

MIT HILFE DER PHYSIK DIE BIOLOGIE BESSER VERSTEHEN

Freiburger Systembiologen erforschen Signalwege der Leberzelle

Die Arbeitsgruppe von Professor Jens Timmer vom Physikalischen Institut der Universität Freiburg erforscht mit der mathematischen Modellierung von Zellvorgängen die komplizierten Signalwege der Zelle. In Zusammenarbeit mit seinen Kolleginnen und Kollegen aus der Biologie und der Medizin setzt er mathematische Modelle ein, um biologische Systeme besser zu verstehen.

Jede einzelne Zelle des menschlichen Körpers ist ein hoch kompliziertes Gebilde. Unzählige Eiweiße interagieren unablässig miteinander. Je nach Impuls und Stimulation werden sie aktiviert und beeinflussen die Regulation von zellbiologischen Funktionen wie Wachstum, Teilung oder das programmierte Absterben der Zelle. Was Biologen in Jahrzehnten erforscht haben, präsentiert sich als ein durch und durch geregeltes

Netzwerk, das zum Beispiel Schwellenwerte der Proteingehalte als Schalter an biologisch wichtigen Schnittstellen einsetzt. „In der Zelle finden ständig Rückmeldungen statt, die darüber entscheiden, wie die Zelle sich verhält“, sagt Professor Dr. Jens Timmer vom Physikalischen Institut der Universität. Dass es in der Zelle so kompliziert zugeht, erklärt der Physiker unter anderem damit, dass nur so ein System entsteht, das robust gegen Störungen reagiert. Wenn er als Physiker das dynamische Netzwerk der Zelle erforscht, dann steht erstmal ein mathematisches Modell, das das bestehende biologische Wissen abbildet, am Anfang der Analyse. „Mit einer quantitativen Beschreibung des Zusammenspiels der Zellkomponenten nähern wir uns mittels des mathematischen Modells dem biologischen Ablauf.“ Als Größen in den Gleichungen spielen die Konzentrationen der Eiweiße und die Reaktionsgeschwindigkeit der Prozesse eine entscheidende Rolle. Verändern die Wissenschaftler die Konzentrationen der Proteine oder die Stimulation der Zellen, verändert sich die Signalweiterleitung in der Zelle. Für die Wissenschaftler wird es dann interessant, wenn die gemessenen Konzentrationen nicht mit dem mathematischen Modell der Signalkette in Einklang zu bringen sind. „Wenn wir sehen, dass das mathematische Modell mit den gemessenen Größen nicht übereinstimmt, werden wir aufmerksam. Dann wissen wir, dass wir im Modell einen Fehler haben. Wir diskutieren dann mit den Biologen, was wir an biologischen Annahmen im Modell ändern müssen. So kommen wir gemeinsam zu neuen biologischen Einsichten“, sagt Timmer.



Modellanalyse vorm Computer

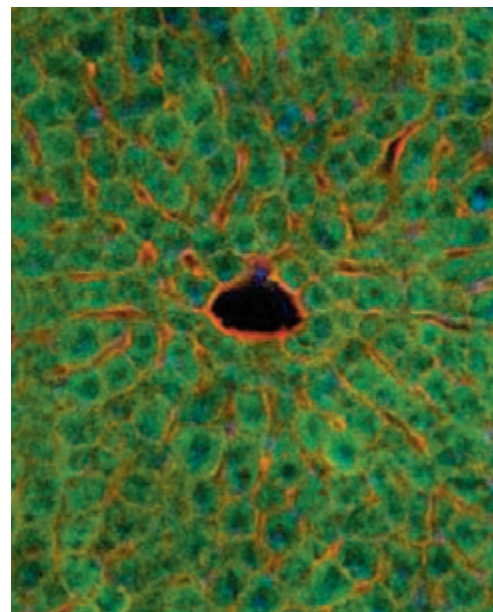
Netzwerk, das zum Beispiel Schwellenwerte der Proteingehalte als Schalter an biologisch wichtigen Schnittstellen einsetzt. „In der Zelle finden ständig Rückmeldungen statt, die darüber entscheiden, wie die Zelle sich verhält“, sagt Professor Dr. Jens Timmer vom Physikalischen Institut der Universität. Dass es in der Zelle so kompliziert zugeht, erklärt der Physiker unter anderem damit, dass nur so ein System entsteht, das robust gegen Störungen reagiert.

Wenn er als Physiker das dynamische Netzwerk der Zelle erforscht, dann steht erstmal ein mathematisches Modell, das das bestehende biologische Wissen abbildet, am Anfang der Analyse. „Mit einer quantitativen Beschreibung des Zusammenspiels der Zellkomponenten nähern wir uns mittels des mathematischen Modells dem biologischen Ablauf.“ Als Größen in den Gleichungen spielen die Konzentrationen der Eiweiße und die Reaktionsgeschwindigkeit der Prozesse eine entscheidende Rolle. Verändern die Wissenschaftler die Konzentrationen der Proteine oder die Stimulation der Zellen, verändert sich die Signalweiterleitung in der Zelle. Für die Wissenschaftler wird es dann interessant, wenn die gemessenen Konzentrationen nicht mit dem mathematischen Modell der Signalkette in Einklang zu bringen sind. „Wenn wir sehen, dass das mathematische Modell mit den gemessenen Größen nicht übereinstimmt, werden wir aufmerksam. Dann wissen wir, dass wir im Modell einen Fehler haben. Wir diskutieren dann mit den Biologen, was wir an biologischen Annahmen im Modell ändern müssen. So kommen wir gemeinsam zu neuen biologischen Einsichten“, sagt Timmer.

BIOLOGISCHE SYSTEME VERSTEHEN

Timmer und seine Arbeitsgruppe arbeiten im Bereich der Systembiologie. Mit Hilfe datenbasierter mathematischer Modellierung wollen sie helfen, biologische Systeme wie eben die Vorgänge in einer Zelle besser zu verstehen. Ein Schwerpunkt der Forschung liegt auf der Modellierung der Leberzelle im Rahmen des Projektes „HepatoSys“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung. Ziel des Projektes ist es zu verstehen, unter welchen Bedingungen die Leberzelle sich weiter teilt und sich als Organ regeneriert. „In der Zellkultur verliert sie ihre regenerativen Eigenschaften“, sagt Timmer. „Wenn wir mit unseren mathematischen Modellen die Regeneration der Leberzelle verstehen lernen, hat das eine große Auswirkung auf die biologische Forschung.“ An

dem Projekt arbeiten mit millionenschwerer Unterstützung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung bundesweit 40 Arbeitsgruppen, die Timmer als Leiter des



Leberläppchen einer B6-Maus. Die Hepatozyten leuchten grün

Foto: Jan Hengstler

Forschungsprojekts „HepatoSys“ koordiniert. Sie arbeiten alle mit den gleichen Zellen der Leber und richten sich nach dem gleichen Laborprotokoll. Nach der Einrichtung einer funktionierenden Infrastruktur geht es den Wissenschaftlern nun darum, den Zellen ihr Geheimnis der Signalübermittlung zu entlocken. „Wenn wir die Eigenschaften der dynamischen Netzwerke kennen lernen, besteht die Hoffnung Angriffspunkte für neue Medikamente zu entdecken“, so Timmer. Aus der reinen Grundlagenforschung würde somit Forschung mit einem Potenzial für die medizinische Anwendung. Die Systembiologie verändert die Naturwissenschaften auch insgesamt. Während die Physik seit Newton sehr erfolgreich war, die unbelebte Natur mit Hilfe der Mathematik zu verstehen, worauf alle Technologien beruhen, die unseren Alltag erleichtern, erweitert sich ihr Wirkungsbereich mit der Systembiologie auf die belebte Natur. Für die Biologie und Medizin bedeutet die Systembiologie den Übergang von qualitativen Beschreibungen hin zu einem quantitativen Verständnis.

itz