

Zürich – Systembiologie

Hypothesen aus dem Computer



■ Die Zeit der glückhaften Entdeckungen – wie die von Penicillin – ist passé. Die Heilung von Krebs muss man systematisch angehen. Die neue Wunderwaffe heißt Systembiologie.

Sieben Forscher wuseln um einen Drei-Liter-Fermenter herum. Der Kommandogeber starrt auf den Computerbildschirm und zählt: „... three, two, one, zero!“, und schon pipettieren die Kommandoempfänger aus Newcastle, Paris, Dublin und Greifswald konzentriert die *Bacillus subtilis*-Kultur in Röhrchen und frieren sie in flüssigem Stickstoff ein. Der Kameramann, der sich unbedingt auch noch dazwischen zwängen muss, nervt ein bisschen. Dagegen wehren können sich die jungen Forscher, die speziell für dieses Experiment aus ganz Europa nach Zürich gereist waren, allerdings nicht – der Kameramann ist der Chef. Das Experiment war seine Idee.

Das große Experiment

Der Chef, das ist Uwe Sauer, Professor für Molekulare Systembiologie an der Eidgenössischen Technischen Hochschule (ETH) in Zürich. In seinem Büro leuchten alte Dias von einem Australienurlaub an der Wand. Bald sollen sie durch Dias von Laborobjekten ersetzt werden. Sauer arbeitet derzeit an vier EU-Großprojekten und zwei schweizerischen (SystemsX) mit.

Eines davon ist das *Bacillus* Systems Biology (BaSysBio)-Projekt, für das sich die sieben Doktoranden um den kleinen Fermenter im Keller des ETH-Gebäudes versammelt hatten. Das – im Prinzip ziemlich einfache – Experiment bestand darin, die Stäbchenbakterien zuerst auf eine Glukosediat zu setzen und ihnen nachher zusätzlich Malat zu servieren. Und umgekehrt: zuerst Malat und dann zusätzlich Glukose. Trotz seiner Einfachheit hieß es „the big Experiment“.

Der Name war durchaus verdient. Die Sieben waren ja nicht nach Zürich gekommen, um das Experiment genau zu kontrollieren, sondern um Wagenladungen von Aliquots in ihr Heimlabor zu transportieren. So hatten alle identische Proben, an denen sie jeweils die spezielle Technik anwenden konnten, die sie am besten beherrschten. Gemessen wurden alle möglichen Werte in Zusammenhang mit dem Glukose- und Malatmetabolismus über eine Zeit von zwei Stunden: die Konzentration von über 40 Metaboliten, 1.500 Proteinen und 4.000 mRNA-Transkripten – kurz: ein Riesenhaufen Daten über den Zustand von *B. subtilis*. Der Haufen war so groß, dass die dazugehörige Publikation online ein Supplementary Material von beinahe 70 Seiten hat, wovon die zweite Hälfte aus Links auf die noch größere Original-Datensammlung auf den BaSysBio-Server mit all den experimentellen Daten besteht (*Science* 2012, 335:1099-103). Es sei der größte Datensatz für einen metabolischen Übergang überhaupt, bemerkt Sauer nicht ohne Stolz.

Der Autor dieser Zeilen, der kein Systembiologe ist, fragt sich laut, ob es sich bei der Systembiologie um viele Daten für wenig Erkenntnis handelt? „Ich finde diesen Vorwurf fast frech“, wehrt sich Sauer. „Die Datenflut ist ja ein allgemeines Problem der Biologie, das uns die neuen Techniken eingebracht haben. Es geht uns nicht darum, mehr zu messen, sondern einen Weg zu finden, die relevanten molekularen Mechanismen zu identifizieren. Das geht nicht mit der intuitiven Methode.“

Sauer selbst hatte 1992 in Göttingen als Doktorand in der Mikrobiologie mit klassischer Genetik und Physiologie angefangen. Mit einem DFG-Stipendium in der Tasche folgte er danach dem „Metabolic Engineering“-Papst Jay Bailey, der gerade an die ETH gewechselt hatte, nach Zürich. „Ich habe mir die Biotechnologie ausgesucht, weil ich die Zelle rationell zu einer Cell Factory umbauen wollte. Im Endeffekt funktionierte dieser Ansatz leider nur als Versuch und Irrtum, weil die Zelle schlicht

zu komplex ist.“ Sauer blieb hartnäckig: „Es muss doch eine Möglichkeit geben, den Stoffwechsel zu verstehen und vorherzusagen.“ So kam es, dass er bereits Ende der 90er Jahre quantitative Analytik mit Computermethoden verband – er wurde zum Systembiologen.

Intuitiv war gestern

Sauers Ziel, das er auch mit dem BaSysBio-Projekt verfolgt, ist es, Methoden zu entwickeln, um aus dynamischen Daten testbare Hypothesen zu generieren. „Man kann heute nicht mehr *den* einzelnen Faktor finden, der für eine Krankheit verantwortlich ist“, so Sauer. „Wir müssen neben den molekularen Details auch das Zusammenspiel der Komponenten systematisch untersuchen.“ Denn: „Komplexe Systeme kann man nicht verstehen, wenn man einfach nur ein schlaues Köpfchen ist.“

Um neue Experimente zu simulieren, muss Sauer die Daten in Computermodellen zusammenbringen. Eine Aufgabe, der seine Gruppe aus Biologen, Ingenieuren und Computerwissenschaftlern durchaus gewachsen ist. Sein langjähriger Oberassistent Nicola Zamboni ist für die Entwicklung der Analytik zuständig, ein anderer für die Modellierung. Die beiden Experten fungieren jeweils als Ko-Supervisoren bei den Projekten. „Ich verstehe nicht mehr alles im Detail. Man fühlt sich wieder wie ein Schuljunge, wenn man mit einem Modellierer spricht“, gibt sich Sauer bescheiden. Insgesamt 25 Doktoranden und Postdocs produzieren die unzähligen Publikationen in Sauers Gruppe. Bereits neun sind es dieses Jahr – zwei davon in *Science*.

Die Anforderungen an Sauers Doktoranden sind hoch. „Sie müssen alle ein Stück weit verstehen, was der andere macht“, erklärt Sauer. Der Biologiedoktorand muss ein wenig modellieren, und der Computerwissenschaftler muss die biologischen Fragen verstehen und eventuell auch ein einfaches Experiment durchführen können. Trotzdem ist es für Sauer kein Problem, an gute Doktoranden

zu kommen – die zudem nach der harten Schule der Systembiologie sehr gefragt seien. Insbesondere in der Industrie haben sie kein Problem, eine Stelle zu finden. Die Doktoranden seien ein Hauptgrund, warum die Industrie so sehr daran interessiert sei, mit Sauer zu kollaborieren. Mittlerweile arbeitet er mit sechs industriellen Partnern zusammen, darunter mit Agilent Technologies und AB Sciex – zwei Herstellern von Messgeräten für Metabolomik-Projekte.

Basteln für Biologen

In der Gruppe werden aber auch neue Methoden entwickelt, für die sich wiederum die Messgerätehersteller interessieren. Im Keller des ETH-Gebäudes haben die Postdocs Hannes Link und Tobias Fuhrer ein System aufgestellt, mit welchem Bakterien über zwei Ventile direkt von der Kultur in den Injektionsstrom eines Massenspektrometers eingeschleust werden können – ohne Probenaufbereitung. Es handele sich dabei nicht um echtes „online“, sondern um ein sogenanntes „atline“-Verfahren, weil Bakterien in den Aliquots getötet würden. Das Massenspektrometer halte dies ohne Probleme aus, brauche aber hin und wieder eine Reinigung, was in dieser Arbeitsgruppe kein Problem ist. Da wird auch mal schnell ein Massenspektrometer auseinandergenommen und geputzt. Wozu ein verrosteter Hammer auf dem Tisch benötigt wird, mag man sich gar nicht erst ausmalen.

Hier wurden auch die Daten gemessen, welche die Sauer-Gruppe dem „Big Expe-

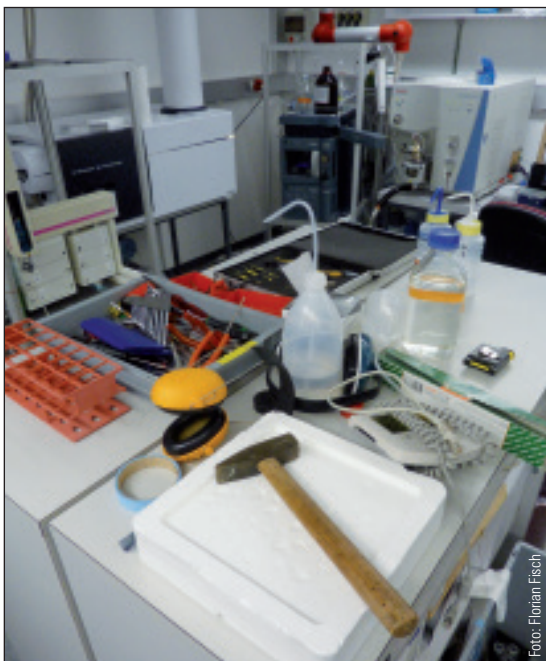
riment“ beigesteuert hat. Damit konnten sie unter anderem zeigen, dass *B. subtilis* ziemlich schnell – in wenigen Minuten – auf Malat als Nahrungsquelle umstellen kann, aber mit fast zwei Stunden viel länger braucht, um auf Glukose umzustellen. Für die Umstellung verändern die Bakterien die Expression ihres halben Genoms, über 2.000 Gene. Computeranalysen zeigten, dass die Zeit für die Expression von fünf Enzymen und einem Glukose-transporter primär für die langsame Umstellung auf Glukose verantwortlich war. Diese Systembiologie-Hypothesen wurden dann durch eine Überexpression eines Teils des Glukosetransportproteins (PtsG) durch eine Mutation im entsprechenden Regulatorprotein und eine Deletion des Transkriptionsrepressors für die Enzyme (CggR) bestätigt.

Die Verbindung der Daten von Metaboliten, Proteinen und Transkripten mit den mechanistischen Modellen scheint zu zeigen, dass *B. subtilis* seinen Glukosestoffwechsel peinlich genau auf der Transkriptionsebene reguliert, während der Malathaushalt postranskriptionell reguliert wird und dadurch immer offen steht. „Das macht auch Sinn, wenn man bedenkt, dass *B. subtilis* im Boden um Pflanzenwurzeln herum lebt. Die Pflanzen geben gezielt Malat an den Boden ab, wahrscheinlich um die Bakterien anzulocken.“ Ein Modell zeigte zudem, dass es abhängig von der Malat-Verfügbarkeit sinnvoll ist, entweder den Malat- oder den Glukosestoffwechsel zu regulieren. Bei *B. subtilis* ist es eben der Malatstoffwechsel. Die Daten und Methoden sind mitsamt den Programmwerkzeugen auf der BaSysBio-Website (www.basysbio.eu) frei verfügbar.

In Zukunft *in silico*

Obwohl systembiologische Artikel für Durchschnittsbiologen schwer verständlich erscheinen, stößt Sauer auf offene Ohren. Die Reviewer, die *Science*-Editoren und die Kollegen an der ETH waren zumindest dem *Bacillus*-Projekt gegenüber wohlwollend eingestellt. Allein, es fehlen die Forscher, die das Gebiet und die Methoden verstehen. Genau da wollen Sauer und seine ETH-Kollegen Abhilfe schaffen: Der Studiengang Biologie soll angepasst und vermehrt Computermethoden zur Modellierung gelehrt werden. „Das ist die Zukunft der Biologie, nur sind wir Biologen schlecht dafür ausgebildet“, erklärt Sauer. Ist das nicht zu spät? Sauer lacht: „Früher wäre selbstverständlich besser, aber immerhin sind wir an der ETH unter den ersten.“

FLORIAN FISCH



Systembiologischer Arbeitsplatz.

Foto: Florian Fisch

Th. Geyer

Ihr Labor-Vollversorger



special
Life Science

+++ PROTEINBIOCHEMIE +++

Top Angebote für

- HPLC-Säulen
- Liquid Handling
- Lösungsmittel

im aktuellen Th. Geyer
Life Science special

Mehr Infos
unter :

