

Die COMBINE 2011 - Koordination systembiologischer Standards

Systembiologen und Bioinformatiker vieler Länder trafen sich Anfang September 2011 im Heidelberger Institut für Theoretische Studien, um die in den einzelnen Segmenten der Systembiologie entwickelten Standards und Formate aufeinander abzustimmen. Mit der Initiative „Computational Modeling in Biology Network“ wollen sie die internationale Verständigung und Zusammenarbeit in der Systembiologie vorantreiben.



Der HITS-Neubau und die Villa Rainer in Heidelberg
© Architektenkammer Baden-Württemberg

Direkt im Anschluss an die 12. Internationale Konferenz über Systembiologie in Mannheim und Heidelberg (s. "[Rückblick: ICSB 2011 oder mit Computermodellen Krankheiten besiegen?](#)") trafen sich Anfang September 2011 Bioinformatiker und Systembiologen zu einem fünftägigen Workshop mit dem Ziel, Standards und Formate für Computermodelle biologischer Reaktionswege, Datenbanken und visuelle Repräsentationen miteinander abzugleichen, zu verbessern und weiterzuentwickeln. Die Veranstaltung unter dem Namen COMBINE 2011 fand im Studio Villa Bosch statt; Gastgeber für die über 80 Wissenschaftler, die selbst maßgeblich zur Entwicklung wichtiger

systembiologischer Standards und Datenbanken beigetragen hatten, war das Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS gGmbH), ein gemeinnütziges Forschungsinstitut der Klaus Tschira Stiftung, das Grundlagenforschung in verschiedenen Bereichen der Naturwissenschaften, Mathematik und Informatik betreibt und sich unter anderem das Ziel gesetzt hat, die datengetriebene Wissenschaft mit rechnerischen Methoden, Simulationen und Datenmanagement zu stärken.

Bei dem Workshop handelte es sich um das zweite Treffen der internationalen Initiative COMBINE („Computational Modeling in Biology Network“), die im Oktober 2010 in Edinburgh ins Leben gerufen worden war, um die unabhängig voneinander entwickelten Standards in einzelnen Segmenten der Systembiologie wie SBML („Systems Biology Markup Language“), SEDML (Simulation Experiment Description Markup Language), BioPAX („Biological Pathway Exchange“) und SBGN („Systems Biology Graphical Notation“) aufeinander abzustimmen und gemeinsam daran zu arbeiten, Lücken zu schließen und notwendige Neuentwicklungen voranzutreiben. In zwanzig Sitzungen diskutierten die Wissenschaftler, wie die internationale Verständigung und Zusammenarbeit in der Systembiologie gewährleistet werden kann. Wie Dr. Nicolas Le Novère vom EBI (European Bioinformatics Institute, Cambridge, UK), der zusammen mit Dr. Gary Bader (University of Toronto, Canada) und Dr. Michael Hucka (Caltech, Pasadena, USA) das COMBINE-Netzwerk koordiniert, im Eröffnungsvortrag des Meetings ausführte, ist es nicht das Ziel der Initiative, die Entwicklung solcher Standardformate zu übernehmen, sondern ihre „Interoperabilität“ zu fördern und entsprechende Harmonisierungsprozesse zu unterstützen.

Eine fragile Situation

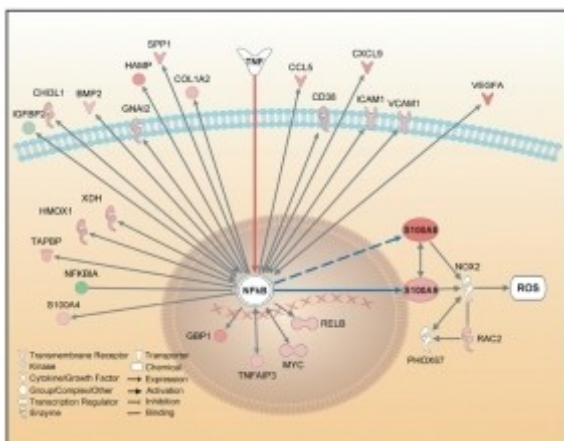
Nicolas Le Novère verwies auf die fragile Situation, in der sich die Entwicklung der systembiologischen Standards heute befindet: Die Prozesse hängen in starkem Maße von der Aktivität einzelner Wissenschaftler ab, die zum Großteil auf dem diesjährigen COMBINE-Meeting im Studio Villa Bosch versammelt waren. Fallen diese Schlüsselpersonen weg, droht den Modellsystemen Stillstand oder sogar Auflösung. Auch die Finanzierung, die sich aus vielen verschiedenen Zuwendungen, die oftmals ebenfalls an Einzelpersonen gebunden sind, zusammensetzt und nirgendwo ausreichende Infrastrukturmaßnahmen einschließt, bleibt gefährdet. Die bestehenden Standards sind unter unterschiedlichen Annahmen mit ganz verschiedenartigen Ansätzen und Zielsetzungen - beispielsweise ausgehend von implizitem Wissen im Gegensatz zu explizitem, mathematisch formulierbarem Wissen - entwickelt worden.

Die Beschreibungsstandards sollen am Ende auf die hauptsächlichen Datenquellen anwendbar und mit Computermodellen biologischer Systeme kompatibel sein. Viele dieser Systeme sind von Teilnehmern am HITS-Workshop entwickelt oder maßgeblich vorangetrieben worden. Eine der neuen Software-Infrastrukturen für die Entwicklung und das Management biochemischer Modelle ist JUMMP („Just a Model Management Platform“), die auf der COMBINE 2010 in Edinburgh angekündigt und Anfang dieses Jahres gemeinsam vom Deutschen Krebsforschungszentrum und vom EBI vorgestellt worden war. Bereits erfolgreich etabliert ist COPASI (Complex Pathway Simulator), eine vor allem von Professor Dr. Ursula Kummer (BioQuant der Universität Heidelberg) in langjähriger Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern des Virginia Bioinformatics Institute entwickelte Software zur Modellierung, Simulation und Analyse komplexer biologischer Systeme (s. ["COPASI: Modellierung, Simulation und Analyse komplexer biochemischer Systeme"](#)).

Die virtuelle Leber

Professor Kummer, die früher eine Forschungsgruppe am EML Research (heute HITS) geleitet hatte,

ist auch an einem der ehrgeizigsten, vom Bundesforschungsministerium (BMBF) geförderten Projekte der Systembiologie beteiligt, der „Virtuellen Leber“. Das Projekt strebt ein dynamisches mathematisches Modell der Leberphysiologie an - ohne Anspruch auf Vollständigkeit, aber repräsentativ. Während in dem Vorgängerprojekt „HepatoSys“ die zellulären Prozesse der Leber untersucht wurden, geht es nunmehr um die skalenübergreifende Darstellung der Vorgänge von Zellverbänden bis hin zum Organ als Ganzes mit dem Ziel, die Funktion der gesunden und der kranken Leber besser zu verstehen, experimentell überprüfbare Hypothesen aufzustellen und Simulationen durchzuführen, die auf der Kenntnis der Wechselwirkungen zwischen Zellen und Stoffwechselwegen beruhen. Dafür müssen neuartige Instrumente, Prozesse und Technologien entwickelt werden, und man erhofft sich Nutzenwendungen nicht nur im Know-how für die Systembiologie, sondern auch für medizinisch-pharmazeutische Entwicklungen. Das BMBF fördert das vor einem Jahr gegründete Forschungsnetzwerk Virtuelle Leber („German Virtual Liver Network“), das bundesweit 70 Forschungsgruppen umfasst, mit etwa 43 Millionen Euro für fünf Jahre. Aus Heidelberg sind neben den Teams vom BioQuant und HITS auch Wissenschaftler vom DKFZ, vom Europäischen Molekularbiologischen Laboratorium (EMBL) und vom Pathologischen Institut der Universität beteiligt.



Ausschnitt des Netzes der NFκB-abhängigen Geninteraktionen bei Leberkrebs
© DKFZ

Mit diesem weltweit einzigartigen Ansatz eines Computermodells eines kompletten Organs - noch dazu dem zentralen Stoffwechselorgan überhaupt - setzt das „German Virtual Liver Network“ international neue Maßstäbe. Die Bundesregierung, die das Potenzial der Systembiologie früh erkannt und ihre Anwendung in der universitären und außeruniversitären Forschung kräftig gefördert hat, erwartet mit diesem Projekt eine Stärkung der führenden deutschen Positionierung in der Systembiologie und verwandten Disziplinen. In der Zukunft sollen alle Maßnahmen des Bundes auf diesen Gebieten unter der Förderstrategie „e:Bio“ zusammengefasst werden, die Ende 2010 erstmals ausgeschrieben worden war (externer Link: [e:Bio](#)), um die Forschung noch stärker zu fokussieren und Synergieeffekte besser zu nutzen.

Vom Mikroskop zu mathematischen Modellen

Höhepunkte des Heidelberger COMBINE-Workshops waren die beiden Gastvorträge von Professor Michael White (University of Manchester, UK) und Dr. Peer Bork (EMBL). Professor White, der auch an der University of Liverpool ein mit neuesten lichtmikroskopischen Technologien ausgestattetes Centre for Cell Imaging aufgebaut hatte, zeigte anhand von hochauflösenden Lebendmarkierungen und Lebendbeobachtungen einzelner Zellen, wie der bei vielen Prozessen wie Zellteilung, Apoptose, Entzündung und Krebsentstehung wichtige Transkriptionsfaktor NF κ B (NF-kappaB) zwischen Zytoplasma und Zellkern oszilliert und wie die Transkription spezifischer Gene von diesen Oszillationen abhängt. Diese Befunde haben zu einem neuen Verständnis der NF κ B-abhängigen Signalketten und zellulären Prozesse geführt. Mathematische Modelle werden formuliert, um die Interaktionen zwischen den Komponenten dieser Signalwege, zu denen auch der Tumornekrosefaktor TNF α und das Enzym IKK (I κ B-Kinase) gehören, zu analysieren und Voraussagen zu treffen, wie beispielsweise die beobachtete Heterogenität der Signalwirkungen in den Zellen zustande kommt. Vom BBSRC, der wichtigsten öffentlichen Förderinstitution für die Lebenswissenschaften in Großbritannien, haben White und Mitarbeiter im Rahmen eines neuen großen Förderprogramms für Systembiologie (SABR, „systems approach to biological research“) Unterstützung für weitere Untersuchungen der Dynamik und Funktion des NF κ B-Signalsystems erhalten.



Dr. Peer Bork, Senior Group Leader and Joint Coordinator of the Structural and Computational Biology Unit, EMBL, Heidelberg.
© EMBL

Dr. Peer Bork, der seine Key Note Lecture beim festlichen Konferenzdinner gab, ist international einer der bekanntesten Bioinformatiker Deutschlands. Nach Angaben von ISI (heute: Thomson Reuters Web of Knowledge) ist er auf den Gebieten der Molekularbiologie und Genetik, für die letzten zehn Jahre gerechnet, sogar der meist zitierte Forscher Europas. Erst vor kurzem hat seine in der Zeitschrift „Cell“ erschienene Arbeit über die Rolle des Mikrobioms (der Gesamtheit der Mikroorganismen) des menschlichen Darms auf die Gesundheit großes Aufsehen erregt. Für die im COMBINE-Workshop versammelten Wissenschaftler waren jedoch vor allem Borks eigene Beiträge zur Methodenentwicklungen in der Bioinformatik und Systembiologie wichtig. Dazu gehören STRING, eine Datenbank von bekannten oder vorhergesagten Protein-Protein-Interaktionen, die mittlerweile mehr als 5,2 Millionen Proteine aus über 1.100 Organismen umfasst, oder STITCH, ein Suchinstrument für die Interaktionen von über 74.000 niedermolekularen chemischen Molekülen mit

ebenfalls Millionen Proteinen aus 630 Organismen. 2008 publizierten Bork und seine Mitarbeiter den „Interactive Pathway Explorer“ (iPath), ein webgestütztes Instrument, das vor allem der Visualisierung, Analyse und Kartierung von Stoffwechselwegen dient und einen Überblick über den gesamten Metabolismus in biologischen Systemen bietet. Mit der vor kurzem veröffentlichten Weiterentwicklung iPath2.0 werden auch die Biosynthese-Wege von Sekundärmetaboliten und eine Auswahl wichtiger regulatorischer Signalnetze dargestellt. Dadurch wird ein genereller Überblick über die Proteinfunktionen in einem Genom oder Metagenom ermöglicht.

Fachbeitrag

14.09.2011

EJ (07.09.2011)

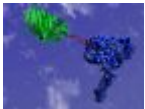
BioRN

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

- ▶ Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS)
 - ▶ Rückblick: ICSB 2011 oder mit Computermodellen Krankheiten besiegen?
 - ▶ COPASI: Modellierung, Simulation und Analyse komplexer biochemischer Systeme
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Systembiologie: das Komplexe begreifbar machen