

Gespräch mit Olaf Wolkenhauer,
Systembiologie-Professor in Rostock

Komplexe Dynamik

■ Was ist Systembiologie, wie wird man Systembiologe? Mit Deutschlands erstem Professor für Systembiologie, Olaf Wolkenhauer von der Universität Rostock, sprach Karin Hollricher.

Laborjournal: In der Literatur kann man verschiedene Definitionen von Systembiologie finden. Was verstehen Sie darunter?

Olaf Wolkenhauer: Die wichtigsten Stichworte zur Systembiologie sind für mich: dynamisches Verhalten von Zellen, interdisziplinäre Zusammenarbeit, Experiment und mathematische Modellierung, quantitative Daten. Ich schließe mich damit der Definition an, die das BMBF mit viel Mühe entwickelt hat.

Geht das konkreter?

Wolkenhauer: Für mich bedeutet Systembiologie die mathematische Modellierung dynamischer, biologischer Prozesse auf der Basis von quantitativen, experimentellen Daten. Während die Bioinformatik Komponenten der Zelle identifiziert und auf molekularer Ebene charakterisiert, will die Systembiologie das Verhalten der Zelle und der Zellfunktionen als dynamische Prozesse zu begreifen. Ich wundere mich manchmal darüber, welche Vorstellungen manche Leute davon haben, woher der Begriff System in dem Wort Systembiologie kommt. Manche glauben, damit sei die Beschreibung auf „Systemebene“ gemeint. Noch hilfloser ist die Erklärung, Systembiologie basiere auf einem „systematischen“ Ansatz. Für mich geht der Begriff System auf die Theorie dynamischer Systeme zurück. Es sind aber auch andere Definitionen möglich.

Die Systemtheorie wurde ursprünglich formuliert, um Gesetzmäßigkeiten technischer Anlagen zu beschreiben und Rege-

lungstechnik zu entwickeln. Sie stammt also aus den Ingenieurwissenschaften.

Wolkenhauer: Das ist der entscheidende Punkt. Der ingenieurwissenschaftliche Ansatz taucht auch immer wieder in den BMBF-Ausschreibungen auf und spiegelt sich in den Forschern, die systembiologisch arbeiten. Das sind nicht nur – wie in der Bioinformatik – Biologen und Informatiker, sondern auch Regelungsingenieure, Physiker, angewandte Mathematiker. Solche Forscher kennen sich mit der Modellierung dynamischer Prozesse aus. Das ist entscheidend, denn Zellfunktionen wie Wachstum, Zellteilung und Differenzierung sind ja dynamische Prozesse, die durch nicht-lineare Interaktionen der Komponenten bestimmt werden.

„Systembiologie ist notwendig, weil wir mit den bisherigen Methoden nicht weiterkommen“

Die Systembiologie sei eine hypothesengetriebene Disziplin, heißt es. Viele freuen sich, dass endlich wieder Hypothesen generiert werden.

Wolkenhauer: Die mathematische Modellierung ist der verlängerte Arm des gesunden Menschenverstandes. Damit ist ein mathematisches Modell nichts anderes als die Formulierung einer Hypothese. Die Diskussion um die Hypothesen kam doch auf, als man behauptete, die Omiken, Genomik, Proteomik und wie sie alle heißen, seien hypothesenfrei. Aber diese Behauptung halte ich für kompletten Blödsinn.

Wieso Blödsinn?

Wolkenhauer: Ich kritisiere die sogenannten „Fishing Expeditions“ in Omik-Daten und vergleiche das mit dem Fischen in der Nordsee. Vor 30 Jahren konnte man in der Nordsee die Netze irgendwo auswerfen, man hat immer etwas gefangen. So war das auch am Anfang der Omik-Forschung. Mit irgendeinem Microarray hat man auch eine gute Publikation bekommen. Wenn man heute auf die Nordsee fährt, muss man das Verhalten der Fische gut kennen, um Beute zu machen. Genau-



Fotos: O. Wolkenhauer

so ist es, wenn man heute ein Microarray-Experiment macht. Um die Daten zu publizieren, muss man sich genau überlegen, welche Frage man denn beantworten will – und damit hat man ja schon eine Hypothese. Hypothesenfreie Experimente gibt es doch eigentlich gar nicht. Wenn man beispielsweise nur die Temperatur in einer Kultur ändert, um zu testen, wie Zellen darauf reagieren, steckt da doch schon eine Hypothese dahinter, nämlich dass die Temperatur von Bedeutung ist.

Welches sind Ihre Forschungsthemen?

Wolkenhauer: Mein Lieblingsthema ist die Zellkommunikation: wie werden Informationen in der Zelle und zwischen Zellen übertragen? Das untersuchen wir im Rahmen der Krebsforschung. Ganz neu haben wir eine BMBF-Nachwuchsgruppe, die sich dafür interessiert, was die molekularen Ursachen des Alterns sind. Es ist ja vielfach dokumentiert worden, dass Krebs und Altern molekularbiologisch verknüpft sind. Beispielsweise schützt ein Stopp der Zellteilung vor Krebs. Das aber schadet dem alten Organismus, weil damit seine Regenerationsfähigkeit beschränkt wird. Auch beim Energiehaushalt gibt es einen Zusammenhang zwischen Altern und Krebs. Das Thema Altern integriert somit eine Reihe von Themen, die wir bisher separat betrachtet haben.

An den Ursachen des Alterns haben sich schon viele Forscher die Zähne ausgebissen. Wäre es nicht sinnvoller, sich zunächst auf leichtere Themen, etwa das Leben und Sterben von Bakterien, zu konzentrieren?

Wolkenhauer: Salopp geantwortet: Wenn man Golf spielen lernen will, geht man auch nicht zuerst zum Üben auf eine Minigolfanlage, sondern fängt gleich mit dem Richtigen an. Im Übrigen sind Bakterien für den Systembiologen nicht unbedingt einfacher als eukaryotische Zellen.

Warum nicht?

Wolkenhauer: Zum Beispiel weil Bakterien viel kleiner als Säugerzellen sind. Das

bedeutet, dass man in die Bakterienzelle weniger gut hineingucken kann. Nur weil ein Bakterium weniger Gene hat, ist es nicht unbedingt einfacher, an Bakterien Daten zu generieren. Auch Bakterien sind komplexe Organismen, wenn man sich Dynamik anschaut. Die große Herausforderung ist also, geeignete Teilsysteme zu identifizieren, die man isoliert betrachten kann, und dann diese Teilsysteme in ein kohärentes Ganzes zusammenzuführen.

Welchen Ausbildungsweg sollte man beschreiten, wenn man systembiologisch arbeiten will?

Wolkenhauer: Man kann Biologe oder Biomediziner sein und sich dann mit den mathematischen Methoden auseinandersetzen. Es geht aber auch anders herum: Ein Physiker oder Ingenieur kann die Biologie entdecken. Die Jobchancen für Systembiologen sind übrigens gut, denn mit dieser Ausbildung kann man alles Mögliche machen, theoretisch wie auch experimentell. Da ist auch wieder ein Unterschied zur Bioinformatik. Bioinformatiker haben sich oft – zumindest in der Vergangenheit – als eine Art Service oder Schnittstelle definiert. Der Bioinformatiker war derjenige, zu dem der Biologe mit den Daten kommt und der ihm verrät, was in den Daten steckt. Systembiologien dagegen sind auch an den biologischen Fragen interessiert, stecken also viel tiefer in dem Thema drin und beteiligen sich bei der Generierung der Daten.

Tut sich eigentlich der Mathematiker leichter damit, Biologie zu erlernen, als der Biologe mit der Mathematik?

Wolkenhauer: Leider ist es in Europa noch immer so, dass viele Studenten Biologie studieren, weil sie naturwissenschaftlich interessiert sind, aber Mathematik nicht mögen. Das ist ein Problem. Andererseits eignen sich nicht alle Mathematiker für Biologie oder Laborarbeit. In meiner Arbeitsgruppe gibt es neben Informatikern und Mathematikern auch eine Reihe Physiker und regelungstechnische Ingenieure. Die sind deshalb so geeignet, weil sie theoretisch ausgebildet sind, weil sie programmieren und mit Anwendern kommunizieren können. Zudem sind sie sich, trotz ihrer theoretischen Ausrichtung, nicht zu schade, die Finger mit experimentellen Daten schmutzig zu machen. Das ist vielleicht das Wichtigste. Ein angehender Systembiologe sollte also erst einmal Mathematik, Biologie, Physik oder Ingenieurwissenschaften studieren. Zum Ende des Studiums spezialisiert er sich – etwa über einen Masterkurs. Ich bin nicht der Ansicht, dass ein Bachelor-Studiengang Systembiologie der richtige Weg ist.

Solche Worte klingen aus dem Munde eines Professors für Systembiologie merkwürdig.

Wolkenhauer: Bei uns in Rostock gibt es keinen Studiengang Systembiologie. Meine Vorlesungen sind in mehrere Masterkurse integriert, etwa in Computational Engineering und Medizinische Biotechnologie. Es kommen aber auch Informatiker die sich spezialisieren wollen, sowie Studenten der Mathematik und der Physik.

Ist Systembiologie einfach nur hippes Thema – oder mehr?

Wolkenhauer: Es ist hip, aber es besteht aber auch die zwingende Notwendigkeit, systembiologisch zu arbeiten, weil wir mit den bisherigen Methoden nicht weiterkommen. Nur in Daten zu wühlen und Moleküle zu charakterisieren, das bringt nichts. Mit Dataming kann man zwar Assoziationen herstellen, Bedingungen charakterisieren, aber nicht die Mechanismen der dynamischen Interaktionen verstehen. Damit, dass wir Gene suchen, finden und ihre Regulation beschreiben, werden wir nicht verstehen, warum beispielsweise Medikamente wirken oder eben nicht. Denn Medikamente beeinflussen Zellfunktionen – und das sind eben dynamische Prozesse. Genauso wie wir Technologien brauchen um zelluläre Komponenten messbar zu machen, brauchen wir mathematischen Methoden um zelluläre Prozesse denkbar zu machen.

Gibt es in Deutschland genug Geld für Systembiologie?

Wolkenhauer: Ja, aber natürlich kann es nie zu viel sein. Deutschland spielt in dieser Disziplin eine Vorreiterrolle in Europa, denn schon vor einigen Jahren hat das BMBF damit begonnen, die Systembiologie zu unterstützen. Das Ministerium tut das auch jetzt und es gibt interessante Planungen für die Zukunft.

Wie sieht es mit der systembiologischen Grundlagenforschung aus?

Wolkenhauer: Ich kenne kein Programm, mit dem die DFG Systembiologie gezielt unterstützt. Die EU unterstützt jedoch schon seit Jahren systembiologische Projekte und fördert, wie auch das BMBF, die Entwicklung von mathematischen Methoden und die Erforschung von Grundlagen.



Olaf Wolkenhauer...

■ ... ist Ingenieur, genauer Regelungstechniker. Zur Promotion zog er nach England, wo er elf Jahre blieb. Das war Mitte der 90er Jahre, „zu früh für mathematische Modellierung in der Molekular- und Zellbiologie“, sagt Wolkenhauer. Dank des britischen Research Councils fand er dennoch einen Einstieg in die Systembiologie: Man finanzierte Projekte, bei denen zwingend Ingenieure mitmachen mussten. Auch Biologie hat Wolkenhauer in England gelernt und wurde schließlich gar Dozent für Molekularbiologie. 2003 wurde er als erster Professor für Systembiologie und Bioinformatik an die Universität Rostock berufen.

BIOGENES

You need custom phospho-peptide specific antibodies?

Ask for your special offer!

BioGenes GmbH, Berlin • www.biogenes.de • +49 (0)30-65 76 23 96