

QuantPro

Die Dynamik zellulärer Prozesse nutzen

Quantitative Analyse zur Beschreibung dynamischer Prozesse in lebenden Systemen

Die Prozesse des Lebens zu verstehen ist die Herausforderung der Lebenswissenschaften. Um dies zu erreichen, ist es von großer Bedeutung, einen Schritt von der bisher eher statischen und systematischen Erfassung der Bausteine einer Zelle auf die nächst höhere Ebene zu gehen: die quantitative Analyse des dynamischen Zusammenspiels der unzähligen, in einer Zelle ablaufenden Prozesse. Dazu müssen vorhandene Technologien verbessert und neue bioinformatische Werkzeuge entwickelt werden.

Vor diesem Hintergrund initiierte das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 2005 den Förderschwerpunkt QuantPro. Unterstützt werden Forschungsvorhaben, die sich der quantitativen Analyse der Dynamik zellulärer Prozesse widmen. Die geförderten Projekte stützen sich auf Erkenntnisse der Genom-, Proteom- und Metabolomforschung sowie der Bioinformatik. Sie sollen eine Brücke zwischen den „Omics“-Technologien und der Systembiologie schlagen. Langfristig tragen sie dazu bei, Krankheiten bei Mensch, Tier und Pflanze gezielter zu bekämpfen, ertragreichere Kulturpflanzen zu züchten, effektivere, umweltfreundlichere biotech-



Die Projekte befassen sich mit den unterschiedlichsten Themen: Zwei Forschungsverbünde konzentrieren sich auf die „weiße Biotechnologie“, d.h. die industrielle Produktion unter Einsatz von Enzymen, Zellen und Mikroorganismen. So zielt eines der Vorhaben auf die Weiter- und Neuentwicklung von quantitativen Technologien zur Untersuchung der Dynamik von Membranproteinen mit dem Ziel, den Produktionsstamm *Corynebacterium glutamicum* für die Produktion von Aminosäuren zu optimieren. Das zweite Forschungsvorhaben aus diesem

Fortsetzung auf Seite 2

Mit QuantPro fördert das BMBF neue methodische Ansätze zur quantitativen Analyse und Beschreibung der Dynamik biologischer Systeme. Dabei stützen sich alle Projekte auf Erkenntnisse aus der Genom-, Proteom- und Metabolomforschung. Mit seinen Projekten schließt QuantPro eine Lücke zwischen den beschreibenden Omics-Technologien (z.B. Proteomforschung, engl. proteomics) und der Systembiologie.

QuantPro

nologische Verfahren und Produkte zu entwickeln und so chemische Industrieprozesse zu ersetzen. Für den reibungslosen Technologietransfer wird eine enge Kooperation mit Partnern aus der Industrie angestrebt.

BIOTECHNOLOGIE

Fortsetzung von Seite 1

Bereich konzentriert sich auf die Herstellung komplexer Oligosaccharide im Darmbakterium *Escherichia coli*. Auch hier sollen durch verbesserte Technologien Erkenntnisse gewonnen werden, die die Basis für die Entwicklung neuer Medikamente und Impfstoffe liefern.

Drei Verbundprojekte aus dem Feld der „grünen Biotechnologie“ sind auf eine Ertragssteigerung bei Nutzpflanzen, sowie die Herbizidforschung ausgerichtet. Mit völlig neuen methodischen Ansätzen zielen zwei der Forschungsansätze darauf ab, Züchtungseigenschaften der Kartoffelknolle und der Gerste zu verstehen und zu optimieren. Das dritte Projekt widmet sich der Identifikation neuer Angriffspunkte für potentielle Pflanzenschutzmittel.

Mit insgesamt neun Verbundprojekten macht die „rote“ – also die medizinisch ausgerichtete Biotechnologie – den größten Teil des QuantPro-Förderschwerpunkts aus. Die beteiligten Wissenschaftler verfolgen vielfältige neue methodische Ansätze, um dynamische zelluläre Prozesse quantitativ zu beschreiben und zu analysieren. So stehen etwa membranständige Protein-Netzwerke, Transportproteine, spezifische Zelloberflächenmoleküle und Inhibitoren im Zentrum intensiver Untersuchungen. Ziel ist es unter anderem, neue und bessere Biomarker für die Diagnose sowie spezifische Oberflächenmoleküle als Basis für die Entwicklung von Immuntherapien gegen Krebs zu identifizieren. Ein weiteres Projekt widmet sich dem besseren Verständnis der Transportsysteme in der Leber, was schließlich einer Minimierung von Risiken und Nebenwirkungen von Medikamenten zugute kommen soll. Darüber hinaus werden adulte Stammzellen untersucht, um deren Potenzial für die Medizin besser zu nutzen. Ein weiteres Forschungsvorhaben konzentriert sich darauf, mit Hilfe der 3D-basierten Lasermikrodissektion die Präparation biologischer Proben wesentlich zu verbessern.

Erste Ergebnisse der QuantPro-Projekte lassen erkennen, dass mit Hilfe der hier neu entwickelten Technologien ein Zugang zu neuen Daten über dynamische Prozesse in den Zellen ermöglicht wird und so ein Beitrag zur Systembiologie geleistet wird. Dank der neuen theoretischen Ansätze und mathematischen Modelle lassen sich biologische Systeme besser beschreiben und verstehen. □

Immunsystem gegen Krebs

Neue Wege in der Krebstherapie suchen die Partner des Tübinger QuantPro Konsortiums „Quantitative Charakterisierung des HLA-Ligandoms und seiner Quellproteine in Tumorzellen während Tumorprogression und pharmakologischer Intervention“.

Dabei interessieren sich die Wissenschaftler besonders für Peptide, die ausschließlich auf der Oberfläche von Tumorzellen sitzen, nicht aber auf der Membran gesunder Zellen. Hintergrund: Die spezifischen Moleküle („Tumorpeptide“) auf der Zelloberfläche von Tumorzellen könnten einen selektiven Angriff des Immunsystems gegen die Krebszellen eines Patienten ermöglichen. Dazu müsste das Immunsystem aber zunächst mit Hilfe der Tumorpeptide gegen die Tumorzellen stimuliert werden.

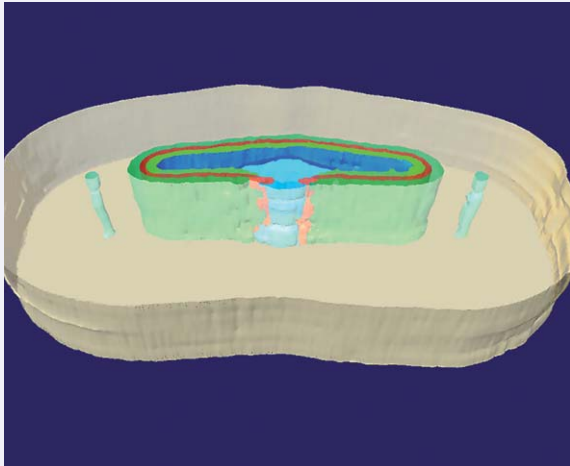
Damit das Immunsystem von Krebspatienten sich eines Tages wirklich gegen Tumorzellen wehrt, wurden in Tübingen inzwischen biochemische und bioinformatische Methoden entwickelt, um die Peptide von Zelloberflächen zu identifizieren und ihre Menge genau zu bestimmen.



Im Labor der Tübinger Forscher: Gerade mal vier Sekunden braucht das Q-TOF (blaues Gerät), um ein Tumorpeptid zu bestimmen. Dabei werden einzelne Peptidmoleküle im Hochvakuum mit Argonteilchen beschossen. Gewicht und Menge der Bruchstücke lassen auf die Zusammensetzung des Peptids schließen.

Anschließend sollen die identifizierten Tumorpeptide von Experten der Tübinger Biotech-Firma Immatic Biotechnologies hergestellt werden. Ärzte des Universitätsklinikums Tübingen werden dann klinisch prüfen wie wirksam die Peptide tatsächlich das Immunsystem von Krebspatienten gegen Tumorzellen stimulieren.

Gerstensamen in 3D



3D-Modell des Gerstensamens. Solche Modelle ersparen den Forschern aufwändige Präparationsarbeiten.

Biochemische Analysen auf Protein, Transkript und Metabolit-Ebene liefern wertvolle Einsichten in die Dynamik von Entwicklungsvorgängen. Sollen allerdings ganze Gewebe oder größere Zellverbände analysiert werden, müssen die Proben zunächst mechanisch isoliert werden. Häufig geschieht das mit Hilfe der so genannten Laser-Mikrodissektion. Dabei wird mit einem Laser das gewünschte Gewebe aus einer dünnen Gewebescheibe herausgeschnitten. Die Präparation der Gewebescheiben ist allerdings problematisch. Immer wieder werden sie durch benachbartes Gewebe verunreinigt oder durch biochemische Vorgänge verändert.

Forscher des QuantPro-Projekts „3-D-Mikrodissektion biologischer Objekte und Analyse schockgefrorener molekularer Komponenten“ wollen deshalb die Präparation der Scheiben mit Hilfe von 3-D Organmodellen umgehen.

Damit bei einer Probennahme aus dem gesamten Organ oder Gewebeverband der Laser exakt gesteuert werden kann, brauchen die Forscher ein dreidimensionales Computermodell, das wie ein Atlas durch die Zellverbände führt. Am Objekt Gerstensamen wird diese modellbasierte 3D-Mikrodissektion derzeit exemplarisch aufgebaut. Die Erprobung soll zeigen, dass alle anschließenden biochemischen Analysen von der erhöhten Reinheit des dissektierten Materials profitieren.

Die Perspektiven des Projektes gehen darüber deutlich hinaus, und beinhalten eine Vermarktung und Anwendung dieser Technologie auch in der Medizin, zum Beispiel der Pathologie.

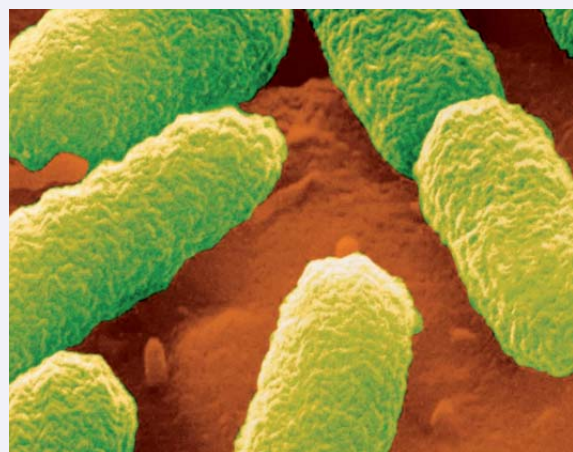
Zucker für die Medizin

Viele neu entwickelte Medikamente, z. B. Mittel gegen Volksleiden wie Thrombose oder Diabetes, basieren zunehmend auf Oligosacchariden, sogenannten Mehrfachzuckern. Diese Oligosaccharide sind komplexe Moleküle, die aus mehreren einzelnen Zuckerbausteinen, den Monosacchariden, aufgebaut sind. Für die chemische Herstellung der Oligosaccharide werden die Monosaccharide in aktivierter Form benötigt. Diese Aktivierung erfolgt mit Hilfe von Uridyltriphosphat (UTP).

Da die chemische Herstellung großer Mengen dieses Energieträgers aufwändig und teuer ist, gleichzeitig aber große Mengen von UTP benötigt werden, arbeiten Wissenschaftler des Konsortiums OLIGO (Neugestaltung von metabolischen Netzwerken für die Produktion neuartiger glycopharmazeutischer Wirkstoffe) an einer kosteneffizienten Produktion von aktiviertem UTP durch Synthetische Biologie.

Ihr Ziel ist es, UTP mit Hilfe des Bakteriums *Escherichia coli* herzustellen. Dazu wird der Stoffwechsel der Bakterien, die mit einfachen Nährstoffen wie Glucose kultiviert werden, umprogrammiert. Das UTP, das im Prinzip eine aktivierte Form der Glucose ist, wird dann von den veränderten Bakterien gebildet.

Aufbauend auf der molekularbiologischen Arbeit werden Computermodelle erstellt, die die Stoffwechsel-Netzwerke der Bakterien darstellen. Mit Hilfe dieser Modelle können die dynamischen Vorgänge im bakteriellen Stoffwechsel optimiert werden, für die UTP-Produktion oder aber auch für andere komplexe Moleküle.



Mikroorganismen wie das Darmbakterium *E. coli* sind Anpassungskünstler – unter wechselnden Umweltbedingungen können sie schnell neue Typen evolvieren.

BIOTECHNOLOGIE BMBF-Förderaktivität QuantPro

Partner der Wirtschaft

Unter den Förderprogrammen zur Systembiologie nimmt QuantPro eine besondere Rolle ein. Das Programm zeichnet sich dadurch aus, dass die Projekte technologisch ausgerichtet sind. Aufgrund dieses Fokus und der zeitlichen Nähe zur Entwicklung neuer Produkte und Verfahren sind bereits in der frühen Projektplanung zahlreiche privatwirtschaftliche Unternehmen eingebunden. So nehmen an den Verbundprojekten aus der „roten“, „weißen“ und „grünen“ Biotechnologie insgesamt 14 zumeist technologisch ausgerichtete Unternehmen teil, von denen drei zur Großindustrie zu zählen sind. Das BMBF stellt für QuantPro 26 Millionen Euro bereit; weitere 5,7 Millionen kommen von den Unternehmen dazu.

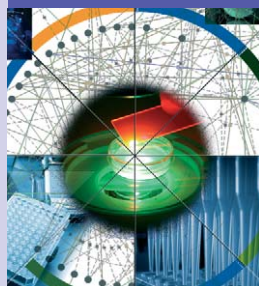
Die projektgebundene Partnerschaft von Wirtschaft und Wissenschaft, mindestens aber eine Strategie zur Kommerzialisierung der Forschungsergebnisse, ist eine grundsätzliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Teilnahme an QuantPro. Erklärtes Ziel ist es, die Zusammenarbeit von Wissenschaft und Wirtschaft weiter auszubauen, um den Technologietransfer und damit die wirtschaftliche Leistungs- und Wettbewerbsfähigkeit Deutschlands zu verbessern. □

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 die Analyse 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“.



KONTAKTADRESSEN

Forschungszentrum Jülich GmbH
Projektträger Jülich (PtJ)
52425 Jülich

Dr. Yvonne Pfeiffenschneider
Tel: 02461 61-3852
y.pfeiffenschneider@fz-juelich.de

Internet:

www.fz-juelich.de/ptj/quantpro

Rahmenprogramm Biotechnologie -
Chancen nutzen und gestalten:

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



I M P R E S S U M

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 Technik-
kommunikation, München)

Fotos:

Derichs Kommunikation/PtJ (S. 1);
J. Makowski, Uni Tübingen, Institut
für Zellbiologie (S. 2); U. Seiffert, IPK
Gatersleben (S. 3I); J. Berger, MPI für
Entwicklungsbiologie (S. 3r)

Lithografie und Druck:

Forschungszentrum Jülich GmbH
Grafische Medien

Stand: Juni 2008

Gedruckt auf Recyclingpapier

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