

info BIOTECHNOLOGIE

FORSYS – FORschungseinheiten der SYStembiologie

Mathematische Modelle des Lebens

Die BMBF-Initiative FORSYS vereint Biologen, Mediziner, Physiker, Chemiker und Ingenieure unter dem Dach der Systembiologie

Biologen, Biophysiker, Biochemiker und Ingenieure – sie alle sind den Geheimnissen der Natur auf der Spur. Sie untersuchen die Baupläne für Proteine. Zeigen, welche Funktion diese in einer Zelle haben und welche Faktoren den Ablauf stören könnten. Mit modernen Technologien und Methoden – allen voran der hoch effizienten Hochdurchsatztechnologie – helfen sie, die grundlegenden Prozesse biologischer Systeme zu verstehen.

Immer deutlicher wird jedoch: Das Leben ist nicht einfach biologisch, physikalisch oder chemisch zu beschreiben – vielmehr ist es die Kombination unzähliger kleiner Einzelkomponenten, die einen Organismus Leben lässt. In der Systembiologie speisen Modellierer deshalb die Ergebnisse ihrer experimentell arbeitenden Kollegen in riesige Datenbanken ein und fügen in mathematischen Modellierungen zusammen, was im Labor im Detail untersucht wurde. Ihre Modelle biologischer Systeme werden im Experiment überprüft und können dann *in silico* – also im Rechner – gezielt verändert und studiert werden. Vorhersagen etwa über die Wirkung eines Wirkstoffes sind so nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ möglich. Gleichzeitig dienen sie

als Grundlage für neue Experimente (iterativer Prozess).



Research Units for Systems Biology

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) hat die Bedeutung der systembiologischen Forschung erkannt und fördert mit HepatoSys, SysMO und QuantPro bereits mehrere systembiologische Aktivitäten. Mit FORSYS - FORschungseinheiten der SYStembiologie trägt das BMBF seit 2007 dazu bei, die Systembiologie



an deutschen Universitäten als eigenständiges Forschungsgebiet zu etablieren.

Die Chancen dafür stehen gut: Deutsche Systembiologen genießen internationales Renommee. Universitäten, außeruniversitäre Forschungseinrichtungen und industrielle Partner sind in relevanten Forschungsbereichen wie Physik, Chemie, Biologie oder Informatik und Medizin gut aufgestellt.

Vier FORSYS-Zentren an den Standorten Potsdam (Golm), Freiburg, Heidelberg und Magdeburg werden dazu
Fortsetzung auf Seite 4

Ziel der BMBF-Initiative FORSYS ist es, an Universitäten interdisziplinäre Forschungseinheiten zu schaffen, um

- die in Deutschland vorhandenen Kapazitäten der Systembiologie nachhaltig zu bündeln,
- gemeinsam mit den Ländern und Hochschulen den wissenschaftlichen Nachwuchs auszubilden und
- in Kooperation mit Partnern aus der Wirtschaft die Ergebnisse der systembiologischen Forschung rasch zur Anwendung zu bringen.

BIOTECHNOLOGIE

Hitze, Trockenheit, Nässe oder versalzten Böden – viele Nutzpflanzen und Kulturpflanzen schaffen es nicht, sich an unvorteilhafte Umweltbedingungen anzupassen. Im Laufe der Evolution ist ihnen diese Fähigkeit verloren gegangen.

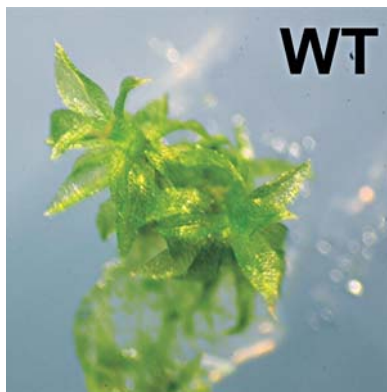
Moose, die, wie das Kleine Blasenmützenmoos *Physcomitrella patens*, zu den ersten Pflanzen gehören, die vor etwa 450 Millionen Jahren das Festland besiedelten, sind dagegen wahre Überlebenskünstler. Dabei spielt die schnelle Weiterleitung von Signalen innerhalb der Pflanzen eine entscheidende Rolle. Und die wiederum – das ist seit langem bekannt – wird maßgeblich durch den Gehalt an Kalzium-Ionen in der Zelle beeinflusst.

Überlebenstrick

Wie aber gelingt es dem Kleinen Blasenmützenmoos, die Signale so schnell weiterzuleiten, dass sich seine Zellen rechtzeitig vor Umweltstress schützen können?

Dieser Frage gehen die **FRISYS**-Forscher um Prof. Ralf Reski mit systembiologischen Methoden und gezielten Experimenten nach. Sie hoffen, dass sie die Signalwege, mit denen das Moos auf Stress reagiert, bald so gut verstehen, dass sie das neue Wissen auf ertragreiche, aber stressanfällige Nutzpflanzen übertragen können.

Erstes Ergebnis: Ein Enzym, die Ca^{2+} -ATPase, beeinflusst bei Salzstress den Kalzium-Gehalt der Mooszellen. Nur wenn die ATPase aktiv ist, passt sich das Moos an und überlebt. Nun sind die Forscher so ge-



nannten Transkriptionsfaktoren auf der Spur, die die Aktivität von Genen steuern. Gene etwa, die die Bauanleitungen für Enzyme wie die Ca^{2+} -ATPase tragen und damit bei der Signalverarbeitung in der Zelle eine Rolle spielen.

Oben: Moospflanzen können hohe Salzkonzentrationen tolerieren. Unten: Moospflanzen, bei denen das Gen für die Kalzium-ATPase ausgeschaltet wurde, bleichen aus und sterben.

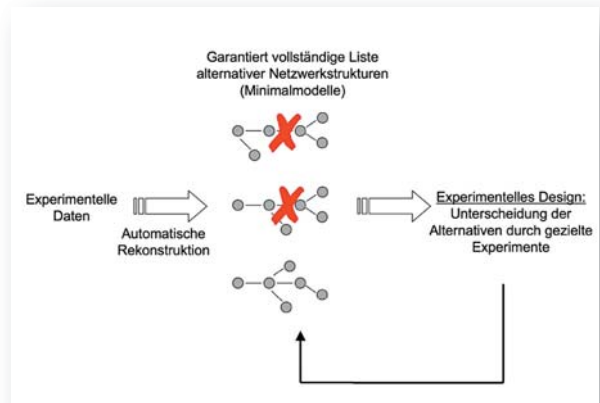
Experimentelle Ergebnisse lassen sich oft auf unterschiedliche Weise deuten. Welche Erklärung aber ist die richtige? Wissenschaftler des Magdeburger FORSYS-Zentrums **MaCS** haben ein mathematisches Verfahren entwickelt, das molekulare Netzwerke rekonstruiert, die das Verhalten einer Zelle steuern.

Das heißt: Experimentelle Daten werden nun automatisch so ausgewertet, dass auch funktionelle Wechselwirkungen erkannt werden, die allein aufgrund experimenteller Daten nicht offensichtlich sind.

Das Besondere an diesem neuen Verfahren ist, dass der Algorithmus ausnahmslos alle alternativen Möglichkeiten berücksichtigt, wie die untersuchten Komponenten miteinander verknüpft sein könnten – eine Vollständigkeit, die mathematisch bewiesen ist. Damit ist sichergestellt, dass keine Erklärungsmöglichkeit übersehen wird. Gezielte Experimente führen anschließend ohne weitere, oft zeit- und kostenintensive Umwege direkt zur richtigen Lösung.

Mathematik statt Intuition

Neben der Suche nach neuen Netzwerken lässt sich das Magdeburger Verfahren aber auch nutzen, um herauszufinden, wie man das Verhalten eines Netzwerkes in der Zelle gezielt verändern kann. Eine Anwendung, die für die medizinische Forschung und die Suche nach neuen Medikamenten von Bedeutung wer-



Strukturbeweis durch Ausschluss: Automatische Rekonstruktion von Netzwerken auf der Grundlage experimenteller Datensätze.

den könnte. In jedem Fall aber führt die neue systembiologische Methode der Magdeburger Wissenschaftler dazu, dass subjektive Einschätzungen und wissenschaftliche Intuition abgelöst werden von mathematisch bewiesenen Schlussfolgerungen.

Welchen Einfluss haben Umweltfaktoren auf die Regulation der Photosynthese und wie wirkt sich das auf das Wachstum von Pflanzen aus? Forschungen an der einzelligen Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* sollen Einblicke in den funktionellen Zusammenhang zwischen Photosynthese und Wachstum bei Pflanzen liefern und so dazu beitragen, verbesserte Nutzpflanzen zu züchten. Um dieses Ziel zu erreichen, kombinieren Wissenschaftler des GoFORSYS-Zentrums in Golm bei Potsdam experimentelle Studien mit mathematischen Modellierungen.

Photosynthese und Wachstum

Den Golmer Forschern ist *Chlamydomonas* bestens vertraut. Bereits zuvor waren sie daran beteiligt, herauszufinden, welche Funktion die einzelnen Erbinformationen des einzelligen Modellorganismus haben. Darüber hinaus trugen sie maßgeblich dazu bei, regulatorische Proteine zu identifizieren, die als sogenannte Transkriptionsfaktoren die Aktivität aller anderen Gene in der Alge steuern.

Im Rahmen von GoFORSYS messen sie nun mit sensitiven Nachweisverfahren die Aktivität dieser Gene sowie zahlreicher anderer zentraler Komponenten der Zelle wie Stoffwechselprodukte und Proteine und untersuchen die Reaktion der Algen auf definierte Umweltveränderungen. Die experimentell gewonnenen Daten werden dann nicht nur mathematisch modelliert. Es werden auch Schlüsselstellen im Stoffwechsel der Alge ausfindig gemacht und experimentell überprüft, die für das Wachstum und die Anreicherung der Algen entscheidend sind. Um diesen Prozess möglichst effizient zu gestalten, haben die GoFORSYS-Wissenschaftler inzwischen eine Übersichtskarte der metabolischen Prozesse der Grünalge *Chlamydomonas* erstellt.



In speziellen Photobioreaktoren wird die Grünalge *Chlamydomonas reinhardtii* kultiviert. Der innere Kernzylinder mit den grün leuchtenden Algen ist von einem Mantel aus Leuchtdioden (LEDs) umgeben, die der Belichtung dienen. Für das Foto wurde der LED-Mantel geöffnet, um den Kernzylinder zu zeigen.

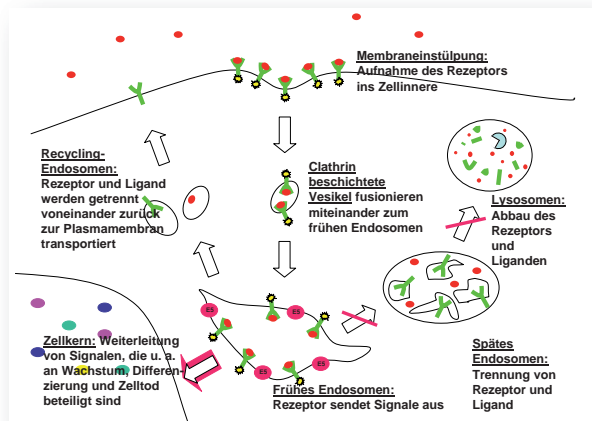
Viren sind heimtückische Krankheitserreger, die für ihre Vermehrung auf die molekularen Vorgänge und Strukturen ihrer Wirtszellen angewiesen sind. Bei der Bekämpfung von Viren ist deshalb das Zusammenspiel zwischen Virus und Wirtszelle entscheidend. Systembiologen des FORSYS-Zentrums **ViroQuant** in Heidelberg untersuchen, welche zellulären Netzwerke ein Virus für seine Zwecke ausnutzt.

Die experimentellen Grundlagen für ihre mathematischen Modelle gewinnen die Heidelberger Forscher mit Hilfe ihrer zentralen Technologieplattform. Dort werden Proben im Hochdurchsatz getestet und der Einfluss von Viren auf zelluläre Systeme mit modernsten Fluoreszenzmikroskopen sichtbar gemacht.

Im Falle des humanen Papillomvirus (HPV) konzentrieren sich die Forscher auf die Weiterleitung von Signalen in der Zelle. Bekannt ist, dass drei virale Proteine, darunter das Protein E5, an der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs ursächlich beteiligt sind.

Wie Viren Netzwerke nutzen

An der Oberfläche der Wirtszelle interagiert E5 mit einem Rezeptor, der eine wichtige Rolle bei Wachstum, Differenzierung und dem Tod von Zellen spielt. Eine gesunde Zelle verlagert einen aktivierten Rezeptor in ihr Inneres und baut ihn über Endosomen ab. Das verhindert ein Recycling und eine erneute Aktivierung des Rezeptors, Signale werden nicht mehr weitergeleitet. In HPV-infizierten Zellen wird der Rezeptor dagegen überaktiviert, Signale werden unkontrolliert weitergeleitet.



Rezeptoren (grün) werden durch einen Aktivator (rot) an der Zelloberfläche stimuliert und durch die Einstülpung der Membran ins Zellinnere verfrachtet. Das virale Protein E5 (pink) überaktiviert die Rezeptoren aufgrund eines verminderten Rezeptorabbaus

Die Heidelberger Systembiologen konnten nun nachweisen, dass E5 anders als bisher geglaubt, nicht die Internalisierung und das Recycling des Rezeptors stört. Das Protein hemmt vielmehr die Inaktivierung und den Abbau des Rezeptors. Ein Detail, das neue Angriffspunkte für eine medikamentöse Therapie bieten könnte.

BIOTECHNOLOGIE

BMBF-Förderschwerpunkt FORSYS

Fortsetzung von Seite 1

zwischen 2007 und 2011 mit insgesamt 45 Millionen Euro gefördert:

FRISYS – die Freiburger Initiative für Systembiologie untersucht spezifische Aspekte, die bei der Verarbeitung von Signalen während des Wachstums und der Differenzierung verschiedener pro- und eukaryotischer Zellen eine Rolle spielen. (<http://www.frisys.biologie.uni-freiburg.de>)

MaCS – das Magdeburg Centre for Systems Biology entwickelt neue systembiologische Ansätze, um die molekulare Signalverarbeitung und ihre Regulation zuverlässig analysieren zu können. (<http://www.mpi-magdeburg.mpg.de/MaCS>)

GoFORSYS – ein systembiologischer Ansatz, der zum Verständnis der Photosynthese sowie ihrer Regulation abhängig von verschiedenen Umweltfaktoren und der damit zusammenhängenden Einflüsse auf das Wachstum beitragen will. (<http://www.goforsys.de>)

ViroQuant – das Heidelberger Konsortium zur Systembiologie der Virus-Zell-Interaktionen untersucht die zellulären Strukturen, die für die Vermehrung von Viren in infizierten Zellen verantwortlich sind. (<http://www.viroquant.uni-hd.de>)

Die Systembiologie leistet einen wichtigen Beitrag zur wissenbasierten Bio-Industrie des 21. Jahrhunderts. FORSYS wird daher von Anfang an durch die Initiative FORSYS-Partner ergänzt. Industrielle Partner greifen dabei auf die Expertise der FORSYS-Zentren zurück und stellen umgekehrt den Bezug der Forschung zur Anwendung her. □

Ausbildung

Die Ausbildung des Nachwuchses an Universitäten und wissenschaftlichen Einrichtungen ist wichtiger Bestandteil von FORSYS. So haben sich die vier Zentren verpflichtet, jeweils mindestens eine Nachwuchsgruppe in ihre Forschungseinheit zu integrieren sowie entsprechende Studiengänge zu schaffen. Das Engagement der Forschungseinheiten geht inzwischen weit über diese Anforderungen hinaus (mehr dazu siehe unter den oben angegebenen Links).

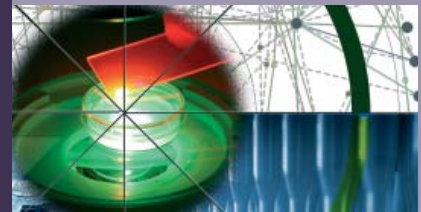
KONTAKTADRESSEN

Forschungszentrum Jülich GmbH
Projekträger Jülich (PtJ)
52425 Jülich

Dr. Gisela Miczka
Tel: 02461 / 61 2716
g.miczka@fz-juelich.de

Internet:
www.fz-juelich.de/ptj/forsys

Rahmenprogramm Biotechnologie
– Chancen nutzen und gestalten:
www.bmbf.de/pub/rahmenprogramm_biotechnologie.pdf



IMPRESSUM

Herausgeber im Auftrag des BMBF:
Forschungszentrum Jülich GmbH
Projekträger Jülich (PtJ)
PtJ-Außenstelle Berlin
Zimmerstr. 26/27 • 10969 Berlin

Redaktion:
Dr. Michael Ochel (PtJ)
Telefon: 0 30/2 01 99-4 57
Telefax: 0 30/2 01 99-4 70
E-Mail: m.ochel@fz-juelich.de
Info: www.fz-juelich.de/ptj

Texte / Recherche:
Julia Thureau (Science&Media, Büro für Wissenschafts- und Technikkommunikation, München)

Fotos:
PtJ (S.1, S.4) AG Ralf Reski, Uni Freiburg (S.2 li.); MPI für Dynamik komplexer technischer Systeme (S.2 re.); Dr. Jens Rupprecht, MPI für Molekulare Pflanzenphysiologie (S.3 li.); Eileen Reinz, DKFZ Heidelberg (S.3 re.)

Lithografie und Druck:
Forschungszentrum Jülich GmbH
Graphische Medien

Stand: Juni 2009

Gedruckt auf Recyclingpapier
Dieses Infoblatt wird kostenlos abgegeben
und ist nicht zum Verkauf bestimmt.