Systembiologie: das Komplexe begreifbar machen

Deutschland soll weltweit eine führende Position in der Systembiologie einnehmen. Baden-Württemberg steuert mit zukunftsweisenden Projekten und Forschungseinrichtungen seinen Teil dazu bei. Schwerpunkte sind Modellierungen und Simulationen zum Modell Leber, das national im Fokus steht und die systematische Erforschung von Netzwerken, die das Geschehen bei schwerwiegenden Krankheiten wie Krebs steuern.

Mit Hilfe der Systembiologie werden Methoden entwickelt, die zelluläre Prozesse aufklären.

© Uni Stuttgart

Alles fließt – der altgriechische Aphorismus gilt auch für die biochemischen Reaktionen in den faszinierend komplexen Systemen, die einen lebenden Organismus ausmachen. In der Molekularbiologie und Genetik fehlten jedoch lange die computerbasierten Methoden und Kapazitäten, um lebende Systeme erstens komplett und zweitens dynamisch zu betrachten. Die Erkenntnisse waren zumeist Momentaufnahmen, aus denen aber bereits komplexe Ablaufschemata der Stoffflüsse und ihrer Funktionszusammenhänge erstellt werden konnten. Mit der rasanten Entwicklung der Computertechnologien in den letzten 10 bis 20 Jahren hat sich jetzt auch die Tür zu dynamischen Betrachtungen weit geöffnet. Die heutigen Rechen- und Speicherkapazitäten erlauben Modellierungen und Simulationen, mit denen biochemische Zusammenhänge in nie gekannter Komplexität analysiert werden können.

Dafür stehen neue mathematische Algorithmen sowie eine neue Generation an leistungsfähiger Hard- und Software bereit. Für besonders komplexe Fälle gibt es Supercomputer wie „Hermit" am Höchstleistungsrechenzentrum Stuttgart (HLRS), einem der drei deutschen Gauß-Zentren für Supercomputing. Hermits Rechenkapazität liegt im Peta-FLOPS-Bereich, das heißt, es können mehr als eine Billiarde Rechenoperationen pro Sekunde ausgeführt werden (FLOPS: Floating Point Operations Per Second, Anm. d. Red.). Damit lassen sich auch hochkomplexe Lebensvorgänge in akzeptablem Zeitrahmen modellieren. Puzzlesteine, die aus der experimentellen Biologie noch fehlen, können mit hoher Genauigkeit ergänzt werden. Und die Wissenschaftler können vorhersagen, wie das System oder Teile davon auf gezielte Eingriffe von außen reagieren.

Die Daten machen das virtuelle Leben

Damit ist die Systembiologie zu einem der wichtigsten Forschungsgebiete avanciert. Bundesforschungsministerin Prof. Dr. Annette Schavan bezeichnete die Systembiologie schon 2010 als „Schlüsseltechnologie der Lebenswissenschaften". Die damit gewonnenen Daten sollen möglichst schnell allen interessierten Wissenschaftlern zur Verfügung stehen. Wie systembiologische Daten webbasiert zugänglich gemacht und sinnvoll in einen Kontext gestellt werden können, zeigt beispielhaft die Plattform iCHIP (www.ichip.de), die vom DKFZ in Heidelberg eingerichtet wurde. Ebenfalls beeindruckend: Am Heidelberger BioQuant-Zentrum wird eine Large Scale Data Facility (LSDF) for Life Sciences aufgebaut. Mit rund sechs Petabyte Speicherkapazität ist sie einer der größten europäischen Datenspeicher, der ausschließlich den Lebenswissenschaften dient.

Systembiologie im Dienst von Bioproduktion und Bioökonomie

Die systematische Erforschung und Modellierung von Stoffwechsel-Netzwerken dient der Grundlagenforschung ebenso wie der industriellen Anwendung biologischer Prinzipien. In der Bioproduktion von medizinischen Wirkstoffen und Wertstoffen – von Insulin über Waschmittelenzyme und Feinchemikalien bis zum Biokunststoff – wird mithilfe der Systembiologie der Stoffwechsel von Produktionsstämmen simuliert. Das sind meist Mikroorganismen; aber auch Einzeller und kleine mehrzellige Organismen wie Algen und Pilze kommen infrage. An den Stellschrauben ihres Stoffwechsels kann mit den entsprechenden Programmen gedreht werden, um zum Beispiel eine höhere Ausbeute des gewünschten Produkts oder weniger Nebenprodukte zu prognostizieren. Damit steht die Systembiologie auch im Dienst der Bioökonomie, der wirtschaftlichen Nutzung biologischer Prozesse. Die Qualität solcher virtuellen Vorhersagen hängt entscheidend von der Daten-Visualisierung ab. Sie ist ein wichtiger Zweig der Informatik, denn die besten Daten sind nutzlos, wenn sie sich nicht anschaulich darstellen lassen und keine Interaktionen erlauben.

Die Universität Stuttgart hat für die Computer-Visualisierung sogar ein eigenes Institut, das Visualisierungsinstitut VISUS[1],

gegründet, an dem auch Lösungen für die Systembiologie erarbeitet werden.

Der Weg zur virtuellen Leber

Ein großes Fernziel der Systembiologie ist es, eines Tages den gesamten Organismus des Menschen zu erfassen. Zunächst werden noch kleinere Brötchen gebacken, indem sich die Systembiologen mit einzelnen Zellen und Geweben bis hin zu Organen befassen. Als um die Jahrtausendwende die erste große Förderrunde zur Systembiologie auf Bundesebene geplant wurde, entschieden sich die Gremien a priori für die Leber als systembiologische Funktionseinheit, die in ihrer Gesamtheit erforscht werden sollte. Als eines der komplexesten Organe im menschlichen Körper bot sie eine große Herausforderung. Die Leber wurde jedoch nicht nur aus wissenschaftlichem Ehrgeiz gewählt, sondern weil sie bei vielen unterschiedlichen Krankheiten involviert ist. Außerdem ist die Leber Wirkungsort und Hauptumschlagplatz für Arzneimittel. Gründe genug also, ihre systematische Erforschung auch systematisch zu fördern.

Das BMBF gab allein für die zwei Initiativen HEPATOSYS I und II zwischen 2004 und 2010 rund 36 Millionen Euro Fördergelder, an das nachfolgende Kompetenznetz „Die virtuelle Leber" gehen bis 2015 weitere 43 Millionen Euro. Zu einem guten Teil sind auch Forschergruppen aus Baden-Württemberg beteiligt. 2006 wurden zudem zwei von vier Zentren der FORSYS-Initiative (Forschungseinheiten der Systembiologie) des BMBF im Land angesiedelt: FRISYS[2] in Freiburg und ViroQuant[3] in Heidelberg. Mit dem 45 Millionen Euro schweren Programm soll die Forschungsinfrastruktur zur Systembiologie ausgebaut werden. Zeitgleich startete die Helmholtz-Allianz Systembiologie, bei der sich sechs Helmholtz-Zentren und zwölf weitere Forschungseinrichtungen zusammengeschlossen haben, um komplexe Krankheiten des Menschen und der betroffenen Organe und Gewebe zu erforschen. Die Federführung dieser 49 Millionen schweren Förderinitiative liegt beim DKFZ Heidelberg, das zahlreiche eigene Forschungsprojekte zur Systembiologie der Signalwege in Krebszellen mit einbrachte. Sie werden im Netzwerk SBCancer ("Systems Biology of Signalling in Cancer") bearbeitet. Einer der bisherigen Erfolge ist das erste systembiologische Modell einer bestimmten Zelltod-Variante, der CD95-induzierten Apoptose. Hierbei wird der Zelltod initial dadurch eingeleitet, das ein passendes Molekül an den Oberflächenrezeptor CD95 bindet, der von der Zellmembran nach außen ragt.

Im Blickpunkt: Center Systems Biology in Stuttgart

Anfang 2006 startete das Zentrum für Systembiologie[4] (Center Systems Biology, CSB) an der Universität Stuttgart, das ein Beispiel für hochvernetzte Forschung ist. Hier arbeiten Wissenschaftler aus den Bio-, System- und Ingenieurwissenschaften eng zusammen, wobei von Anfang an der Blick über den Tellerrand der Universität hinaus ging. An den ersten Projekten waren bereits Forscher des Proteomzentrums der Universität Tübingen und des Dr. Margarete Fischer-Bosch-Instituts für Klinische Pharmakologie (IKP) in Stuttgart, einer Einrichtung des Robert-Bosch-Krankenhauses, beteiligt. Heute bildet das Zentrum eine Querspange über sieben Fakultäten und ist eng verzahnt mit den Aktivitäten des Exzellenzclusters SimTech. Das CSB entwickelt Methoden und Werkzeuge für systembiologische Modellierungen und Simulationen. Bei deren Anwendung konzentriert sich das Zentrum auf die rote und weiße Biotechnologie. Für die rote Biotechnologie werden Lösungen zur Biomedizin und Pharmazie entwickelt, bei der weißen Biotechnologie geht es um Anwendungen in der industriellen Biotechnologie. Ein Schwerpunkt ist das „Metabolic Engineering", um die Bioproduktion zu optimieren.

Das Zentrum wirkt an einer Vielzahl nationaler und internationaler Verbünde mit, auch an FORSYS, HEPATOSYS und dem Kompetenznetz „Die virtuelle Leber". An der systembiologischen Leberforschung war CSB-Seniordirektor Prof. Dr. Matthias Reuss bereits seit dem HEPATOSYS-Start als Sprecher des Kompetenznetzwerks Detoxifikation beteiligt. Er konnte mit seinen Partnern wichtige Meilensteine zum Fremdstoff-Metabolismus der Leberzellen erarbeiten. Darunter war ein Modell des Cytochrom-P450-Komplexes, an dem zentrale Stoffumwandlungen stattfinden. Heute ist ein Schwerpunkt des CSB die skalenübergreifende Erforschung des Lebergeschehens von der molekularen über die zelluläre bis zur Gewebe- und Organebene. Ähnlich skalenübergreifend werden auch neue Wirkstoffe und Methoden zur Krebsbehandlung erforscht, wobei der Transport des Wirkstoffes zu seinem Wirkungsort im Mittelpunkt des Forscherinteresses steht.

Im Blickpunkt: BioQuant Heidelberg

Die Leber ist ein besonderes Organ: Jeden Tag setzt sie über 10.000 verschiedene Stoffwechselprodukte um. Aufgrund ihrer komplexen Stoffwechselwege und Strukturen ist das Verständnis der Leber für die Wissenschaft eine Herausforderung. Das Netzwerk Virtuelle Leber stellt sich dieser Herausforderung.
© Adobe Stock, SciePro

Leberentzündungen, besonders viral verursachte, stehen auch beim 2007 gegründeten BioQuant–Zentrum (Quantitative Analysis of Molecular and Cellular Biosystems) der Universität Heidelberg im Fokus. Hier modelliert eine ViroQuant-Nachwuchsgruppe den vollständigen Infektionszyklus von Viren. Damit sollen Viruserkrankungen im Kontext mit der Wirtszelle aufgeklärt werden. Die Forscher modellieren dazu zweigleisig sowohl die Virusvermehrung als auch die Immunantwort der Zelle. Darüber hoffen sie, neue Zielmoleküle für antivirale Medikamente zu finden. Eine weitere Nachwuchsgruppe am

BioQuant-Zentrum erforscht, wie die Haut funktioniert. Gesucht ist ein mathematisches Modell dazu, wie aus einzelnen Stammzellen ein sich ständig erneuerndes Gewebe mit festgelegter Struktur und Arbeitsteilung verschiedener Zelltypen entsteht. Ein wichtiges Hilfsmittel für diese und viele weitere systembiologische Ansätze ist die CellNetworks RNAi Screening Facility, die 2007 im Rahmen der ViroQuant-Initiative am BioQuant-Zentrum etabliert wurde. Damit verfügt das Zentrum über ein parallelisisiertes, automatisiertes System, mit dem im Hochdurchsatz getestet werden kann, mit welchen siRNA (kurze, 21 Nukleotide lange Einzelstrang-RNA) sich die Expression bestimmter Gene unterdrücken lässt.

Auch das BioQuant-Zentrum ist der interdisziplinären Forschung verpflichtet und arbeitet an den großen nationalen systembiologischen Verbünden und Netzwerken mit, darunter die Leberverbünde, MedSys (Medizinische Systembiologie) und GerontoSys (Systembiologie für die Gesundheit im Alter). Ein wichtiger Teil der BioQuant-Aktivitäten betrifft die Lehre. „Mathematics for Systems Biology" gehört ebenso zum Angebot wie „Computational Systems Biology". Seit dem Wintersemester 2008/2009 ist das interdisziplinäre Major-Curriculum Systems Biology fester Bestandteil des Masterstudiengangs „Molecular Biosciences". Außerdem wurde ein internationales Studentenaustauschprogramm mit Universitäten in Amsterdam, Manchester und Tokyo aufgelegt – stets im Dienst der Systembiologie.

Im Blickpunkt: ZBSA und FRISYS in Freiburg

Das zweite FORSYS-Zentrum im Land wurde am ZBSA, dem Zentrum für Biosystemanalyse der Universität Freiburg angesiedelt. Die Wissenschaftler der FRISYS (Freiburg Initiative for Systems Biology) erforschen, wie die Entwicklung von Stammzellen gesteuert wird. Aus einem Gesamtabriss der Prozesse in embryonalen Stammzellen des Zebrafisches sollten generelle Erkenntnisse abgeleitet werden, unter anderem für neue regenerative Therapien. Einer der wesentlichen Forschungsaspekte war dabei, mit welchen Regularien die Zelle verhindert, dass es zur Tumorbildung kommt. Antworten darauf sollten zeitaufgelöste Analysen liefern, die die Expressionsdynamik der Gene bis zur beginnenden Differenzierung der Zelle darstellen. Inzwischen entstand ein umfassendes Bild nicht nur der zeitlichen Dynamik, sondern auch der Struktur, Funktion und Evolution des Stammzellnetzwerkes. Auch das FRISYS-Team brachte seine Kompetenzen in die Lehre ein, speziell im neu eingeführten Masterstudiengang „Bioinformatics and Systems Biology" sowie in einem Ph.D.-Programm.

Wichtige Impulse für alle systembiologischen Fragestellungen in Freiburg liefert das Life Imaging Center (LIC), das seit 2008 unter dem Dach des ZBSA angesiedelt ist. Hier stehen modernste Mikroskope, Bildanalyse- und Visualisierungstechnologien zur Verfügung, die auch Langzeitbeobachtungen und damit die Erforschung dynamischer Prozesse erlauben. Systembiologie am ZBSA heißt auch Pflanzenforschung. So wurde eine „4D Analyzer"-Plattform für „Life Cell Imaging" aufgebaut. Diese erlaubt Einblicke in die zeitliche Abfolge von Reaktionen in dreidimensionalen molekularen Netzwerken, zum Beispiel in den Wurzeln des Modellorganismus Arabidopsis (Ackerschmalwand). Untersucht wird unter anderem das Wechselspiel von externen Signalen und endogenen Entwicklungsprogrammen bei der Neubildung von pflanzlichen Organen. Als zweiter „Star" unter den Modellpflanzen wurde in Freiburg das Blasenmützenmoos etabliert. Im Rahmen der FRISYS-Forschung kommt das kleine Moos groß raus bei der Produktion von Wirkstoffen für die altersbedingte Makula-Degeneration (AMD). Die Freiburger Forscher haben mithilfe der Systembiologie einen Weg gefunden, den Komplementfaktor H als neuen Wirkstoff per „molecular pharming" in gentechnisch veränderten Mooskulturen zu produzieren.

Literatur:

1) VISUS - Visualisierungsinstitut. (o. J.). Universität Stuttgart. Abgerufen am 15. Juli 2024, von https://www.visus.uni-stuttgart.de

2) Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. (o. J.). Datenmanagement bei FRISYS. Abgerufen am 15. Juli 2024, von https://www.bfg.uni-freiburg.de/partners/frisys_data_management

3) ViroQuant. (o. J.). Über uns. Abgerufen am 15. Juli 2024, von http://www.viroquant.uni-hd.de/about_us.html

4) Stuttgart Research Center for Simulation Technology. (n.d.). Startseite. Abgerufen am 15. Juli 2024, von https://www.srcsb.uni-stuttgart.de/de/

Dossier

01.10.2012
leh
© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Artikel in diesem Dossier



29.01.2026

Therapieren mit den Umlauten des genetischen Alphabets



30.01.2019

candidum – Computerunterstütztes Enzym-Design