

Systembiologie an Mikroorganismen – SysMO

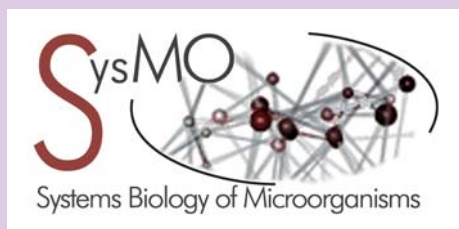
Alleskönner und begehrte Forschungsobjekte

BMBF fördert die Etablierung einer Systembiologie einzelliger Mikroorganismen auf europäischer Ebene

Mikroorganismen sind in der Natur nahezu allgegenwärtig. Sie leben im Boden und in der Luft, im Wasser und als Parasit oder Symbiont in anderen Lebewesen. Selbst Umweltbedingungen, unter denen kaum ein anderes Lebewesen existieren könnte – etwa enorm hohe Salzkonzentrationen oder hohe Temperaturen – sind zumindest für die Spezialisten unter den Einzellern kein Problem.

Die Menschen haben die medizinische, ökologische und wirtschaftliche Bedeutung der Mikroorganismen längst erkannt. Sie ergründen ihre krankmachenden Mechanismen, setzen sie als Minifabriken für die Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen oder Lösungsmitteln ein oder nutzen ihre Schadstoff verwertenden Eigenschaften zur Reinigung stark kontaminierter Böden oder Gewässer.

Erst in neuerer Zeit aber ist es möglich, die Eigenschaften und Stoffwechselprozesse der Mikroorganismen nicht nur wie bislang üblich qualitativ zu beschreiben. Dank modernster Methoden



können die Stoffwechselwege der Mikroben inzwischen auch quantitativ erfasst werden. Und mehr noch: Weil sie im Vergleich zu höheren Organismen weniger komplex organisiert sind, avancierten



Mikroorganismen weltweit zu idealen Untersuchungsobjekten der Systembiologen.

Die Systembiologie fordert ein hohes Maß an Interdisziplinarität. Obwohl die Disziplin noch jung ist, verfügen Deutschland und viele andere europäische Länder bereits über hervorragende nationale Forschungskapazitäten.

Gefördert werden seit März 2007 systembiologische Forschungen an einzelligen Mikroorganismen, die nicht nur wissenschaftlich bedeutend sind. Die Mikroben müssen auch das Potenzial
Fortsetzung auf Seite 2

Um das bereits existierende Know-how europäischer Länder zu bündeln, es weiter auszubauen und bestehende Strukturen gemeinsam besser zu nutzen, hat das Bundesforschungsministerium in Kooperation mit Großbritannien, den Niederlanden, Norwegen, Österreich und Spanien die transnationale Förderinitiative „SysMO – Systembiologie an Mikroorganismen“ gestartet.

BIOTECHNOLOGIE

Fortsetzung von Seite 1

besitzen, für Biotechnologie, Gesundheit, Ernährung, Energie oder Umwelt eingesetzt werden zu können.

Mit insgesamt elf Verbundprojekten und einem Fördervolumen von 30,5 Millionen Euro für die ersten drei Jahre, gehört SysMO europaweit derzeit zu den größten und ambitioniertesten Förderinitiativen innerhalb der Systembiologie. Die multinationalen Projekte vereinen europäische Biologen, Physiker, Chemiker, Mathematiker, Ingenieure und Mediziner in insgesamt 85 verschiedenen Arbeitsgruppen, davon 32 allein in Deutschland.

Die Themenpalette der Projekte reicht dabei von der Medizin bis zur Umwelttechnologie und erfährt große Resonanz auch aus anderen europäischen Ländern. Forscherteams aus Frankreich, der Schweiz und der Tschechischen Republik sind darüber hinaus als externe Partner in die Verbände eingebunden.

Langfristiges Ziel aller SysMO-Projekte ist es, die Eigenschaften der Mikroorganismen nicht nur zu beschreiben, sondern ihre Dynamik zu verstehen, um mit Hilfe von Computermodellen Verhaltensweisen oder metabolische Reaktionen der Einzeller vorhersagen zu können. Die Ergebnisse sind schließlich die Grundlage für neue Ansätze in der Umwelttechnologie, in der biotechnologischen Produktion von Wirkstoffen und Chemikalien oder in der Aufklärung pathogener Mechanismen und der Entwicklung neuer Angriffspunkte für pharmazeutische Wirkstoffe. □

Temperaturschwankungen

Temperaturen zwischen 78 und 80 Grad Celsius und ein saurer pH-Wert von 3 – das sind die Bedingungen unter denen das Archaeon *Sulfolobus solfataricus* lebt. Die Archaea bilden neben Eukaryonten und Bakterien die dritte Entwicklungslinie des Lebens. Viele der bislang isolierten Archaea leben wie Sulfolobus unter extremen Bedingungen. Was sie aber besonders interessant macht: Archaea besitzen ähnlich wie Bakterien einen komplexen Stoffwechsel, aber mit vielen ungewöhnlichen, neuen Enzymen und Stoffwechselwegen. Darüber hinaus lesen und übersetzen sie genetische Informationen wie Eukaryonten und dienen als wichtiges Modellsystem.

Im SysMO-Verbund SulfoSYS, an dem Wissenschaftler aus Deutschland, Österreich, Norwegen, Großbritannien und den Niederlanden beteiligt sind, untersuchen Forscher nun, wie sich Veränderungen der Temperatur auf den zentralen Kohlenstoffwechsel von *Sulfolobus solfataricus* auswirken. Dabei betrachten die Forscher alle Ebenen von der Genomik über die Transkriptomik, Proteomik, Metabolomik bis hin zur Biochemie. In Abhängigkeit von der Temperatur konnten bereits deutliche Veränderungen beobachtet werden. Zudem wurden zehn bislang unbekannte Metabolite gefunden. Ein dem Hefe-Stoffwechsel nachempfundenenes kinetisches Modell wird nun mit den experimentellen Daten gefüttert und soll die systembiologische Grundlage für weitere Laboruntersuchungen sein.

Die Ergebnisse aus SulfoSYS sind vor allem für die weiße Biotechnologie (zur Herstellung von extrem stabilen Enzymen wie z. B. gegenüber Hitze) und rote Biotechnologie (Pharmazeutika, Diagnostik) interessant. Besonderes Augenmerk legen die Wissenschaftler darüber hinaus auf die Regulation der Zellantwort auf äußere Veränderungen wie Temperaturschwankungen, die bislang in Archaea nur wenig verstanden ist.



Piscarelli (Italien). Hier wurde *Sulfolobus solfataricus* isoliert.

Komplex vernetzt



Computernetzwerke und elektronische Datenbanken sind mittlerweile auch für biologische Forschungen unverzichtbar.

Was kann die Hefe, was auch ein Archaeobakterium kann und welche Prozesse im Boden lebender Mikroorganismen lassen sich unter Umständen auch auf Wasserbewohner übertragen? Um Redundanzen in der Forschung zu vermeiden und wissenschaftliche Erkenntnisse eines SysMO-Konsortiums auch für die anderen SysMO-Mitglieder nutzbar zu machen, erwarten die SysMO-Förderer, dass die Ergebnisse der Einzelverbünde allen Partnern zugänglich gemacht werden.

Das SysMO-Daten-Management steht damit vor einer großen Herausforderung, denn jedes Teilprojekt arbeitet zunächst eigenständig. So werden nicht nur unterschiedliche Organismen in ganz verschiedenen Milieus untersucht. Auch die Art der Herangehensweise oder die Datentypen können sich zwischen den Projekten unterscheiden.

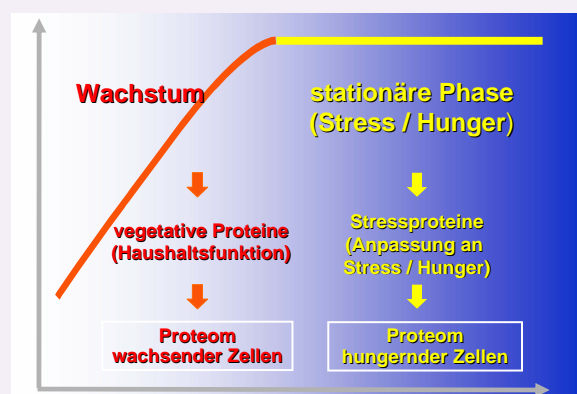
Aufgabe der Daten-Management-Gruppe (DMG) ist es daher, ein System, die SysMO Database (SysMO DB), zu entwickeln, das unterschiedliche Daten und Metadaten nicht nur sammelt, sondern sinnvoll verwaltet und vor allem nutzbar macht. Gleichzeitig gilt es, Standards zu entwickeln – sei es für experimentelle Untersuchungen im Labor oder für mathematische Modellierungen am Computer. Im Ergebnis sollen schließlich die gewonnenen Daten nicht nur innerhalb der Verbünde einheitlich verarbeitet werden. Auch die elf Verbünde untereinander sollen sich austauschen können und zwar unabhängig von untersuchten Organismus oder der Art der Fragestellung. Die SysMO Database soll diesen Brückenschlag leisten. Kurzum: Was übertragbar ist, soll übertragbar gemacht werden.

Wenn Bakterien hungern

Enzyme, Vitamine und Antibiotika – das Spektrum der Substanzen, die mit Hilfe des Gram-positiven Bakteriums *Bacillus subtilis* im industriellen Maßstab produziert werden, ist immens. Wegen seiner vielfältigen Eigenschaften ist das Bodenbakterium eine beliebte Miniaturfabrik der biotechnologischen Industrie. Industrie und Wissenschaft haben deshalb in den letzten 20 Jahren unter dem Dach des europäischen Konsortiums BaCell umfangreiche Daten über *B. subtilis* zusammengetragen, Gendatenbanken aufgebaut und Werkzeuge für die weitere Erforschung des Modellorganismus entwickelt.

Im transnationalen Verbund BaCell-SysMO haben sich Bacillus-Experten nun neu formiert und Systembiologen mit ins Boot von BaCell geholt. In Deutschland, Großbritannien, den Niederlanden sowie den assoziierten SysMO-Ländern Schweiz und Frankreich konzentrieren sich die *B. subtilis*-Forschungen seither auf die physiologischen Prozesse, die ablaufen, wenn eine Bacillus-Population aus der reinen Wachstumsphase in die Überlebensphase tritt.

Wird nämlich die Nahrung knapp, geht es um die Existenz der Population: Die Bakterien passen sich an die neuen Bedingungen an und bilden z. B. neue Enzyme, um andere Nahrungsquellen zu erschließen. Welche Gene dabei aktiv sind, welche Enzyme produziert werden und welche Proteine wie und warum mit anderen Proteinen interagieren, wollen die Forscher herausfinden. Ihre Ergebnisse fließen zusammen mit den Daten aus dem BaCell-Verbund in systembiologische Bacillus-Modelle. Diese sollen Prozesse auf der Ebene der Proteomik, Transkriptomik oder Genomik und Metabolomik vorhersagbar machen und die Experimente hinsichtlich künftiger Anwendungen ergänzen.

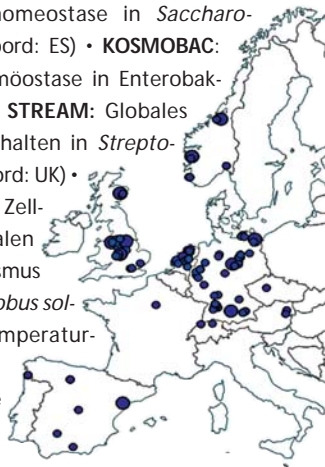


Proteine, die während der Wachstumsphase von *B. subtilis*-Populationen gebildet werden, dienen vor allem der eigenen Zellfunktion. Wird die Nahrung knapp, stellen die Bakterien das Wachstum ein und bilden spezielle Stressproteine, mit denen sie neue Nahrungsquellen erschließen.

BIOTECHNOLOGIE BMBF-Förderaktivität SysMO

Die SysMO-Verbundprojekte

COSMIC: Transition zwischen den Wachstumsphasen bei *Clostridium acetobutylicum* (Koord: D) • **PSYSMO:** Antwort von *Pseudomonas putida* auf Prozess-relevante Stressformen (Koord: D) • **MOSES:** Energiestoffwechsel in *Saccharomyces cerevisiae* (Koord: UK) • **SJMO:** Bakterielle Antwort auf Sauerstoff in *Escherichia coli* (Koord: UK) • **SysMO-LAB:** Vergleichende Systembiologie an Milchsäurebakterien (Koord: NL) • **BaCell-SysMO:** Wachstumsphasenwechsel bei *Bacillus subtilis* (Koord: D) • **Systembiologie von *P. fluorescens*-Mutanten** mit induzierbarer Exopolysaccharid-Produktion (Koord: NO) • **TRANSLUCENT:** Kationenhomeostase in *Saccharomyces cerevisiae* (Koord: ES) • **KOSMOBAC:** Ionen- und Soluthomöostase in Enterobakterien (Koord: UK) • **STREAM:** Globales metabolisches Umschalten in *Streptomyces coelicolor* (Koord: UK) • **SulfoSys:** Künstliches Zellmodell des zentralen Kohlenstoffmetabolismus des Archaeons *Sulfolobus solfataricus* unter Temperaturstress (Koord: NO). (Einzelheiten siehe www.sysmo.net)



KONTAKTADRESSEN

Forschungszentrum Jülich GmbH
Projektträger Jülich (PtJ)
52425 Jülich

Dr. Maike Heidelberger
Tel: 02461 61-8704
m.heidelberger@fz-juelich.de

Internet:

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

Rahmenprogramm Biotechnologie -
Chancen nutzen und gestalten:

[www.bmbf.de/pub/
rahmenprogramm_biotechnologie.pdf](http://www.bmbf.de/pub/rahmenprogramm_biotechnologie.pdf)



Was ist Systembiologie?

Systembiologie ist definiert als quantitative Analyse der dynamischen Interaktionen zwischen den Komponenten eines biologischen Systems mit dem Ziel, das Verhalten des Systems als Ganzes zu verstehen und Vorhersagen zu ermöglichen. Dazu werden mathematische Konzepte auf biologische Systeme angewendet. Dabei findet ein iterativer Prozess statt zwischen Laborexperiment und Modellierung im Computer.

Das Bundesministerium für Bildung und Forschung unterstützt mit HepatoSys das weltweit führende Programm zur Systembiologie der Leberzelle, ferner die Etablierung von vier integrierten Zentren (FORSYS-Zentren) incl. FORSYS-Partner. Gefördert werden außerdem quantitative Analysen der Dynamik zellulärer Prozesse (QuantPro), die Systembiologie an Mikroorganismen (SysMO), die Medizinische Systembiologie (MedSys) und das EU-Netzwerk ERA-NET SysBIO; weitere Aktivitäten sind geplant.

Zu verschiedenen dieser Förderaktivitäten gibt es unsere Faltblätter „INFO-Biotechnologie“.

IMPRESSUM

Herausgeber im Auftrag des BMBF:

Forschungszentrum Jülich GmbH
Projektträger 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:

Derichs Kommunikation/PtJ (S. 1); Sonja-Verena Albers (S. 2); IBM (S. 3li); Uwe Völker (S. 3re); PtJ (S. 4)

Lithografie und Druck:

Forschungszentrum Jülich GmbH
Grafische Medien

Stand: September 2008

Gedruckt auf Recyclingpapier

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