

Die Zelle als Puzzlespiel

Lebensprozesse verstehen statt Detailwissen über einzelne Komponenten anzuhäufen – so lautet das große Ziel der Systembiologie. Die junge Disziplin baut dazu, neben Laborexperimenten, auf mathematische Modelle, die Vorgänge in der Zelle simulieren. Bei der **CONFERENCE ON SYSTEMS BIOLOGY OF MAMMALIAN CELLS**, die Mitte Juli in Heidelberg stattfand, zeigte sich, dass es noch ein weiter Weg ist, bis Wissenschaftler die Grundlagen des Lebens wirklich verstehen. Doch erste Erfolge, insbesondere in Sachen grundlegende Methoden, können die Systembiologen bereits verzeichnen.

FOTOS: CORBIS

Es ist ein bisschen wie bei einem riesigen Puzzlespiel. Die Anzahl der Bausteine ist kaum zu überblicken und greift man sich einzelne heraus, so kann man diese zwar beschreiben und Rückschlüsse ziehen, ob sie eher am Rand ihren Platz finden oder in der Mitte des Geschehens – das Gesamtbild lässt sich aber anhand der Einzelteile nicht einmal errahnen.

Auch in der Biologie wurde in den vergangenen Jahrzehnten ein riesiger Berg an Puzzleteilen zusammengetragen. Wissenschaftler haben Unmengen von zellulären Komponenten mit verschiedensten Funktionen identifiziert und bis ins Detail beschrieben. Und doch: „Solange wir nur die einzelnen Mitspieler kennen, aber nicht wissen, wie sie miteinander kommunizieren und interagieren, verstehen wir auch nicht, was in der Zelle wirklich vorgeht“, sagt Ursula Klingmüller vom Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg. Als sie – damals noch am Freiburger Max-Planck-Institut für Immunbiologie – begann, systembiologisch zu arbeiten, war sie eine der Ersten in Deutschland. Mittlerweile verfügt die hiesige Forschungslandschaft über ein ganzes Kompetenznetz für diese Disziplin (siehe Kasten Seite 65).

Herauszufinden, wie die einzelnen Komponenten und Signalwege zusammenspielen – wie etwa die Entscheidung über Leben oder Sterben einer Zelle getroffen wird –, das ist Aufgabe der Systembiologie. Sie will ein Gesamtbild schaffen – vom Genom über das Proteom und die Organisation der Zellorganellen bis hin zum kompletten Organismus. Dazu vereint sie verschiedenste biologische Ansätze mit den Methoden der Mathematik, Informatik und der Systemwissenschaften.

Als Pioniere der Systembiologie mögen die britischen Neurophysiologen und Nobelpreisträger Alan Lloyd Hodgkin und Andrew Fielding Huxley gelten. Sie schufen 1952 das mathematische Modell einer Nervenzelle

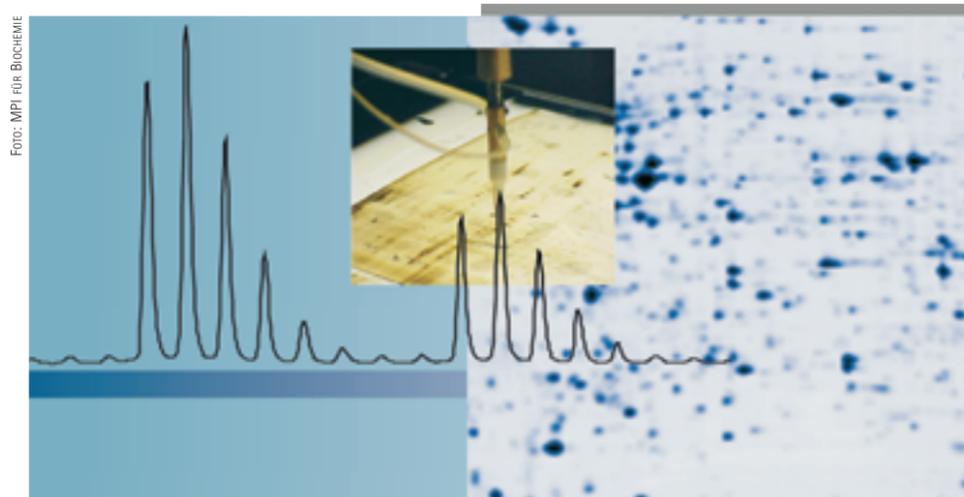
und legten damit den Grundstein für die Simulation biologischer Prozesse. Wenige Jahre später, 1960, verblüffte Denis Noble mit der mathematischen Modellierung eines schlagenden Herzens, mit dessen Hilfe sich Medikamente und Geräte zur Defibrillation am Computer testen lassen.

LIFE CELL IMAGING – MOLEKÜLEN AUF DER SPUR

Den großen Durchbruch erlebte die Systembiologie jedoch erst in den letzten Jahren und noch steckt sie in den Kinderschuhen. Derzeit sind Wissenschaftler vor allem bemüht, geeignete Methoden zu entwickeln, um etwa quantitative Daten zu erheben oder Genaueres über die zeitliche und räumliche Organisation biologi-

Immunantwort und Entzündungsprozesse, aber auch für die Vermehrung und das Absterben von Zellen eine bedeutende Rolle spielt. „Es war schon länger bekannt, dass NF-kappaB in den Zellkern wandert und auch wieder hinaus“, sagt der britische Forscher, „aber wir konnten mit unserer Technik nachweisen, dass es sich wiederholt hin- und herbewegt – und zwar ein Großteil aller Moleküle einer Zelle zur selben Zeit.“ Dass das Oszillieren des Transkriptionsfaktors in den einzelnen Zellen individuell verschieden geschieht, brachte erst die Einzelzellanalyse der NF-kappaB-Wanderung ans Licht.

Das Liverpooler Forscherteam hat beobachtet, dass das Hin und Her mit einer abwechselnden Aktivierung



Werkzeuge der Proteomik: Mittels hoch auflösender zweidimensionaler Gel-Elektrophoresen (Bild rechts) trennen Wissenschaftler die Proteine einer Zelle in ihrer Gesamtheit, um sie anschließend mit massenspektrometrischen Methoden zu analysieren (Bild links).

schers Prozesse zu erfahren. Gerade für die Frage nach Zeit und Ort des Geschehens haben Forscher eine elegante Methode entwickelt: das *Live Cell Imaging* – eine Mikroskopiertechnik, mit der sich einzeln lebende, mit fluoreszierenden Molekülen gekoppelte Zellen in Echtzeit beobachten lassen. Mike White von der University of Liverpool untersucht so das Verhalten eines Transkriptionsfaktors, NF-kappaB, der insbesondere für die

und anschließenden Inaktivierung von NF-kappaB einhergeht. Außerdem hält – solange der Transkriptionsfaktor wandert – auch die Expression der von ihm aktivierten Gene an. Dennoch werden nicht alle NF-kappaB-abhängigen Erbanlagen zur selben Zeit abgelesen. „Wir sind überzeugt, dass die Oszillation alleine noch nicht die Kontrolle der Genexpression ausmacht“, erklärt White und fährt fort: „Vielmehr denken wir,

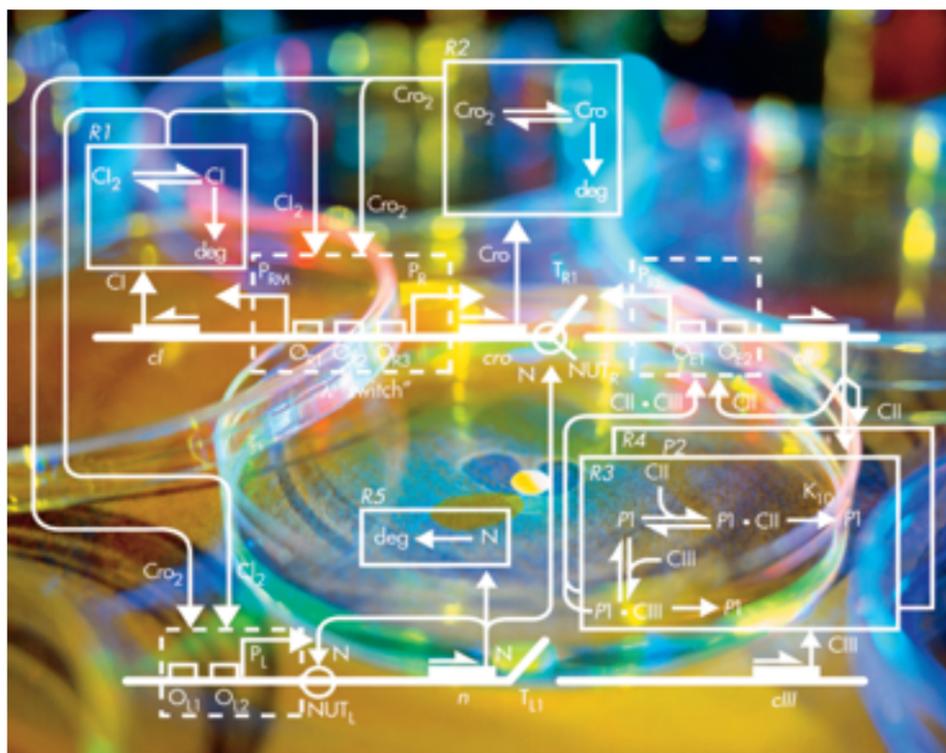


Foto: A. Weigen / Adam Arkin - UC Berkeley

Schaltpläne des Lebens: Ziel der Systembiologie ist es, auf der Grundlage experimentell gewonnener Daten zu einer formalen, mathematisch fassbaren Beschreibung der Vorgänge in Zellen zu gelangen.

dass sie einen Mechanismus zur Taktgebung darstellt, der den zeitlichen Ablauf koordiniert.“

SIMULIERTE BIOLOGIE VON DER FESTPLATTE

Das faszinierende Hin- und Herwandern des Transkriptionsfaktors hatte übrigens die Arbeitsgruppe um David Baltimore vom California Institute of Technology (Caltech), Pasadena, Kalifornien, bereits vorhergesagt – mithilfe des Computers. Dafür werden biologische Fakten in Differenzialgleichungen übersetzt, die dann schließlich die Simulation eines biologischen Prozesses zulassen. Solche Modelle sind das grundlegende Werkzeug für die Systembiologie. Sie erlauben es den Forschern, Zusammenhänge vorherzusagen, um so die „richtigen“ Fragen zu stellen und gezielt Experimente zu planen.

„Um Modelle zu generieren, fangen wir mit Prozessen an, deren Mitspieler und Abläufe wir schon gut

kennen“, sagt Roel van Driel von der Universität Amsterdam. Er will Genaueres wissen über die Vorgänge im Chromatin, möchte die Verpackung des DNA-Fadens verstehen und wie diese sich auf die Aktivierung und das Stilllegen von Genen auswirkt. Doch zunächst hat er – gemeinsam mit seinen Berliner Kooperationspartnern um Reinhart Heinrich von der Humboldt-Universität – als Einstieg die DNA-Reparatur gewählt, genauer gesagt die Nukleotidexzisionsreparatur (NER), bei der defekte DNA-Stücke ausgeschnitten und neu synthetisiert werden. Erste Untersuchungen im Modell und an der Laborbank haben gezeigt, dass der Zusammenbau des Reparaturkomplexes sequenziell abläuft. Das bedeutet, alle Komponenten, die an der Flickarbeit beteiligt sind, fügen sich in einer festgelegten Reihenfolge nach und nach zusammen. „Das haben wir vorher schon vermutet“, sagt van Driel und fährt fort: „Überraschend

war für uns aber, dass das sequenzielle Zusammenfügen nicht so strikt abläuft, wie wir ursprünglich angenommen haben.“ Ein Baustein namens *damage recognition factor XPC* löst sich nämlich schon vorzeitig wieder aus dem Gesamtgefüge heraus. „Das ist offensichtlich effektiver, als wenn alle Komponenten bis zum Schluss im Komplex verbleiben“, erklärt der niederländische Forscher.

IM LABOR GEHEN MODELLE IN DEN TESTLAUF

Die detailliertere Einsicht in das Reparaturgeschehen ist aber nur ein Aspekt, für den sich van Diel interessiert: „Dieser relativ einfache Prozess dient uns dazu, ein Modell zu entwickeln und zu überprüfen, ob es wirklich passt.“ Steht die Simulation, gilt es die Voraussagen, die am Computer gemacht wurden, im Labor zu überprüfen. „Und dann können wir dazu übergehen, das Modell zu verbessern und wieder Experimente zu machen und so weiter“, sagt der Niederländer. Auf diese Weise schaffen sich die Forscher die Grundlage, um später andere, weit kompliziertere Vorgänge im Chromatin zu untersuchen.

„Das Ziel der Modelle ist nicht, jedes Atom in der Zelle genau abzubilden, da würde man den Überblick verlieren und wäre hinterher genauso schlau wie vorher“, erklärt Jens Timmer von der Universität Freiburg. Vielmehr dienen sie zur Abstraktion der Lebensprozesse. Wesentliche Vorgänge im Stoffwechsel oder in der Signalübertragung sollen mit ihrer Hilfe dargestellt werden, um die Modelle dann auf andere Prozesse zu übertragen. „Statt vom Gesamtbild gehen wir von einzelnen Modulen, etwa bestimmten Signalkaskaden, aus“, sagt Timmer. „Und die ganz große Hoffnung ist, dass sich diese irgendwann so zusammenfügen lassen, dass wir die Wechselwirkungen zwischen diesen Modulen verstehen.“

Die verschiedenen Forschergruppen arbeiten daher an unterschiedlichen

Ecken des Lebenspuzzles und wollen später mehrere kleine Flächen zum großen Gesamtbild zusammenfügen. Bis dahin ist es noch ein weiter Weg. Doch mit manchen Ausschnitten können die Forscher schon Teilerfolge feiern. So etwa die Teams um Klingmüller und Timmer. Sie beschäftigen sich mit Signalwegen der intrazellulären Kommunikation – Klingmüller von Seiten der Biologie und Timmer als theoretischer Physiker von Seiten der Modellierung. Gemeinsam nahmen sie die JAK/STAT-(Januskinase/Signal Transducer and Activator of Transcription) Signalwege unter die Lupe. Sie spielen bei der Differenzierung und Vermehrung der roten Blutkörperchen und anderer Zellen eine bedeutende Rolle, indem sie Signale von Zytokinen und Wachstumsfaktoren von der Zellmembran in den Zellkern weiterleiten. Läuft die Weiterleitung des Signals jedoch aus dem Ruder, kann Krebs entstehen.

ERSTE ERGEBNISSE AUS DER PRAXIS

Bisher waren Forscher davon ausgegangen, dass das Kommando „Wachstum“ in gerader Linie vom Rezeptor auf der Oberfläche über JAK an den Transkriptionsfaktor STAT weitergegeben wird, der im Zellkern das Ablesen der entsprechenden Gene anregt. Doch die Modellierung des Vorgangs am Computer brachte eine große Überraschung ans Tageslicht: Statt geradeaus verläuft der Signalweg zyklisch. Was die Forscher am Computer vorausgesehen hatten, ließ sich mit Laborversuchen bestätigen: STAT wandert vom Zellkern immer wieder zurück ins Zytoplasma, wo es sich bei seinem Gegenspieler JAK quasi die Bestätigung holt, ob die Arbeit weitergeht. Ist JAK noch aktiv, bleibt auch STAT bei der Stange, wandert zurück in den Kern und hält die Genexpression weiterhin aktiv. „Damit ist klar, dass der Transport von STAT in den Zellkern und wieder hinaus den besten Angriffspunkt darstellt, um die Weiterleitung des

EIN KOMPETENZNETZ FÜR DEUTSCHLAND

Nach zweijähriger Vorbereitungsphase war es am ersten Januar 2004 endlich so weit: Das Kompetenznetz HepatoSys ging an den Start. Ziel des Projekts ist es die physiologischen Prozesse in der Leberzelle (Hepatozyt) nachzuvollziehen – *in vivo*, *in vitro* und *in silico*, also in der lebenden Zelle, im Reagenzglas und am Computer.

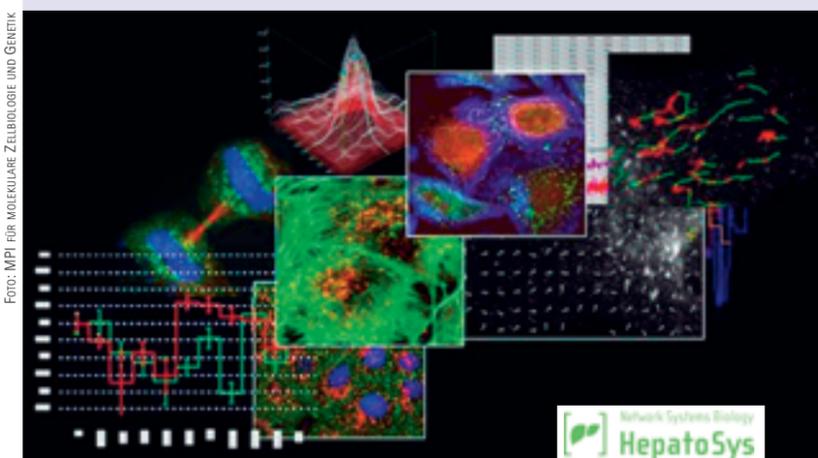
Rund 40 Forschergruppen aus der ganzen Bundesrepublik haben sich zusammengeschlossen – aufgeteilt in drei Netzwerke, die sich der Erforschung von Detoxifizierung (Entgiftung), Regeneration und Endozytose der Leberzelle widmen, sowie zwei Plattformen, die sich schwerpunktmäßig mit der Zellbiologie sowie der Entwicklung geeigneter Modelle beschäftigen. „HepatoSys ist weltweit das größte und umfassendste Kompetenznetz seiner Art“, erklärt der wissenschaftliche Sprecher, Jens Timmer von der Universität Freiburg, nicht ohne Stolz und fährt fort: „Damit hat Deutschland eine Führungsrolle in Sachen Systembiologie übernommen.“

Vor Beginn des Projektes gab es lange Diskussionen, ob man es tatsächlich wagen sollte, sich gleich an einem derart komplexen System wie der Leberzelle zu versuchen. „Die Fortschritte im Projekt und vor allem die vielen guten Kooperationen geben uns recht“, sagt Timmer im Rückblick auf die ersten drei Förderjahre. Zwar sei die Arbeit an der Leberzelle mit größeren technischen Schwierigkeiten verbunden als beispielsweise ein Forschungsprojekt am beliebten Laborbakterium *E. coli*. Dennoch ist er überzeugt: „Hätten wir uns für ein medizinisch weniger relevantes System entschieden, wäre der Kreis an Wissenschaftlern, die sich für das Projekt begeistern lassen, sehr begrenzt gewesen.“

Welche Bedeutung die Erforschung der Leber für die Medizin hat, weiß auch Marino Zerial, Direktor am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden und Koordinator des HepatoSys-Netzwerkes „Endozytose“. Schließlich nimmt das Organ eine wichtige Rolle im Stoffwechsel und bei der Entgiftung des Körpers ein. „Und im Zentrum des Ganzen steht die Endozytose“, sagt Zerial. Es handelt sich dabei um einen Mechanismus zum Transport von Stoffen von der Membran in das Innere der Zelle, der etwa der Aufnahme und Umsetzung von Nährstoffen dient, aber auch der Weiterleitung von hormonellen Signalen und der Abwehr von Krankheitserregern. Gerät die Endozytose außer Kontrolle, so kann dies Stoffwechselerkrankungen, Entwicklungsstörungen oder Infektionskrankheiten nach sich ziehen.

Noch ist wenig darüber bekannt, wie dieser entscheidende Prozess funktioniert. Das zu ändern hat sich Zerial mit seinem Team zur Aufgabe gemacht. Den Forschern gelang es, mithilfe einer Kombination aus hochauflösender Videomikroskopie und neuen Software-Algorithmen die Route von Endosomen (membranumschlossenen Bläschen, die bei der Endozytose entstehen) in lebenden Zellen zu beobachten. Nun gilt es herauszufinden, welche Faktoren diese Wanderung durch die Zelle steuern. Dazu suchen die Dresdner Wissenschaftler nach endozytoserelevanten Genen. „Wenn wir diese identifiziert haben, können wir Modelle entwickeln, mit deren Hilfe sich untersuchen lässt, welche Faktoren die Endozytose beeinflussen und wie beispielsweise Stoffwechselstörungen entstehen“, beschreibt Zerial sein großes Ziel.

Foto: MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik



Im Rahmen des HepatoSys-Netzwerkes „Endozytose“ untersuchen Wissenschaftler des Max-Planck-Instituts für molekulare Zellbiologie und Genetik die Transportmechanismen in das Innere von Zellen.

Wachstumssignals zu unterdrücken“, sagt Klingmüller. In Klartext heißt das: Das Wissen um das zyklische Verhalten der JAK/STAT-Signalkaskade erleichtert die Suche nach einem Wirkstoff für die Krebstherapie, der auf dieser Ebene angreift.

Klingmüller und Timmer haben somit nicht nur für einen ersten tieferen Einblick in das Kommunika-

tionsnetz der Zelle gesorgt. Den Forschern ist auch ein wichtiger Schritt in Richtung Anwendung gelungen. Denn schließlich soll die Systembiologie nicht nur die Neugier der Wissenschaftler befriedigen. Vielmehr soll sie irgendwann die medizinische Forschung unterstützen und beispielsweise die Arbeitsweise neuer Wirkstoffkandidaten in der Medika-

mentenentwicklung im Computermodell vorhersagen, um diese dann in gezielten Experimenten zu testen. Zunächst in kleinen Teilausschnitten des Gesamtgeschehens. Und irgendwann vielleicht am vollständigen Bild der Zelle oder gar eines ganzen Organs – auch wenn bis dahin sicher noch Jahrzehnte ins Land gehen werden.

STEFANIE REINBERGER

„Wir müssen diesen Weg jetzt gehen“

Sind Genomics, Proteomics und Co. vor dem Hintergrund der aufstrebenden Systembiologie alte Hüte? Keineswegs, sagt Friedrich Lottspeich, Leiter der Abteilung Protein Analytics im Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried. Er sprach mit MAXPLANCKFORSCHUNG über die Bedeutung der Omics-Ansätze für die Systembiologie und seine Hoffnungen für die Zukunft.

FOTO: PRIVAT



Friedrich Lottspeich

MAXPLANCKFORSCHUNG: Herr Dr. Lottspeich, vor wenigen Jahren war Genomics in aller Munde, wenig später Proteomics und jetzt kommt die Systembiologie. Konnten die Omics-Ansätze die Erwartungen nicht erfüllen?

FRIEDRICH LOTTSPEICH: Ich bin vom Erfolg der Omics-Ansätze überzeugt. Aber die Erwartungen waren zum Teil falsch. Durch Genomics haben wir beispielsweise erkannt, wie komplex biologische Systeme sind. Als später Proteomics aufkam, wurde die Entschlüsselung des Proteoms oft als Äquivalent zur Genomics gesehen – nur eben auf der Proteinebene. Das legte eine eher statische Situation, eine Bestandsaufnahme nahe. Das trifft aber auf Proteomics nicht zu. Vielmehr reden wir hier von einem Abbild des Proteinnetzwerkes – und dieses reagiert sehr sensibel und dynamisch auf kleinste Veränderungen im biologischen System.

MPF: Könnte man also sagen, dass Proteomics schon in Richtung Systembiologie denkt?

LOTTSPEICH: Proteomics ist – genau wie eigentlich alle Omics-Ansätze, also Genomics, Metabolomics, Transcriptomics et cetera – in sich schon ein holistischer, systemanalytischer Ansatz. Wir betrachten den Zustand eines Proteinnetzwerkes vor dem Hintergrund einer bestimmten biologischen Situation – so bekommt es einen konkreten Inhalt. Und wenn wir diese Situation verändern, können wir beobachten, an welcher Stelle sich das Netzwerk verändert und kommen so Schritt für Schritt dahinter, in welcher Beziehung die einzelnen Komponenten zueinander stehen.

MPF: Wie vollständig können biologische Systeme denn überhaupt beobachtet werden?

LOTTSPEICH: Realistisch gesehen, ist Proteomics heute – vor allem aus technischen Gründen – nur in der Lage, einen kleinen Teilbereich eines biologischen Systems detailliert und quantitativ zu analysieren. Es gibt natürlich immer Leute, die von einer neuen Technik eine allumfassende Antwort erwarten. Aber das wird nicht passieren. Erst wenn man alle Ansätze mit ihren Daten zusammenfasst, führt dies letztlich zum Verständnis eines lebenden Systems.

MPF: Und das ist dann die Aufgabe der Systembiologie...

LOTTSPEICH: Ja, all die verschiedenen Teilbereiche der Life Sciences

sind notwendig, um ein System zu begreifen. Sie liefern Daten – und gerade mit Proteomics sind wir mittlerweile auch in der Lage, gute quantitative Daten zu generieren – und diese münden am Ende in einen integrierten Ansatz, die Systembiologie. Sie hat die Aufgabe das ganze Wissen zu bündeln und mit mathematischen Gleichungen und Modellen zu beschreiben, um die Mosaiksteine Stück für Stück zu einem Gesamtbild zusammenzufügen.

MPF: Sie erwähnten quantitative Daten und haben deren Bedeutung auch in Ihrem Vortrag immer wieder betont. Wie entscheidend sind sie für die künftige Arbeit?

LOTTSPEICH: Es ist überraschend, wie gut sich systembiologische Modelle erarbeiten lassen, obwohl oft noch gute quantitative Daten fehlen. Diese sind aber Voraussetzung, um künftig noch besser und genauer zu arbeiten. Das wird die Systembiologie weiter nach vorne bringen. Momentan müssen wir daher in den einzelnen Bereichen quantitative Assays entwickeln. Das ist ungeheuer schwierig, denn wenn wir ein System beobachten, greifen wir ein und verändern seine biologische Situation. Gleichzeitig müssen wir eine Standardisierung der Versuche erreichen, damit sie jederzeit in anderen Labors reproduzierbar sind. Das ist enorm wichtig, gerade wenn so viele Gruppen an einer gemeinsamen Fragestellung arbeiten wie zum Beispiel bei HepatoSys.

MPF: Derzeit steht in der Systembiologie also noch ganz klar die Entwicklung der Tools im Vordergrund. Was schätzen Sie, wann wir mit ersten großen Ergebnissen rechnen können?

LOTTSPEICH: Die Systembiologie ist tatsächlich noch sehr am Anfang. Sagen wir mal so: Ich würde mich sehr freuen, wenn ich es noch erleben könnte, dass wir verstehen, wie eine Zelle funktioniert. Aber ehrlich gesagt bin ich da skeptisch. Trotzdem müssen wir diesen Weg jetzt unbedingt gehen. Und ich bin überzeugt, dass wir dabei immer wieder kleine Erfolge feiern werden.

MPF: Also ist der Weg das Ziel?

LOTTSPEICH: So könnte man das sagen. Sehen Sie, die Teflonpfanne ist ein Nebenprodukt der Raumfahrtforschung. Und genau so erwarte ich auch bei der Systembiologie viele gute Nebenprodukte. Wir werden auf dem Weg zum Systemverständnis viel Neues lernen. Und schon allein die Techniken, die wir jetzt entwickeln, die Modellgenerierung, die quantitativen Assays und all das, bringt die Forschung weit nach vorne. Und wer weiß, vielleicht hilft uns ja auch der Zufall und am Ende geht alles schneller als gedacht.

Das Interview führte Stefanie Reinberger