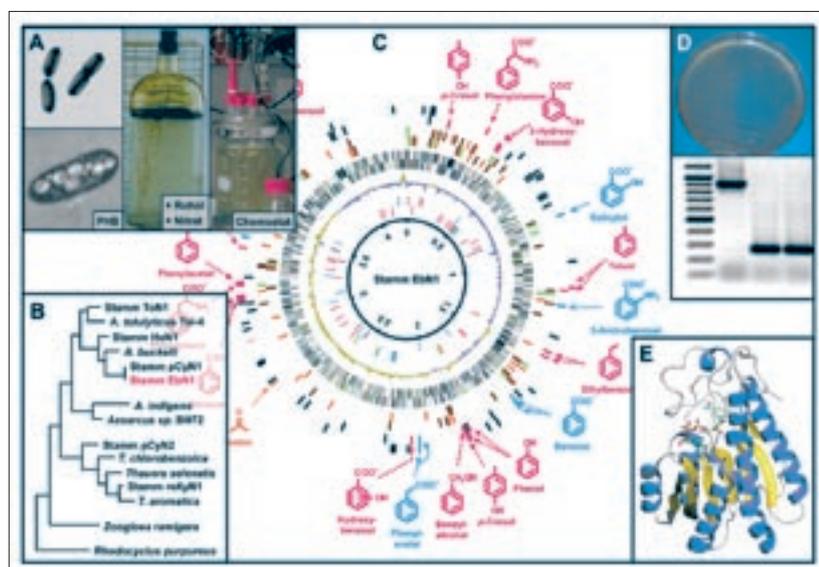
von Thomas M. Halder und Ralf Rabus

Mikroorganismen besitzen den vielfältigsten und leistungsfähigsten Stoffwechsel aller Lebewesen. Daher sind sie eine treibende Kraft globaler und auch klimarelevanter Stoffkreisläufe sowie eine wertvolle Ressource für biotechnologisch relevante Enzymreaktionen und Produkte. Durch den Einsatz vergleichender Proteomik (Forschungsansatz zur Erfassung der Gesamtheit aller Proteine einer Zelle) wurden bislang unbekannte Abbauleistungen/-netzwerke in Umweltbakterien entdeckt. Eine wichtige Herausforderung für künftige Systembiologieforschung an diesen interessanten Organismen ist die absolute Quantifizierung der Proteinkomponenten einzelner Stoffwechselmodule. Hier bietet der „Selected Reaction Monitoring“ (SRM)-Ansatz eine vielversprechende Perspektive, denn er erlaubt die zielgerichtete Quantifizierung einzelner, bereits bekannter Proteine in komplexen Gemischen.

### Abbauspezialisten als Triebkraft globaler Stoffkreisläufe und als biotechnologische Ressource

Prokaryoten sind mit einer Gesamtzahl von  $4-6 \times 10^{30}$  Zellen und einem der weltweiten Pflanzenmasse vergleichbaren Kohlenstoffgehalt die „unseen majority“ auf unserem Planeten (Whitman *et al.*, 1998). Aufgrund ihrer vielfältigen Abbauleistungen nehmen Bakterien eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung der globalen Kohlenstoffkreisläufe ein. Dabei spielen anaerobe (in Abwesenheit von  $O_2$ ) Abbauprozesse eine besondere Rolle, da in den meisten Habitaten der Biosphäre  $O_2$ -freie Bedingungen vorherrschen. Neben dem Glycosyl (Zucker)-Molekül ist der aromatische Ring die zweithäufigste organisch-chemische Struktur in der Biosphäre. Aromatische Verbindungen sind beispielsweise Bausteine des Holzpolymers Lignin (30% des biologisch gebundenen Kohlenstoffs), Bausteine von Proteinen und wichtige Bestandteile von Rohöl. Der mikrobielle Abbau von Aromaten ist aber nicht nur hinsichtlich der globalen Kohlenstoffbilanz, sondern auch aus grundlegend biochemi-

Abbildung 1: *Aromatoleum aromaticum* EbN1 als Modellorganismus für Systembiologie des anaeroben Aromatenabbaus



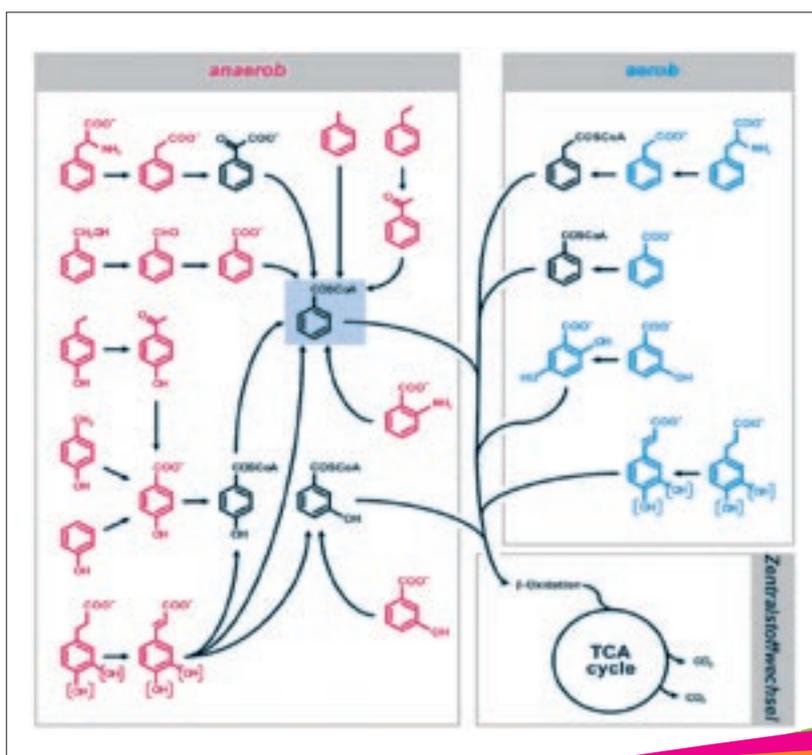
- A)** Bildung von PHB; anaerobes Wachstum mit Rohöl; Chemostat.
- B)** Vereinfachter Stammbaum von Stamm EbN1 (rot) und verwandter anaerober Abbauspezialisten (Aromaten, Alkane und Monoterpene).
- C)** Das 4,7 Mb große Genom (Rabus *et al.*, 2005) mit Genclustern für den Aromatenabbau.
- D)** Wachstum auf Agarplatte und genetisches System (modifiziert nach Wöhlbrand und Rabus 2009).
- E)** Kristallstruktur der (S)-spezifischen 1-Phenylethanol-Dehydrogenase (modifiziert nach Höffken *et al.*, 2006).

scher Perspektive interessant. Im Gegensatz zu den polaren Zuckern sind aromatische Verbindungen chemisch sehr stabil und daher schwer abzubauen. Bei aerober (mit O<sub>2</sub>) Lebensweise können Mikroorganismen hoch reaktive Sauerstoff-Spezies für die schwierigen Abbaureaktionen am Aromaten einsetzen. Dies ist bei der erdgeschichtlich wesentlich älteren anaeroben (ohne O<sub>2</sub>) Lebensweise nicht möglich; zudem steht unter diesen Bedingungen insgesamt weniger Energie für den Stoffwechsel zur Verfügung. Für den anaeroben Aromatenabbau haben Umweltbakterien daher im Laufe der Evolution eine Vielzahl faszinierender biochemischer Reaktionen entwickelt (Fuchs *et al.*, 2008), die nicht in Standardbakterien wie *Escherichia coli* und *Bacillus* spp. vorkommen. Diese erst kürzlich entdeckten Reaktionen stellen eine neue und wertvolle Ressource für verschiedenste Anwendungen in der weißen Biotechnologie dar, z.B. eine stereochemisch selektive Reaktionsführung bzw. milde Reaktionsbedingungen als Alternative für schwierige bzw. aufwendige chemische Katalysen.

### Proteogenomische Entdeckung neuer kataboler Netzwerke: Einstieg in die Systembiologie

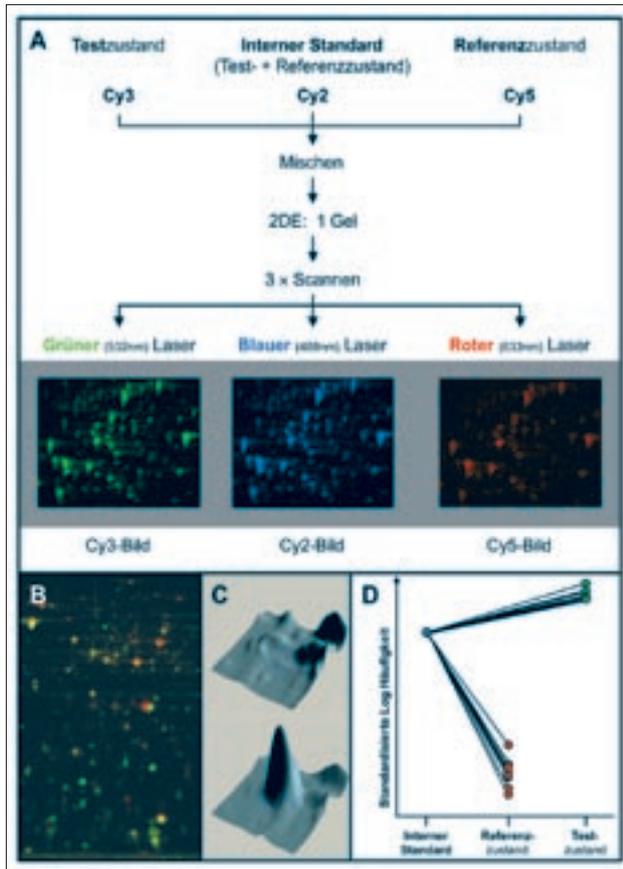
Das Umweltbakterium *Aromatoleum aromaticum* EbN1 (Abb. 1) kann eine Vielzahl aromatischer Verbindungen in Gegenwart oder Abwesenheit von Sauerstoff abbauen. Die vollständige Genomsequenz dieses Bakteriums erlaubte erstmals das katabole (abbauende) Netzwerk (Abb. 2) eines anaeroben Aromatenabbauers *in silico* zu rekonstruieren (Rabus *et al.*, 2005). Zur experimentellen Verifizierung wurden anschließend umfangreiche Untersuchungen mittels 2-dimensionaler Differenz-Gelelektrophorese (2D DIGE; Abb. 3) durchgeführt (Wöhlbrandt *et al.*, 2007). Diese führten zur Entdeckung weiterer neuer, genomisch nicht vorhergesagter Abbaureaktionen und -wege (Wöhlbrandt *et al.*, 2008). Darüber hinaus belegten die 2D DIGE-Analysen erstmals die Substrat-spezifische Regulation der einzelnen Abbauewege (Subproteome; Proteinkohorten, die nur in Antwort auf definierte Bedingungen gebildet werden – sie sind nicht immer vorhanden) vor dem Hintergrund des nicht-regulierten („konstitutiven“)

Abbildung 2: Abbau aromatischer Verbindungen in Stamm EbN1



Das katabole (abbauende) Netzwerk von *Aromatoleum aromaticum* EbN1 setzt sich vor allem aus Aromaten-spezifischen Abbauewegen (Modulen) zusammen (verändert nach Rabus *et al.*, 2005; Wöhlbrandt *et al.*, 2008; Wöhlbrandt und Rabus 2009 und Trautwein *et al.*, unveröffentlicht). Rote bzw. blaue Aromaten sind anaerobe bzw. aerobe Wachstums-substrate. Benzoyl-CoA (rote Box) ist das zentrale Intermediat. Die Endoxidation (zu CO<sub>2</sub>) erfolgt über den TCA-Zyklus.

Abbildung 3: Globale, vergleichende Proteomanalyse mit Hilfe des Gel-basierten 2D DIGE-Ansatzes



- A) Schematische Darstellung der Arbeitsschritte eines 2D DIGE-Experiments.  
 B) Falschfarben-Darstellung durch Überlagerung der Cy2,3,5-Bilder.  
 C) 3D-Darstellung eines regulierten Proteinspots.  
 D) Bestimmung relativer Unterschiede in der Proteinhäufigkeit.

Kernproteoms (zelluläres Proteinkomplement, welches unter allen Bedingungen vorhanden ist). Mit dem Gel-basierten 2D DIGE-Ansatz lässt sich ein Großteil der löslichen Proteine des katabolen Netzwerkes erfassen. Damit war ein erster Schritt hin zu einem tieferen Verständnis des „Stoffwechsel-Managements“ als Überlebensstrategie bzw. Erfolgsrezept unter sich verändernden Umweltbedingungen getan. Die Etablierung eines genetischen Systems für Stamm EbN1 ist ein weiterer wichtiger Schritt in Richtung systembiologischer Folgeforschung (Wöhlbrand and Rabus, 2009). In Kooperation mit der chemischen Industrie ließ sich das biotechnologische Potential einer stereospezifischen Dehydrogenase (Höffken *et al.*, 2006) aus dem anaeroben Ethylbenzol-Abbau von Stamm EbN1 nachweisen (Breuer *et al.*, 2008).

### Absolute Quantifizierung als systembiologische Zukunftsaufgabe

Bedenkt man, dass Proteine als Biokatalysatoren die eigentlichen Akteure der Zellen sind, ist es eine naheliegende Grundanforderung der Systembiologie an die Proteomik, die Veränderung

von Proteinhäufigkeiten in Antwort auf wechselnde Umweltbedingungen quantitativ zu erfassen. Bislang wurde auf Basis zielgerichteter physiologischer Experimente unter Einsatz globaler proteomischer Werkzeuge eine relative Quantifizierung von Kontext-spezifischen Proteom-Signaturen in Umweltbakterien erreicht (Zech *et al.*, 2011; Tebbe *et al.*, 2009). Ein immanenter Vorteil globaler Ansätze (z.B. 2D DIGE) besteht darin, die Bildung unvorhergesehener Proteine im definierten Kontextbezug entdecken zu können. Ultimatives Ziel der Systembiologie ist die quantitative Erfassung, Vorhersage und Modellierung aller zellulären Prozesse und Reaktionen, aufgelöst nach Raum und Zeit. Insbesondere auf Reaktionsebene ist dazu letztlich die Integration von Aktivität und absoluter Menge von Enzymen erforderlich. Zielgerichtete, absolute Quantifizierung ausgewählter Proteine aus komplexen Gemischen bzw. vor schwierigen Matrixhintergründen erlaubt der „Selected Reaction Monitoring“ (SRM) - Ansatz (Gerber *et al.*, 2003). Bislang wird SRM hauptsächlich zum Monitoring ausgewählter Biomarker in großen Probenmengen verwendet (Surinova *et al.*, 2011). Der Einsatz von SRM in globalen Studien zur quantitativen Erfassung einer großen Anzahl von Zielproteinen befindet sich erst in den Anfängen (Picotti *et al.*, 2009).

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen globalen quantitativen Ansätzen ist SRM eine zielgerichtete Methode (Abb. 4), mit der sich ganz spezifisch definierte Proteine relativ sowie absolut quantifizieren lassen (Gerber *et al.*, 2003); die Identität des Zielproteins muss bereits im Vorhinein bekannt sein. Proteine besitzen bestimmte Aminosäure-Sequenzabschnitte (Peptide), die für das jeweilige Protein einzigartig sind. Diese sogenannten proteotypischen Peptide mit bekannter Sequenz und Masse werden für die Quantifizierung definierter Proteine mittels SRM verwendet. Zunächst werden alle Protein-Spezies ( $\sim 10^3$ - $10^4$ ) einer Probe mittels eines spezifischen Enzyms in ein komplexes Peptidgemisch ( $\sim 10^5$ - $10^6$  verschiedene Peptide) gespalten. In einem ersten massenspektrometrischen Schritt werden dann mittels eines Massen-Filters (Quadrupol) spezifisch diejenigen Peptide selektiert, die die Masse des proteotypischen Peptids aufweisen. In einem zweiten Quadrupol werden diese Peptide in kleinere Peptide fragmentiert. In einem dritten Quadrupol erfolgt dann die spezifische Detektion definierter Fragmentionen aus dem proteotypischen Peptid. Für jedes proteotypische Peptid werden in der Regel mindestens drei dieser Fragmentionen detektiert (Übergänge oder „Transitions“). Durch doppeltes Filtern der Massen werden diese Übergänge sehr selektiv und sensitiv gemessen und quantifiziert, auch in komplexen Proben, wie z.B. Gesamtzell-Lysaten. So können beispielsweise alle Enzyme eines untersuchten Stoffwechselweges in einer einzigen SRM-Analyse aus dem Gesamtzell-Lysat der Bakterien quantifiziert werden, d.h. einige wenige Nadeln werden gezielt aus einem großen Heuhaufen herausgefischt. Vergleicht man nun die Menge von Proteinen einzelner Abbaumodule bei verschiedenen, definierten

Nährstoffangeboten bzw. Kultivierungsparametern, lernt man wie Bakterien die Klaviatur ihres Stoffwechsels in Antwort auf wechselnde Umweltbedingungen spielen.

**Referenzen:**

Breuer M *et al.* (2008) WO 2008/155302 A1  
 Fuchs G (2008) Ann NY Acad Sci USA 1125:82–99  
 Gerber SA *et al.* (2003) PNAS 100:6940–6945  
 Höffken HW *et al.* (2006) Biochemistry 45:82–93  
 Picotti P *et al.* (2009) Cell 138:795–806  
 Rabus R *et al.* (2005) Arch Microbiol 183:27–36  
 Surinova S *et al.* (2011) J Proteome Res 10:5–16  
 Tebbe A *et al.* (2009) Proteomics 9:3843–3855  
 Whitman WB *et al.* (1998) PNAS 95:6578–6583  
 Wöhlbrand L and Rabus R (2009) J Mol Microbiol Biotechnol 17:41–52  
 Wöhlbrand L *et al.* (2008) J Bacteriol 190:5699–5709  
 Wöhlbrand L *et al.* (2007) Proteomics 7:2222–2239  
 Zech H *et al.* (2011) Proteomics 11:3380–3389

**Kontakt:**

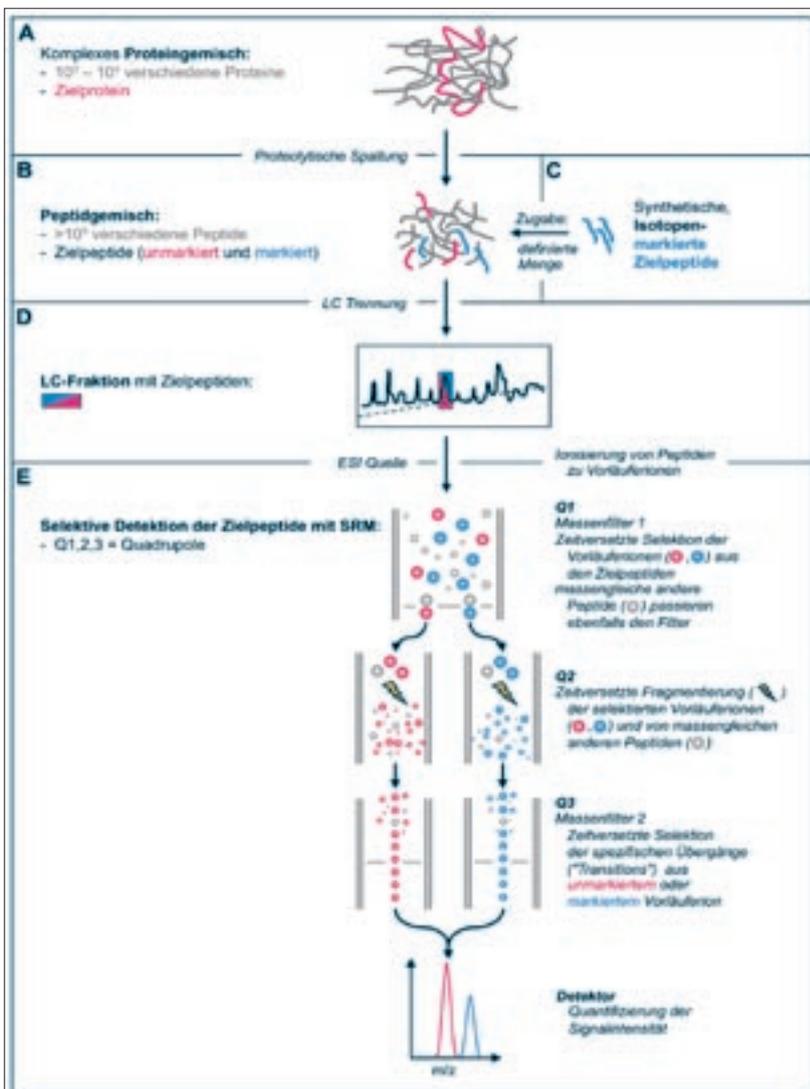


**Dr. Thomas M. Halder**  
 TOPLAB Gesellschaft für angewandte  
 Biotechnologie mbH  
 halder@toplab.de  
[www.toplab.de](http://www.toplab.de)



**Prof. Dr. Ralf Rabus**  
 Institut für Chemie und Biologie des Meeres  
 (ICBM)  
 Universität Oldenburg  
 rabus@icbm.de  
[www.icbm.de/ammb](http://www.icbm.de/ammb)

Abbildung 4:



Allgemeines Prinzip der absoluten Quantifizierung von (proteotypischen) Zielpeptiden aus komplexen Proteingemischen durch **Selected Reaction Monitoring (SRM)**.

# volkszählung in der zelle

## Die erste umfassende Quantifizierung der Genexpression

von Björn Schwanhäusser

Proteine stellen die eigentlichen Funktionsträger für praktisch alle lebenswichtigen Prozesse dar: Sie transportieren Nährstoffe im Blut, schützen uns vor Infektionen und ermöglichen uns das Denken. Aufgrund ihrer zentralen Rolle für die Zelle ist die exakte Kontrolle der Proteinkonzentrationen von großer Wichtigkeit. Gerät dieser auch als Genexpression bezeichnete Prozess aus dem Gleichgewicht, können Krankheiten wie Krebs entstehen. Zu den vier fundamentalen Stellgrößen, womit die Expression von Genen präzise reguliert wird, gehören die im Zellkern stattfindende Transkription, die cytoplasmatische Proteintranslation sowie die mRNA- und Proteindegradation. Uns, einem interdisziplinären Team am Max-Delbrück-Centrum (MDC) und dem *Berlin Institute for Medical Systems Biology* (BIMSB), ist es jetzt erstmals gelungen, die gesamte Genexpression präzise zu vermessen. Grundlage des Erfolgs ist die Kombination von hochpräziser Massenspektrometrie und moderner Sequenzierertechnologie mit neuartigen *pulse labelling*-Verfahren. Das überraschende Ergebnis war dabei, dass die Kontrolle hauptsächlich im Cytoplasma der Zelle stattfindet und nicht wie erwartet im Zellkern.

Das zentrale Dogma der Biologie, eine von Francis Crick aufgestellte Hypothese, beschreibt bereits seit 1958 den mehrstufigen Informationsfluss in Zellen, damit nach den in unseren Genen gespeicherten Bauanleitungen Proteine gebildet werden. Zunächst werden Gene in sogenannte messenger RNAs (mRNAs) umgeschrieben. Dieser auch als Transkription bezeichnete Prozess findet im Zellkern statt. Die gebildeten mRNAs verlassen den Zellkern und dienen im Cytoplasma als Matrize für die Proteinproduktion durch die Ribosomen (Translation). In den vergangenen Jahrzehnten konzentrierte sich die Forschung fast ausschließlich auf das Aufspüren fehlerhafter und damit krankheits-assoziiertes Gene bzw. deren Transkription im Zellkern. Heute ist jedoch klar, dass für die Kontrolle der Proteinmengen und damit für das Verständnis von Krankheiten auch Prozesse von Bedeutung sind, die sich erst nach der mRNA-Synthese ab-

spielen (de Sousa Abreu *et al.*, 2009). Dazu gehört die Degradation von mRNAs, die erwähnte Proteinproduktion sowie der Abbau von Proteinen. Bisher wurden solche sogenannten post-transkriptionalen und post-translationalen Prozesse isoliert und nur für einzelne Gene betrachtet. Gesicherte Aussagen zur globalen Kontrolle der Genexpression waren so kaum möglich. Trotz intensiver Forschung war daher unklar, wie bedeutsam die einzelnen Prozesse, d. h. Transkription, Translation sowie mRNA- und Proteinstabilitäten für die Kontrolle der Genexpression sind.

### Technologische Infrastruktur als Schlüssel zum Erfolg

Ziel unserer Arbeit war daher, in einem systembiologischen Ansatz die großen Kapazitäten und Möglichkeiten der neuesten Technologien zu bündeln, um so ein quantitatives Bild der gesamten Genexpressionskaskade zu erhalten (Schwanhäusser *et al.*, 2011). Die dafür notwendige Infrastruktur wurde durch die enge Kooperation zwischen dem in 2008 gegründeten *Berlin Institute for Medical Systems Biology* (BIMSB) und dem Max-Delbrück-Centrum (MDC) gewährleistet. Hier konnten wir experimentelle Daten von Proteinen und mRNAs für mehrere tausend Gene generieren, auswerten, vergleichen und in ein mathematisches Modell integrieren, welches die Genexpression erstmals präzise widerspiegelt.

Sämtliche experimentelle Daten wurden mithilfe von Maus-Bindegewebszellen gewonnen, welche in Zellkulturschalen gehalten wurden. Wir begannen mit der Messung von mRNA- und Proteinumsatzraten (Turnover) und leiteten anhand derer zelluläre Halbwertszeiten von mRNAs und Proteinen ab. Dabei kombinierten wir erstmals zwei metabolische Markierungsverfahren, welche die zelluläre Physiologie nicht beeinflussen (Abb. 1). Zur quantitativen Erfassung von Proteinumsatzraten verwendeten wir die sogenannte SILAC (*stable isotope labelling by amino acids in cell culture*)-Strategie, die auf dem Einbau von schweren (H) Aminosäuren (AS) in Proteine beruht (Mann, 2006). Im Gegensatz zu den normalen leichten (L) AS sind schwere AS mit stabilen Isotopen markiert, die ein höheres Molekulargewicht aufweisen. Setzt man Zellen nun von einem Kulturmedium, welches leichte AS enthält, für eine bestimmte Zeit (*pulse labelling*) auf Medium mit schweren AS um, so werden



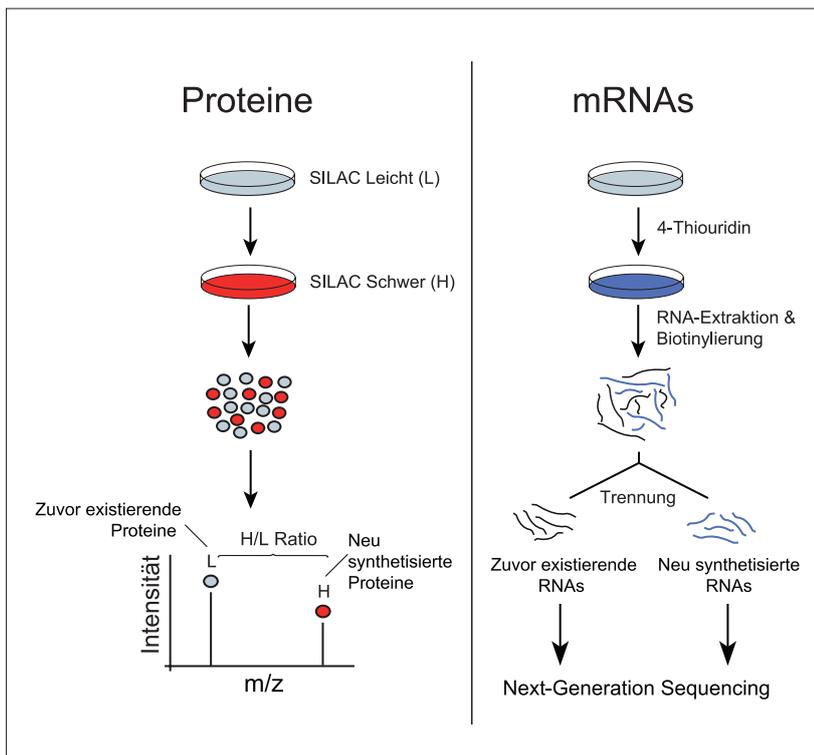
Björn Schwanhäusser (Bild: Matthias Sury).

alle neu synthetisierten Proteine in der schweren Form gebildet (Abb. 1 links). Dagegen werden bereits vorhandene leichte Proteine über die Zeit abgebaut. Mit Hilfe eines Massenspektrometers können leichte und schwere Formen von Proteinen unterschieden werden. Aus dem Wechsel von leichten zu schweren Proteinformen über die Zeit ergibt sich dann das Turnover der Proteine (H/L Ratio). Analog dazu haben wir neu gebildete mRNAs in den Zellen mit dem Nucleosidanalogen 4-Thiouridin (4sU) markiert (Dolken *et al.*, 2008), wodurch diese aus der Gesamt-RNA isoliert werden können (Abb. 1 rechts). Durch Vergleich der neu synthetisierten mRNA-Mengen mit den bereits zuvor vorhandenen Mengen konnte so der Umsatz von Transkripten experimentell bestimmt werden. Die enge Kooperation mit der Gruppe von Wei Chen – einem Experten auf dem Gebiet der Sequenztechnologie – war hierfür unerlässlich. Insgesamt konnten so Halbwertszeiten für mRNAs und Proteine von mehr als 5.000 Genen bestimmt werden.

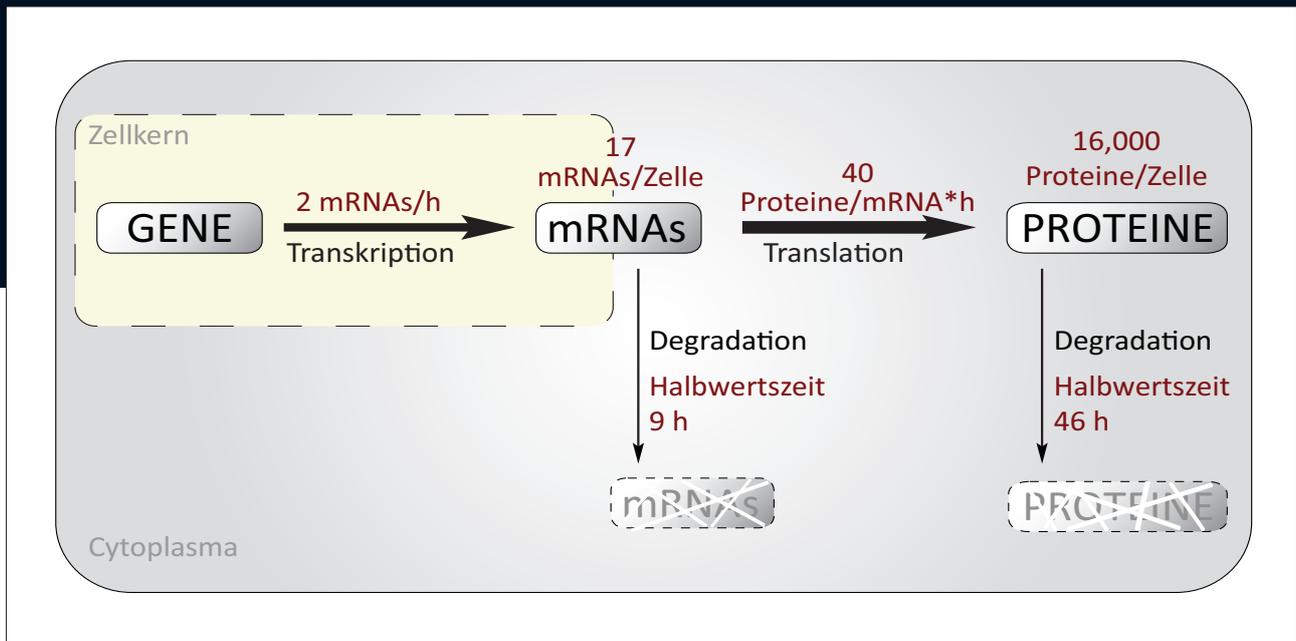
### Proteine sind im Schnitt stabiler und abundanter als ihre korrespondierenden mRNAs

Proteine sind mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von 46 Stunden rund fünfmal stabiler als die entsprechenden mRNAs mit einer mittleren Lebensdauer von nur neun Stunden. Halbwertszeiten von Proteinen reichten von weniger als einer Stunde bis zu mehreren hundert Stunden und wiesen damit einen deutlich größeren dynamischen Bereich auf als mRNA-Halbwertszeiten. Mit Hilfe der DNA-Sequenzieretechnologie und der Massenspektrometrie war es uns auch möglich, mRNAs und Proteine absolut zu quantifizieren. Während dies für mRNAs bereits beschrieben wurde, entwickelten wir zur Messung zellulärer Proteinkonzentrationen eine eigene Methode. Dieser als iBAQ (*intensity-based absolute quantification*) bezeichnete Prozess ermöglicht es, die relativ groben Intensitätswerte, die die Massenspektrometrie für Proteine liefert, zu korrigieren und so proteomweit mit bisher unerreichter Genauigkeit und Präzision zu quantifizieren.

Abbildung 1: Experimenteller Aufbau zur parallelen Messung von Protein- und mRNA-Turnover



Zur Quantifizierung des Protein-Turnovers wurde der SILAC-Ansatz verwendet, der auf dem Einbau von Isotopen-markierten, schweren Aminosäuren in Proteine beruht. Nach Umsetzen von Mauszellen auf das SILAC-Medium werden in neu synthetisierte Proteine schwere Aminosäuren eingebaut, wohingegen die bereits vorhandenen, leichten Proteine über die Zeit abgebaut werden. Mit Hilfe der Massenspektrometrie kann nun für tausende Proteine die leichte von der schweren Proteinform unterschieden und so aus dem Verhältnis der zelluläre Proteinumsatz berechnet werden. Zur Messung des mRNA-Umsatzes wurde dem Zellkulturmedium für eine bestimmte Zeit das Nucleosidanalogen 4-Thiouridin (4sU) zugesetzt. Durch Vergleich der 4sU-markierten, d.h. neu synthetisierten RNA, mit der unmarkierten, bereits vorhandenen RNA, kann der mRNA-Turnover berechnet werden (Grafik: B. Schwanhäusser).



**Abbildung 2: Vermessung der Genexpressionskaskade**

Gemäß des zentralen Dogmas der Biologie werden Gene zunächst im Zellkern in mRNAs transkribiert. Diese Genkopien verlassen anschließend den Kern und werden im Cytoplasma von den Ribosomen als Bauplan für die Proteinsynthese verwendet. Wir konnten erstmals für rund 5.000 Gene in Mauszellen die einzelnen Schritte der Genexpression, d.h. Transkription, Translation, mRNA- und Proteindegradation sowie absolute Transkript- und Proteinlevels quantitativ erfassen. Die Dicke der Pfeile repräsentiert den Einfluss der einzelnen Prozesse auf die Kontrolle der Genexpression. Die Zahlen spiegeln Medianwerte wider (Grafik: B. Schwanhäusser).

Beim Vergleich von absoluten mRNA- und Proteinmengen ergab sich ein ähnliches Bild wie bei den Halbwertszeiten. Proteine liegen mit durchschnittlich 16.000 Kopien pro Zelle fast 1.000 mal abundanter als die zugehörigen mRNAs vor. Die Anzahl der Proteinkopien pro Zelle reicht von weniger als 100 bis hin zu über 10 Millionen – eine deutlich größere Spanne als die für Transkripte gemessene. Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass eine mRNA im Schnitt als Vorlage für die Synthese von rund 1.000 Proteinen dient. Untersucht man einen direkten Zusammenhang zwischen mRNAs und Proteinen, so fällt auf, dass sie bezüglich ihrer Halbwertszeiten praktisch überhaupt nicht korreliert sind. Demnach kann eine mRNA mit einer kurzen zellulären Lebenszeit durchaus für ein stabiles Protein kodieren und umgekehrt. Ganz anders sieht dies bei den absoluten Mengen aus: Hier konnten wir eine ausgeprägte Korrelation feststellen, die deutlich höher ist als bisher für Säugerzellen beschrieben.

Dennoch stehen mRNA- und Proteinhalbwertszeiten offensichtlich nicht in einem willkürlichen Zusammenhang zueinander, da bestimmte Kombinationen von mRNA- und Proteinumsatzraten eine Optimierung von Genen hinsichtlich ihrer biologischen Funktionen erkennen lassen. So zeichnen sich dynamisch regulierte Gene wie z. B. Transkriptionsfaktoren durch kurze mRNA- und Proteinhalbwertszeiten aus, während abundantere und damit energetisch gesehen „teure“ Genprodukte (z. B. Strukturproteine) hohe mRNA- und Proteinstabilitäten aufwiesen. Diese Erkenntnisse deuten auf evolutionäre Gestaltungsprinzipien hin,

die einen Kompromiss zwischen Energieaufwand und dynamischem Reagieren der Zellen ermöglichen.

### Die erste globale Quantifizierung von Transkriptions- und Translationsraten

Die von uns gemessenen Umsatzraten und absoluten Mengen konnten mit Hilfe mathematischer Modellierung dazu verwendet werden, erstmalig global Syntheseraten, d.h. Transkriptions- und Translationsraten, für mehr als 5.000 Gene zu berechnen. Das entsprechende Modell wurde von Dorothea Busse in der Gruppe von Jana Wolf entwickelt, die sich mit der mathematischen Beschreibung von biologischen Prozessen beschäftigt. Nach unseren Ergebnissen wird ein durchschnittliches Gen in ca. zwei mRNA-Moleküle pro Stunde umgeschrieben, wobei einzelne Gene in derselben Zeit sogar bis zu 100 Transkripte hervorbringen können. Im Mittel dient dann eine einzelne mRNA 40-mal pro Stunde als Bauplan für ein Protein. Interessanterweise scheint es eine maximale Translationsrate zu geben, die bei etwa 180 Proteinen pro mRNA und Stunde liegt. Darüber hinaus zeigen einige Transkripte extrem niedrige Translationsraten. Hier liegt die Vermutung nahe, dass deren Translation über post-transkriptionale Regulationsmechanismen gezielt unterdrückt wird.

### Die Proteintranslation ist die treibende Kraft bei der Kontrolle der zellulären Proteinmengen

Die globale Vermessung der Genexpression erlaubt nun die Untersuchung, welcher der vier Prozesse (Transkription, mRNA-

Degradation, Translation oder Proteindegradation) federführend bei der Kontrolle zellulärer Proteinmengen ist. In der Zelle werden alle Prozesse unterschiedlich stark miteinander kombiniert, um die Proteinkonzentrationen exakt auf die Bedürfnisse der Zelle einzustellen. Basierend auf unseren Modellrechnungen zur Vorhersage von Proteinmengen unter Berücksichtigung der experimentell und mathematisch bestimmten Parameter (Halbwertszeiten, Mengen und Syntheseraten) kamen wir zu einer überraschenden Erkenntnis. Die Proteintranslation spielt – weit stärker als bisher angenommen – die zentrale Rolle für die Kontrolle der Proteinmengen. Im Vergleich dazu ist beispielsweise die Proteindegradation von untergeordneter Bedeutung, zumindest unter den von uns studierten experimentellen Bedingungen. Dies schließt keinesfalls aus, dass der präzise koordinierte Abbau von Proteinen für bestimmte Prozesse wie den Zellzyklus eine wesentliche Rolle spielt. Vereinfacht lässt sich also sagen, dass in unserem Modellsystem die Proteinmenge hauptsächlich durch die Translation am Ribosom im Cytoplasma bestimmt wird.

Zusammenfassend können unsere Daten als eine erste, umfassende und präzise Volkszählung der Proteine und mRNAs der Zelle verstanden werden (Abb. 2). Sicherlich werden diese Daten als Ausgangspunkt für viele weitere spannende Analysen dienen, um spezifischere Fragen aufzuklären. Um beispielsweise zelluläre Signalverarbeitung zu verstehen, ist es wichtig, die Mengen der daran beteiligten Proteine zu kennen. Darüber hinaus können unsere Daten nach häufig vorkommenden Sequenzmotiven untersucht werden, die in mRNAs bzw. Proteinen als Abbausignale dienen. Die vielleicht wichtigste Frage ist jedoch, an welchem Punkt die Regulation der zellulären Genexpressionskaskade bei Krankheiten außer Kontrolle gerät. Die Tür, um solche fundamentalen Fragen anzugehen, ist nun weiter aufgestoßen.

---

### Steckbrief Forschungsprojekt:

Das Projekt „Global quantification of mammalian gene expression control“ wurde in der Gruppe von Prof. Matthias Selbach am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin und am

Berlin Institute for Medical Systems Biology als Teil meiner Promotion durchgeführt. Wesentlicher Bestandteil des Projekts waren dabei die engen Kooperationen mit der Gruppe von Dr. Wei Chen und Dr. Jana Wolf (beide MDC/BIMSB). Die Gruppe von Prof. Matthias Selbach wird unter anderem von der Helmholtz-Gemeinschaft, dem BMBF (NGFN-Plus Verbund Neurodegenerative Erkrankungen – NeuroNet), der DFG und der European Molecular Biology Organisation (EMBO) finanziert. Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Na Li (Sequenzierung), Dorothea Busse (mathematische Modellierung), Gunnar Dittmar (Proteindegradation) und Johannes Schuchhardt (Statistik).

---

### Referenzen:

- de Sousa Abreu, R., Penalva, L.O., Marcotte, E.M., and Vogel, C. (2009). Global signatures of protein and mRNA expression levels. *Mol Biosyst* 5, 1512-1526.
- Dolken, L., Ruzsics, Z., Radle, B., Friedel, C.C., Zimmer, R., Mages, J., Hoffmann, R., Dickinson, P., Forster, T., Ghazal, P., et al. (2008). High-resolution gene expression profiling for simultaneous kinetic parameter analysis of RNA synthesis and decay. *RNA* 14, 1959-1972.
- Mann, M. (2006). Functional and quantitative proteomics using SILAC. *Nat Rev Mol Cell Biol* 7, 952-958.
- Schwanhauser, B., Busse, D., Li, N., Dittmar, G., Schuchhardt, J., Wolf, J., Chen, W., and Selbach, M. (2011). Global quantification of mammalian gene expression control. *Nature* 473, 337-342.

---

### Kontakt:

**Björn Schwanhäusser**

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch  
bjoern.schwanhaeusser@mdc-berlin.de

[www.mdc-berlin.de/selbach](http://www.mdc-berlin.de/selbach)

# gebündelte ressourcen – vernetzte kompetenzen

## SystemsX.ch – ein Leuchtturmprojekt der Schweizer Wissenschaftspolitik

von Matthias Scholer

Die Schweiz will in der Systembiologie die Nase vorne haben. Dieses Credo fand in der Eidgenossenschaft schon früh eine breite Unterstützung in Wissenschaft und Politik. Dieser Konsens ermöglichte den Aufbau der nötigen Strukturen für eine landesweite und Institutionen übergreifende Zusammenarbeit.

Die Systembiologie überschreitet Grenzen. Fachliche, institutionelle und finanzielle. Für eine effiziente Forschung in diesem Wissenschaftsbereich müssen nicht nur Disziplinen zusammenarbeiten, die bislang wenig miteinander zu tun hatten. Die Systembiologie erfordert zudem auch eine kritische Masse an Geld und Personal.

In der Schweiz wurde dies erkannt, und die Weichen für eine landesweite Bündelung der Kompetenzen und Ressourcen wurden entsprechend gestellt.

Mit der Gründung des Forschungsverbundes „SystemsX.ch“ erfolgte 2007 die Grundsteinlegung dieser ambitionierten Initiative. Was ursprünglich mit der Kooperation dreier Hochschulen begann, umfasst heute 12 gleichberechtigte Partner – zwei Eidgenössische Hochschulen, sieben kantonale Universitäten und drei weitere Forschungsinstitutionen. Damit entwickelte sich SystemsX.ch zur bislang größten öffentlichen Forschungsinitiative der Schweiz, welche sich gezielt auf ein Themengebiet in der Grundlagenforschung fokussiert.

Der Willensverbund ermöglicht seit 2008 eine effiziente Zusammenarbeit von über 1.000 Wissenschaftlern in rund 100 Projekten mit mehr als 300 Forschungsgruppen. Sämtliche Projekte sind interdisziplinär konzipiert und erfordern eine enge Zusammenarbeit von Biologen, Physikern, Chemikern, Mathematikern, Informatikern, Ingenieuren und Mediziner.

### Kein Gießkannen-Prinzip

Zwischen 2008 und 2011 wurde SystemsX.ch von der Eidgenossenschaft mit 100 Mio. Schweizer Franken finanziert. Die Gelder fließen dabei nach dem Prinzip der „Matching Funds“ in die unterschiedlichen Forschungsprojekte. Das bedeutet, dass eine Institution nur dann Forschungsgelder erhält, wenn sie die gleiche Summe in das jeweilige Projekt einschießt.

Mit dreiviertel dieser Mittel wurden 14 Großprojekte unterstützt. Diese sind denn auch die Vorzeigeprojekte von SystemsX.ch. Die Themenbreite dieser sogenannten „RTDs“, kurz für „Research, Technology and Development“, reicht von der Untersuchung der Prozesse bei der Entwicklung von Fliegenflügeln bis hin zur computergestützten Simulation von Stoffwechselfvorgängen (vgl. „RTDs auf einen Blick“).

Die Projekte werden von SystemsX.ch jedoch nicht nur finanziell, sondern auch technologisch unterstützt. So stellt „SyBIT“, das netzwerkeigene IT- und Bioinformatik-Projekt, den Wissenschaftlern eine standardisierte Datenverwaltung, -verarbeitung und -archivierung sowie den freien Zugang zu diesen Daten sicher. Damit können sämtliche Forschungsgruppen von bereits vorhandenen Ergebnissen und Messungen profitieren.

### Nachwuchsförderung, Risiko und Privatwirtschaft

Interdisziplinäre Dissertationen, interdisziplinäre Pilotprojekte und „Bridge-to-Industry“-Projekte ergänzen das Portfolio von SystemsX.ch.

Während mit den interdisziplinären Dissertationen gezielt der Nachwuchs an Systembiologinnen und -biologen gefördert wird, ist bei den interdisziplinären Pilotprojekten Risiko angesagt: Hier dürfen sich die Forschenden an Projekte wagen, die üblicherweise keine Forschungsgelder erhalten würden, weil die Aussicht auf wissenschaftlichen Erfolg als zu gering erscheint. Umso größer ist dann die Anerkennung, wenn schlussendlich trotzdem ein Durchbruch gelingt.



Zwei wichtige Köpfe von SystemsX.ch:  
Dr. Daniel Vonder Mühl (Geschäftsleiter) und Professor Ruedi Aebersold (Vorsitzender des Wissenschaftlichen Führungsausschusses)  
(Foto: Rahel Schumacher, IMSB ETH Zürich).

Um die Zusammenarbeit mit dem privaten Sektor zu fördern, lancierte SystemsX.ch in den letzten Jahren 14 sogenannte „Bridge-to-Industry“-Projekte. Dabei arbeiten die universitären Forschungsgruppen eng mit Pharma- und Biotechnologie-Unternehmen oder Spin-Offs zusammen. Die Bildung solcher Public Private Partnerships ist aufgrund der unterschiedlichen Kulturen und Ziele zwar anspruchsvoll, aber für einen langfristigen Forschungserfolg unerlässlich.

### Konstante Qualitätskontrolle und kompetente Entscheidungsträger

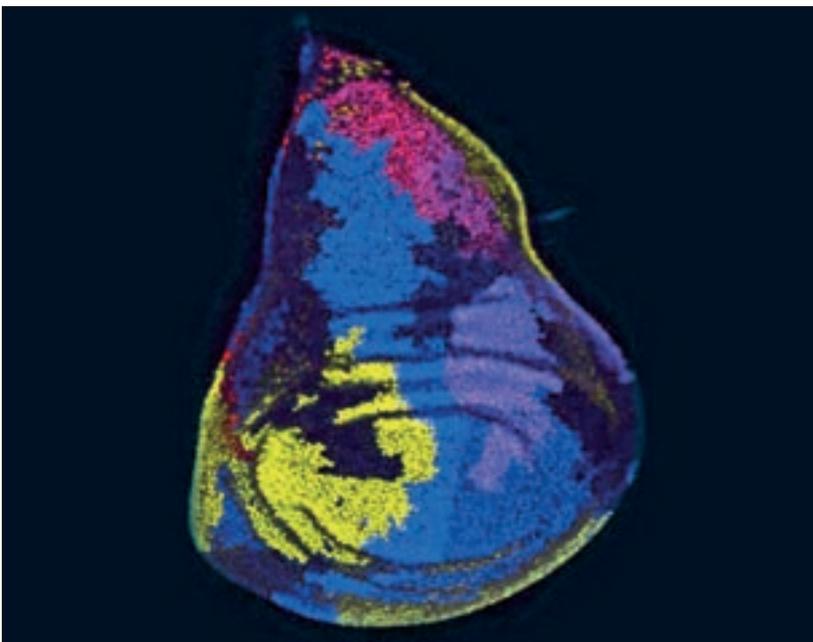
Über die Qualität der Forschungsarbeiten wacht der Schweizerische Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF). Dieser beurteilt nicht nur die großen Forschungsprojekte und die interdisziplinären Dissertationen, sondern evaluiert regelmäßig auch die Entwicklung der Gesamtinitiative. Mit dieser unabhängigen Kontrolle wird die internationale Wettbewerbsfähigkeit gewährleistet und gefördert.

Die Auswahl der interdisziplinären Pilotprojekte bleibt hingegen dem wissenschaftlichen Führungsausschuss vorbehalten. Er ist das operative Steuerungsorgan von SystemsX.ch und mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern der beteiligten Partnerinstitutionen besetzt. Die strategische Steuerung obliegt dem Aufsichtsrat, in dem sämtliche Präsidenten, Rektoren und Direktoren der beteiligten Institutionen vertreten sind.

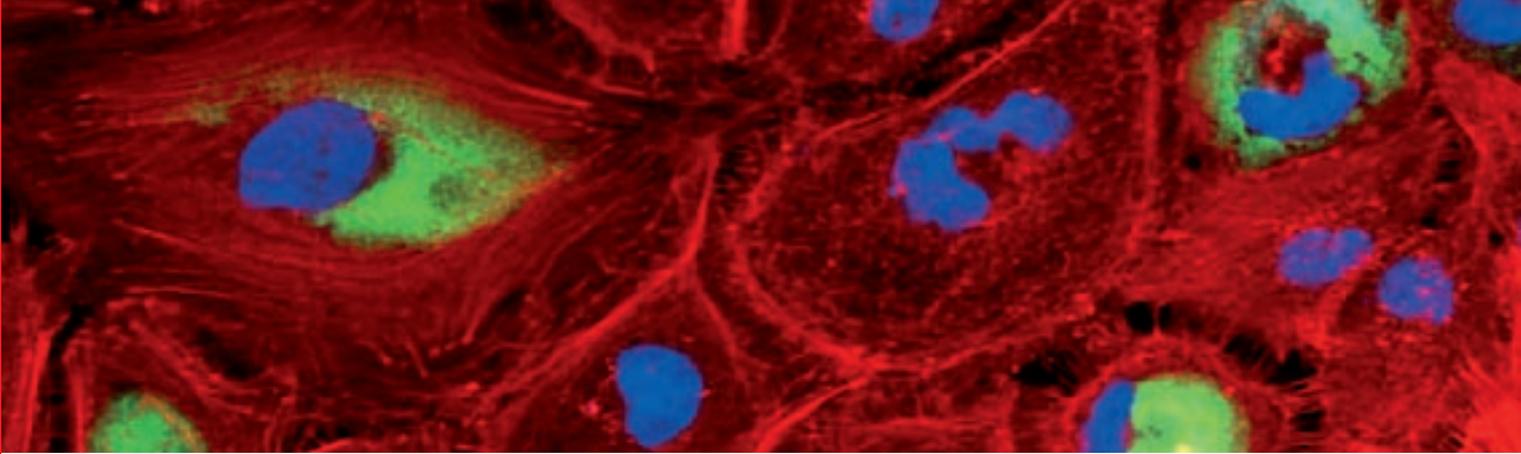
### Mit voller Kraft voraus

SystemsX.ch ist auf Kurs: Die nötigen Netzwerkstrukturen sind aufgebaut und vielversprechende Forschungsprojekte sind am Laufen. Für die anstehende Konsolidierungsphase von 2012 bis 2016 hat der Schweizerische Nationalfonds (SNF) dem Bundesrat und dem Parlament empfohlen, SystemsX.ch weitere 120 Mio. Schweizer Franken zuzusprechen. In den kommenden Jahren wird die Initiative damit die begonnenen Prozesse verstärken und die Bündelung der Kompetenzen vertiefen – und dies immer mit dem Anspruch, in der Systembiologie zur Weltspitze zu gehören.

### WingX:



Eine Flügelscheibe, aus welcher während der Metamorphose der Flügel entsteht. Früh in der Entwicklung wurden einzelne Zellen genetisch markiert. Die daraus entstandenen Zellklone zeigen das Zellteilungsmuster während der Entwicklung (Foto: WingX).



#### InfectX:

Intrazelluläre Bruzellen (Bakterien, die Malta-Fieber verursachen, in grün) in menschlichen Zellen (Zytoskelett: rot, Zellkern: blau) (Foto: InfectX).

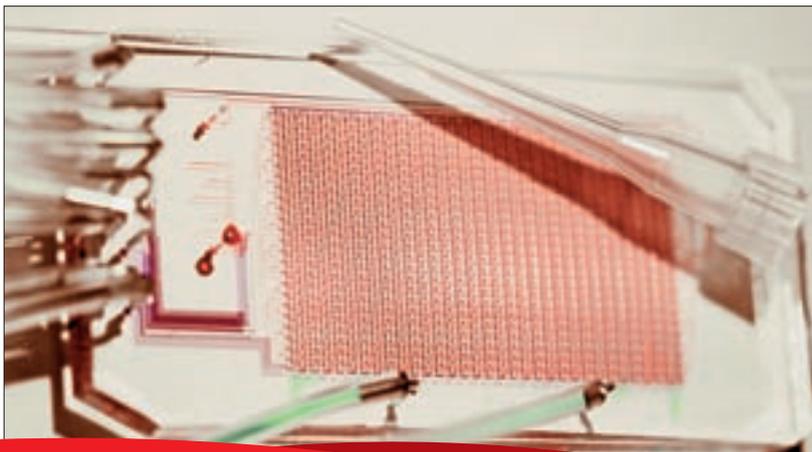
## Die SystemsX.ch RTD-Projekte auf einen Blick:

**BattleX** – sucht am Beispiel des Erregers *Shigella sp.*, der bei weltweit 160 Millionen Menschen die Durchfallerkrankung Ruhr auslöst, welche Stoffwechsel-Interaktionen zwischen den menschlichen Wirtszellen und den Erregern stattfinden und welche dieser Interaktionen als Angriffspunkte für neue Antibiotika in Frage kommen.

**Cell Plasticity** – möchte das System der regulatorischen Netzwerke, welche die zelluläre Differenzierung in Säugetieren ermöglichen, erforschen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf dem Begreifen und dem Modellieren der Mechanismen, welche bei den Sequenz-spezifischen Bindungen der Transkriptionsfaktoren ablaufen und der Dynamik des epigenetischen Codes im gesamten Erbgut.

**CINA** – entwickelt Methoden, mit denen einzelne Zellen und deren Zellinneres im Nanometerbereich abgebildet werden können. Eine Methode erlaubt dabei die Charakterisierung der Gesamtheit der Proteine einer Zelle (Proteom) mit visuellen Hochdurchsatz-Methoden. Dies wird zum Beispiel zur systembiologischen Analyse der Proteinzusammensetzung und dessen strukturellen Konformationen im Kontext von Alzheimer- oder Parkinson-relevanten zellulären Veränderungen eingesetzt.

#### DynamiX:



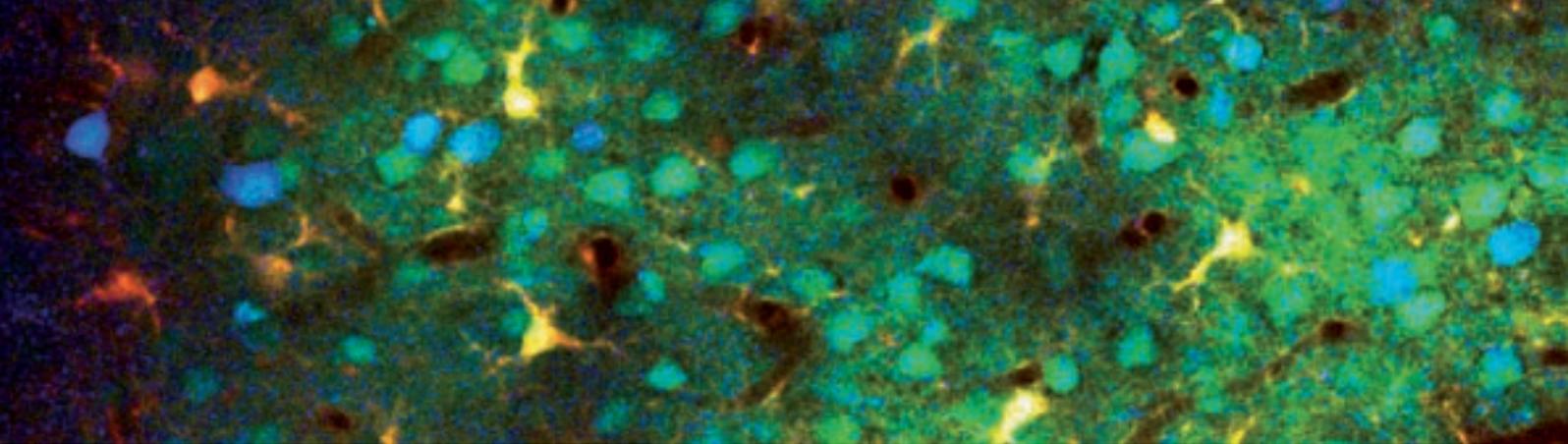
Das „microfluidic device“, welches im Rahmen von DynamiX zur Charakterisierung von *in vitro*-Proteininteraktionen entwickelt wurde (Foto: S. Maerkl).

**CycliX** – Zyklische Regelkreise sind grundlegende Bausteine jedes Organismus. CycliX versucht drei dieser Kreise und deren Zusammenspiel zu verstehen: Den Tag-Nacht-Rhythmus, die Zellteilung und die Reaktion auf Nährstoffe.

**DynamiX** – untersucht die Dynamik der Proteine und deren quantitative Messungen. Insbesondere interessiert die Forscher, wie viel Protein zu welchem Zeitpunkt in einer Zelle produziert wird und wann und wie diese Eiweiße miteinander interagieren.

**InfectX** – Dieses Projekt zielt darauf ab, sämtliche Komponenten, die für den Erreger-Eintritt in Wirtszellen relevant sind, zu identifizieren und darauf aufbauend mathematische und Computer-gestützte Modelle zu entwerfen, mit welchen neuartige Ansatzpunkte für Anti-Infektiva identifiziert werden können.

**LipidX** – Man kann wohl mit Recht behaupten, dass es sich bei den Lipiden um die am wenigsten verstandenen, zellulären Biomoleküle und einen unterschätzten Teil der gesamten Stoffwechseleigenschaften einer Zelle handelt. Das Ziel des Projektes ist es, die Funktion, die Ausgestaltung und Verteilung dieser komplexen Strukturbestandteile in Zellen zu verstehen.



#### Neurochoice:

Mittels Zweiphotonen-Laser-Mikroskopie visualisierter Ausschnitt aus dem Gehirn einer transgenen GAD67-GFP-Maus, in welcher GABAerge Zellen GFP exprimieren (blau). Astrocyten wurden selektiv mit dem Farbstoff Sulforhodamin 101 angefärbt (orange-gelb). Zusätzlich enthalten alle Zellen den Calcium-sensitiven grünen Farbstoff Oregon Green BAPTA-1 (Foto: Neurochoice).

---

**LiverX** – will herauszufinden, weshalb eine gesunde Leberzelle auf Insulin anspricht, eine insulinresistente Zelle jedoch nicht. Dank diesen Erkenntnissen hoffen die Forscher auf neue Impulse bei der Diabetesbehandlung.

---

**MetaNetX** – fokussiert auf Modelle für Stoffwechselnetzwerke, speziell deren automatische Generierung und Nutzung für die Annotation von Genomen sowie die Simulation, zum Beispiel um Stoffwechsel in Pflanzen besser zu verstehen.

---

**Neurochoice** – Im Alltag fällen wir dauernd Entscheidungen. Teils wohl überlegt, teils reflexartig. Was bei Entscheidungsprozessen im Gehirn abläuft, sowohl auf der Ebene von neuronalen Schaltkreisen als auch in den Netzwerken von verschiedenen Hirnregionen, versuchen die Forscher in diesem Projekt herauszufinden.

---

**PhosphoNetX** – hat sich zum Ziel gesetzt, die Phosphorylierung von Proteinen und die dadurch gesteuerten Regulierungen zu verstehen. Dank diesen Erkenntnissen können Rückschlüsse auf die dynamischen Prozesse in einer Zelle gezogen werden.

---

**Plant Growth** – befasst sich mit der Frage, wie ein System aus chemischen und mechanischen Prozessen das Wachstum von Pflanzen reguliert. Dabei spielen innovative Experimente und deren Simulation im Computer eine wichtige Rolle.

---

**WingX** – untersucht die Prozesse, welche bei der Entwicklung des Flügels der Taufliege *Drosophila melanogaster* ablaufen. Dank dieser Erkenntnisse soll künftig auch die Organentwicklung des Menschen verstanden und am Computer simuliert werden können.

---

**YeastX** – untersucht, welche regulatorischen Prozesse in den Hefezellen ablaufen, um ein grundlegendes Modellierungskonzept zur Klärung molekularer biologischer Phänomene zu entwickeln.

**Weitere Informationen erhalten Sie unter:**

[www.systemsx.ch](http://www.systemsx.ch)

---

#### Korrespondenz:

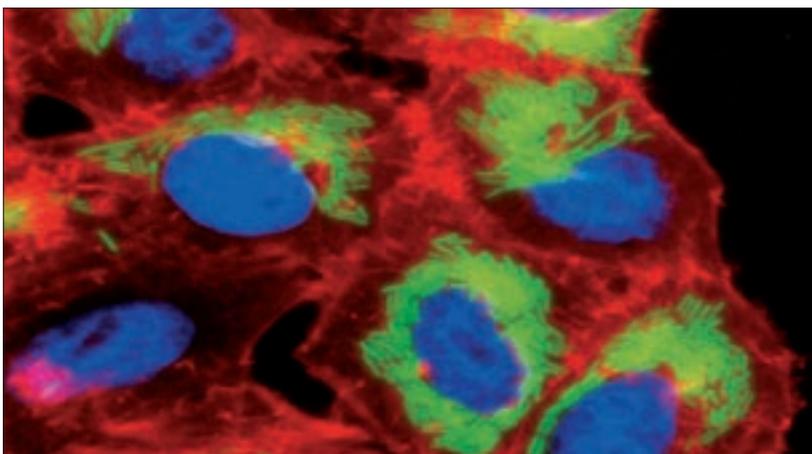
**Daniel Vonder Mühl, Dr. sc. nat. ETH Zürich**

Managing Director SystemsX.ch

[Daniel.VonderMuehll@Systemsx.ch](mailto:Daniel.VonderMuehll@Systemsx.ch)

---

#### BattleX:



Mit Shigellen (grün) infizierte menschliche Zellen (Zellkern: blau, Aktin: rot) (Foto: BattleX).

# wie kommt das blei ins blatt?

Interview mit Frau Professor Dr. Ute Krämer

Lehrstuhl für Pflanzenphysiologie, Ruhr-Universität Bochum

Die Biochemikerin Ute Krämer von der Ruhr-Universität Bochum hat sich den Pflanzen verschrieben, um mehr über die Evolution und die Anpassungsstrategien dieser Überlebenskünstler zu erfahren. Dazu erforscht sie den Stoffwechsel von „Metall-Hyperakkumulatoren“, faszinierender pflanzlicher Lebewesen, die während ihrer stammesgeschichtlichen Entwicklung die Fähigkeit erlangten, Schwermetalle in hoher Konzentration anzureichern, ohne Schaden zu erleiden. Mehr über die erstaunlichen pflanzlichen Metallfresser zu erfahren, verspricht interessante neue Anwendungsfelder, etwa schwermetallverseuchte Böden mit Pflanzenhilfe zu entgiften.

**Frau Professor Krämer, können auch Pflanzen so etwas wie Heißhunger haben?**

Das kann man so nicht sagen, der Begriff Heißhunger scheint mir doch besser zum Menschen zu passen.

**Die Pflanzen, die Sie untersuchen, haben aber schon einen sehr speziellen und zudem ungewöhnlich großen Appetit, ausgerechnet auf Schwermetalle. Selbst vor dem hochgiftigen Cadmium schrecken sie nicht zurück.**

Ja, das stimmt. Man bezeichnet diese Pflanzen deshalb auch als Metall-Hyperakkumulatoren.

**Und was genau versteht man darunter?**

Metall-Hyperakkumulatoren sind Pflanzen, die in ihren Blättern enorm hohe Konzentrationen an Schwermetallen anreichern, zum Beispiel Nickel, Zink oder Cadmium, offenbar sogar Blei. Für alle anderen Organismen wären solche Schwermetallmengen tödlich. Unser Untersuchungsobjekt, *Arabidopsis halleri*, hat eine besondere Vorliebe für Zink und Cadmium.

**Und warum tun Pflanzen so etwas?**

Fest steht, dass sie diese ungewöhnliche Eigenschaft im Laufe der Evolution entwickelt haben. Die hohen Metall Dosen schützen sie vor Fressfeinden oder Pflanzenkrankheiten. Vielleicht sind metallreiche Böden, auf denen kaum andere Arten überleben können, auch einfach nur eine geeignete ökologische Nische. Der

aus ihrer besonderen Fähigkeit resultierende Selektionsvorteil ist noch nicht abschließend geklärt.

**Wo kommen diese ungewöhnlichen Pflanzen vor? Und wie viele gibt es von ihnen?**

Man hat bislang über 500 metallakkumulierende Pflanzenarten entdeckt. Leicht zu finden sind sie nicht. Gesucht hat man sie bislang weltweit vor allem an Standorten, die mit Schwermetallen verseucht sind oder die aus geologischen Gründen große Mengen an Schwermetallen enthalten. Wir wissen mittlerweile, dass metallakkumulierende Pflanzen durchaus auch auf Standorten ohne nennenswerte Schwermetallbelastung vorkommen. Dort wurde bislang nur noch nicht so intensiv nach ihnen gesucht – es sind also sicherlich noch nicht alle Metall-Hyperakkumulatoren identifiziert.

**Wann und wo tauchte denn die erste metallfressende Pflanze auf?**

Im 19. Jahrhundert. In Deutschland. Auf einem metallverseuchten Boden. Mit chemisch-analytischen Methoden, die damals noch nicht weit entwickelt waren, hat man es tatsächlich geschafft festzustellen, dass die Blätter dieser Pflanze sehr hohe Metallkonzentrationen enthielten.

**Wie sind Sie als Biochemikerin zu den Hyperakkumulatoren gekommen?**

Das war ein Zufall. Ich wollte für meine Promotion mit Pflanzen arbeiten, und es sollte ein Thema sein, das ökologisch relevant ist. Damals kam ich mit einem Stipendium nach Oxford und sprach bei den Professoren im „Department of Plant Sciences“ vor. Sie sagten mir, dass ihnen dazu nicht allzu viel einfiele. Kurze Zeit später erhielt ich eine Nachricht von einem der Professoren, mit denen ich gesprochen hatte. Er schrieb, er hätte da diesen Freund ... und der hätte da diese Pflanzen ... und mit denen könnte man doch vielleicht etwas machen. So bin ich dazu gekommen. Und ich war sofort begeistert.

**Was begeistert Sie an ein paar hundert eher kuriosen Pflanzenarten?**

Dass Pflanzen so eine erstaunliche Fähigkeit haben, hat mich damals fasziniert. Ich finde es aber nicht in erster Linie interessant, an einer biologischen Ausnahme zu arbeiten. Das Phänomen der



*Arabidopsis halleri* konkurrierend mit Gras und weiteren Pflanzen in einem nicht-kontaminierten Gebiet in Malmedy (Hautes Fagnes, Belgien)  
(Foto: Ricardo Stein & Ute Krämer).

Metall-Hyperakkumulation ist zwar recht publikumswirksam, weil es viele Menschen gibt, die davon noch nie etwas gehört haben. Für mich sind diese Pflanzen aber vor allem ein Modell, um Fragen der Evolution zu beantworten. Und zwar nicht in der klassisch morphologischen Weise. Wir interessieren uns für die Evolution physiologischer Merkmale. Gute Modelle, die solche Forschungsarbeiten erlauben, sind selten. Das physiologische Merkmal der Metall-Hyperakkumulation und der damit verbundenen Metall-Hypertoleranz aber ist dafür sehr gut geeignet.

**Was haben Sie von den pflanzlichen Metallfressern schon alles lernen können?**

Wir haben zunächst danach gefragt, welche Gene an dem Phänomen der Metall-Hyperakkumulation beteiligt sind. Mit der modernen Genomik haben wir eine Reihe von Kandidaten-Genen finden können. Mehr und mehr sind wir jetzt in der Lage nachzuweisen, welche Funktionen einzelne Gene in diesem speziellen Stoffwechselweg erfüllen.

**Haben Sie ein Beispiel für die Funktion eines solchen Gens?**

Ein Beispiel ist das sogenannte HMA4-Gen. Es kodiert für einen Schwermetall-Transporter, ein Protein, das Zink und Cadmium transportieren kann. Das Protein sitzt in der Membran bestimmter Zellen und expedit Metalle aus diesen Zellen hinaus. Bei Metall-akkumulierenden Pflanzen finden wir das Protein in stark erhöhten Mengen in denjenigen Zellen, die für den Stofftransport von der Wurzel in Richtung Spross und Blätter zuständig sind. Die Pflanzen reichern so die Metalle besonders stark im oberirdischen Pflanzenkörper an.

**Wie viel weiß man generell von solchen molekularen Stoffverteilungswegen in Pflanzen?**

Man kennt viele einzelne Proteine und deren Funktionen. Aber man kennt noch nicht das große Ganze. Wie wirken diese Proteine auf der Ebene der gesamten Pflanze zusammen, und wie interagieren sie mit den anderen Lebensprozessen? Es gibt auch noch viele Wissenslücken. Vor allem Erkenntnisse über zelltypspezifische Funktionen – also zur Arbeitsteilung innerhalb der

Pflanze – sind sehr wichtig, um eine aufschlussreiche Zusammenschau zu erreichen. Die Pflanzenforschung hat in den letzten Jahren enorme methodische Fortschritte gemacht. Mehr und mehr wird das Verknüpfen vieler verschiedenartiger Datensätze, die aus Experimenten gewonnen werden, und das Einbeziehen von Resultaten aus der mathematischen Modellierung im Computer zur Regel. Aufgrund der zunehmenden Komplexität, die sich aus dem beschleunigten Erkenntnisfortschritt ergibt, wird die Rolle der computerbasierten Ansätze zunehmend wichtiger, um mit den Methoden der Systembiologie experimentell überprüfbare Hypothesen und realitätsnahe Modelle zu generieren.

**Welche Ziele würden Sie gerne in nächster Zukunft mit Ihrer Arbeit erreichen?**

Zum einen wollen wir umfassend verstehen, wie der Metall-Haushalt mit anderen Stoffwechselprozessen interagiert, also etwa der Entwicklung der Pflanze, ihrem Wachstum und der Photosynthese. Metalle sind ja nicht ausschließlich toxisch. Es gibt auch Metalle, die lebenswichtige Aufgaben im Pflanzenorganismus erfüllen. Eisen, Kupfer oder Zink beispielsweise haben sehr potente katalytische Eigenschaften, die zentrale biochemische Reaktionen in Lebewesen überhaupt erst ermöglichen. Diese Metalle müssen im Pflanzenkörper in genau der erforderlichen Menge exakt dorthin transportiert werden, wo sie gebraucht werden. Wie das passiert, ist bislang nicht vollständig verstanden. Letztlich wollen wir die kompletten Prozesse verstehen, die dazu führen, dass Pflanzen beispielsweise so etwas wie einen Photosyntheseapparat, in dem zahlreiche Metalle enthalten sind, überhaupt aufbauen können. Unser zweites, eher übergreifendes Ziel ist ein umfassendes Verständnis von evolutionärer Anpassung. Und zwar auf möglichst vielen Ebenen: Welche Gene sind daran beteiligt? Welche Proteine kodieren diese Gene? Was machen die Proteine? Was entsteht daraus auf Stoffwechselebene und in der „sichtbaren“ Pflanze? Welche Arten von Mutationen spielen allgemein eine wichtige Rolle in der evolutionären Anpassung? Und wie läuft Evolution in „real time“ ab?



*Arabidopsis halleri* in einer stark verseuchten Region in Miasteczko Śląskie (Polen), ca. 200 Meter von einer Zink-Metallhütte entfernt. In dieser stark zerstörten Gegend überleben nur wenige schwermetall-tolerierende Pflanzenarten (Foto: Ricardo Stein & Ute Krämer).

### **Wie passt die biologische Besonderheit „Metall-Hyperakkumulation“ hier dazu?**

Um fundamental neue Erkenntnisse über das Gesamtsystem Pflanze zu erhalten, untersuchen wir es aus einem bestimmten Blickwinkel. Unser Blickwinkel sind die Metalle, weil sie für das Leben so außerordentlich wichtige aber auch höchst gefährliche Eigenschaften besitzen. Diese Perspektive ist neu, und deshalb können wir auch mit völlig neuen Erkenntnissen rechnen. Diese Erwartung, die ich schon ausgangs hatte, bestätigt sich zusehends.

### **Welchen Nutzen kann solcherart Grundlagenforschung haben?**

Wenig beachtet ist bislang, dass eine unvorteilhafte Verteilung von Metallen innerhalb der Pflanze die Produktivität einer Sorte empfindlich limitieren kann. Hier können wir neue und wichtige Erkenntnisse für die Pflanzenzüchtung beisteuern. Die allgemeinen, ganz grundsätzlichen Erkenntnisse über pflanzliche Evolution und Anpassung haben meiner Ansicht nach ein großes Potenzial in der Pflanzenzüchtung. Auch spezifischere Anwendungen, die sich unmittelbar aus dem Thema Metallakkumulation ergeben, sind bereits absehbar. Weltweit leiden Menschen beispielsweise häufig an einer Unterversorgung mit Eisen oder Zink. Dieser Mangel ließe sich kompensieren, wenn der Gehalt in den Nahrungsmitteln höher wäre. Es ist beispielsweise erstrebenswert, den Zink- und Eisen-Gehalt in Weizen mit züchterischen Methoden zu erhöhen, zumal man seit den 1950er Jahren beobachtet, dass deren Gehalt im Weizen kontinuierlich zurück-

gegangen ist. Woran das genau liegt, weiß man nicht. Ein zweites Anwendungsfeld ergibt sich daraus, dass die Belastung der Böden mit Schwermetallen, insbesondere mit Cadmium, in den vergangenen ca. 150 Jahren weltweit stark gestiegen ist. Mit den belasteten Pflanzen gelangen Schwermetalle über die Nahrungskette bis hin zum Menschen. Neue Forschungsergebnisse zeigen, dass die Cadmiumaufnahme über die ganz normale Nahrung nachweislich die Gesundheit der europäischen Bevölkerung beeinträchtigt. Menschen, die über längere Frist auch nur geringfügig erhöhte Cadmium-Mengen mit der Nahrung zu sich nehmen, entwickeln häufiger im Laufe ihres Lebens Nierenversagen und Osteoporose. Man wüsste nun gerne, wie man Pflanzen züchten kann, die essenzielle Metalle wie Zink und Eisen in ausreichender Menge aufnehmen – nicht aber das chemisch ähnliche Cadmium. Das Wissen darüber, durch welche Gene die Verteilung der verschiedenen Metalle innerhalb der Pflanze kontrolliert wird, ist jedoch noch unzureichend. Weltweit ist auch die zunehmende Arsen-Belastung von Reis ein großes Problem. Hier ist es ein wesentliches Bestreben, Reis-Sorten zu züchten, die weniger Arsen akkumulieren. Auch das setzt voraus genau zu wissen, auf welchen Wegen das Arsen überhaupt in die Reiskörner gelangt.

### **Eine andere Anwendung ist, die Metallfresser zu nutzen, um schwermetallverseuchte Böden zu sanieren: Aussäen - Ernten - Problem gelöst?**

Die Bodensanierung mit Pflanzen wird schon seit vielen Jah-

### **Arabidopsis halleri-Population:**



Große *Arabidopsis halleri*-Population in einer nicht-kontaminierten Region in 1550 m ü.M. in Viano-Zavena (Schweiz) (Foto: Ricardo Stein & Ute Krämer).



ren intensiv erforscht, und es sind auch schon entsprechende Technologien auf dem Markt, beispielsweise ein Farn, der Arsen hyperakkumuliert und derzeit in den USA zur Bodenreinigung angeboten wird. Grundsätzlich kommt eine Bodensanierung mit Pflanzen derzeit nur in speziellen Fällen infrage. Ein Beispiel wären erhöhte Cadmium-Werte, zu denen es aufgrund der Düngung mit belastetem Klärschlamm gekommen ist. Mit Cadmium-akkumulierenden Pflanzen, die man ein oder zweimal aussät und erntet, könnte man die Cadmium-Belastung im Oberboden womöglich unter den Grenzwert bringen. Massive Verunreinigungen sind damit nicht innerhalb realistischer Zeiträume zu sanieren. Hyper-akkumulierende Pflanzen als Allheilmittel für alle Schwermetallprobleme dieser Welt zu propagieren, ist sicherlich falsch. Für Einzelanwendungen indes sind sie durchaus sinnvoll.

***Sie sind noch sehr jung, haben aber bereits Erfahrungen mit vielen Forschungsinstitutionen im In- und Ausland. Was muss man Ihnen bieten, damit Sie sich als Forscherin wohl fühlen?***

Ich fühle mich wohl in einem interdisziplinären und internationalen Umfeld mit flachen Hierarchien. Es braucht natürlich auch eine angemessene und flexible Infrastruktur und einiges Geld, um Forschungsziele langfristig und mit zeitgemäßen Methoden verfolgen zu können. Und wenig Bürokratie. An den Universitäten in Deutschland ist es leider immer noch so, dass Administration und Bürokratie sehr viel Arbeitszeit verschlingen. Die Forschung findet weitgehend in der Freizeit statt. Das ist für die wissenschaftliche Produktivität nicht optimal. Die Situation hat

sich in den vergangenen Jahrzehnten durchaus verbessert, in den letzten Jahren gibt es aber eine deutliche Tendenz hin zur Verschlechterung. Die enorm betreuungs- und verwaltungsinintensiven Bachelor- und Masterstudiengänge haben daran einen gehörigen Anteil. Es gibt in den Universitäten dafür einfach zu wenig Personal. Das geht eindeutig auf Kosten der Forschung. Die biologischen 2.2. Wissenschaften unterliegen einer sich rasch steigenden methodischen und konzeptionellen Dynamik. Produktivität und Erkenntnisgewinn wachsen enorm. Genau das macht sie heute so interessant. Als Wissenschaftler muss man heute deutlich mehr Zeit aufwenden, um vorne dabei zu sein.

***Was ist Ihre derzeit größte Herausforderung?***

Die größte Herausforderung ist für mich derzeit, sowohl meinen beruflichen Zielen als auch meinen zwei kleinen Kindern und meiner Familie gerecht zu werden.

Das Interview führte Claudia Eberhard-Metzger.

---

#### **Kontakt:**

**Prof. Dr. Ute Krämer**  
Lehrstuhl für Pflanzenphysiologie  
Ruhr-Universität Bochum  
Ute.Kraemer@rub.de

[www.ruhr-uni-bochum.de/pflaphy/Seiten dt/index d.html](http://www.ruhr-uni-bochum.de/pflaphy/Seiten_dt/index_d.html)

---

#### **Ehemaliger Bergbaustandort in Laufenthal (Harzgebirge):**



Große *Arabidopsis halleri*-Population in einer stark zerstörten und mit Schwermetallen verseuchten Region neben anderen metalltolerierenden Pflanzen (Foto: Ricardo Stein & Ute Krämer).

# der e:Bio- innovationswettbewerb systembiologie

Eine neue Dachmarke für systembiologische Forschungsförderung  
des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF)

von Bernhard Gilleßen

„Die Antworten zu unseren Problemen kommen aus der Zukunft und nicht von gestern“, so Frederic Vester (1925-2003), deutscher Biochemiker und Umweltwissenschaftler. Platz für Visionen bietet der systembiologische Forschungsansatz mit seinen vielseitigen Einsatzmöglichkeiten reichlich. In dieser Schlüsseltechnologie sind Anwendung und Anforderung gleichermaßen Perspektive und Herausforderung. Umso bemerkenswerter, dass es gelang, in nur zehn Jahren durch gute Wissenschaft und vorausschauende Förderung beeindruckende Fortschritte zu erzielen.

Mit einer Reihe thematisch, strukturell und zeitlich aufeinander abgestimmter Fördermaßnahmen hat das BMBF seit der Bekanntmachung „Systeme des Lebens – Systembiologie“ im Jahr 2001 die Rahmenbedingungen für diesen neuen Forschungsansatz aktiv mitgestaltet (vgl. *systeme des lebens* (2010), [systembiologie.de](http://systembiologie.de) 1:8-11). Erst kürzlich wurde durch den Beirat des BMBF zur Systembiologie bestätigt, dass deutsche Forscher nicht nur international wettbewerbsfähig, sondern auch als Projektpartner begehrt sind.

Es ist ein wichtiges Ziel der jüngsten Fördermaßnahme des BMBF, des e:Bio-Innovationswettbewerbs Systembiologie, diese gute Position zu stärken. Durch den Ausbau exzellenter Wissenschaft, die nachhaltige Stärkung von Infrastrukturen und den Abbau von Forschungshemmnissen soll der Forschungsansatz mittelfristig flächendeckend etabliert und eine optimale Ausgangslage für die weitere Entwicklung geschaffen werden. Die Anfang 2011 veröffentlichte Bekanntmachung

(<http://bmbf.de/foerderungen/15679.php>) setzt daher Schwerpunkte auf die Ausbildung von Nachwuchswissenschaftlern (Modul III), den Brückenschlag zwischen Grundlagenforschung und Anwendung (Modul II) wie auch der Aufnahme von neuen Impulsen, Ideen und Innovationen in die Systembiologie (Modul I). Dank dieser Breite, aber auch der zeitlichen Kontinuität mit drei Einreichungsfristen von 2011 bis 2013, ist e:Bio eine Dachmarke mit Identifikationscharakter.

Dem Aufruf zur Einreichung von Projektskizzen sind in diesem Jahr 170 Einzel- und Verbundprojekte gefolgt, eine Größenordnung auf Rekordniveau. Erwartungsgemäß stand der „Ideenwettbewerb national“ mit über der Hälfte der Anträge – immerhin 91 – im Mittelpunkt des Interesses. Gleichsam beliebt waren aber auch die Module „Nachwuchs“ und „Transfer“, zu denen 38 bzw. 41 Skizzen vorgelegt wurden. Die hohe Beteiligung kleiner und mittelständischer Unternehmen (KMU) aber auch der Großindustrie mit über 70 Koordinatoren und Projektpartnerschaften ist gleichermaßen ein sicherer Beleg für das hohe Transferpotential und die großen Erwartungen an die Systembiologie. Die enorme inhaltliche Breite der eingegangenen Projektideen, die weit über das bisher geförderte Themenspektrum hinausgehen, belegt einmal mehr die universelle Einsetzbarkeit des Forschungsansatzes.

Um der großen Anzahl und wissenschaftlichen Vielfalt der Anträge gerecht zu werden, wurde die fachliche Begutachtung von einem Gremium mit nicht weniger als 35 international ausgewählten Experten durchgeführt, was in dieser Größenordnung ein weiterer Rekord für eine systembiologische Fördermaßnahme ist. In einem zweistufigen Verfahren aus

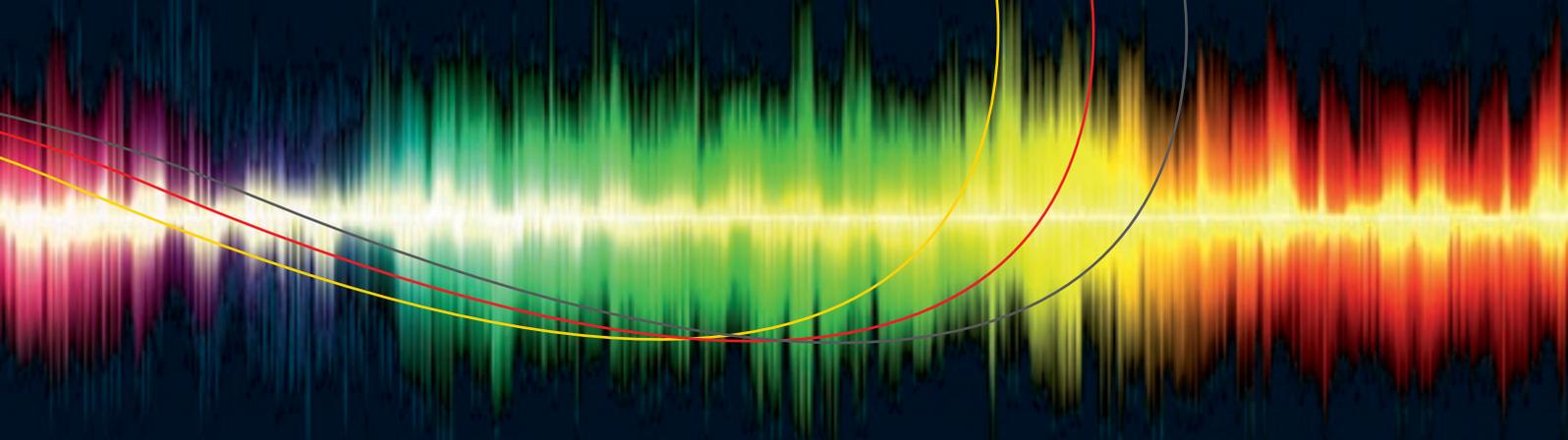


Bild: © sander24 – Fotolia.com

schriftlichen Vorvoten und intensiver Diskussion im Rahmen einer Sitzung, fertigte das Gremium seine Bewertung zu jedem Projekt an. Auf der Grundlage dieser fachlichen Empfehlung in den drei Modulen wurde durch den Beirat Systembiologie unter forschungsstrategischen Gesichtspunkten eine abschließende Prioritätenliste erarbeitet und dem BMBF überreicht.

Mit der Einladung zur formalen Antragstellung an 35 Einzelvorhaben und Verbünde konnten in der ersten Runde Projekte mit einem voraussichtlichen Fördervolumen von 65 Millionen Euro ausgewählt werden, was eine beachtliche Summe für systembiologische Fördermaßnahmen ist. Wenn 2012/13 die wissenschaftlichen Arbeiten beginnen, sind die Projekte Teil des mehrschichtigen Gesamtkonzeptes der Dachmarke e:Bio. Die Internetseite [www.ebio-initiative.de](http://www.ebio-initiative.de) wird als zentraler Informationspunkt nicht nur die Maßnahme der Öffentlichkeit zugänglich machen. Sie bietet zudem Raum zur Vorstellung konkreter Projekte, deren Arbeit und der neuesten Ergebnisse. Regelmäßige Statusseminare sichern die wissenschaftliche Qualität der Vorhaben und dienen dem Austausch und der Vernetzung.

Mit dem e:Bio-Innovationswettbewerb Systembiologie zeigt das BMBF ein bedeutendes und langfristiges Engagement für diesen Forschungsansatz. Die erste Förderrunde leitet einen wegweisenden Prozess ein, in dem neue Maßstäbe gesetzt werden und die Zukunft der Systembiologie greifbar wird.

---

#### Kontakt:

**Dr. Bernhard Gilleßen**

Projektträger Jülich

Geschäftsbereich Biotechnologie (BIO)

Forschungszentrum Jülich GmbH

[b.gillessen@fz-juelich.de](mailto:b.gillessen@fz-juelich.de)

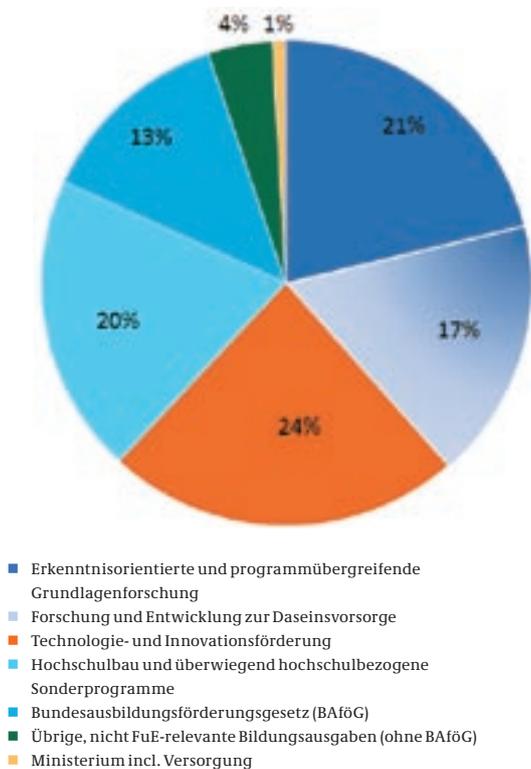
[www.fz-juelich.de](http://www.fz-juelich.de)

## Neuigkeiten aus dem BMBF

### Bundesregierung setzt konsequent auf Bildung und Forschung

Die Förderung von Bildung und Forschung ist in einem rohstoffarmen Land wie Deutschland eine lebenswichtige Investition in die wirtschaftliche Zukunft. Der Haushaltsentwurf der Bundesregierung sieht daher für 2012 erneut eine Steigerung der Ausgaben in diesem Bereich vor. Mit circa 10 Prozent Aufwuchs soll dem BMBF ein Gesamtbudget von 12,8 Milliarden Euro zur Verfügung gestellt werden. „Die Bundesregierung hat den politischen Schwerpunkt ihrer Arbeit bewusst auf Bildung und Forschung gelegt. Dank dieser Strategie ist Deutschland gestärkt aus der weltweiten Wirtschafts- und Finanzkrise hervorgegangen. Die Investitionen in die Köpfe ist der einzige Weg, um vorhandenes Potential zu wecken und zur Entfaltung zu bringen“, sagte Bundesbildungsministerin Annette Schavan.

**BMBF (EPL 30) – Aufgabenbereiche 2011**  
EPL 30 – 11,646 Mrd. Euro



Ein Kernelement wird dabei die Projektförderung bleiben, für die 5,4 Millionen Euro eingeplant sind. Mit einer deutlichen globalen Ausrichtung legt das BMBF dabei einen Schwerpunkt auf die Felder Klima/Energie, Gesundheit/ Ernährung, Mobilität, Sicherheit und Kommunikation. Ein Beispiel dafür sind die Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung, für deren Aufbau bis 2015 rund 700 Millionen Euro vorgesehen sind, um Prävention und Therapie der Volkskrankheiten zu verbessern.

Weitere Informationen unter:  
[www.bmbf.de/press/3121.php](http://www.bmbf.de/press/3121.php)

### Der Bürgerdialog Hightech-Medizin

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung ermöglicht Bürgerinnen und Bürgern, sich mit ihren Fragen und Wünschen zur Zukunft der Medizin in der Politik Gehör zu verschaffen. Im Internet ist unter [www.buergerdialog-bmbf.de](http://www.buergerdialog-bmbf.de) ein Diskussionsforum eingerichtet mit den Schwerpunktthemen Telemedizin, Neuronale Implantate, Palliativ- und Intensivmedizin. Zusätzlich zum Online-Dialog finden Bürgerkonferenzen statt, auf denen rund 100 Teilnehmer einen Tag lang über den zukünftigen Einsatz von medizinischen Technologien mit Fachleuten aus Wissenschaft, Wirtschaft und Politik diskutieren. Die Ergebnisse werden als Bürger-Report mit Handlungsempfehlungen an Bundesministerin Annette Schavan übergeben. Der Bürgerdialog „Hightech-Medizin“ ist Teil eines umfassenden Austauschs zwischen Bürgern, Wissenschaft, Wirtschaft und Politik, den das Bundesministerium für Bildung und Forschung in den kommenden vier Jahren zu verschiedenen Zukunftstechnologien organisiert.

Weitere Informationen unter:  
[www.buergerdialog-bmbf.de/](http://www.buergerdialog-bmbf.de/)



### Bundeskabinett verabschiedet 6. Energieforschungsprogramm

Die zuverlässige, bezahlbare und umweltschonende Energieversorgung ist ein wichtiges Ziel der



Bild: © andrea lehmkühl – Fotolia.com

Energiewende in Deutschland. Der Entwicklung und Anwendung innovativer Energietechnologien kommt dabei eine besondere Bedeutung zu. Mit dem 6. Energieforschungsprogramm legt die Bundesregierung auf fünf wichtigen Themengebieten die Grundlinien und Schwerpunkte ihrer Förderpolitik fest: Infrastruktur, Energieeffizienz, erneuerbare Energien, Sicherheits-, Entsorgungs- und Strahlenforschung sowie System- und Akzeptanzforschung. Vor allem die neu eingerichteten „Energie- und Klimafonds“ tragen zu einem Budget von rund 3,4 Millionen Euro zwischen 2011 und 2014 bei. Gemeinsam mit ihren Kollegen Dr. Philipp Rösler (BMW), Dr. Norbert Röttgen (BMU) und Ilse Aigner (BMELV) bündelt die Bundesforschungsministerin Prof. Dr. Annette Schavan die Kernkompetenzen der Ressorts, um in gemeinsamen Förderinitiativen energiepolitisch wichtige Themen erfolgreich zu adressieren.

Weitere Informationen unter:  
[www.bmbf.de/press/3136.php](http://www.bmbf.de/press/3136.php)

### **Batterie-Produktion führt Deutschland in die Elektromobilität**

Auf dem Weg zur alltagstauglichen Elektromobilität steht die Automobilbranche vor grundlegenden Herausforderungen. Auf dem Weg zu einem der weltweit führenden Anbieter nimmt Deutschland

nun eine weitere wichtige Hürde. Mit der Förderung einer Pilotproduktionsanlage für Lithium-Ionen-Batterien in Ulm schafft das BMBF die Voraussetzung für eine leistungsfähige und bezahlbare Speichertechnologie. Bundesforschungsministerin Annette Schavan vereinbarte mit dem Kompetenznetzwerk Lithium-Ionen-Batterie (KLiB) den Aufbau einer solchen Produktionsstätte und erfüllt damit eine zentrale Forderung der Nationalen Plattform Elektromobilität. Das BMBF ergänzt mit seinem Engagement für KLiB seine 2007 initiierte Innovationsallianz Lithium-Ionen-Batterie 2015.

An KLiB sind 25 Unternehmen und Organisationen beteiligt, die langjährige und international herausragende Expertisen einbringen. Noch in diesem Jahr werden die Planungen für eine Anlage zur Erforschung und Optimierung der Fertigung von Lithium-Ionen-Zellen beginnen. Große Herausforderungen sind derzeit die Übertragung neu entwickelter Produktionsverfahren, Materialien, Komponenten und Anlagenteile in die industrielle Fertigung seriennaher Batterien für Elektrofahrzeuge.

Weitere Informationen unter:  
[www.bmbf.de/press/3029.php](http://www.bmbf.de/press/3029.php)



Bild: © sebastianreuter – Fotolia.com

## **Weltweit einzigartige Forschungsstrukturen helfen den Patienten**

Krebs, Herz-Kreislauf-, Stoffwechsel-, Infektions-, Lungen- oder neurodegenerative Erkrankungen werden mittlerweile als Volkskrankheiten bezeichnet, da die Zahl der betroffenen Menschen in den letzten Jahren immer weiter zugenommen hat. Dieser Herausforderung begegnet das BMBF mit der Gründung der Deutschen Zentren der Gesundheitsforschung (DZG). Bis 2015 wird das Ministerium 700 Millionen Euro zur Verfügung stellen, um die Forschungsbedingungen zu optimieren, den Transfer in die Anwendung zu beschleunigen sowie Prävention und Therapie zu verbessern.

In den Zentren werden Expertisen aus mehr als 120 universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen an 39 Standorten zusammengeführt. Das Deutsche Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen (DZNE) und das Deutsche Zentrum für Diabetesforschung (DZD) haben bereits 2009 ihre Arbeit aufgenommen und werden nun ergänzt durch das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung (DZHK), das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung (DZIF), das Deutsche Zentrum für Lungenforschung (DZL) und das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung (DKTK).

Die DZG sind ein Kernelement des 2010 verabschiedeten Rahmenprogramms Gesundheitsforschung der Bundesregierung. „Die Zentren sind in dieser Form weltweit einzigartig. Sie haben das Potenzial, Deutschland in Europa, vielleicht sogar weltweit, an die Spitze der Gesundheitsforschung zu führen“, betonte Bundesforschungsministerin Schavan bei der Vorstellung der DZG in Berlin.

Weitere Informationen unter:  
[www.bmbf.de/press/3109.php](http://www.bmbf.de/press/3109.php)

## **Bund stärkt Forschung in kleinen Medizintechnik-Firmen**

Seit 2007 erleichtert das BMBF mit KMU-Innovativ den Zugang zur Forschungsförderung und unterstützt damit erfolgreich Spitzenforschung in Deutschland. Die bisher geförderten Technologiefelder Zivile Sicherheit, Biotechnologie, Informations- und Kommunikationstechnologie, Nanotechnologie, Optische Technologien, Produktionstechnologie, Ressourcen- und Energieeffizienz werden mit „KMU-innovativ Medizintechnik“ nun um einen achten Zukunftsbereich erweitert.

Der parlamentarische Staatssekretär im BMBF Helge Braun gab auf der Zukunftskonferenz



Bild: © Gilles Paire – Fotolia.com

Medizintechnik in Berlin bekannt, dass jährlich 10 Millionen Euro für diese neue Fördermaßnahme bereitgestellt werden. „Wir wollen Innovationsprozesse beschleunigen, die Medizintechnik-Industrie stärken und die Patientenversorgung verbessern“, sagte Braun. Gerade kleine und mittlere Unternehmen sind in vielen Bereichen Vorreiter technologischen Fortschritts.

Weitere Informationen unter:  
[www.bmbf.de/press/3115.php](http://www.bmbf.de/press/3115.php)

### **Landwirtschaft im Kampf gegen Hungerkrisen stärken**

Das immer häufigere Auftreten von Wetterextremen und die Verknappung ertragreicher Böden stehen im drastischen Widerspruch zur Ernährung der stetig zunehmenden Weltbevölkerung. Seit der Jahrtausendwende steigen die Preise für Lebensmittel und führen vor allem in Entwicklungsländern gehäuft zu Hungerkrisen und politischen Umbrüchen. „Die nachhaltige Sicherung der Ernährung der Weltbevölkerung ist eine zentrale Zukunftsaufgabe und globale Verpflichtung, die nur mit gemeinsamen Forschungsanstrengungen gemeistert werden kann. Deutschland muss hier international Verantwortung übernehmen“, sagt Bundesforschungsministerin Annette Schavan.

Mit der Förderinitiative „Globale Ernährung - Globe“ unterstützt das BMBF aktiv den weltweiten Aufbau einer nachhaltigen und leistungsstarken Landwirtschaft zur Ernährungssicherung. Im Rahmen interdisziplinärer und internationaler Zusammenarbeit sowie auf Grundlage regionaler Bedarfsanalysen in Afrika sollen Agrarforschungsthemen entlang der gesamten Wertschöpfungskette identifiziert und bearbeitet werden. Ziel ist es, mit deutschen und afrikanischen Partnern neue Brücken zwischen hochentwickelten Anbautechnologien und traditionellen Anbautechniken zu schlagen, ohne dabei das lokal vorhandene Wissen zu vernachlässigen. Bis Oktober 2011 konnten Förderanträge hierzu eingereicht werden.

Weitere Informationen unter:  
[www.bmbf.de/press/3124.php](http://www.bmbf.de/press/3124.php)

### **Kontakt**

Informationen zu diesen und anderen interessanten Themen zur Hightech-Strategie für Deutschland finden Sie unter  
[www.hightech-strategie.de](http://www.hightech-strategie.de)

## BRAUNSCHWEIGER SYSTEMBIOLOGIE-ZENTRUM BRICS STARTET DURCH

### Technische Universität Braunschweig und das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung gründen gemeinsames Forschungszentrum

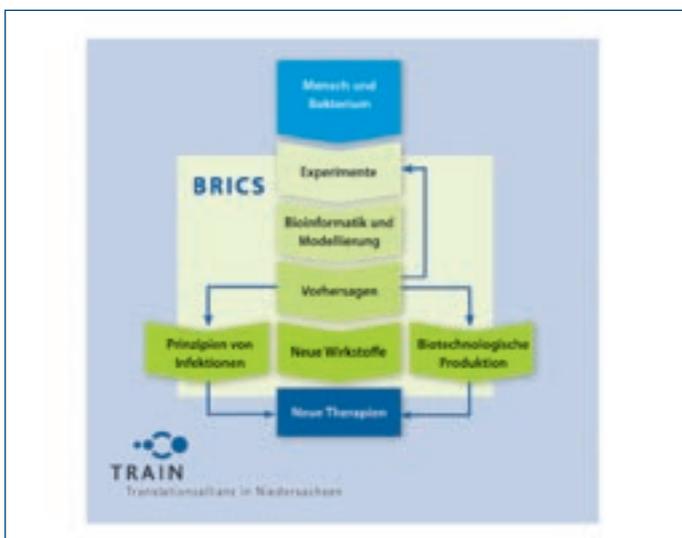
#### BRaunschweig Integrated Centre for Systems Biology –

unter diesem Namen vereinen sich Braunschweiger Wissenschaftler sehr unterschiedlicher Disziplinen, um gemeinsam systembiologische Fragestellungen zu bearbeiten. Das Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI) und die Technische Universität Braunschweig (TU) bündeln mit der Gründung des BRICS die lokale Expertise im Bereich der Systembiologie und Bioinformatik. Dabei ist das HZI mit drei Abteilungen, die TU sogar mit fünf Instituten aus drei verschiedenen Fakultäten an dem Forschungszentrum beteiligt. Ziel des Zentrums ist es, echte Interdisziplinarität zu entwickeln.

#### Systembiologie als Grundlage moderner Gesundheitsforschung

Im BRICS wird die Systembiologie eingesetzt, um komplexe Infektionsprozesse zu verstehen und deren Behandlung zu verbessern. Dies schließt die Entwicklung von neuen Wirkstoffen und deren biotechnologischen Produktionsverfahren ebenso ein wie die Optimierung bestehender Therapien und Anwendungen. Methodisch werden dabei bottom-up Hochdurchsatz-Technologien mit reduktionistischen top-down Ansätzen zusammengeführt.

#### BRICS ist Bestandteil der Translationsallianz Niedersachsen.



Mit seinem Beitrag zur Entwicklung neuer Therapien bildet BRICS einen wichtigen Baustein in der Translationsallianz Niedersachsen (TRAIN). TRAIN verbindet die biomedizinischen Zentren der Forschungsregion Braunschweig-Hannover mit dem Ziel der gemeinsamen Wirkstoffentwicklung (Quelle: Hurtig Design).

Diese werden ergänzt durch Einzel-Molekül-Mikroskopie und Zeitraster-Filme mit anschließender Bildanalyse. Die experimentelle Ermittlung aller relevanten biologischen Daten einer Zelle und deren bioinformatische Auswertung ermöglicht schließlich eine Integration in mathematische Modelle. Durch wiederholte experimentelle Überprüfung von Vorhersagen und iterative Anpassung der theoretischen Modelle erhält man ein tiefergehendes Verständnis der zugrunde liegenden biologischen Prozesse. Dies eröffnet, wie in nebenstehendem Beispiel, zukunftsweisende Perspektiven im Bereich der medizinischen Translation – von neuen Wirkstoffen mit maßgeschneiderten Produktionsverfahren bis hin zu neuen Therapieansätzen.

#### Die Technische Universität Braunschweig baut mit Unterstützung des Landes Niedersachsen ein neues Gebäude für das BRICS:

Für 26 Millionen € entsteht auf dem Campus der TU ein Systembiologie-Zentrum mit experimentellen Laboren, Büros und Praktikumsräumen.

Spatenstich ist für 2013 vorgesehen – da müssen sich die Braunschweiger Systembiologen noch etwas gedulden. Aber bei der Planung der eigenen Labor- und Büroräume kommt schon mal echte Vorfreude auf. So Christoph Wittmann, als Begrüßung in der ersten Bausitzung: „Ich freue mich, dass ich hier bin!“.

#### Modell des BRICS-Neubaus





Das BRICS Team (v.l.): Prof. Dr. Dietmar Schomburg - Bioinformatik und Biochemie, Prof. Dr. Philip Tinnefeld - NanoBioSciences, Prof. Dr. Michael Meyer-Hermann - System-Immunologie, Dr. Ida Retter - Koordinatorin, Prof. Dr. Lothar Jänsch - Zelluläre Proteomik, Prof. Dr. Katharina Riedel - Mikrobielle Proteomik, Dr. Robert Geffers - Genomanalytik (auf dem Bild vertreten durch Dr. Michael Jarek), Prof. Dr. Christoph Wittmann - Bioverfahrenstechnik, Prof. Dr. Dieter Jahn - Mikrobiologie (Quelle: Presse und Kommunikation, TU Braunschweig).

Bild: UFZ

## Kann man Therapien am Computer optimieren?

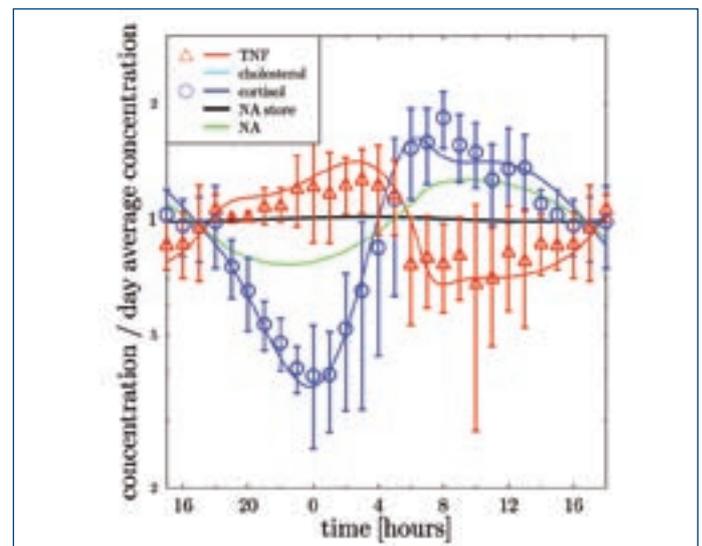
### Modelintegration macht Effektivvorhersage möglich

Ein Ziel der Wissenschaftler im BRICS ist es, mit Hilfe von mathematischen Modellen die Behandlung von Krankheiten zu verbessern. Bei vielen Krankheiten wie Krebs oder chronisch entzündlichen Krankheiten hat man wirksame Therapien identifiziert. Jedoch ist die Definition eines optimalen Therapie-Protokolls nicht einfach. Wie soll man etwa die Bestrahlung von Tumoren durchführen - besser wenige Bestrahlungen mit hoher Dosis oder besser viele mit schwacher Dosis? Sehr schnell wird klar, dass man in der Erfahrungsmedizin viele Jahre brauchen wird, um für jede Therapie ein optimales Protokoll zu erstellen. Die mathematische Modellierung komplexer Systeme kann an dieser Stelle eingreifen und die Optimierung von Therapien anleiten, wie im Folgenden exemplarisch dargestellt wird. Rheumatoide Arthritis ist eine Autoimmunerkrankung, die sich an der Grenze zwischen dem Nerven-, dem Hormon- und dem Immun-System unseres Körpers entwickelt. Diese Systeme sind nicht unabhängig voneinander. Vielmehr wird ein Entzündungsherd zunächst das Immunsystem aktivieren und Signale an das zentrale Nervensystem senden, von dem die Ausschüttung des Hormons Cortisol reguliert wird. Dieses wiederum wirkt auf die Entzündung hemmend zurück. Bei rheumatoider Arthritis entsteht eine chronische Entzündung in Gelenken. Eine der klassischen Therapien ist die zusätzliche Gabe von Cortisol, mit dem Ziel, die Entzündung zu hemmen und so Erleichterung zu verschaffen.

Patienten der rheumatoiden Arthritis klagen insbesondere morgens über Schmerzen in den Gelenken. Prof. Michael Meyer-Hermann vom Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung hat sich zusammen mit dem Rheumatologen und Endokrino-Immunologen Prof. Rainer H. Straub in Regensburg diese Beobachtung zu Nutze gemacht und die zirkadiane Veränderung von Markern der drei Subsysteme untersucht und in mathematischen Modellen quantitativ nachgestellt (siehe Abbildung 1). Dies hat es den Forschern erlaubt, die Cortisol-Therapie im Computer zu simulieren. Das erstaunliche Ergebnis war, dass die gleiche Menge Cortisol morgens eine dreifach geringere Hemmwirkung auf die Entzündung hat als um Mitternacht.

Diese Vorhersage wurde inzwischen in Laborexperimenten bestätigt und hält derzeit Einzug in die medizinische Praxis. Tatsächlich wurde

## Abbildung 1: Veränderung von Markern des Nerven-, Hormon- und Immunsystems im Tagesverlauf.



Das Hormon Cortisol (blau) erreicht täglich um Mitternacht (0 hours) den tiefsten Stand, während der Immunbotenstoff TNF (rot) in den frühen Morgenstunden (4 hours) am höchsten ist und beim Aufstehen (8 hours) den Tiefstand erreicht. Das simulierte Neuro-Endokrin-Immun-Netzwerk (Linien) wird mit gemessenen Daten (Symbole) verglichen. TNF - Tumornekrosefaktor; NA - Noradrenalin. Referenz: Meyer-Hermann *et al.*, 2009: Mathematical modeling of the circadian rhythm of key neuroendocrine-immune system players in rheumatoid arthritis: A systems biology approach. *Arthritis & Rheumatism* 60(9), 2585-2594.

den Patienten Cortisol im klinischen Alltag bislang nach dem Aufstehen gegeben, was der Zeitpunkt der schwächsten Wirkung ist. So konnte eine anerkannte Therapie durch die Resultate von mathematischen Modellen in ihrer Wirkung verdreifacht werden.

Die Forscher am HZI glauben, dass die Optimierung von Therapien mit mathematischen Modellen ein riesiges Potential birgt. Insbesondere eröffnet dieser Ansatz die Möglichkeit, Therapien nicht nur - wie in diesem Fall - universell, sondern auch für den jeweiligen Patienten individuell zu optimieren. Dieser Schritt in Richtung der individualisierten Therapie ist die entscheidende Herausforderung der modernen Medizin.



Professor Michael Meyer-Hermann studierte Physik, Mathematik und Philosophie in Paris und Frankfurt am Main. Er promovierte in theoretischer Elementarteilchenphysik zum Thema Quantenchromodynamik. Danach leitete er Arbeitsgruppen zur Dynamik und räumlichen Organisation von biologischen komplexen Systemen in Dresden, Oxford (UK), Frankfurt am Main und zuletzt an der TU Braunschweig und am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung. Dabei hat er sich auf das Immunsystem, die Krebsforschung, Diabetes, die Infektionsforschung und die Neuroimmun-Interaktion spezialisiert. Die enge Anbindung an experimentelle Daten hat er aus seiner Zeit als Elementarteilchenphysiker in die mathematische Biologie übertragen, sie bildet die Grundlage seiner Arbeit. Michael Meyer-Hermann leitet am HZI die Abteilung System-Immunologie und ist Mitglied im Vorstand des BRICS.

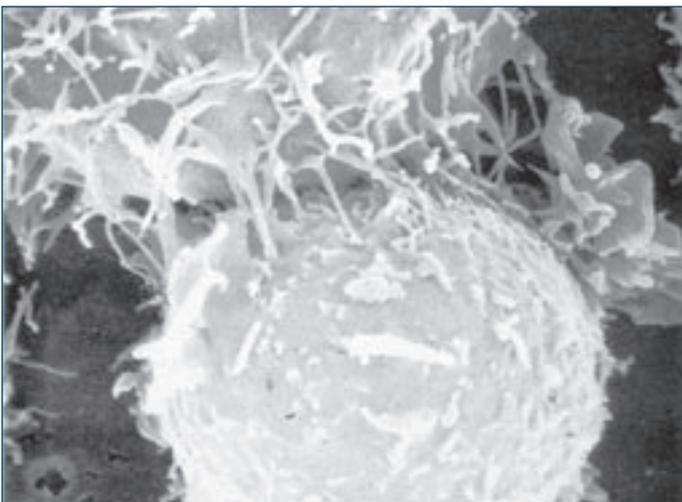
Bild: UFZ

## DAS IMMUNSYSTEM ZUR BEKÄMPFUNG VON KREBS NUTZEN:

### Portrait HELMHOLTZ-ALLIANZ IMMUNTHERAPIE VON KREBSERKRANKUNGEN

Allem medizinischen Fortschritt zum Trotz gehört Krebs weiterhin zu den häufigsten Todesursachen. Neben der Weiterentwicklung der drei klassischen Behandlungsverfahren – der Chirurgie, der Strahlentherapie und der Chemotherapie – stellt die Entwicklung neuer Strategien zur Krebsbekämpfung deshalb eine der größten Herausforderungen für die Gesundheitsforschung dar. Die Immuntherapie ist ein neuartiges Behandlungskonzept, das das menschliche Immunsystem gezielt nutzt, um Krebszellen unschädlich zu machen. Um die Forschungserfolge in diesem Bereich den Patienten zugänglich zu machen, müssen viele Forschungseinrichtungen zusammenarbeiten. Die seit 2008 bestehende Helmholtz-Allianz Immuntherapie von Krebserkrankungen vereint führende Immunologen aus vier Helmholtz-Zentren und sechs assoziierten Universitätskliniken. Insgesamt baut die Allianz auf der Expertise von 21 Projektleitern auf.

Die Allianz hat sich zum Ziel gesetzt, die Brücke zwischen immunologischer Grundlagenforschung und der Forschung an Tiermodellen einerseits und klinischen Studien andererseits zu schlagen. Dazu steht ihr bis Ende 2012 ein Budget von 18 Millionen Euro aus dem Impuls- und Vernetzungsfonds der Helmholtz-Gemeinschaft zur Verfügung.



Dendritische Zelle (oben) mit einer T-Zelle (unten) (Bild: DKFZ Heidelberg).

Thematischer Fokus des Netzwerks sind die Therapien von Hautkrebs (Melanom), Hepatitis und Lebertumoren, sowie von Leukämien und Lymphomen. Die Auswahl dieser Krankheiten steht exemplarisch für verschiedene Typen von Tumorerkrankungen. Das Leberkarzinom ist oft mit einer viralen Infektion assoziiert, deshalb bieten sich auf den Tumorzellen spezifische virale Antigene als Zielstrukturen für den

Angriff der Immuntherapie an. Leukämiezellen sind besonders gut zugänglich und sind aus diesem Grund für einen immuntherapeutischen Angriff geeignet. Das Melanom schließlich dient in der Allianz als Modell für solide, nicht viral verursachte Tumore und deckt damit den weitaus am häufigsten vorkommenden Tumortyp ab.

Neben der Verteidigung gegen Angriffe von Viren oder Bakterien bietet das Immunsystem auch ausgezeichnete Waffen für die Bekämpfung von entarteten Tumorzellen. Dieses Potential möchte die Helmholtz-Allianz Immuntherapie nutzen und dem Körper bei der Erkennung von Tumorzellen helfen.

Antikörper und T-Zell-Rezeptoren sind Proteine, die hochsensibel körperfremde Zielstrukturen unter Millionen anderen herausfinden können. Sowohl Antikörper als auch T-Zell-Rezeptoren können den programmierten Zelltod (Apoptose) in gestörten Zellen auslösen. Antikörper markieren ihre Ziele für die Vernichtung; T-Killerlymphozyten töten die von ihren T-Zell-Rezeptoren erkannten Zielzellen direkt. Um loszuschlagen zu können, brauchen aber sowohl die Antikörper produzierenden B-Zellen als auch die T-Killerzellen Hilfe. Zum Beispiel erkennen T-Lymphozyten ihre Ziele nicht einfach so wie sie im Körper auftauchen. Sie müssen erst durch spezialisierte Zellen – z. B. dendritische Zellen – auf sie aufmerksam gemacht werden. Diese zerlegen die Zielstruktur zunächst in ihre Einzelteile und präsentieren sie den T-Zellen dann quasi auf dem Silbertablett (Antigenpräsentation).

Sowohl beim programmierten Zelltod, bei der Antikörper- und T-Zell-Antwort als auch bei der Antigenpräsentation ergeben sich therapeutische Möglichkeiten. Daraus leiten sich die therapeutischen Plattformen der Allianz ab:

- Resensibilisierung von Krebszellen gegen den programmierten Zelltod
- Neuartige therapeutische Antikörper
- Impfstrategien gegen Krebs (Vakzinierung)
- Adoptive T-Zell-Therapie

Vernetzung und Bündelung von Kräften sind die Voraussetzung für die Entwicklung zukunftsweisender immuntherapeutischer Strategien. Ein gutes Beispiel ist hier das Feld T-Zell-Therapie: Wissenschaftler der Allianz waren maßgeblich an der Entwicklung der adoptiven Immuntherapie beteiligt. Diese machte sich zunutze, dass T-Zellen eines Spenders Leukämiezellen eines Patienten zerstören können. Ein schwerwiegendes Problem der adoptiven T-Zell-Therapie besteht jedoch darin, dass auch normales Körpergewebe durch die Killerzellen angegriffen wird. Die Herausforderung besteht heute deshalb darin,



Überwachung der Immunantwort durch Analyse von Zellpopulationen (Bild: HZI, Braunschweig).



Die Übertragung von Immunzellen kann zur Bekämpfung von Krebs eingesetzt werden (Bild: Universitätsklinikum Heidelberg).

nur T-Zellen einer ganz bestimmten Spezifität zu übertragen. Dies kann durch eine Selektion der Killerzellen eines Spenders geschehen oder noch gezielter durch die gentechnische Programmierung von patienteneigenen T-Zellen auf bestimmte Tumormerkmale.

Verschiedenen Gruppen der Allianz – am MDC und an der Charité in Berlin, am Helmholtz-Zentrum München und der TU München und am NCT in Heidelberg – sind damit beschäftigt, geeignete T-Zell-Rezeptoren aus gegen Tumore gerichteten T-Zellen zu isolieren. Am MDC ist besondere Expertise zur Klonierung der codierenden DNA-Sequenzen und der Entwicklung von optimierten Vehikeln für deren Transfer in menschliche Zellen vorhanden. Das NCT schließlich bringt seine herausragende Expertise auf dem Gebiet der Entwicklung von Instrumenten für die Gentherapie und der Risikoabschätzung des Verfahrens ein. An diesem Beispiel wird deutlich, wie in der Allianz wissenschaftliche Exzellenz mit Ausrichtung auf ein gemeinsames Ziel gebündelt wird.

Das Programm „Klinische Studien“ in der Allianz erlaubt es, die am weitesten fortgeschrittenen Projekte mit einem eigenen Budget zu fördern und so erste Versuche für die Anwendung am Patienten zu ermöglichen. Bei einigen Plattformen wie der Vakzinierungs-Plattform sind Projekte so weit entwickelt, dass klinische Studien bereits begonnen wurden.

Bei jeder Art von Immuntherapie muss nicht nur die Auswirkung auf das Tumorwachstum sondern auch die Auswirkung auf das Immunsystem jedes einzelnen Patienten sorgfältig überwacht werden. Bei der Entwicklung neuer Therapien ist es wichtig, möglicherweise gefährliche Auswirkungen zu erkennen und auszuschließen. Diese Überwa-

chung des Immunsystems und des Therapieerfolges wird Immunmonitoring genannt. Das Immunmonitoring ist eine übergreifende Plattform, an der sich alle in der Allianz vertretenen Standorte beteiligen. Die Vernetzung ist in diesem Zusammenhang besonders wichtig. Die verwendeten Methoden werden innerhalb der Allianz vereinheitlicht und auch im Austausch mit internationalen Konsortien überprüft und angepasst.

Für den Erfolg immuntherapeutischer Behandlungsstrategien ist die Aus- und Weiterbildung des wissenschaftlichen und klinischen Nachwuchses zentral. Die Allianz hat deshalb ein eigenes Stipendien- und Austauschprogramm aufgelegt und unterhält ein ausgedehntes Veranstaltungsprogramm.

#### BETEILIGTE PARTNER:

##### Die beteiligten Helmholtz-Zentren

- Deutsches Krebsforschungszentrum, DKFZ, Heidelberg (koordinierendes Zentrum)
- Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, MDC, Berlin Buch
- Helmholtz-Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt
- Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI, Braunschweig

##### Die assoziierten Universitätskliniken

- Universitätsklinikum Heidelberg
- Universitätsklinikum Mannheim
- Charité Universitätsmedizin Berlin
- Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
- Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
- Medizinische Hochschule Hannover

##### Der Lenkungsausschuss

- Prof. Dr. Peter H. Krammer, DKFZ, Heidelberg (wissenschaftlicher Koordinator)
- Prof. Dr. Martin Lipp, MDC, Berlin-Buch
- Prof. Dr. Michael Manns, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Dolores Schendel, Helmholtz-Zentrum München
- Prof. Dr. Christof von Kalle, DKFZ und Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, NCT, Heidelberg

# das bakterium *escherichia coli*

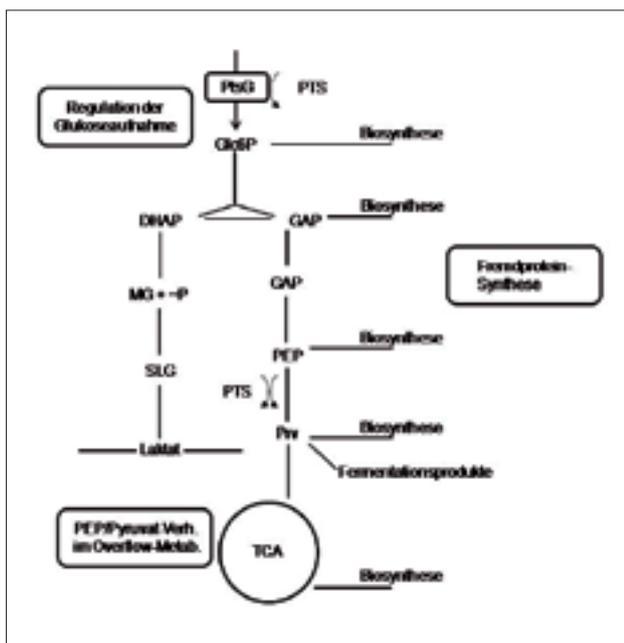
## Ein Modellorganismus für die Systembiologie

von Katja Bettenbrock, Knut Jahreis, Andreas Kremling, Michael Pfaff, Ursula Rinas, Stefan Schuster und Reinhard Guthke

*Escherichia coli* – oder kurz *E. coli* – ist ein Mikroorganismus, der für die systembiologische Forschung bestens geeignet ist. Es gibt über ihn umfangreiches Wissen, viele Daten, praktische Anwendungen, und *E. coli* ist in vielerlei Hinsicht von größter Bedeutung für den Menschen: Beispielsweise stellt das Bakterium aufgrund seiner schnellen Vermehrung eine lebenswichtige Komponente der Darmflora dar, indem es viele schädliche Mikroorganismen an ihrer Ausbreitung im Darm hindert.

Andererseits gibt es aber auch pathogene, das heißt krankheitsauslösende Varianten von *E. coli*. Ein bekanntes Beispiel dafür ist EHEC, dem im Frühjahr 2011 eine große mediale Aufmerksamkeit zukam.

Abbildung 1: Forschungsschwerpunkte im FORSYS-Partner-Projekt „Dynamik und Regulation der metabolischen Balance in *Escherichia coli*“



Grafik: K. Kremling

### *E. coli* – ein Arbeitspferd der Biotechnologie

Das Bakterium ist auch außerhalb des Menschen von Bedeutung. Es wird heute beispielsweise für die Herstellung einer zunehmenden Zahl wichtiger Arzneistoffe, sogenannter Biopharmaka, verwendet. Nach gezielter Veränderung seiner Erbinformationen können mit *E. coli* therapeutische Proteine wie Insulin produziert werden. Von derzeit 144 in Deutschland zugelassenen gentechnisch hergestellten Arzneimitteln, auch als „Biologicals“ bekannt, werden 44 mithilfe von *E. coli* produziert ([www.vfa.de/gentech](http://www.vfa.de/gentech)). Der Anteil der Biopharmaka am deutschen Arzneimittelumsatz beträgt bereits 16% und steigt weiter.

Die Maximierung der Produktivität, das heißt die Ausbeute an Zielprotein, bezogen auf Prozessdauer und Reaktorvolumen, ist für biotechnologische Prozesse mit derartiger wirtschaftlicher Relevanz ein naheliegendes Ziel wissenschaftlich-technischer Bemühungen. Auf dem Weg zu diesem Ziel sind jedoch einige Hindernisse zu überwinden.

Ein solches Hindernis ist der sogenannte Overflow-Metabolismus, bei dem unerwünschte Nebenprodukte wie Essigsäure gebildet werden. Dabei ist der Begriff „unerwünscht“ relativ. Bei einem anderen Modellorganismus, der Bäcker- oder Bierhefe, ist Äthanol das Nebenprodukt und keinesfalls unerwünscht. Man weiß schon sehr viel über Mechanismen dieser Nebenproduktbildung, aber noch nicht genug, um diese unerwünschten Prozesse in *E. coli* unterdrücken zu können. Der Overflow-Metabolismus steht in Verbindung mit einer starken Kohlenhydrataufnahme und einer hohen Glykolyserate, die ihrerseits für eine hohe Produktivität erforderlich sind. Entscheidende „Weichen“ für Stoffflüsse werden am Pyruvatknoten gestellt und über genregulatorische Netzwerke gesteuert.

### Neue Zielgene entdeckt für einen bedeutenden Regulator am Pyruvatknoten

Ein dreijähriges Forschungsprojekt im FORSYS-Partner-Programm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung war deshalb darauf gerichtet, die Regulation der Stoffflüsse am Pyruvatknoten im Zusammenhang mit der Aufnahme von Kohlenhydraten und seiner Bedeutung für die Synthese von Fremdproteinen zu verstehen und mathematisch zu modellieren (Abb. 1) ([www.forsys.hki-jena.de](http://www.forsys.hki-jena.de)).



**Die FORSYS-Partner-Projektgruppe:** Von links nach rechts: Christoph Kaleta, Michael Pfaff, Markus Nees, Stefan Schuster, Wolfgang Schmidt-Heck, Frank Wessely, Anna Göhler, Anne Kosfeld, Ursula Rinas, Dominik Driesch, Katja Bettenbrock, Knut Jahreis, Andreas Kremling, Zhaopeng Li, Öznr Kökpinar, Reinhard Guthke (Foto: C. Kaleta).

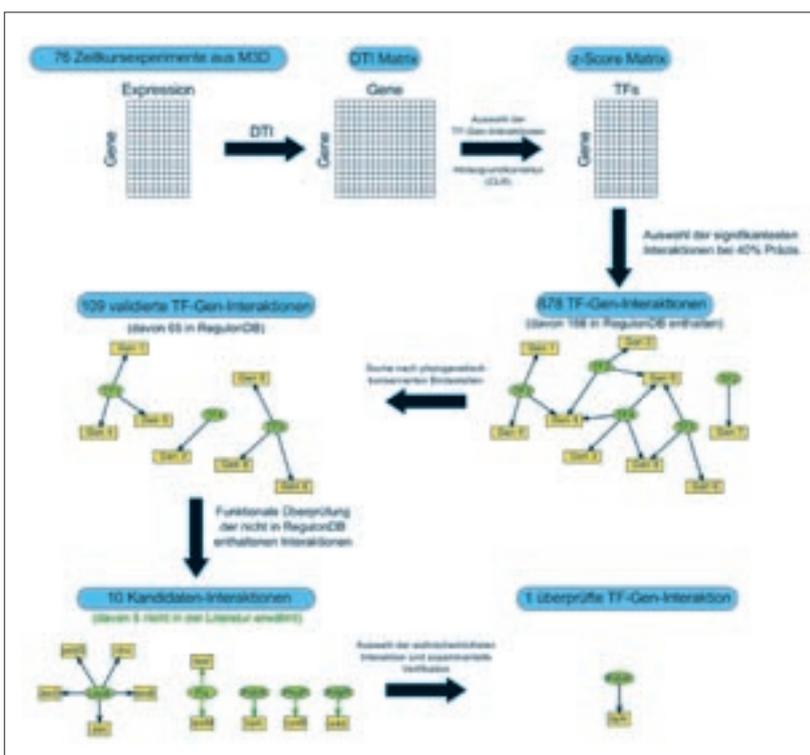
Eine genomweite Analyse (Abb. 2) führte zum besonders interessanten Transkriptionsfaktor mit dem Namen Pyruvat-Dehydrogenase-Repressor (PdhR), für den durch bioinformatische Analyse an der Friedrich-Schiller-Universität Jena (Christoph Kaleta, Stefan Schuster) und am Hans-Knöll-Institut Jena (Swetlana Friedel, Reinhard Guthke) ausgehend von Genexpressions- und Promotor-Sequenzdaten neue Zielgene vorhergesagt werden konnten. Die erste Vorhersage war gleich ein Volltreffer: Tatsächlich konnten Anna Göhler und Knut Jahreis an der Universität Osnabrück die prognostizierte Regulation der Lipoat-Synthase (LipA) durch PdhR im Labor bestätigen (Kaleta *et al.*, 2010). Weitere bioinformatische und experimentelle Untersuchungen des PdhR-Regulons führten jüngst zu der Entdeckung von weiteren Targets des Transkriptionsfaktors PdhR. Durch interdisziplinäre Zusammenarbeit von vier FORSYS-Partner-Projektgruppen wurden somit bei vollem Umlauf des Forschungszyklus von der Datenanalyse über die Modellierung bis zur experimentellen Versuchsplanung, Ver-

suchsdurchführung und Validierung neue genregulatorische Zusammenhänge gefunden. Dieser Erfolg wäre ohne eine systembiologische Herangehensweise nicht möglich gewesen.

### Optimale Strategien der Regulation des Metabolismus gefunden

Am Lehrstuhl für Bioinformatik von Stefan Schuster haben Christoph Kaleta und Mitarbeiter nicht nur einzelne Stoffwechselwege und deren Regulatoren bioinformatisch untersucht, sondern genomweit nach Mustern in der Regulation von Stoffwechselwegen von *E. coli* gesucht. Dabei kam die von Christoph Kaleta neu entwickelte *Elementary Flux Patterns*-Methode zum Einsatz. Es fiel auf, dass in einigen Reaktionswegen durchgängig alle Enzyme transkriptionell geregelt sind, während in anderen nur der erste und der letzte Schritt einer Kontrolle unterliegen (Wessely *et al.*, 2011). Diese Merkwürdigkeit konnte als Ergebnis der Evolution erklärt werden, dass nämlich *E. coli* einerseits die energetischen

Abbildung 2:



Bioinformatischer Arbeitsplan, der zur Entdeckung neuer genregulatorischer Interaktionen in *E. coli* führte (Grafik: nach Kaleta *et al.*, BMC Systems Biology, 2010).

Kosten für die Proteinsynthese minimiert, andererseits aber eine rasche Anpassung an wechselnde Umgebungsbedingungen erreichen muss. Diese Erklärung konnte gestützt werden durch den Nachweis, dass in Reaktionswegen, deren Enzyme wegen ihrer großen Gesamtproteinmasse aufwändig zu synthetisieren sind, durchgängig alle Reaktionsschritte transkriptionell reguliert werden, um unnötige Proteinsynthesen zu vermeiden. Wenn jedoch die Katalyse eines Reaktionsweges mittels Enzymen von nur geringer Gesamtproteinmasse erfolgt, dann sind lediglich einige wenige Reaktionsschritte reguliert. In Zusammenarbeit mit Martin Bartl und Pu Li von der TU Ilmenau konnte die Optimalität eines solchen Regulationsmusters gezeigt werden.

### Traditionslinien der Systembiologie in Deutschland fortgesetzt

Das Forschungsprojekt setzt frühe Traditionslinien der Systembiologie in Deutschland fort, die mit den Schulen von J. Lengeler (Osnabrück; Projektpartner: Knut Jahreis, Anne Kosfeld, Anna Göhler), E.D. Gilles (Stuttgart, Magdeburg; Projektpartner: Katja Bettenbrock, Andreas Kremling, Markus Nees) und R. Heinrich (Berlin; Projektpartner: Stefan Schuster, Christoph Kaleta, Frank Wessely, Jena) gelegt wurden. Am Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme in Magdeburg sind im vergangenen Jahrzehnt gemeinsam mit den Kollegen der Universität Osnabrück ausgefeilte mathematische Modelle des Kohlenhydrataufnahmeapparates bei *E. coli* entwickelt worden. Die Ursprünge der Systembiologie am Hans-Knöll-Institut (HKI Jena; Projektpartner: Reinhard Guthke, Wolfgang Schmidt-Heck) reichen bereits 40 Jahre zurück (Bergter 1972).

Die metabolische Balance bei *E. coli* in sogenannten Hochzell-dichte-Fermentationen führte schon vor etwa 25 Jahren, noch vor der Wiedervereinigung Deutschlands, Mitarbeiter aus dem HKI (damals ZIMET Jena) und aus dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsbiologie (HZI, damals GBF Braunschweig) zusammen (Deckwer *et al.*, 1990). Die Projektarbeit am HZI (Ursula Rinas, Öznur Kökpinar, Zhaopeng Li) war und ist auf die molekularbiologischen Grundlagen für die Optimierung der Produktion von Humanproteinen (z.B. Fibroblasten-Wachstumsfaktor hFGF-2) in *E.coli* gerichtet. Hier werden Transkriptom- und Proteomdaten unter den Stressbedingungen der Fremdproteinsynthese erhoben und gemeinsam mit den Projektpartnern HKI (Wolfgang Schmidt-Heck) und BioControl Jena GmbH (Dominik Driesch, Michael Pfaff) analysiert und interpretiert.

### Workshop „Systembiologie für die Industrie“ in Jena

Im Herbst 2010 wurden Ergebnisse des Forschungsprojektes im Rahmen eines internationalen Workshops unter der Überschrift „Systembiologie für die Industrie: Dynamik und Regulation der metabolischen Balance in *E. coli*“ in Jena vorgestellt. Dabei zeigten nicht nur die sechs am Projekt beteiligten Gruppen ihre Ergebnisse, sondern auch acht weitere Experten aus Berlin, Birmingham, Delft, Jena, Stuttgart und Wien präsentierten ihre Resultate.

Mit Guido Seidel von der Wacker Biotech GmbH aus Jena kam gleich zu Beginn der Tagung ein Vertreter aus der Biotech-Branche zu Wort. Er präsentierte die „*E. coli secretion technology*“ (ESETEC®) in Verbindung mit der Hochzell-dichte-Fermentation (DESETEC®) anhand der Herstellung von Antikörper-Fragmenten und anderen Target-bindenden Proteinen. Dieses Biotech-Unternehmen wie auch die Bioinformatik-Firma BioControl Jena GmbH haben ihre Wurzeln im HKI. Beide demonstrierten eindrucksvoll, wie Grundlagenforschung langfristig auch einen wirtschaftlichen Nutzen bringt.

Ergebnisse aus der Systembiologie-Schule von Matthias Reuss kamen mit dem Vortrag von Karin Lemuth (Stuttgart) über die genomweite Analyse und Modellierung von Transkription und Metabolismus von *E. coli* in der Glukose-limitierten Fed-Batch-Kultur in beeindruckender Weise zum Ausdruck. Hierbei wurde deutlich: Während für *E. coli* unter physiologischen Bedingungen ein schlüssiges und weitgehendes Wissen vorliegt, sind zum Verhalten von *E. coli* unter den Bedingungen der rekombinanten Produktbildung noch viele Fragen von industrieller Relevanz offen. Systembiologische Forschung hat hier noch ein weites Feld vor sich.

---

### Steckbrief Forschungsprojekt:

Ziel des Verbundvorhabens ist ein ganzheitliches und quantitatives Verständnis der Regulation der Kohlenhydrataufnahme und des Zentralmetabolismus von *Escherichia coli*. Dafür wird die Dynamik metabolischer und genregulatorischer Netzwerke in *E. coli* modelliert und wesentliche Strukturmerkmale dieser Netzwerke werden erforscht. Die Koordination verschiedener Stoffwechselwege wie des sogenannten Overflow-Metabolismus am Pyruvat-Knoten stehen im Mittelpunkt der Forschung.

---

### Referenzen:

[www.vfa.de/gentech](http://www.vfa.de/gentech), Stand 23.05.2011

[www.forsys.hki-jena.de](http://www.forsys.hki-jena.de)

Bergter, F.: Wachstum von Mikroorganismen. Experimente und Modelle. Fischer, Jena, 1972.

Deckwer, Knorre, *et al.* (1990), Verfahren zur Hochzell-dichte-Fermentation von *Escherichia coli* in einem Rührkessel. PCT/EP1990/002301.

Kaleta *et al.*, (2010) BMC Systems Biology.

Wessely *et al.*, (2011) Mol Syst Biol.

---

### Kontakt:

**PD Dr. Reinhard Guthke**

Leibniz-Institut für Naturstoff-Forschung und Infektionsbiologie e.V. - Hans-Knöll-Institut (HKI),  
Forschungsgruppe Systembiologie / Bioinformatik  
[Reinhard.Guthke@hki-jena.de](mailto:Reinhard.Guthke@hki-jena.de)

# vom fluch und segen der robustheit unserer zellen –

wichtig zum Überleben, problematisch in der Tumorthherapie

von Nils Blüthgen, Raphaela Fritsche-Guenther, Bertram Klinger, Franziska Witzel, Anja Sieber und Christine Sers

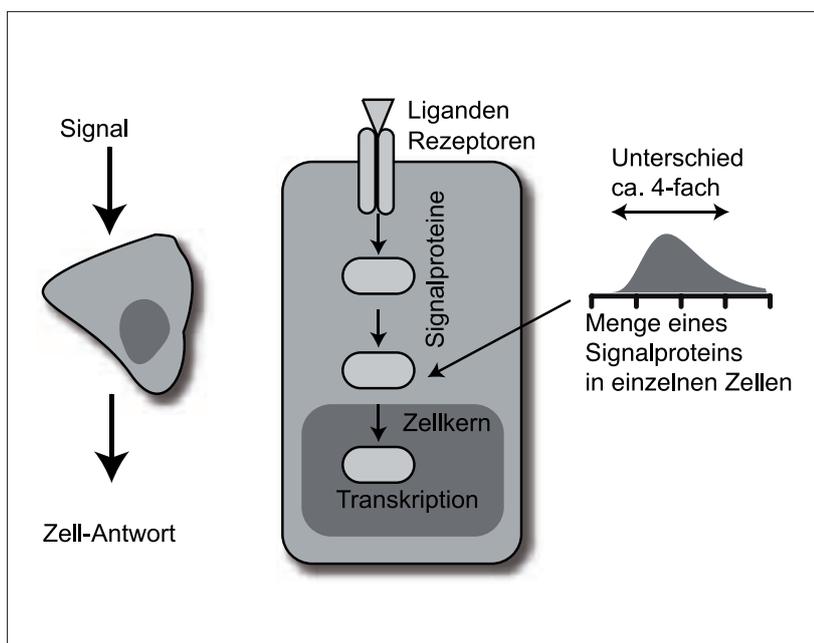
Die Zellen unseres Körpers schicken sich ständig biochemische Signale zu, um für den Organismus wichtige zelluläre Prozesse zu koordinieren. Die Signale werden von den Zellen über Rezeptoren an ihrer Oberfläche wahrgenommen und dann in einem komplexen, biochemischen Signalnetzwerk in der Zelle weiter verarbeitet. Ein durch das Signalnetzwerk koordinierter Prozess ist z.B. die Wundheilung. Hier werden Zellteilung und Zellwanderung kontrolliert stimuliert, unter anderem über einen zentralen Weg des Signalnetzwerkes, den MAP-Kinase-Signalweg. In vielen Krankheiten, insbesondere bei Krebserkrankungen, kommt es zur dauerhaften Aktivierung der Proteine dieses Signalweges, wodurch die Zellen unkontrolliert wachsen und Tumoren entstehen. In einer vom BMBF geförderten Nachwuchsgruppe, sowie in dem vom BMBF geförderten Forschungsverbund ColoNet, untersuchen wir das komplexe Signalnetzwerk von

humanen Zellen mit Hilfe von mathematischer Modellierung und zellbiologischen Experimenten. Ziel ist es, zum einen mehr über die Funktionsweise des Signalnetzwerkes zu lernen, zum anderen die Bereiche im Signalnetzwerk zu identifizieren, in denen man besonders gut mit modernen, zielgerichteten Therapien eingreifen kann.

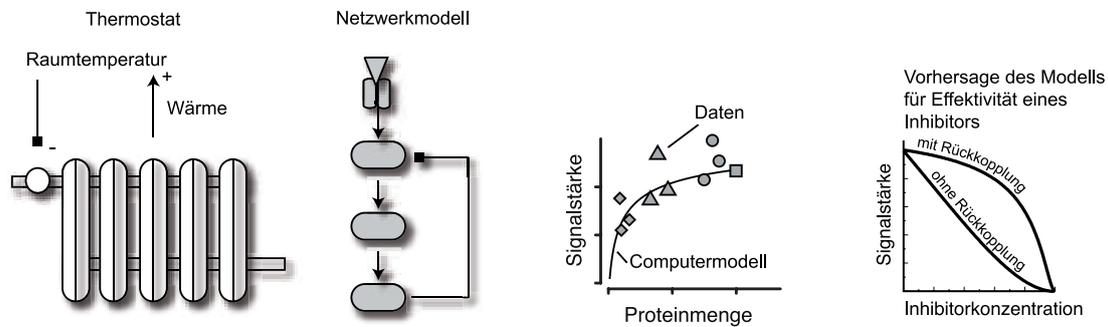
## Signalwege – robuste Informationskanäle in unseren Zellen

Durch moderne Mikroskopietechnologien, mit Hilfe derer man einzelne Zellen detailliert betrachten kann, ist in den letzten Jahren klar geworden, dass keine Zelle der anderen gleicht. Sogar Zellen gleichen Typs unterscheiden sich in ihrer Protein-Zusammensetzung stark – während z.B. eine Zelle eine Million Kopien eines bestimmten Proteins hat, kann eine benachbarte Zelle davon doppelt oder nur halb so viele haben. Biophysiker sprechen bei diesem Phänomen vom „Rauschen“ in der Expression dieser

Abbildung 1: Signalverarbeitung in menschlichen Zellen



Zellen in unserem Körper erhalten viele verschiedene Signale von anderen Zellen und reagieren zum Beispiel mit Wachstum. Viele Signale binden in Form von Liganden an Rezeptoren, die intrazelluläre Signalproteine aktivieren. Dieses Signal wird dann an den Zellkern weitergeleitet. Dort werden Transkriptionsfaktoren aktiviert, die das Ablesen der Erbinformation kontrollieren. Die Menge der Signalproteine schwankt zwischen Zellen stark, oft um mehr als das Vierfache. Daher stellt sich die Frage, wie diese Signalproteine die Information trotz dieser Schwankungen gut weiterleiten können (Grafik: N. Blüthgen).



**Abbildung 2: Negative Rückkopplungen können Systeme robust machen**

In Heizanlagen sorgen z. B. Thermostate für negative Rückkopplung: Ist es zu warm, wird die Wärmezufuhr herabgesetzt, bei Abkühlung wird sie erhöht. Dadurch wird die Raumtemperatur nahezu konstant gehalten. Ähnliche Rückkopplungsmechanismen gibt es auch in zellulären Signalwegen. Modelle mit Rückkopplungen sagen voraus, dass Signalweg-Aktivitäten nur schwach von der Menge der Signalproteine abhängen, was wir auch experimentell bestätigen konnten. Wenn wir im Modell die Wirkung der Inhibitoren simulieren, zeigt sich, dass bei intakter Rückkopplung sehr hohe Konzentrationen eines Inhibitors gegeben werden müssen, um das Signal zu blockieren. Wenn die Rückkopplung gestört ist, reichen deutlich niedrigere Konzentrationen (Grafik: N. Blüthgen).

Proteine. Mit dieser starken Variabilität der Proteinmengen variiert aber auch die Menge an Proteinen in den Signalwegen – und trotzdem reagieren die Zellen auf viele Botenstoffe sehr ähnlich (Abb. 1). Wie ist es möglich, dass innerhalb eines Zellverbandes trotz dieses Rauschens der Proteinmengen alle Zellen sinnvoll und homogen auf Signale reagieren können?

Wie stark sich die Schwankungen in den Proteinmengen auf die Signalübertragung auswirken, haben wir am Beispiel des MAP-Kinase-Signalweges untersucht (Fritsche-Guenther *et al.*, 2011). Innerhalb des Signalweges haben wir gezielt die Mengen einzelner Proteine in den Zellen verändert und dann die Signalstärke gemessen. Zu unserer Überraschung stellten wir fest, dass wir die Kopienzahl eines zentralen Signalproteins (der sogenannten MAP-Kinase) um etwa 80% senken können, ohne eine nennenswerte Beeinträchtigung der Signalweiterleitung zu beobachten.

### Robustheit im Signalweg durch negative Rückkopplung

Um dieses Ergebnis erklären zu können, haben wir das Experiment im Computer simuliert. Hier fanden wir heraus, dass eine solche Stabilität der Signalstärke („Robustheit“) nur erzielt werden kann, wenn der Signalweg durch starke negative Rückkopplungen kontrolliert wird. Ein solches Rückkopplungssystem ist beispielsweise der Thermostat an unseren Heizkörpern (Abb. 2). Dort stellen wir eine bestimmte Temperatur ein, und wenn die Raumtemperatur durch eine Störung (z. B. die Tür wird geöffnet) plötzlich sinkt, wird die Wärmezufuhr erhöht. Ähnlich scheint auch der MAP-Kinase-Signalweg zu funktionieren. Sobald ein Protein in einer geringeren Konzentration vorhanden ist, wird durch die Rückkopplung das Signal erhöht, und die Signalstärke bleibt fast konstant.

Um nun den Rückkopplungsmechanismus zu identifizieren, der im MAP-Kinase-Signalweg für diese starke Robustheit sorgt,

haben wir verschiedene Zelllinien benutzt, die unterschiedliche Mutationen (genetische Veränderungen) im MAP-Kinase-Signalweg aufwiesen. Alle untersuchten Zelllinien, in denen eine spezielle Rückkopplung gesteuert durch das Molekül Raf funktionierte, erwiesen sich als robust. Zellen, bei denen diese Rückkopplung durch eine Raf-Mutation unterbrochen war, waren nicht robust. Das heißt, ohne Rückkopplung konnten die Zellen eine Reduzierung der Proteinkonzentration nicht ausgleichen, und die Signalaktivität nahm ab. Zusammen mit weiteren detaillierten molekularen Untersuchungen (in Kooperation mit Tilman Brummer, Universität Freiburg) gelang es uns, die Robustheit des MAP-Kinase-Signalweges genau auf diesen einen Rückkopplungsmechanismus zurückzuführen.

### Robustheit – gut für den gesunden Organismus, schlecht für eine Therapie

Die Robustheit des MAP-Kinase-Signalweges und anderer Signalwege gegenüber Schwankungen in der Proteinmenge erlaubt es unseren Zellen, sich homogen im Zellverband zu verhalten und so auf Signale sinnvoll zu reagieren. Die Robustheit ist also essenziell für unseren Organismus. Jedoch sind viele dieser Signalwege in Krankheiten, insbesondere in Krebserkrankungen, gestört. Moderne, zielgerichtete Therapien versuchen genau diese Signalwege zu beeinflussen – bislang mit nur mäßigem Erfolg.

Wir haben mit unseren mathematischen Modellen simuliert, wie erfolgreich niedermolekulare Inhibitoren, wie sie für zielgerichtete Therapien eingesetzt werden, in den MAP-Kinase-Signalweg eingreifen können. Unsere Berechnungen zeigen, dass man in einem robusten, über Rückkopplungen kontrollierten Signalweg sehr viel von solchen Substanzen einsetzen muss, um das Signal wirksam zu senken. Unser Modell zeigt aber auch, dass in bestimmten Zellen, in denen die Rückkopplung durch eine Mutation nicht mehr vorhanden ist, sehr viel geringere Mengen eines Hemmstoffes die Signalstärke deutlich verringern können. Diese



**FORSYS Young Investigator Group:** Von links nach rechts: Anja Sieber, Franziska Witzel, Christine Sers, Nils Blüthgen, Bertram Klinger, Raphaela Fritsche (Foto: Pascal Schulthess).

Zellen zeichnen sich durch eine Mutation im Onkogen Raf aus, wie sie z.B. bei Darmkrebs bei ca. 10% aller Patienten und bei Hautkrebs bei ca. 60% aller Patienten vorkommt. Unsere Berechnungen sagen also voraus, dass in den Patienten mit einer Raf-Mutation eine zielgerichtete Therapie im Signalweg gute Chancen hat, zu funktionieren, während sie bei anderen Mutationen im gleichen Signalweg eher wenig erfolgversprechend scheint. In Zellkulturexperimenten ließ sich diese Vorhersage bestätigen.

### Dem Signal auf der Spur

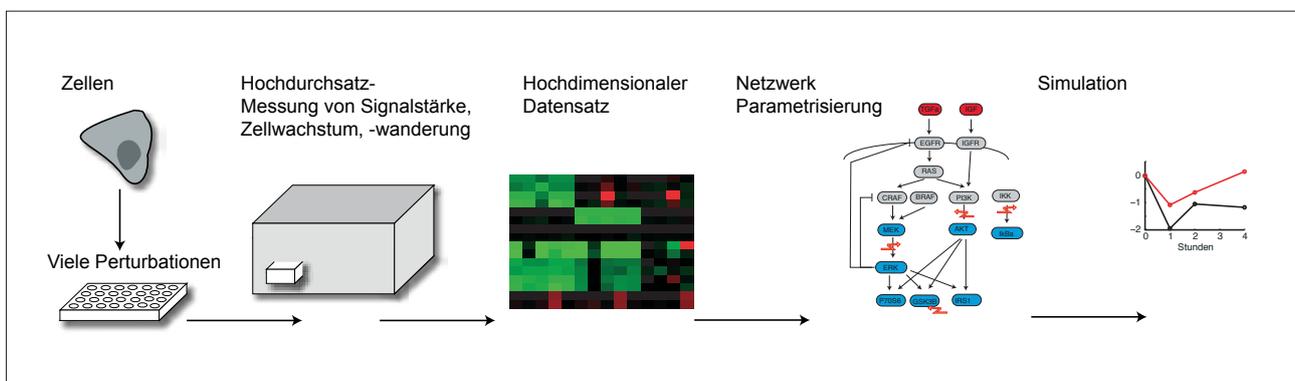
Wie kann man aber überhaupt zielgerichtet, sinnvoll eingreifen, wenn die Signalwege so robust sind? Welche Möglichkeiten gibt es, solche Rückkopplungen zu umgehen? Was ist, wenn man in einen Signalweg eingreift, sich das Signal aber Umleitungen sucht? Um optimale Angriffspunkte für zielgerichtete Therapien zu finden, ist ein deutlich besseres und auch quantitatives Verständnis des Signalnetzwerkes, der Signalstärken und der großen Zahl seiner Rückkopplungen nötig.

Wir haben in den letzten Jahren eine Strategie entwickelt, um Signalnetzwerke in großem Maßstab semi-quantitativ zu charak-

terisieren (Abb. 3). Die grundlegende Idee dabei ist es, das Signalnetz im Experiment an vielen Stellen zu blockieren oder zu stimulieren und den Signalfluss zu quantifizieren. Die aus diesem Ansatz resultierenden Daten erlauben es uns dann, mathematische Modelle des Signalflusses an diese Daten anzupassen. Dieses Modell wiederum benutzen wir, um neue Experimente zu planen mit Hilfe derer wir die Modelle weiter verbessern können. Diese Experimente führen wir dann gezielt durch und passen die Modelle erneut an. Dieses Vorgehen setzt zum einen moderne Verfahren für die Messung von Signalaktivitäten voraus, die es erlauben, sehr viele verschiedene Zellen und Situationen in kurzer Zeit zu untersuchen. Zum anderen sind die mathematischen Methoden, die nötig sind, um die Modelle an die Daten anzupassen, anspruchsvoll.

Das resultierende mathematische Modell können wir dann daraufhin untersuchen, ob sich bestimmte Teile des Signalnetzwerkes besser für einen Eingriff von niedermolekularen Inhibitoren eignen und was ein bestimmter Eingriff für den Rest des Signalnetzwerkes bedeutet. Damit können wir beispielsweise die Unterschiede im Verhalten des Signalnetzwerkes in verschiedenen

**Abbildung 3: Experimenteller Ansatz für eine großskalige Charakterisierung des Signalnetzwerkes**



Zellen werden in Multiwellplatten stimuliert und einzelne Signalwege gezielt inhibiert. Der Signalnetzwerkstatus wird mit Hilfe von modernen Hochdurchsatzplattformen gemessen und im Computer abgebildet. Netzwerkmodelle integrieren die Daten und erlauben es, das Verhalten des Signalnetzwerkes z.B. nach Zugabe eines bestimmten Inhibitors zu simulieren (Grafik: N. Blüthgen).

Zellen charakterisieren und eine Grundlage dafür schaffen, zu verstehen, warum in einigen Zellen bestimmte Inhibitoren sehr gut wirken und andere nicht.

### Demographie der Zellen – die Auswirkungen der Signale auf das Zellwachstum

Das Ziel einer jeden zielgerichteten Therapie ist es, das krankhaft gestörte Signalnetzwerk so zu verändern, dass die Zelle sich anders verhält, dass man sie sozusagen umprogrammiert und sie z. B. als Folge einer Zugabe von Inhibitoren nicht weiter wachsen kann. Um diese Änderungen im Verhalten der Zelle zu erfassen, benutzen wir ein quantitatives Messverfahren, das es uns erlaubt, das Wachstum von Zellen in der Kulturschale während des Experiments „online“ zu messen. Hier erfolgt sozusagen permanent eine Volkszählung der Zellen über mehrere Tage, und wir können direkt messen, ob und wann ein Signal oder ein Inhibitor das Wachstum der Zellen verändert. Auch hier verwenden wir mathematische Modelle, um die Daten zu analysieren. Interessanterweise stellt sich heraus, dass hierfür Modelle sehr gut geeignet sind, die im 19. Jahrhundert für das Wachstum von Tierpopulationen entwickelt wurden. Dieses und andere Verfahren werden wir in Zukunft nutzen und ausbauen, um quantitativ zu analysieren, wie sich bestimmte Eingriffe im Signalweg auf das Verhalten der Zellen auswirken.

---

### Steckbrief Forschungsprojekt:

#### **FORSYS Young Investigator Group:**

In dieser durch das BMBF geförderten Forschungsgruppe wird untersucht, durch welche Mechanismen im intrazellulären Signalnetzwerk eine robuste und wenig störanfällige Signalübertragung gewährleistet wird. Hierzu werden quantitative Untersuchungen ausgewählter Signalprozesse durchgeführt, sowie mathematische Modelle dieser Prozesse erstellt. In enger Zusammenarbeit mit dem Forschungsverbund ColoNet (Koordination: Dr. Christine Sers, Charité Berlin) wird untersucht, inwieweit die identifizierten Mechanismen auch für Resistenz gegenüber der zielgerichteten Therapie im Darmkrebs verantwortlich sind.

#### **Beteiligte Institutionen:**

Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Pathologie & Institut für Theoretische Biologie.

#### **Projektleiter:**

Nils Blüthgen

---

#### **Referenz:**

Fritsche-Guenther R., Witzel F., Sieber A., Herr R., Schmidt N., Braun S., Brummer T., Sers C., Blüthgen N. (2011). Strong negative feedback from Erk to Raf confers robustness to MAPK signaling. *Mol Syst Biol*, 7: 489.

---

#### **Kontakt:**

##### **Prof. Dr. Nils Blüthgen**

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Institut für Pathologie & Institut für Theoretische Biologie

[nils.bluthgen@charite.de](mailto:nils.bluthgen@charite.de)

<http://www.sys-bio.net/>

# langer atem nötig

## Die Notwendigkeit der Entwicklung und Erhaltung von Datenbanken und Standards

von Jürgen Eils, Ursula Kummer und Wolfgang Müller

Systembiologische Forschung integriert quantitatives, experimentelles Arbeiten mit mathematischer Modellierung. Daher ist Software, die diese Integration erlaubt, ein zentraler Bestandteil der Systembiologie. Dabei ist es meist nicht eine einzelne Software, die von den Wissenschaftlern eingesetzt wird, sondern mehrere Softwarewerkzeuge, die verschiedene Analysemethoden bieten. Damit Modelle, die mit Hilfe einer bestimmten Software erstellt wurden, auch von den anderen verstanden werden und Modelle nicht ständig neu in verschiedenen Formaten geschrieben werden müssen, gab es schon früh Bemühungen, sich auf gemeinsame Standards für den Datenaustausch zu einigen.

So entstanden die Datenstandards SBML (Hucka *et al.*, 2003) und CellML (Lloyd *et al.*, 2004) für den Austausch von Modellen. Die Etablierung dieser Standards hat sich inzwischen für die Systembiologie auch anderweitig bezahlt gemacht. So liegt es in der Natur der systembiologischen Forschung, dass diese extrem datenintensiv ist. Die Integration von Wissen über bestimmte Systeme verlangt, dass verschiedene Datenquellen angezapft werden. Darüber hinaus ist es zwingend notwendig, die gewonnenen Erkenntnisse, seien es experimentelle Daten oder Modelle, innerhalb der beteiligten Konsortien als auch der wissenschaftlichen Gemeinschaft im Allgemeinen zugänglich zu machen. Daher sind Datenbanken ein wichtiger, integraler Bestandteil der Systembiologie geworden und es müssen Standards für den Austausch von Datentypen entwickelt werden. Sinnvollerweise sollten diese identisch sein mit denjenigen, die von den Softwarewerkzeugen bei der Modellierung benutzt werden.

Neben den Standards SBML und CellML sind hier jetzt auch Standards für experimentelle Daten diverser Natur vonnöten. So wurden z. B. die Standardaustauschformate für Microarrayexperimente MageML bzw. MageTab entwickelt. Darüber hinaus gibt es Bestrebungen, die Mindestinformation, die über bestimmte Datentypen vorhanden sein sollte, zu standardisieren, um Reproduzierbarkeit und Weiterverwendbarkeit zu garantieren: In

der Modellierung ist das MIRIAM (Minimal Information Required In the Annotation of Models), im Gebiet der Proteomics MIAPE (Minimal Information About Proteomics Experiments) und im Gebiet der Transkriptomics MIAME (Minimal Information About Microarray Experiments).

### Die Situation in Deutschland

Um den aktuellen Stand der Dinge von eingesetzten Datenbanklösungen in deutschen Systembiologie-Projekten sowie von internationalen Aktivitäten in der Entwicklung allgemein akzeptierter Standards zu diskutieren, hat der Projektträger Jülich (PtJ) zusammen mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) zum Workshop „Data Management for Systems Biology and the Life Sciences“ eingeladen. Dieser fand am 05. und 06. Mai 2011 in Heidelberg statt und wurde von den Autoren zusammen mit Klaus Mauch (In Silico Biology) und Johannes Schuchardt (Microdiscovery) organisiert. Ca. 80 Teilnehmer diskutierten den aktuellen Stand der Dinge sowie weitere geplante Aktivitäten in den Bereichen Datenbanken und Standards. Dabei sollten speziell vorhandene Lösungen für das Management von Systembiologiedaten vorgestellt werden und daraus resultierende Bedürfnisse formuliert werden, um künftige nationale Projekte besser koordinieren und fördern zu können. Während der Veranstaltung wurden vorhandene Anwendungen zum Administrieren bzw. Analysieren verschiedenster systembiologischer Daten vorgestellt. Softwarelösungen (u. a. SysMOSeek, Virtual Liver Seek, iCHIP und ColoBASE) wurden in verschiedenen Systembiologie-Zentren für unterschiedliche Datentypen und Aufgabstellungen entwickelt. Jedoch fehlt auf vielen Gebieten

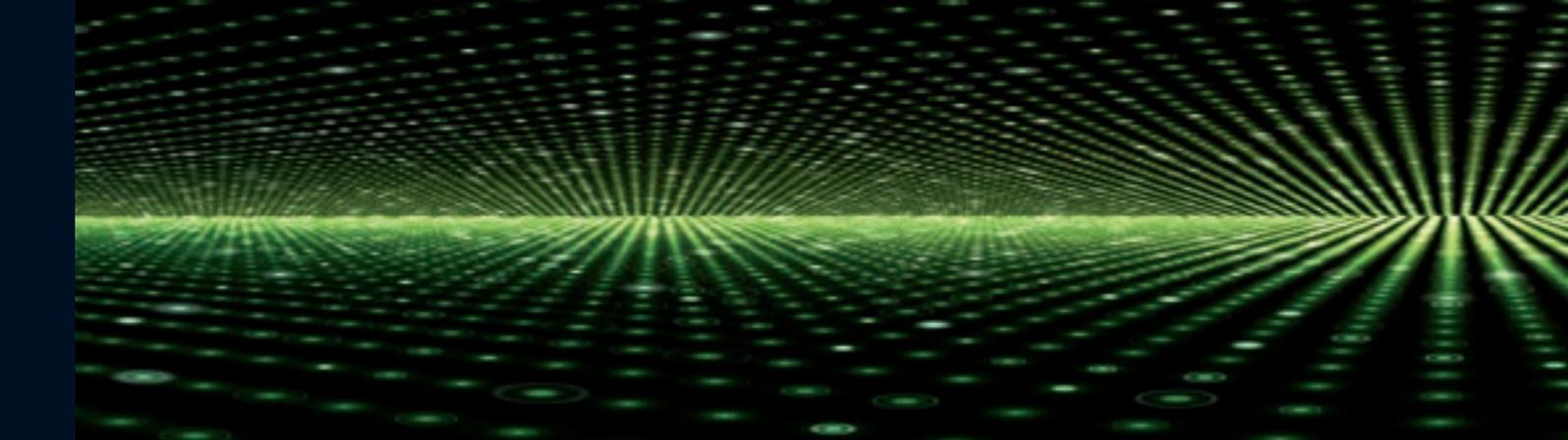


Bild: © Thomas R. – Fotolia.com

ein Standard, der minimale Informationen für bestimmte Daten festlegt, die in diversen Systembiologie-Projekten erhoben werden und Standards, die den Austausch der Daten erlauben. Solche Standards fehlen zurzeit u. a. auf dem Gebiet des Imaging, des Next Generation Sequencing, bei der quantitativen Proteomik und bei Protein-Protein-Interaktionsexperimenten. Daher haben die Teilnehmer des Workshops die Realisierung neuer Standards in diesen Bereichen sowie die Weiterentwicklung vorhandener Standards (z. B. PSI, MIRIAM, SBML) angeregt. Die finanzielle Förderung sowohl zur Entwicklung als auch zur Aufrechterhaltung neuer Standards wurde hier als bisher unzureichend kritisiert und dem BMBF wurde empfohlen, diese verstärkt zu fördern. Alle verwendeten vorhandenen Standards und deren Ausgestaltung sollten auf einer zentralen Webseite gesammelt werden. Auch die Errichtung und Pflege dieser Webseite sollte das BMBF bei der Förderung berücksichtigen. Die Diversität und Menge an Daten im Bereich Systembiologie stellt die Datenmanager immer wieder vor große Herausforderungen. Insbesondere die Kuratierung (Herstellung und Überprüfung von Datenqualität) erfordert neben viel Zeit auch detaillierte Kenntnisse der Experimente und deren Kontext. Aus diesem Grund wurde empfohlen, potentiellen Nutzern von Datenmanagement-Systemen die Integration von Daten durch speziell entwickelte Schnittstellen zu erleichtern. Auch das Einpflegen selbst ist sehr zeitaufwändig und kann von den Wissenschaftlern kaum bewältigt werden. Daher haben die Teilnehmer des Workshops empfohlen, dass geeignete Hilfskräfte (Studenten, Fachinformatiker etc.) zu diesem Zweck eingestellt werden und die entsprechenden Kosten schon bei der Planung des Projekts mit eingerechnet werden. Datenmanagement-Systeme, die den Standards genügen, sollten die Beständigkeit der Daten sowie deren freien Zugang garantieren, sobald diese veröffentlicht sind. Die konstruktive Atmosphäre und aufschlussreiche Diskussionen während des Workshops sollen in weiteren Workshops oder Lehrmaßnahmen wieder aufgenommen werden. Die positive Resonanz vieler Teilnehmer sowie des PtJ lassen auf baldige Ergebnisse hoffen.

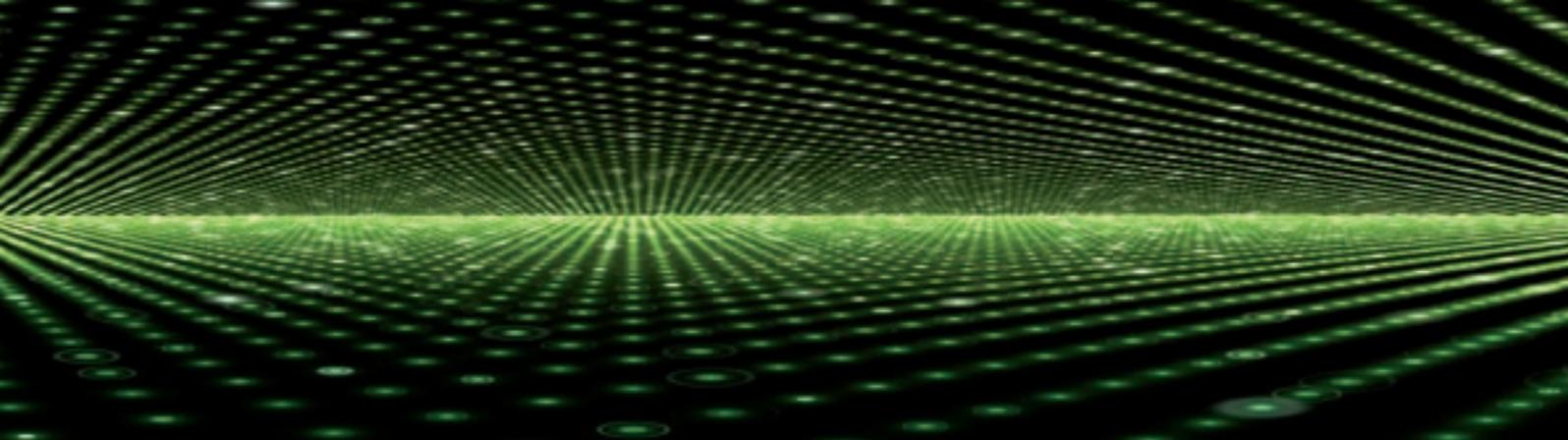
### Langer Atem braucht Finanzierung

Die verlangte Beständigkeit der Daten stellt allerdings alle Beteiligten auch vor ein Problem. Daten müssen gesichert, die

Zugreifbarkeit von Daten geprüft werden. Ein weiterer großer Aufwand ist die Pflege von Software, auch zur Einhaltung von Standards. Dies liegt daran, dass - wie oben beschrieben und im Datenbankworkshop intensiv diskutiert - in der wissenschaftlichen Gemeinschaft zwangsläufig fortlaufend neue Standards entwickelt und weiterentwickelt werden, um mit neuen Methoden erzeugte Daten und Modelle in geeigneter Form austauschen und speichern zu können. Ferner muss ein Programm an sich verändernde Umgebungen (Rechnerarchitekturen, WebServer, Datenbanken, Programmbibliotheken) angepasst werden, um mit den Anforderungen an Geschwindigkeit und Sicherheit Schritt zu halten. Neue Technologien und Entwicklungen in Forschung und IT erfordern neue Strategien zur Bewältigung der wachsenden Herausforderungen. Im Bereich des Next Generation Sequencing z. B. fällt eine derartig große Datenmenge an, dass es nicht mehr praktikabel ist, den gesamten Datenbestand zu allen beteiligten Forschern zu transferieren. Die Verwendung von geeigneten Cloud-Techniken zur Bereitstellung ausgesuchter Datenbereiche verspricht hier eine deutliche Verbesserung der Verteilungsproblematik.

Der Pflege und Entwicklungsaufwand ist begründbar, ihn gefördert zu bekommen, ist allerdings schwierig. Gerne wird in Programmen nach *eigenen Forschungsergebnissen im Datenmanagement* gefragt, wo eigentlich die stetige *Bereitstellung* von Forschungsergebnissen, die Erfüllung von *Standards* und die *Herstellung von Gemeinsamkeiten* im Vordergrund stehen sollte.

Das BMBF unterstützt durch den PtJ Datenmanagement in den von ihm geförderten systembiologischen Konsortien wie z. B. der Virtuellen Leber und den SysMO-Konsortien, jedoch ist auch hier die langfristige Finanzierung zur *Aufrechterhaltung* der Datensammlung von Projekten nur teilweise gesichert, da über die Projektlaufzeit hinaus keine Fördermittel bewilligt werden können. Server können beispielsweise nur *innerhalb* der Laufzeit eines Projektes erneuert werden. Die Nutzung von Cloud-Technologien wird schwierig, da sich laufende Kosten nach der Projekt-Laufzeit nicht mehr abrechnen lassen. Die DFG fördert das Datenmanagement als Infrastruktur innerhalb des LIS (=Literaturversorgungs- und Informationssysteme) Programms. Aber auch hier ist der Anschub



der wesentliche Zweck der Förderung. Als Resultat müssen Betreiber von entsprechenden Datenbanken ständig neue Funktionalität versprechen und erstellen, um alte Funktionalität pflegen zu können. Gleiches gilt für Softwarewerkzeuge, die für die Forschung zwar unentbehrlich sind, deren Instandhaltung aber keine Finanzierung findet. Die Bildung und Aufrechterhaltung einer europäischen Bioinformatik-Infrastruktur ist das Ziel des Infrastruktur-Projekts ELIXIR des Europäischen Strategieforums für Forschung und Innovation, ESFRI. Die Europäische Bioinformatik Gemeinschaft verspricht sich hiervon eine weniger projektgebundene, langfristige Finanzierung von Kern-Diensten der Bioinformatik, insbesondere der Bio-Datenhaltung. Jedoch hat noch keine deutsche Förderorganisation das „Memorandum of Understanding“ unterzeichnet. Außerdem beinhaltet ELIXIR bislang nur wenige Dienste, die für die Systembiologie lebenswichtig sind. Nachhaltigkeitskonzepte von Anwendungen heben meist darauf ab, einen kostenpflichtigen Dienst anzubieten (der dann in Konkurrenz zu kurzfristig subventionierten und daher kostenlosen Diensten, die sich noch im Aufbau befinden, steht). Bei den momentan erreichbaren oft noch relativ kleinen Zahlen von „Kunden“ ist dieses Unterfangen selbst für große Datenquellen schwer nachhaltig realisierbar. Außerdem verlangt diese „Kommerzialisierung“ auch eine entsprechende Verwaltung und einen anderen Kundensupport und damit wiederum höhere laufende Kosten. Wir hoffen, dass sich das Problem zumindest teilweise auch durch Umdenken lösen lässt; beispielsweise durch eine stärkere Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Autoren von Softwarelösungen, die anfallende Routinearbeit auf mehr Schultern verteilt und die gegenseitige Wiederverwendung von Code und Daten vereinfachen wird. Hierzu muss aber auch eine Mentalitätsveränderung stattfinden, in der Weiterführung fremder Softwarelösungen bei akademischer Anerkennung und finanzieller Förderung nicht benachteiligt werden. Letztendlich wird das aber nicht einen langen Atem der öffentlichen Finanzierung ersetzen können.

#### Referenzen:

Hucka, M., Finney, A., Sauro, H. M., Bolouri, H., Doyle, J. C., Kitano, H., and the rest of the SBML Forum: Arkin, A. P., Bornstein, B. J., Bray, D., Cornish-Bowden, A., Cuellar, A. A., Dronov, S., Gilles,

E. D., Ginkel, M., Gor, V., Goryanin, I. I., Hedley, W. J., Hodgman, T. C., Hofmeyr, J.-H., Hunter, P. J., Juty, N. S., Kasberger, J. L., Kremling, A., Kummer, U., Le Novère, N., Loew, L. M., Lucio, D., Mendes, P., Minch, E., Mjolsness, E. D., Nakayama, A., Nelson, M. R., Nielsen, P. F., Sakurada, T., Schaff, J. C., Shapiro, B. E., Shimizu, T. S., Spence, H. D., Stelling, J., Takahashi, K., Tomita, M., Wagner, J., Wang, J. (2003) The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics* 3, 524-531.  
Lloyd, C.M., Halstead, M.D.B., Nielsen, P.F. (2004) CellML: its future, present and past, *Prog. Biophys. and Mol. Biol.* 85, Issues 2-3, 433-450.

#### Kontakt:



**Prof. Dr. Ursula Kummer**  
Modelling of Biological Processes  
BioQuant Center/Center of Organismal  
Studies Heidelberg  
Heidelberg University  
Ursula.kummer@bioquant.uni-heidelberg.de



**Jürgen Eils**  
iBIOS - Theoretical Bioinformatics  
Group Leader Data Management  
Deutsches Krebsforschungszentrum  
Heidelberg  
j.eils@dkfz.de



**PD Dr. Wolfgang Müller**  
HITS gGmbH Heidelberg  
Group Leader Scientific Data Bases  
and Visualization  
Wolfgang.mueller@h-its.org

# denker, macher und genies

Vom 28. August bis zum 1. September 2011 fand in Mannheim die „International Conference on Systems Biology (ICSB)“ statt

von Stefanie Reinberger

Mehr als 1.200 Wissenschaftler pilgerten am 28. August 2011 nach Mannheim und folgten damit der Einladung von Kongresspräsident Roland Eils (Deutsches Krebsforschungszentrum und Universität Heidelberg). Nach der offiziellen Eröffnung durch Otmar D. Wiestler, Stiftungsvorstand des DKFZ und Vizepräsident der Helmholtz-Gemeinschaft, Simone Schwanitz, Ministerialdirektorin des baden-württembergischen Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kunst, und den Gastgeber Roland Eils diskutierte das internationale Publikum fünf Tage lang über die Fortschritte in der Systembiologie.

Nicht nur die enorme Teilnehmerzahl der ICSB zeigt, dass diese noch recht junge Forschungsdisziplin ihren Kinderschuhen entwachsen ist. Vielmehr hat das Fachgebiet inhaltlich bereits einiges zu bieten: So kristallisieren sich bereits erste Anwendungen heraus. Experimentell arbeitende Wissenschaftler produzieren mit neuen Methoden große Mengen an qualitativ hochwertigen Daten, und Theoretiker stellen diese mit Hilfe immer ausgeklügelter mathematischer Modelle im Computer dar.

Vor diesem Hintergrund begeistert sich Dieter Münk, Vice President Storage der IBM Systems Technology Group, für moderne Systeme, die nicht nur große Datenmengen verarbeiten, sondern auch intelligente Entscheidungen in Echtzeit treffen. Anfang

2011 trat das Computersystem „Watson“ gegen die amtierenden menschlichen Jeopardy-Champions an – und siegte. Dem Rechner gelang es nicht nur *ad hoc* Informationen aus seinem mehrere Terabyte umfassenden Speicher abzurufen. Er formulierte auch grammatikalisch korrekte Fragen. Natürlich ist Watsons Auftritt in einer Gameshow zunächst einmal reine Spielerei. Doch der Testlauf unterstreicht die großen Fortschritte der Computertechnologie. Und er ebnete den Weg zu intelligenten Systemen in verschiedenen Lebensbereichen – etwa für eine bessere Gesundheitsversorgung.

Martin Jetter, Strategiechef der IBM Corporation, ging während der Pressekonferenz im Rahmen der ICSB sogar so weit zu sagen: „IT ist für die Medizin heute so wichtig wie das Mikroskop es einmal war.“ Tatsächlich erlauben nur computergestützte Technologien die Puzzlesteine aus vielfältigen Forschungsdaten zu einem Gesamtbild zusammenzufügen und die wahrscheinlichsten Abläufe im untersuchten System zu errechnen. Dennoch ist der Blick in die Zelle, das Organ oder den gesamten Organismus nach wie vor Grundvoraussetzung für erfolgreiche Wissenschaft.

Moderne molekularbiologische Methoden um zelluläre Vorgänge auszuspionieren, hat etwa Nobelpreisträger und Ehrensprecher der ICSB Roger Y. Tsien aus San Diego im Repertoire. Bekannt durch seine Arbeit mit dem grün-fluoreszierenden Protein (GFP), beeinflusst Tsien die molekular- und zellbiologische Forschung nachhaltig. Es gibt keinen Biologiestudenten, der den Farbstoff, ein Protein aus der Qualle *Aequorea victoria*, nicht kennt. Weltweit nutzen ihn



Abendvortrag im Rahmen der Sysbio Party-Nacht.



Konferenzzeröffnung: Ursula Klingmüller (OC-Mitglied und Abteilungsleiterin am DKFZ), Otmar D. Wiestler (Wiss. Stiftungsvorstand und Vorstandsvorsitzender DKFZ, Vizepräsident der Helmholtz-Gemeinschaft), Simone Schwanitz (Ministerialdirektorin, MWK Baden-Württemberg) und Roland Eils (ICSB-Konferenzpräsident, DKFZ und Universität Heidelberg) (v.l.n.r.).



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

Ein wissenschaftliches Highlight der Konferenz – der Vortrag von Roger Y. Tsien (Universität von Kalifornien, San Diego, Nobelpreisträger für Chemie 2008).

Wissenschaftler, um Zellen oder ihre Bestandteile sichtbar und somit quantifizierbar zu machen. Tsien entwickelte mit seinem Team viele Varianten dieses Eiweißmoleküls. So steht heutzutage eine bunt schillernde Leuchtstoffpalette zur Verfügung, die es erlaubt, verschiedene Komponenten in der Zelle gleichzeitig zu kennzeichnen.

Er selbst interessiert sich mittlerweile jedoch für ganz andere molekularbiologische Werkzeuge. Besonders spannend sind etwa so genannte miniSOGs (Singlet Oxygen Generator). Es handelt sich dabei um Moleküle, die sich durch blaues Licht aktivieren lassen. Damit markieren Wissenschaftler sehr präzise zelluläre Strukturen für die Elektronenmikroskopie, wie Tsien anhand beeindruckender Bilder belegen kann.

Wer systembiologisch arbeitet, interessiert sich aber vor allem auch für die Dynamik von Lebensprozessen. Sebastian Maerkl von der Eidgenössischen Technischen Hochschule Lausanne in der Schweiz, hat daher mit seinem Team aus Ingenieuren und Biologen eine Technologie ausgetüfelt, um das Proteom, die Gesamtheit aller zellulärer Proteine, der Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* zu untersuchen – und zwar nicht nur als Momentaufnahme! Maerkl beobachtet mit seiner Methode über einen Zeitraum von mehreren Stunden bis zu einem Tag, wann die Hefezelle welche Proteine herstellt und in welchen Mengen.

Dazu entwickelten die Forscher aus Lausanne ihre „Microfluidic Platform“. Sie hat die Größe einer Briefmarke und ist von Hun-

derten haarfeiner Kanäle durchzogen. Die Plattform dient der Fluoreszenzuntersuchung von Hefezellen und ist gleichzeitig Kulturgefäß, das konstante Wachstumsbedingungen garantiert. „Es ist uns gelungen, mit diesem System im Experiment 1.152 Stämme einer Hefe-Bibliothek zu untersuchen“, sagt der Forscher. Die Stämme sind genetisch derart verändert, dass verschiedene Proteine der Hefe das Leuchtmolekül GFP tragen. So verfolgten die Wissenschaftler bei über 4.000 Eiweißstoffen, wann und in welchen Mengen sie nach einem bestimmten Ereignis – etwa nach der Zugabe von Wachstumsfaktoren – entstehen. „Mit diesem Werkzeug können wir zeitnah die Veränderungen im Proteom der Zellen untersuchen“, so Maerkl.

Große Datenmengen allein liefern aber noch kein schlüssiges Bild vom Ganzen. Das A und O der Systembiologie ist vielmehr, Lebensprozesse geschickt zu abstrahieren, um so einen Überblick über generelle Abläufe zu schaffen.

Markus Covert von der Stanford Universität in Kalifornien, untersucht etwa, welche Anforderungen Viren an eine Wirtszelle stellen, um sich erfolgreich vermehren zu können. Er infiziert dazu *E. coli*-Bakterien mit  $\lambda$ -Phagen. Erst jüngst entdeckte Coverts Team 57 Faktoren im Bakterium, die  $\lambda$ -Phagen zur Vervielfältigung benötigen. Ein eng verflochtenes Netzwerk zwischen Wirt und Virus erlaubt es dem ungebetenen Gast, die zellulären Aktivitäten für sich zu nutzen. Das Interessante: Viele der Schlüsselkomponenten sind auch für andere Viren wichtig. Covert ist überzeugt, dass sich



Otmár D. Wiestler begrüßt die internationalen Tagungsteilnehmer.



Markus Covert von der Stanford Universität in Kalifornien.





In der wissenschaftlichen Diskussion – Thomas Höfer (OC-Mitglied und Abteilungsleiter am DKFZ).

künftig aus diesem vergleichsweise einfachen System Rückschlüsse ziehen lassen, um etwa klinisch relevante Virusinfektionen besser zu verstehen und neue Therapieansätze zu entwickeln.

Ein anderer Weg komplexe Abläufe zu abstrahieren liegt darin, Module zu definieren, die Struktur in die Sache bringen. Große molekularbiologische Netzwerke sind oft unübersichtlich. Statt den Wald vor lauter Bäumen nicht zu finden, rückt Joseph Käs, Universität Leipzig, daher lieber eine physikalisch messbare Eigenschaft ins Zentrum seiner Arbeit: Die Zellelastizität. „Bereits kleine Veränderungen im Zytoskelett haben eine große Auswirkung. So messen wir Effekte, die sich auf Proteinebene gar nicht erfassen lassen“, begründet Käs.

Wie der Physiker entdeckte, sorgen Veränderungen der Elastizität der Zelle dafür, dass sich entartete Zellen verstärkt vermehren, in umliegendes Gewebe hineinwuchern und sich aus Zellverbänden lösen und dadurch Metastasen bilden. Das Messen der Zellelastizität könnte daher zur Früherkennung von Krebs im Mund- und Rachenraum dienen. Zudem lassen erste Studien mit Brustkrebspatientinnen auf eine neue, zuverlässige Diagnosemethode hoffen, um das Risiko für Metastasen zu erkennen – ohne dafür Lymphknoten entfernen müssen.

Der Physiker besuchte die ICSB übrigens zum ersten Mal. Er zeigt sich beeindruckt, nicht nur von der Masse der Teilnehmer, sondern vor allem vom wissenschaftlich sehr hohen Niveau der Konferenz. Auf seine eher ungewöhnliche Herangehensweise an die Krebsforschung hätten die meisten Kollegen mit einer neugierigen Skepsis reagiert, verrät er grinsend: „Das gefällt mir, denn genau daraus entstehen die besten Diskussionen – zumindest wenn der Austausch so offen ist wie hier.“

Einen nicht ganz traditionellen Ansatz zur Erforschung eines Krankheitsmechanismus verfolgt auch Marc Goodfellow von der Universität Manchester in Großbritannien. Gemeinsam mit Kooperationspartnern der Universität Bern ist er den Veränderungen im



Jean Peccoud vom Virginia Bioinformatics Institute in Washington.

Gehirn von Epilepsie-Patienten auf der Spur. Er setzt dabei auf das Modellieren von Hirnströmen. Das Elektroenzephalogramm (EEG) gehört zu den Standardtechniken für die Diagnose und Verlaufskontrolle dieser Krankheit. Schließlich lassen sich die typischen krampfartigen Anfälle auf spontane, synchrone Entladungen von Neuronengruppen im Gehirn zurückführen. Die Mechanismen dahinter sind allerdings noch nicht vollständig verstanden.

Der britische Wissenschaftler will anhand von EEG-Mustern einen neuen Blickwinkel auf das Krankheitsgeschehen öffnen. Seines Erachtens reicht es nicht, sich auf die Neuronen im Zentrum der epileptischen Anfälle zu konzentrieren. Vielmehr müsse man den Blick auf das gesamte Gehirn richten. Mit Hilfe mathematischer Modelle beobachtet der Wissenschaftler große Populationen von Nervenzellen, die in neuronalen Netzwerken verknüpft sind. Dabei berücksichtigt er, dass sich die beteiligten Zellen unterschiedlich verhalten können.

Goodfellows Modelle zeigen, dass Gehirnregionen, in denen Neuronen mit abnormaler Frequenz „feuern“, mit unauffälligen Arealen interagieren. Vermutlich, so folgerte er, entstehen epileptische Anfälle innerhalb eines Netzwerks aus Neuronen mit verändertem Verhalten. Sie können auch weitläufig verteilt sein und geben den krankmachenden Takt an normale Zellpopulationen weiter. Die gestörte Aktivität breitet sich aus. Den Knackpunkt für die künftige Epilepsieforschung sieht der Wissenschaftler darin, die Ausweitung der abnormalen EEG-Rhythmen zu untersuchen und herauszufinden, wie sich dies verhindern lässt.

Anders als bei vielen Wissenschaftsdisziplinen ist die Systembiologie in der Evolutionsforschung keine Neuerung sondern vielmehr die logische Konsequenz der bisherigen Arbeitsweise. „Der eher systemische Blick auf die Arbeitsweise von Zellen und Organismen, prägte dieses Feld schon vor 20 Jahren“, sagt Sandro de Souza vom Ludwig Institute for Cancer Research, São Paulo. Der Brasilianer will wissen, wie sich biologische Netzwerke entwickeln, um biologische Systeme besser zu verstehen. Mit Hilfe der Bioinformatik entschlüsselt er Evolutionsmechanismen, die Netzwerke schaffen, in denen Proteine miteinander interagieren.



Mehr als 1.200 internationale Gäste besuchten die ICSB-Konferenz im Kongresszentrum Rosengarten in Mannheim.

Erst kürzlich hatten andere Wissenschaftler gezeigt, dass sich dies auf ein Vervielfältigen von Genen zurückführen lässt. De Souza's mathematische Modelle weisen jedoch auf einen anderen, möglicherweise zusätzlichen Mechanismus hin: Das Exon-Shuffling. Als Exon werden DNA-Abschnitte bezeichnet, die Informationen für Proteine kodieren. Es handelt sich im Prinzip um molekulare Bausteine – werden sie anders arrangiert, entstehen neue Eiweißstoffe mit neuen Funktionen.

„Verschiedene Domänen eines Proteins interagieren miteinander“, erklärt de Souza. „Und wenn die Domänen durch Exon-Shuffling anders angeordnet werden, entstehen neue Eiweißmoleküle, die über eben diese Domänen kommunizieren können.“ Insbesondere an Schlüsselstellen im Netzwerk, so de Souza, könnte dieser Mechanismus eine wichtige Rolle spielen. Tatsächlich zeigte sich, dass an diesen Knotenpunkten besonders viele Proteine beteiligt sind, die durch Exon-Shuffling entstehen – ein Hinweis dafür, dass dieser Mechanismus möglicherweise an der Entwicklung molekularer Netzwerke beteiligt ist.

Als einen solchen Knotenpunkt, an dem verschiedene (Wissenschafts-)Domänen in immer neuen Konstellationen aufeinander treffen und dadurch neue Netzwerke und neue Ideen entstehen, könnte man auch Konferenzen wie die ICSB bezeichnen. Hier treffen Wissenschaftler verschiedener Disziplinen aufeinander, aber auch Vertreter aus der Industrie kommen mit Forschern aus Universitäten in Kontakt.

In speziellen *Industry-Sessions* aber auch im Rahmen einer umfangreichen Ausstellung präsentierten daher auch zahlreiche Firmen die Fortschritte ihrer systembiologischen Forschung. Universitäten, Forschungseinrichtungen und wissenschaftliche Initiativen nutzten die Möglichkeit, ihre spezifischen Expertisen in der so genannten *Science Arena* vorzustellen, sei es um junge Talente anzuwerben oder neue Allianzen zu fördern. Zwei Poster-Sessions innerhalb der permanenten Posterausstellung boten besonders jungen Wissenschaftlern die Möglichkeit, ihre Forschungsarbeit vorzustellen. Die besten drei Posterpräsentationen wurden von der Firma Nikon mit einer hochwertigen Ka-



Konferenzpräsident Roland Eils im Gespräch mit Ehrengast James Simons (Geschäftsführer der Simons Foundation und Non-Executive Direktor von Renaissance Technologies LLC).

mera ausgezeichnet. Zahlreiche Workshops und Tutorials an den Tagen vor und nach der eigentlichen Konferenz auf dem Heidelberger Forschungscampus rahmten die ICSB ein.

Alle Fotos: Yan de Andrés.

## Special Events

### Filmnacht: BIO:FICTION Science, Art & Filmfestival

Eine besondere Art, Wissenschaft und Kunst miteinander zu verbinden, zeigte sich in der Präsentation von preisgekrönten Kurzfilmen des Wiener Bio:Fiction-Filmfestivals zum Thema Synthetische Biologie. Eine Podiumsdiskussion zwischen Künstlern und Wissenschaftlern beleuchtete die zum Teil provokanten Darstellungen von synthetischen Projekten und Zukunftsvisionen.

### Erfolgreich wissenschaftlich publizieren - How to Get Published

Für den wissenschaftlichen Nachwuchs war sicherlich der Vortrag von Thomas Lemberger, Chefredakteur bei Molecular Systems Biology, besonders spannend. Unter dem Titel „How to Get Published“ erklärte er Redaktionsvorgänge und Abläufe beim Peer-Reviewing-Prozess der Zeitschrift, die zur Nature Publishing Group gehört. Den zukünftigen Autoren gab er mit seinem Vortrag wertvolle Tipps und Hinweise für das Publizieren in der Welt der Wissenschaft.

### Vorträge in letzter Minute – Last Minute Plenary Session

Mitarbeiter der Nature Publishing Group wählten wenige Wochen vor Beginn der Konferenz anhand aktueller Publikationen vier Sprecher aus, die zur so genannten „Last Minute Plenary Session“ eingeladen wurden. Dieses ungewöhnliche Format verlieh der ICSB 2011 eine besondere Aktualität und könnte durchaus auch künftige Kongresse bereichern.

### SysBio Party-Nacht

Zum Abschluss der Konferenz eröffnete der Begründer der ICSB-Konferenzserie Hiroaki Kitano mit seiner amüsanten „Night Lecture“ die SysBio Party-Nacht. Bis in die Morgenstunden tanzten und feierten Diplomanden und Doktoranden gemeinsam mit etablierten Professoren zu Live-Band und DJ-Musik.

# news

## Kynurenin macht Tumore aggressiv - Allianz aus Heidelberger und Leipziger Forschern veröffentlicht in Nature

Eine Allianz aus Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Heidelberg, des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg und des Helmholtz-Zentrums für Umweltforschung - UFZ in Leipzig hat im Mausmodell einen neuen Stoffwechselweg entdeckt, der bei Patienten mit bösartigen Hirntumoren (Gliome) den Tumor aggressiver macht und das Immunsystem schwächt. Der neu entdeckte Stoffwechselweg katalysiert unter Beteiligung des Enzyms Tryptophan-Dioxygenase die Bildung des Moleküls Kynurenin aus der mit der Nahrung aufgenommenen proteinogenen Aminosäure Tryptophan. Besonders überraschte die Forscher, dass das gebildete Kynurenin den körpereigenen Dioxinrezeptor, auch Aryl-Hydrocarbon-Rezeptor (AhR) genannt, aktiviert. Bisher war nur bekannt, dass dieser Rezeptor durch verschiedene Umweltgifte aktiviert wird. Die Aktivierung durch den körpereigenen Metabolit führt wiederum zu einer Kette von Reaktionen, die schließlich das Tumorstadium fördern und das Immunsystem schwächen. Hohe Konzentrationen Kynurenin rufen dabei besonders aggressive Hirntumore hervor. Obwohl die Kynureninbildung in Gliomen entdeckt wurde, lässt sie sich auch in anderen Krebsentitäten nachweisen. Aus therapeutischer Sicht ist diese Entdeckung sehr vielversprechend, da eine Blockierung dieses Stoffwechselwegs mit Hilfe von Medikamenten einen neuen und äußerst effizienten Angriffspunkt für die Krebsbehandlung möglich machen könnte. Dies gilt insbesondere im Fall von Gliomen, die vielfach extrem aggressiv und daher nur schlecht therapierbar sind. Die Ergebnisse des Forschungsprojekts wurden in der Fachzeitschrift Nature veröffentlicht. Christiane Opitz und Ulrike Litzemberger wurden für Ihre Arbeiten mit dem 7.500,00 € dotierten Waltraud-Lewenz-Preis ausgezeichnet.

**Original-Publikation:** Opitz, C.A., Litzemberger, U.M., Sahn, F., Ott, M., Tritschler, I., Trump, S., Schumacher, T., Jestaedt, L., Schrenk, D., Weller, M., Jugold, M., Guillemin, G.J., Miller, C.L., Lutz, C., Radlwimmer, B., Lehmann, I., von Deimling, A., Wick, W., and Platten, M. (2011). An endogenous tumour-promoting ligand of the human aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 478, 197-203.

**Quelle:** Pressemitteilung Universitätsklinikum Heidelberg

## Bundeskanzlerin Angela Merkel startete neuesten Sequenzierer im MDC Berlin

**Bundeskanzlerin Angela Merkel hat, in Begleitung von Frau Annette Schavan, am 13. September 2011 im Berliner Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB) des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin-Buch den Startknopf für eines der neuesten Sequenziergeräte für DNA-Analysen gedrückt.**

Das MDC verfolgt die Aufgabe, molekulare Grundlagenforschung mit klinischer Forschung zu verbinden. Forschungsschwerpunkte sind deshalb: Herz-Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen, Krebs sowie die Erforschung von Dysfunktionen des Nervensystems. Die medizinische Systembiologie ermöglicht es mit Hilfe hochmoderner Techniken einen genauen Einblick in die molekularen Netzwerke der Gene und Proteine zu nehmen und ihre Regulation und ihr Zusammenspiel sowie ihre Bedeutung bei der Entstehung von oben genannten Krankheiten zu erforschen.



Bundeskanzlerin Angela Merkel startete im Berliner Institut für Medizinische Systembiologie (BIMSB) des Max-Delbrück-Centrums für Molekulare Medizin (MDC) eines der neuesten Sequenziergeräte für DNA-Analysen. Es schauen zu, von links nach rechts: Prof. Nikolaus Rajewsky, wissenschaftlicher Leiter des BIMSB, Dr. Wei Chen, Leiter der Genomikplattform des BIMSB, Bundesforschungsministerin Prof. Annette Schavan und Dr. Jonas Korlach, Mitentwickler des DNA-Analysegeräts von Pacific Biosciences (Photo: David Ausserhofer/Copyright: MDC).

Das neue DNA-Sequenzier-Gerät (PacBio RS System) der Firma Pacific Biosciences, Kalifornien, USA, ergänzt die Technologien der Genomikplattform des BIMSB. Der neuartige Sequenzierer liest die Abfolge (Sequenz) der DNA-Bausteine (Basen) in Echtzeit, und macht die Reaktion eines einzelnen Enzyms mit einem einzelnen DNA-Molekül mit Hilfe eines Lasers sichtbar. Dadurch ist es nicht mehr nötig, die DNA vor der Sequenzierung zu vermehren. Gleichzeitig können damit Fehlerquellen vermieden werden. Die neue SMRT-Technologie (single molecule real-time) kann im Schnitt mehr als 1.000 Basen lesen und ein Experiment in einem Tag abschließen, das zuvor eine Woche oder länger dauerte.

„Herausragend bei der SMRT-Technologie ist nicht nur, dass man zuschauen kann, wie die DNA synthetisiert wird. Die Daten, die wir durch diese neue Technologie generieren, versetzen uns in die Lage, Genregulation, RNA-Funktion, epigenetische Genregulation, DNA-Modifizierung und Genomstruktur quantitativ zu analysieren. Diese Technologie erlaubt uns einen tieferen Einblick in genregulatorische Netzwerke und eröffnet uns damit einen neuen Zugang zur personalisierten Medizin“, sagte Prof. Rajewsky, wissenschaftlicher Leiter des BIMSB.

Das BIMSB wurde 2008 vom MDC mit einer Pilotfinanzierung des Bundesforschungsministeriums und des Senats von Berlin auf dem Campus Berlin-Buch gegründet. Es arbeitet eng mit anderen Forschungseinrichtungen zusammen, insbesondere mit der Humboldt-Universität zu Berlin und der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie mit der New York University in den USA. Bis 2015 wird das BIMSB einen 5.500 qm umfassenden Neubau für rund 300 Mitarbeiter auf dem Campus Nord der Humboldt-Universität erhalten, den der Senat von Berlin mit rund 30 Millionen Euro finanziert.

Quelle: Pressemitteilung MDC

## Systembiologie – Internationale Zentren, Programme und Initiativen

### Übersicht der weltweiten universitären und außeruniversitären Systembiologieaktivitäten veröffentlicht

Zur Vorbereitung länderübergreifender spezifischer Fördermaßnahmen oder internationaler Forschungsprojekte wurde vom Projekträger Jülich eine Übersicht der weltweiten universitären

und außeruniversitären Systembiologieaktivitäten erstellt. Hier wurden gezielt die internationalen Anstrengungen in diesem innovativen Forschungsfeld nebeneinander gestellt, sowie weltweit existierenden Systembiologie-Zentren, deren Organisation und thematische Ausrichtung, aber auch Förderinformationen zusammengetragen.



Die Broschüre „Internationale Übersicht der Systembiologie“ kann unter [www.ptj.de/publikationen](http://www.ptj.de/publikationen) eingesehen werden.

## Studentischer Wettbewerb für synthetische Biologie ins Leben gerufen

„SYNtheSYS“ beschreibt die Verbindung von Synthetischer Biologie und Systembiologie in einem studentischen Ideenwettbewerb an der Heidelberger Ruprecht-Karls-Universität. Teams aus drei bis fünf Studierenden können völlig frei ein Projekt in diesen beiden Bereichen entwickeln.



Aus ersten Ideen sollen schrittweise innovative Forschungskonzepte heranreifen, die kreativ in einem Forschungsantrag formuliert werden sollen. Wert gelegt wird auf eine gewissenhafte Einführung in das Forschungsgebiet, die Darstellung benötigter Materialien samt Methoden, eine Kostenaufstellung und die Reflexion ethischer Aspekte. Dabei soll den Teilnehmern die Möglichkeit gegeben werden, aktuelle, interessante Fragestellungen

mit eigenen Lösungsstrategien zu adressieren und ein Gefühl für finanzielle Dimensionen wissenschaftlicher Arbeit zu erhalten. Aus den eingesandten Anträgen wählt eine Jury aus Studierenden und Wissenschaftlern das beste Projekt aus. Dieses wird mit 6.000 Euro unterstützt. Zudem steht dem Siegerteam für sechs Wochen ein komplett ausgestattetes Labor im BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg zur Verfügung, um das Projekt in die Tat umzusetzen und die dahinter stehende Vision wahr werden zu lassen. Dank der freundlichen Unterstützung durch die Firma Cytonet und den Springer Verlag ist es u.a. möglich, zahlreiche Sonderpreise zu vergeben, beispielsweise für die beste Recherche oder eine angestoßene Debatte.

SYNtheSYS wurde ins Leben gerufen von den Heidelberger Master-Studenten Lorenz Adlung und Dominik Niopek, die sich über jedwede Unterstützung und Rückmeldung freuen würden.

**Mehr dazu unter:**

<http://synthesys.life-science-lab.de/>

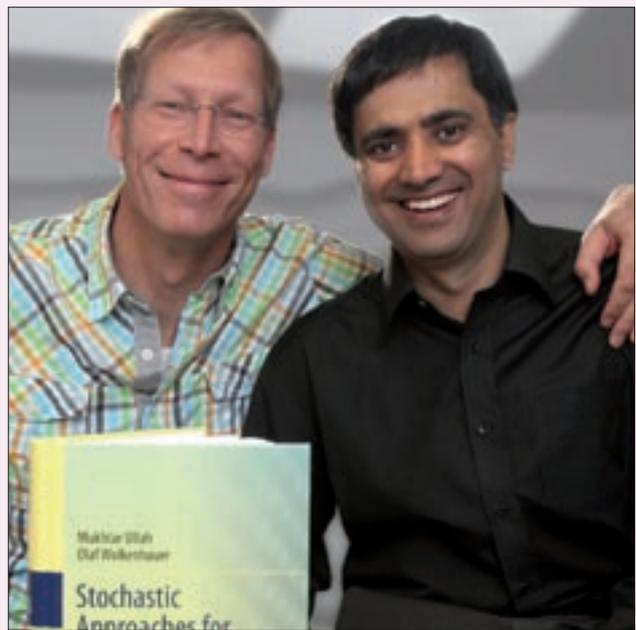
### **Buch-Neuerscheinung: Wie der Zufall es will**

**In vielen Bereichen wird Zufälligkeit als störend angesehen, in der Natur spielt der Zufall hingegen eine sehr wichtige Rolle: Der Zufall ist verantwortlich für die bestaunte Vielfalt der Natur. Aber nicht nur im Großen sondern auch im Kleinen, z.B. in der Zelle, hat die Beschreibung von stochastischen Prozessen eine besondere Bedeutung. In dem neu erschienenen Buch *Stochastic Approaches for Systems Biology* geht es um die mathematische und computergestützte Beschreibung zufälliger Prozesse in der Molekular- und Zellbiologie.**

Dazu gibt es viele Ansätze und ein wichtiges Ziel des Buches ist es, deutlich zu machen, wann stochastische Ansätze in der Systembiologie vorteilhaft bzw. unvermeidbar sind und wie die scheinbar unterschiedlichen mathematischen Konzepte miteinander zusammenhängen. Eine gute, d.h. für sehr unterschiedliche Ansätze einheitliche Notation spielt dabei eine wichtige Rolle. Um die vermeintlich abstrakte Mathematik leichter zu verdauen, enthält das Buch viele praktische Beispiele, Übungen und Experimente zu Computersimulationen.

**Weitere Informationen unter:**

[www.sbi.uni-rostock.de](http://www.sbi.uni-rostock.de)

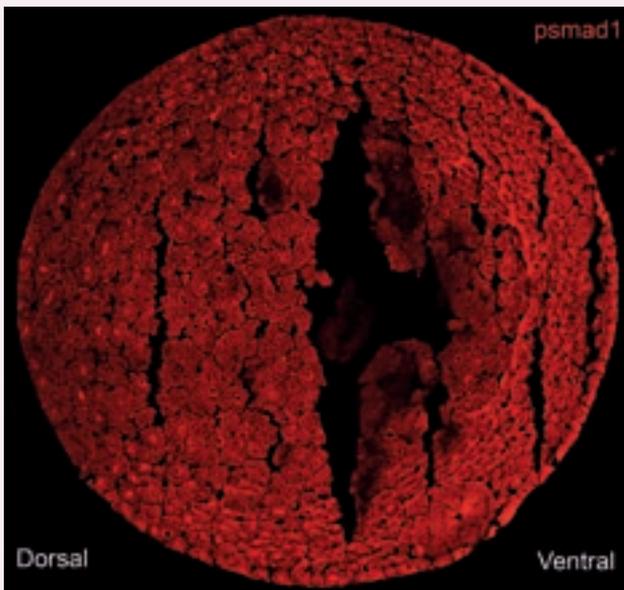


Olaf Wolkenhauer und Mukhtar Ullah sind die Autoren des Buches *Stochastic Approaches for Systems Biology* (Springer Verlag, 2011).

### **Negative Feedback-Regulation generiert den dynamischen Regelbereich morphogenetischer Proteine in Vertebraten**

**Wirbeltiere wie der Mensch zeichnen sich dadurch aus, dass sie aus ihren befruchteten Eizellen innerhalb weniger Tage bis Wochen zunächst einen Embryo und dann einen Organismus mit komplexen räumlichen Strukturen/Organen ausbilden. Das erfordert, dass sich Hunderte von Zelltypen in der richtigen Anzahl und an der „richtigen“ Stelle des Embryos teilen, wachsen und mit den benachbarten Zellen in Kontakt treten.**

In ihrer Publikation haben sich Wissenschaftler aus dem Deutschen Krebsforschungszentrum Heidelberg mit der Frage beschäftigt, warum die an diesem Musterbildungsprozess beteiligten Signalkaskaden knochenmorphogenetischer Gene/Proteine (kurz BMP für bonemorphogenetic protein) in *Xenopus*-Embryonen immer auch Feedback-Inhibitoren enthalten. Durch die Ausbildung von BMP-Gradienten innerhalb bestimmter Regionen des Embryos sorgen die BMPs dafür, dass die Musterbildung entlang der dorso-ventralen Achse (*dorsal* = Rücken, *ventral* = Bauch) korrekt verläuft. Für die embryonale Musterbildung ist eine robuste Interpretation des BMP-Gradienten über einen weiten Konzentrationsbereich essenziell.



Konfokale Mikroskopie des psmad1-Gradienten in der Gastrula eines *Xenopus*-Embryos. Kryo-Schnitte wurden mit psmad1-spezifischen Antikörpern angefärbt, was das den Embryo umgebende Mesoderm und einen psmad1-Gradienten sichtbar macht (Bild: Malte Paulsen).

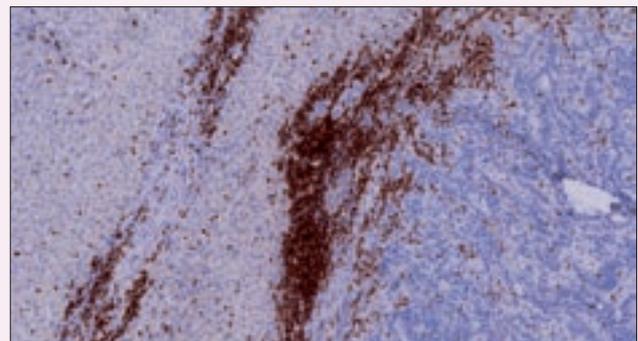
Die in PNAS veröffentlichten Ergebnisse zeigen mithilfe biologischer Experimente an *Xenopus*-Embryonen und komplexer Modellierungsansätze, dass es die Feedback-Regulatoren der BMP-Signalkaskade sind, die Robustheit und einen großen dynamischen Regel- und Funktionsbereich hervorbringen. Des Weiteren zeigt die Studie, dass eine Orchestrierung der Feedback-Regulatoren im Rahmen einer sogenannten Synexpressionsgruppe eine Optimierung der Robustheit und dynamischen Flexibilität bewirkt; die Ergebnisse halfen also, schon seit längerem bekannte, aber unerklärte Design-Prinzipien der BMP-Signalkaskade zu verstehen.

**Original-Publikation:** Paulsen, M., Legewie, S., Eils, R., Karaulanov, E., and Niehrs, C. (2011). Negative feedback in the bone morphogenetic protein 4 (BMP4) synexpression group governs its dynamic signaling range and canalizes development. *PNAS* 108, 10202-10207.

### Neuer Marker für die Wirksamkeit der Chemotherapie bei Darmkrebs

Darmkrebs ist eine der häufigsten Krebserkrankungen, an der allein in Deutschland ca. 27.000 Menschen pro Jahr versterben. Die Heilungschancen sind stark davon abhängig, wie weit die Tumorerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschritten ist. Dabei scheint das körpereigene Abwehrsystem sowohl die Entwicklung des

Tumors als auch den Erfolg einer chemotherapeutischen Behandlung entscheidend zu beeinflussen. Darmkrebspatienten, bei denen der Tumor bereits Lebermetastasen gebildet hat, profitieren eher von einer Chemotherapie, wenn am Tumorrand eine erhöhte Anzahl von bestimmten Immunzellen vorhanden ist. Diesen Zusammenhang haben Wissenschaftler um Dirk Jäger vom Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen Heidelberg (NCT) im Rahmen einer quantitativen Analyse von Lebermetastasen-Proben von Darmkrebspatienten beobachtet. Diese spezifische Immunzellendichte ist die individuelle Antwort des Immunsystems des Patienten auf den Tumor und kann als prognostischer Marker für die Wirksamkeit der Chemotherapie bei der Behandlung von Darmkrebspatienten genutzt werden.



Die individuelle Zelldichte von Immunzellen am Tumorrand (rot eingefärbt) lässt Rückschlüsse darauf zu, ob der Patient auf eine Chemotherapie anspricht (Bild: Niels Halama & Niels Grabe).

Die Studie wurde in Zusammenarbeit mit der systembiologischen Forschungsgruppe von Niels Grabe im BioQuant-Zentrum durchgeführt. Dort kommt ein automatisiertes Mikroskopiesystem zum Einsatz, das eine genaue quantitative Erfassung der individuellen Immunantwort in den Tumorproben ermöglicht. Zurzeit wird gemeinsam ein im klinischen Alltag einsetzbares Verfahren für die Bestimmung dieses neuen prognostischen Markers entwickelt.

**Original-Publikation:** Halama, N., Michel, S., Kloor, M., Zoernig, I., Benner, A., Spille, A., Pommerencke, T., von Knebel, D.M., Folprecht, G., Lubert, B., Feyen, N., Martens, U.M., Beckhove, P., Gnjatich, S., Schirmacher, P., Herpel, E., Weitz, J., Grabe, N., and Jaeger, D. (2011). Localization and density of immune cells in the invasive margin of human colorectal cancer liver metastases are prognostic for response to chemotherapy. *Cancer Res* 71, 5670-5677.

**Quelle:** Pressemitteilung des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen Heidelberg

# events

## International Conference on the Systems Biology of Human Disease – SBHD 2012

2.-4. Mai 2012, Heidelberg

Die internationale SBHD-Konferenz bereitet jedes Jahr eine Plattform für den wissenschaftlichen Austausch zwischen europäischen und amerikanischen Systembiologen. Die SBHD-Konferenzserie wurde vor einigen Jahren von Prof. Peter Sorger und Kollegen an der Harvard Medical School in Boston ins Leben gerufen wurde.

Inhaltlicher Schwerpunkt sind systembiologische Ansätze zur Entwicklung neuer Diagnostik- und Therapieansätze für Erkrankungen des Menschen. Seit 2010 sind die Helmholtz-Allianz Systembiologie und das BioQuant-Zentrum der Universität Heidelberg Co-Organisatoren der Konferenz, und in diesem Jahr werden die Kongressausrichter um die Schweizer Systembiologie-Initiative SystemsX.ch bereichert. Das diesmal zum ersten Mal in Heidelberg stattfindende Programm bietet eine bunte Mischung aus amerikanischen und europäischen Sprechern - Ruedi Aebersold, Ulrike Gaul, Luis Serrano, Ernst Stelzer, Alexander Hoffmann, Rob Russel, Mikala Egeblad oder Martin Fussenegger sind nur einige der namhaften Sprecher, die ihre Forschungsergebnisse präsentieren werden. Die SBHD wird vom 2.-4. Mai am Deutschen Krebsforschungszentrum und am BioQuant-Zentrum in Heidelberg stattfinden.

**Deadline für Einreichung der Abstracts: 1. März 2012**

**Anmeldung und Information unter:**

[www.sbhd2012.org](http://www.sbhd2012.org)

## Conference on Systems Biology of Mammalian Cells - SBMC 2012

9.-11. Juli 2012, Leipzig

Um die nationalen und internationalen Fortschritte in der Systembiologie zu präsentieren, veranstaltet das Netzwerk Virtual Liver in diesem Jahr bereits die vierte Conference on Systems Biology of Mammalian Cells (SBMC). Sie wird vom 9. bis 11. Juli 2012 im Gewandhaus zu Leipzig stattfinden. Die internationale Tagung führt nicht nur hochrangige internationale Experten aus Wissenschaft und Industrie zusammen, sondern wird auch mit einer Debatte zwischen Sydney Brenner und Denis Noble, zwei internationalen Spitzenvertretern der Biowissenschaften, Kernfragen moderner systembiologischer Forschung thematisieren. Ferner wird auf der Tagung erneut der MTZ®-Award for Medical Systems Biology für die drei besten Doktorarbeiten im Bereich der medizinischen Systembiologie vergeben. Schon 2006 in Heidelberg, 2008 in Dresden und 2010 in Freiburg erfuhr die SBMC als Leuchtturm der Systembiologie an Säugetierzellen große internationale Beachtung ([www.sbmc06.de](http://www.sbmc06.de), [www.sbmc08.de](http://www.sbmc08.de), [www.sbmc2010.de](http://www.sbmc2010.de)). Jetzt möchte Virtual Liver die einzigartigen Chancen, welche solch ein Kongress für den Informationsaustausch zwischen Medizin, Pharmaindustrie und Biotechnologie bietet, wieder ergreifen und weiter entwickeln.

**Weitere Informationen, Anmeldung und Abstract-Einreichung unter:**

[www.sbmc2012.de](http://www.sbmc2012.de)

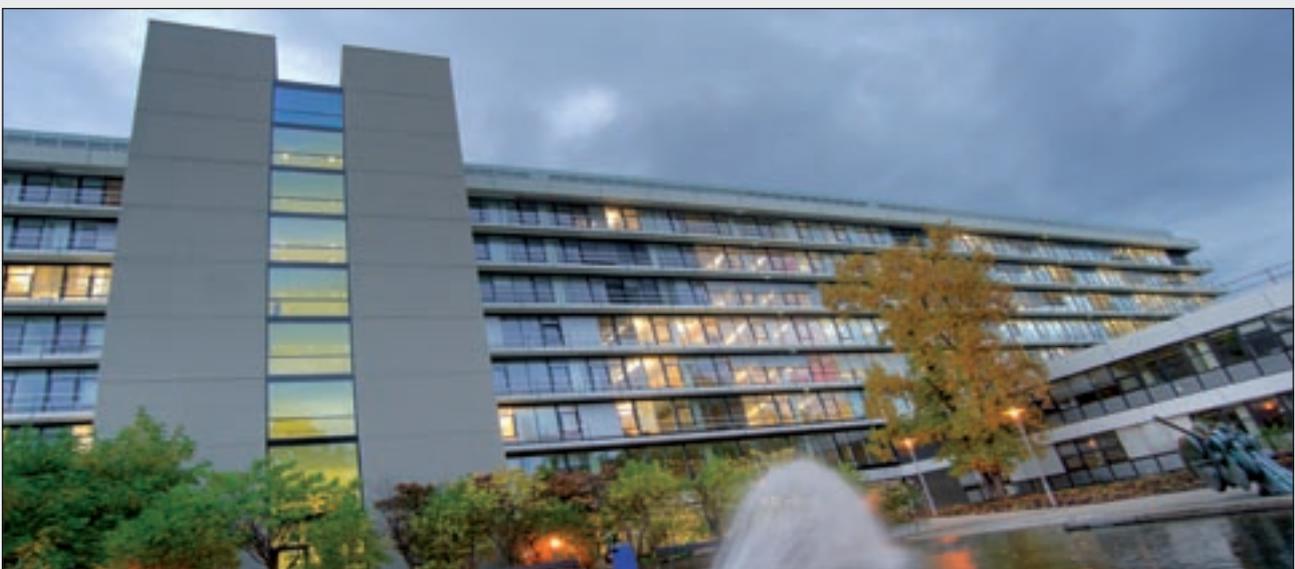


Bild: DKFZ Heidelberg

Das Deutsche Krebsforschungszentrum in Heidelberg ist Schauplatz der SBHD 2012.

## 13th International Conference on Systems Biology – ICSB 2012

19.-23. August 2012, Toronto, Kanada

Die ICSB 2012 präsentiert als die weltweit größte jährlich stattfindende Systembiologie-Konferenz traditionell ein breites Spektrum an relevanten und aktuellen Themen innerhalb der Systembiologie. Charlie Boone von der Universität Toronto, Kanada, organisiert die diesjährige Konferenz auf dem dortigen Universitäts-Campus. In mehr als 20 Parallel Sessions werden Themen wie *next generation sequencing, genetic networks, computational tools and algorithms, chemical biology, personalized medicine, plant sciences, protein interaction networks, protein engineering, gene expression, modelling and experimental design* besprochen. Neben dem wissenschaftlichen Programm wird es eine Vielfalt an Veranstaltungen zur Förderung der Kommunikation und des persönlichen Austauschs wie beispielsweise Poster Sessions mit Bierprobe oder den Besuch der beeindruckenden Niagara-Wasserfälle geben.

**Weitere Informationen und Anmeldung unter:**

[www.icsb2012toronto.com](http://www.icsb2012toronto.com)

## International Conference on Systems Medicine – ICSM 2012

9.-12. September 2012, Dublin, Irland

Die Forschungsinitiative Systems Biology Ireland (SBI) veranstaltet im September 2012 und 2014 in Dublin die International Conference on Systems Medicine. Die Konferenzserie wird unterbrochen von begleitenden Workshops für junge Kliniker und Forscher in den Jahren 2013 und 2015, die im LCSB - Luxembourg Centre for Systems Biomedicine stattfinden werden. Diese Serie will neueste Entwicklungen und Technologien präsentieren sowie Herausforderungen medizinischer Problemstellungen wahrnehmen. Die Konferenz richtet sich gleichermaßen an Kliniker und Forscher, die sich mit der Erforschung von Krankheiten beschäftigen und möchte damit die Kommunikation innerhalb des Gesundheitswesens fördern. Die erste ICSM findet am 9.-12. September 2012 im Kildare Carton House außerhalb von Dublin statt.

**Koordination der Konferenzen 2012/2014:**

Prof. Walter Kolch, Systems Biology Ireland.

**Koordination der Workshops 2013/2015:**

Prof. Rudi Balling, Luxemburg Centre of Systems Biomedicine.

**Weitere Informationen unter:**

[www.ucd.ie/sbi](http://www.ucd.ie/sbi)



Bild: SBI, Irland

## 1. SysPatho Workshop - Systems Biology and Medical Applications

11.-14. September 2012, St. Petersburg, Russland

Im September 2012 wird der erste SysPatho-Workshop Systems Biology and Medical Applications in Pushkin bei St. Petersburg, Russland, stattfinden. Veranstalter des Workshops ist SysPatho, eine im Rahmen des 7. Rahmenprogramms von der EU geförderte Wissenschaftsinitiative. Das zentrale Ziel des 4-tägigen Workshops ist der wissenschaftliche Austausch zwischen europäischen und russischen Systembiologen. SysPatho-Projektkoordinator Roland Eils: „Für die westeuropäischen Teilnehmer wird dieses Treffen neben inhaltlichen Aspekten auch deshalb außerordentlich interessant werden, da sie mit ihren russischen Kollegen auf die Protagonisten einer traditionell sehr stark mathematisch und wissenschaftstheoretisch orientierten und geprägten Forschungslandschaft treffen.“ Das Programm des Workshops enthält Keynote Lectures und umfangreiche Poster Sessions. Ferner wird im Rahmen besonderer Sessions explizit nach Möglichkeiten für neue europäisch-russische Kooperationen und Projekte gesucht werden. Workshop-Koordinator Lars Kaderali: „Ein Schwerpunkt des Workshops wird sich insbesondere der Knüpfung neuer bzw. der Verbesserung vorhandener Kontakte auf der Ebene der Nachwuchswissenschaftler widmen, so dass dieses Treffen mit Sicherheit den Start einiger neuer und erfolgversprechender Kooperationen markieren wird.“

**Mehr Information und Registrierung (max. 100 Teilnehmer) unter:**

<http://tu-dresden.de/med/syspatho2012>



Foto: St. Petersburg, © pictured by Лунный Ёж

## German Conference on Bioinformatics – GCB 2012

20.-22. September 2012, Jena

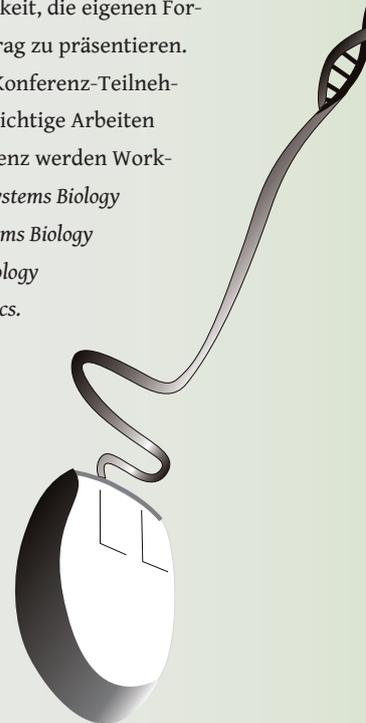
19. September 2012 Workshops zur Konferenz



Eine der ersten deutschen Bioinformatik-Tagungen, auf der Informatiker und Naturwissenschaftler zusammenkamen, fand im September 1994 in Jena statt. Zwei Jahre später wurde in Leipzig die Serie der German Conferences on Bioinformatics (GCB) gestartet. 2012 treffen sich nun Bioinformatiker aus Deutschland und dem Ausland anlässlich der GCB 2012 erneut in Jena. Die Konferenz umfasst thematisch alle Aspekte der Bioinformatik und Systembiologie. Es besteht die Möglichkeit, die eigenen Forschungsergebnisse als Poster oder als Vortrag zu präsentieren. In Form eines Highlight Tracks sollen den Konferenz-Teilnehmern kürzlich publizierte, originelle und wichtige Arbeiten vorgestellt werden. Am Tag vor der Konferenz werden Workshops mit folgenden Themen angeboten: *Systems Biology of Aging, Organ-oriented Systems Biology, Systems Biology and Synthetic Biology, Image-based Systems Biology and Computational Proteomics and Metabolomics.*

**Weitere Informationen unter:**

[www.gcb2012-jena.de](http://www.gcb2012-jena.de)



# impressum

[systembiologie.de](http://systembiologie.de)

Das Magazin für systembiologische Forschung in  
Deutschland – Ausgabe 04, Januar 2012

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. Angela Oberthür (BioQuant/ViroQuant, Universität Heidelberg) und Dr. Yvonne Pfeiffenschneider (PtJ).

**Anschrift:**

Redaktion [systembiologie.de](http://systembiologie.de)  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Abteilung Theoretische Bioinformatik - B080  
Im Neuenheimer Feld 580, D-69120 Heidelberg

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

**Gestalterische Konzeption und Umsetzung:**

LANGEundPFLANZ Werbeagentur GmbH, Speyer ([www.LPsp.de](http://www.LPsp.de))

**Druck:**

Werbedruck GmbH Horst Schreckhase, Spangenberg ([www.schreckhase.de](http://www.schreckhase.de))



**PEFC zertifiziert**

Dieses Produkt stammt aus nachhaltig  
bewirtschafteten Wäldern und kontrollierten Quellen  
[www.pefc.de](http://www.pefc.de)

**Aboservice:**

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

**Wenn Sie das Magazin abonnieren möchten, füllen Sie bitte das Formular auf [www.systembiologie.de](http://www.systembiologie.de) aus oder wenden sich an:**

Redaktion [systembiologie.de](http://systembiologie.de)  
c/o Abteilung Theoretische Bioinformatik B080  
Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)  
Im Neuenheimer Feld 580, D-69120 Heidelberg  
[abo@systembiologie.de](mailto: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 (LANGEundPFLANZ), 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).



# kontakt

## Helmholtz-Allianz Systembiologie

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



Alliance on Systems Biology

## FORSYS – Forschungseinheiten der Systembiologie

Sprecher: Prof. Dr. Roland Eils  
Wissenschaftliches Projektmanagement: PD Dr. Klaus-Peter Michel, Ulrike Conrad  
c/o Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg  
Abteilung Theoretische Bioinformatik – B080  
Im Neuenheimer Feld 580; D-69120 Heidelberg  
Email: [k.michel@dkfz.de](mailto:k.michel@dkfz.de), [u.conrad@dkfz.de](mailto:u.conrad@dkfz.de)  
[www.forsys.net](http://www.forsys.net)



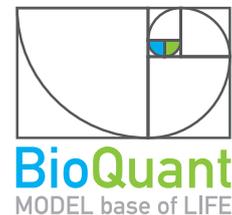
## Virtual Liver Network

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



## BioQuant – Universität Heidelberg

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



## Projekträger im Forschungszentrum Jülich GmbH – PtJ

Ansprechpartner: Dr. Gisela Miczka, Dr. Yvonne Pfeiffenschneider  
Wilhelm-Johnen-Straße; D-52425 Jülich  
Email: [g.miczka@fz-juelich.de](mailto:g.miczka@fz-juelich.de), [y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de](mailto:y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de)  
[www.fz-juelich.de/ptj](http://www.fz-juelich.de/ptj)



# INTERNATIONAL CONFERENCE on the SYSTEMS BIOLOGY OF HUMAN DISEASE

## MAY 2-4, 2012

GERMAN CANCER RESEARCH CENTER (DKFZ)  
COMMUNICATION CENTER  
IM NEUENHEIMER FELD 280  
D-69120 HEIDELBERG, GERMANY

### ORGANIZING COMMITTEE

Roland Eils – DKFZ and Heidelberg University  
Peter Sorger – Harvard Medical School Boston  
Leonidas Alexopoulos – National Technical University of Athens  
Philippe Bastiaens – MPI of Molecular Physiology Dortmund  
Pascal Braun – Dana Farber Cancer Institute Boston  
Suzanne Gaudet – Harvard Medical School Boston  
Ursula Klingmüller – DKFZ Heidelberg  
Avi Ma'ayan – Mount Sinai Medical Center New York  
Luis Serrano – Centre for Genomic Regulation Barcelona

See Details @

[www.sbhd2012.org](http://www.sbhd2012.org)

### CONFIRMED SPEAKERS

Ruedi Aebersold – ETH Zurich  
Mikala Egeblad – Cold Spring Harbor Laboratory  
Martin Fussenegger – ETH Zurich  
Ulrike Gaul – Ludwig Maximilians University Munich  
Alexander Hoffmann – University of California, San Diego  
Walter Kolch – University College Dublin  
Jan Korbel – EMBL Heidelberg  
Ana Martin-Villalba – DKFZ Heidelberg  
Nikolaus Rajewsky – Berlin Institute for Medical Systems Biology  
Rob Russel – Heidelberg University  
Carsten Schultz – EMBL Heidelberg  
Luis Serrano – Centre for Genomic Regulation Barcelona  
Peter Sorger – Harvard Medical School Boston  
Ernst Stelzer – Frankfurt University  
Motomu Tanaka – Heidelberg University

Sponsored by:

