

## Jens Timmer: Modelliert dynamische Prozesse in der Zelle

**Die Systembiologie ist heute in aller Munde. Die Zelle ist ein dynamisches Netzwerk aus Tausenden von Molekülen, die miteinander wechselwirken. Nur wenn Wissenschaftler diese zeitlich veränderlichen Muster berücksichtigen, können sie auch Ideen für Medikamente entwickeln, die Störungen beheben. Das geht nicht ohne theoretische Physiker wie Prof. Dr. Jens Timmer von der Universität Freiburg. Der Forscher zeigte schon früh: Mathematische Modelle können Zusammenhänge enthüllen, die der empirischen Biologie verborgen bleiben. Er hat von Anfang an auf die gegenseitige Befruchtung von Empirie und Theorie gesetzt.**



Prof. Dr. Jens Timmer  
© privat

Noch vor zehn Jahren hieß es: Ein gestörtes Gen, ein Medikament. Der Hoffnung, dass man nur ein defektes Eiweiß adressieren müsse, um eine kranke Zelle wieder gesund zu machen, lag ein ziemlich starres Bild der Zelle zugrunde. Heute wissen Forscher, dass jedes Genprodukt mit zig anderen Proteinen interagiert. Signale etwa, die von außen andocken und im Inneren der Zelle Reaktionen auslösen, setzen ganze Netzwerke aus molekularen Veränderungen unter der Zellmembran in Gang. Diese Veränderungen haben verschiedene zeitliche Verläufe: Konzentrationen von Molekülen schwanken, erreichen Schwellenwerte, sinken wieder herab.

Unterschiedliche zeitliche Verläufe wiederum lösen unterschiedliche Reaktionen auf der Ebene der Gene aus. „Ohne Mathematik kann man das alles nicht verstehen“, sagt Prof. Dr. Jens Timmer, Leiter der Abteilung für Datenanalyse und Modellierung von Dynamischen Prozessen in den

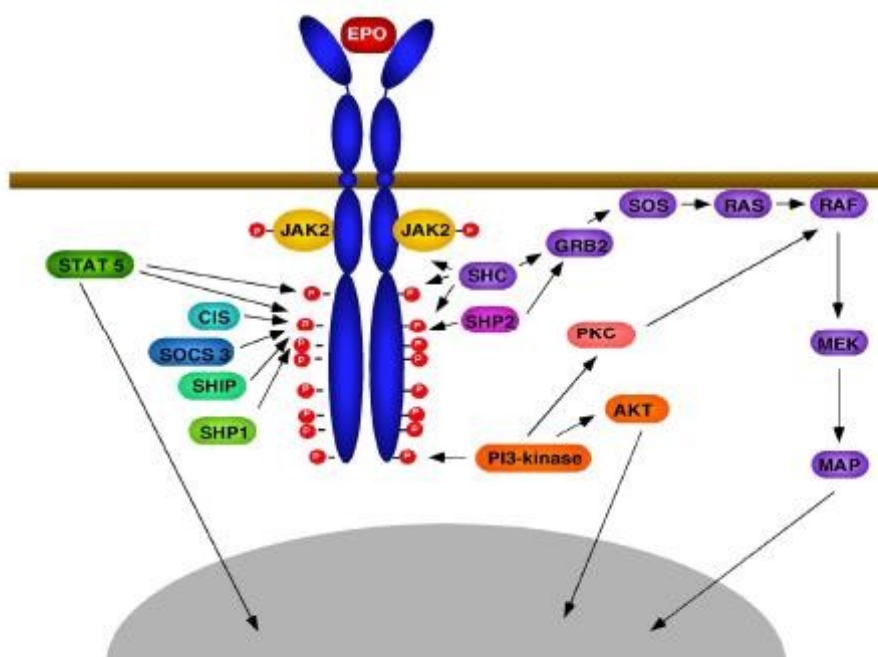
Lebenswissenschaften am Physikalischen Institut der Universität Freiburg und Direktor der School of Life Sciences – LifeNet am Freiburg Institute for Advanced Sciences (FRIAS). „Die modernen mathematischen Modelle sind eine neue Technik wie damals das Mikroskop: Man kann mit ihnen Dinge sehen, die man zuvor nicht sehen konnte.“

## Ein Anruf mit Folgen

Was das für Dinge sind, offenbart sich am besten, wenn man näher betrachtet, wie Timmer zur Systembiologie kam. Der 1964 in Wolfsburg Geborene studierte zwischen 1983 und 1990 Physik in Oldenburg und Freiburg. Während seiner Doktorarbeit in Freiburg arbeitete er zwei Jahre in einer Forschungsgruppe in der Abteilung für Psychiatrie der Freiburger Universitätsklinik. „Das war ein großes Glück, denn so kam ich von Anfang an in Kontakt mit klinischen Daten“, sagt Timmer. Ursprünglich an der Chaostheorie interessiert, die versuchte, dynamische Vorgänge wie das Wetter oder das Steigen und Fallen von Aktienkursen mit mathematischen Formeln zu beschreiben, merkte Timmer schnell, dass neue Ansätze her mussten, um die Daten aus EEG-Studien an Schizophreniepatienten zu erklären. „Ich habe hier in Freiburg von Anfang an Daten aus Experimenten benutzt, um Ideen für mathematische Modelle zu bekommen“, sagt Timmer. „Das mache ich heute noch.“

Vor elf Jahren bekam Timmer einen Anruf. Die Biologin Ira Swameye aus der Arbeitsgruppe von Ursula Klingmüller vom Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie war am Telefon. Sie sagte, sie habe eine Menge Daten zu verschiedenen Proteinen, die sie alleine nicht ordnen könne. „Das war das Jahr 1999, ich war gerade frisch habilitiert und hatte eine Menge zu tun“, sagt Timmer. „Ich habe mich trotzdem mit ihr getroffen, sie erzählte mir etwas von biologischen Signalkaskaden, ich verstand kein Wort.“ In Folge trafen sich die zwei Forscher fast jede Woche zum Mittagessen und erklärten sich gegenseitig ihre Fachgebiete. Bis Timmer sich daran machte, ein Modell zu erstellen, das die Dynamik des einfachsten damals bekannten Signalweges beschreiben sollte: der JAK/STAT-Kaskade.

## Der zeitliche Verlauf ist entscheidend



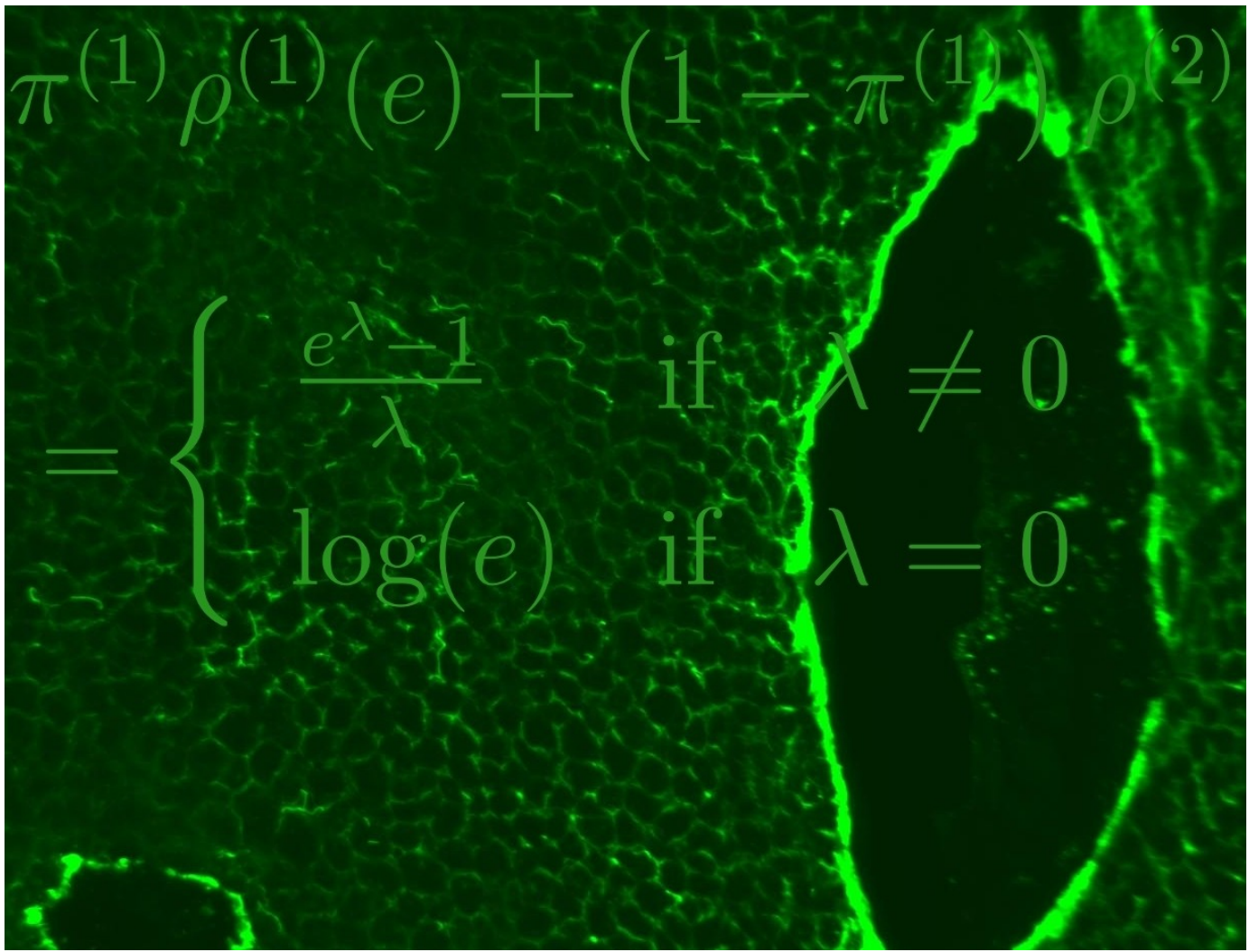
Dieses System besteht aus nur vier Molekülen. Es spricht auf das Hormon Erythropoietin (Epo) an, das von der Niere gebildet wird und Blutvorläuferzellen dazu anregt, sich zu roten Blutkörperchen zu entwickeln. Der in der Membran der Blutvorläuferzelle sitzende Epo-Rezeptor übersetzt das Signal ins Zellinnere: nachdem Epo an ihn andockt, lässt sich der Rezeptor von sogenannten Januskinasen (JAK) aktivieren. Daraufhin können STAT-Moleküle an den Rezeptor andocken und werden von diesem aktiviert. Je zwei aktivierte STAT-Moleküle verbinden sich zu einem Dimer und diffundieren in den Zellkern, wo sie die Aktivität verschiedener Gene an- oder abschalten. „Wir haben dieses einfache Bild, das zunächst keine Information über die zeitlichen Verläufe der Einzelreaktionen enthält, in vier Differentialgleichungen übersetzt“, sagt Timmer. „In diesen Gleichungen kann man nun an verschiedenen Rädchen drehen, sozusagen rein theoretisch die Konzentration dieses oder jenes Zwischenprodukts verändern oder die Geschwindigkeit jeder Teilreaktion variieren. Und dann kann man schauen, was passiert.“

Schnell zeigte sich, dass die Biologen einen Fehler in ihre rein qualitative Vorstellung der Prozesse eingebaut hatten. „Wir haben anhand unseres Modells gesehen, dass STAT schon nach etwa sechs Minuten aus dem Kern wieder rausgehen muss, und nicht nach einem halben Tag, wie das die Biologen angenommen hatten“, sagt Timmer. „Diese Annahme bestätigte sich später experimentell. Die Wirkung von STAT auf die Gene ist sehr kurzfristig. Ohne das Modell wäre das nie entdeckt worden.“ Inzwischen haben die Physiker in Zusammenarbeit mit den Biologen um Ursula Klingmüller (heute am DKFZ in Heidelberg) verschiedene weitere Details des Signalwegs aufgeklärt. In einer aktuellen Veröffentlichung im renommierten Fachjournal Science zeigen die Wissenschaftler mithilfe eines Modells und zahlreicher empirischer Experimente, warum die Blutvorläuferzellen, die nach einer Verletzung mit einer großen Menge an Epo überschwemmt werden, nicht abstumpfen, sondern trotzdem noch sensibel auf das Hormon reagieren können: Nach der Bindung von Epo an seinen Rezeptor werden beide Moleküle schnell ins Innere der blutbildenden Zellen aufgenommen und abgebaut. Dabei wird die Zelloberfläche ständig mit neu synthetisierten Rezeptormolekülen bestückt, die auf neue Epo-Moleküle ansprechen können.

Die erfolgreiche Zusammenarbeit zwischen der Timmer- und der Klingmüller-Gruppe führte dazu, dass die Kooperationspartner 2004 die Führung eines Teilbereichs des vom BMBF initiierten Konsortiums HepatoSys übernehmen konnten, dessen Sprecher Timmer bis zu diesem Jahr war. In diesem großangelegten Kompetenz-Netzwerk, an dem rund sechzig Forschungsgruppen arbeiten, geht es um die Systembiologie der Leberzelle, die bei vielen Krankheiten des Menschen von Bedeutung ist. Das in diesem Jahr initiierte Folgeprojekt mit dem Namen Virtual Liver nimmt nun auch die nächsthöheren Ebenen des Gewebes und des Organs in Augenschein und hat jetzt sogar einen hauptamtlichen Sprecher.

## Die Zukunft der Medizin?

Timmer und sein Team haben in den letzten Jahren versucht, ihre Modelle immer besser und umfassender zu machen. In einer Zelle spielen zahlreiche Signalnetzwerke eine Rolle, und diese sind üblicherweise wesentlich komplexer als der JAK/TAT-Weg. Das Signalgeschehen rund um den MAP-Kinase-Signalweg zum Beispiel, der bei der Krebsentstehung eine wichtige Rolle spielt, braucht rund zwei Dutzend Mitspieler, die auf äußerst komplizierte Art und Weise miteinander wechselwirken. Ein passendes Modell haben Timmer und Co. vorgeschlagen. Heute hat Timmers Abteilung rund vierzig Mitarbeiter. Sie alle kooperieren mit Biologen, Toxikologen oder Medizinern aus Freiburg und anderen Städten. Timmer war am Aufbau mehrerer Einrichtungen in Freiburg beteiligt, die der



Prof. Dr. Jens Timmer und seine Mitarbeiter bringen die Mathematik und die Biologie zusammen.  
© Prof. Dr. Jens Timmer

Systembiologie eine exzellente Infrastruktur geben: so etwa der Freiburger Initiative für Systembiologie (FRISYS), des Zentrums für Datenanalyse und Modellierung (FDM), des Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS) und des Zentrums für Biosystemanalyse (ZBSA). Außerdem war er 1998 Co-Gründer der Scientific Consulting Group GmbH, die sich 2007 in die seleon GmbH und die TNI medical AG aufspaltete.

---

## Fachbeitrag

02.06.2010

mn

BioRegion Freiburg

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

Prof. Dr. Jens Timmer

Institute of Physics

Faculty of Mathematics and Physics

Freiburg, Germany

Tel.: +49 (0)761-203 97447

Fax: +49 (0)761-203 97451

E-Mail: [jens.timmer@frias.uni-freiburg.de](mailto:jens.timmer@frias.uni-freiburg.de)

Internet: <http://webber.physik.uni-freiburg.de/~jeti/>

- ▶ [FRIAS Freiburg Institute for Advanced Studies, University of Freiburg](#)

---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Systembiologie: das Komplexe begreifbar machen