

Systembiologie des Hepatozyten - HepatoSys

Die Leberzelle im Computer

BMBF fördert das mit über 40 Forschergruppen weltweit größte interdisziplinäre Konsortium der Systembiologie / Ergebnisorientierte Forschung steht im Vordergrund

Jeden Tag baut sie täglich über 10.000 Substanzen um, ab oder auf. Sie produziert Gallensäure, damit Fette aus der Nahrung besser aufgenommen werden können. Sie speichert Zucker und Vitamine. Sie entgiftet und kann sich bei Verletzungen beinahe vollständig regenerieren – die Leber. Dieses Organ wiederum besteht zu etwa 90 Prozent aus Hepatozyten, dem bemerkenswertesten und wichtigsten Typ der Leberzellen. Kein anderer Zelltyp des menschlichen Körpers exprimiert so viele Gene und kodiert damit für derart viele Enzyme wie die Zellen der Leber.

So kompliziert und vernetzt die Vorgänge in den Hepatozyten auch sind, so interessant werden sie dadurch für die medizinisch-pharmazeutische Forschung. Schließlich ist die Leber das zentrale Organ des menschlichen Stoffwechsels, ihre Metaboliten interagieren mit zahlreichen anderen Stoffwechselwegen im gesamten Körper und beeinflussen das Entstehen von Krankheiten.

Trotz oder gerade wegen der starken Vernetzungen haben sich auf Initiative des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) vor einigen Jahren deutsche Systembiologen zum nationalen Kompe-



tenznetzwerk HepatoSys zusammengeschlossen. Ihr langfristiges Ziel: Eine virtuelle Leberzelle, die lebenswichtige physiologische Vorgänge – beispielsweise die



Wirkung eines neuen Medikaments - dank mathematischer Modellierungen vorhersagbar macht. Medikamente, so die Wissenschaftler, könnten mit solchen Modellen schneller und günstiger entwickelt werden, viele Tierversuche würden überflüssig. Seit vier Jahren arbeiten die Forscher schon zielgerichtet und mit großem Erfolg zusammen.

Die Ergebnisse des Netzwerks finden breite Anerkennung und haben die deutsche Systembiologie international positioniert. Auch das Netzwerk selbst wächst: Mit über 40 Forschergruppen ist HepatoSys inzwischen weltweit
Fortsetzung auf Seite 2

Die innovative interdisziplinäre Forschungsrichtung Systembiologie hat zum Ziel, eine Zelle oder ein Organ in der Gesamtheit ihrer komplexen und dynamischen Abläufe wie Umweltanpassung, Immunabwehr oder Alterung quantitativ abzubilden. Systembiologie besitzt ein hohes Anwendungspotenzial. Mit mathematischen Modellen werden Experimente simuliert sowie Hypothesen entwickelt und erneut in der Praxis überprüft. Die Entwicklung von Wirkstoffen wird Ressourcen schonend beschleunigt. Toxikologische Tests lassen sich simulieren und in Folge die Zahl von Tierversuchen reduzieren.

BIOTECHNOLOGIE

Fortsetzung von Seite 1

das größte interdisziplinäre Konsortium der Systembiologie.

Experimentelle Forscher arbeiten darin Hand in Hand mit Theoretikern und kommen ihrem Ziel der virtuellen Leberzelle Stück für Stück näher. Dabei hat das 2001 vom BMBF im Rahmen der Ausschreibung „Systeme des Lebens – Systembiologie“ initiierte nationale Kompetenznetzwerk in seiner ersten Förderphase (2004 bis 2006) zunächst einmal die Voraussetzungen für eine interdisziplinäre systembiologische Forschung in Deutschland geschaffen.

Nach erfolgreicher Evaluation des Netzwerks steht in der zweiten Förderphase (2007 bis 2009) die ergebnisorientierte Forschung im Vordergrund. Dabei konzentrieren sich die Wissenschaftler weiterhin auf die wesentlichen Eigenschaften der Leberzelle: die Detoxifikation, die Endozytose und die Regeneration. Hinzugekommen ist die Regulation des Eisenstoffwechsels. Die Aktivitäten der vier Verbünde sind stark vernetzt und nutzen die in der ersten Förderphase geschaffenen Infrastrukturen von HepatoSys.

Grundlage aller Forschungen innerhalb des Kompetenznetzwerks zur Leberzelle sind die einheitlichen Standards sowohl in der Verarbeitung der gewonnenen Daten als auch in der Herstellung der Zelllinien für die experimentellen Forschungsgruppen. Die Standards werden von den übergreifenden Plattformen Modellierung und Zellbiologie geschaffen und gewährleisten, dass die Erkenntnisse der einzelnen Projektgruppen direkt vergleichbar sind. Internationale Anerkennung erhalten die HepatoSys-Forscher nicht nur aufgrund ihrer Ergebnisse. Auch die koordinierte Organisation trägt zum Erfolg bei.

Neben den Verbänden und Plattformen sowie einem Projektmanagement, das das Berichtswesen und die Öffentlichkeitsarbeit koordiniert, sorgt das Projektkomitee für Zusammenhalt. Es wird von den Koordinatoren der Verbände und Plattformen gebildet, die für den Forschungsfortschritt, die Abstimmung der Themen und den wissenschaftlichen Austausch verantwortlich sind. Das Netzwerk HepatoSys beweist so erstmals, dass umfangreiche Forschungskooperationen auch über die Grenzen der eigenen Disziplin hinaus möglich sind. □

Eine virtuelle Leberzelle ist der Traum der HepatoSys-Forscher. Wirklichkeit kann er jedoch nur werden, wenn sich alle beteiligten Forschungsgruppen regelmäßig austauschen und ihre Forschungsdaten zusammenführen.

Damit das möglich ist haben Experten der übergreifenden Plattform Modellierung bereits früh ein Datenmanagementsystem geschaffen, dass nicht nur mit den immens großen Datenmengen fertig wird.

Daten managen

Das gemeinsam mit der Genedata AG entwickelte Datenmanagementsystem ermöglicht auch den Austausch der Daten – von biologischen Messreihen bis zum mathematischen Modell – und wird so zur Kommunikationsplattform.

Die Partner im Forschungsnetzwerk können auf dieser Plattform Daten, Ergebnisse und Informationen zu Modellen austauschen.

Das HepatoSys-Datenmanagement ermöglicht es dem Nutzer zudem, Daten, die auf unterschiedlichen Ebenen in das System eingebracht wurden, miteinander zu korre-

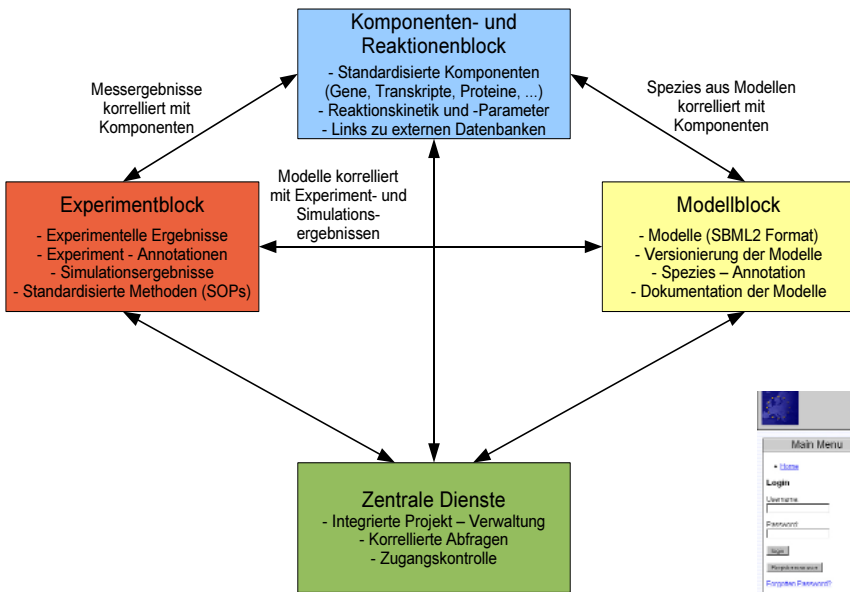
Was ist Systembiologie?

Systembiologie ist definiert als quantitative Analyse der dynamischen Interaktionen zwischen den Komponenten eines biologischen Systems mit dem Ziel, das Verhalten des Systems als Ganzes zu verstehen und Vorhersagen zu ermöglichen. Dazu werden mathematische Konzepte auf biologische Systeme angewendet. Dabei findet ein iterativer Prozess statt zwischen Laborexperiment und Modellierung im Computer.

Das BMBF fördert mit HEPATOSYS das führende Programm zur Systembiologie der Leberzelle, die Etablierung von vier integrierten Zentren (FORSYS-Zentren) incl. FORSYS-Partner. Gefördert werden ferner die Analyse der Dynamik zellulärer Prozesse (QuantPro), die Systembiologie an Mikroorganismen (SysMO), die Medizinische Systembiologie (MedSys) und das EU-Netzwerk ERA-NET SysBIO; weitere Aktivitäten sind geplant.

Zu verschiedenen dieser Förderaktivitäten gibt es unsere Faltblätter "INFO-Biotechnologie".

Systembiologie des Hepatozyten – HepatoSys

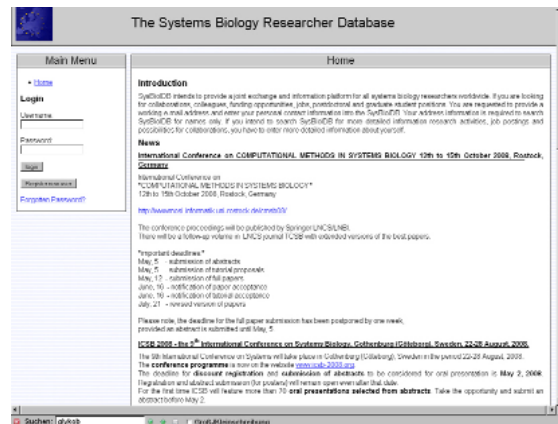


Das Prinzip des Datenbankmanagements der Systembiologie (oben). Die Datenbank ist eine wichtigen Kommunikationsplattform für die Forscher (Homepage, rechts)

lieren und für ihre eigenen Forschungen einzusetzen. Damit ist die Datenbank von HepatoSys und der Gene-

data AG weltweit die erste systembiologische Datenmanagementsoftware, die verschiedene systembiologische Daten umfassend integriert.

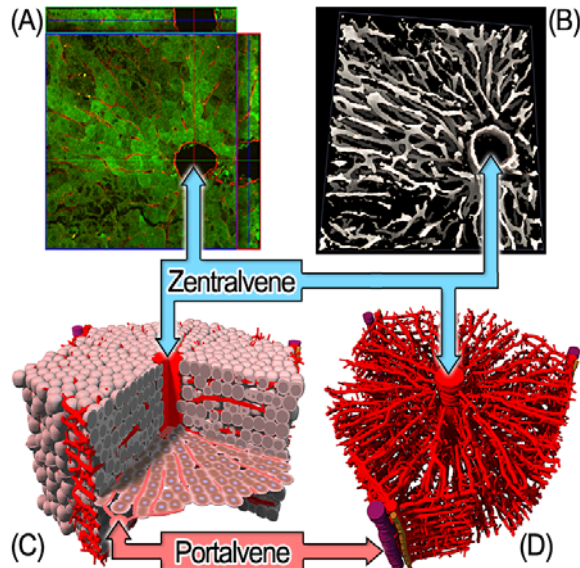
In der zweiten Förderphase wird die Plattform Modellierung gemeinsam mit den Verbundprojekten alle bisher bekannten Reaktionen des Leberstoffwechsels in einem stöchiometrischen Modell abbilden und damit den ersten Schritt zur virtuellen Leberzelle gehen.



Sollen die experimentellen Ergebnisse der HepatoSys-Partner tatsächlich systembiologisch verwendbar sein, müssen alle Experimente unter den gleichen Grundvoraussetzungen durchgeführt werden. Das gilt ganz besonders für die Zellen, die in den Experimenten verwendet werden. Die Wissenschaftler der übergreifenden Plattform Zellbiologie haben daher bereits zu Beginn der ersten Förderphase von HepatoSys einheitliche Verfahren zur Herstellung der Hepatozyten entwickelt. Diese Standard Operating Procedures (SOP) sind für alle beteiligten Forschungsgruppen verbindlich und gewährleisten die Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Zellen im Grundzustand

In der Praxis werden die gewonnenen Leberzellen in eine Art Grundzustand versetzt, indem ihnen wichtige Wachstumsfaktoren entzogen werden. Die so ausgehungerten Zellen können gezielt stimuliert werden, um z.B. die für die Leber wichtigen Signalwege zu untersuchen. Aufbauend auf den bereits etablierten SOPs werden nun in der zweiten Förderphase weitere Richtlinien für Zellversuche zu konkreten biologischen Fragestellungen der vier Verbünde Regeneration, Entgiftung, Endozytose und Regulation des Eisenstoffwechsel entwickelt.



Vom Gewebeschnitt zur Computersimulation. (A) Leberzellen um eine Zentralvene im Konfokalmikroskop. (B) Visualisierung der Sinusoide (feinste Blutgefäße). (C) Angeschnittenes Leberläppchen in der Computersimulation mit Hepatozyten (rosa) und Sinusoidstrukturen (rot). (D) Sinusoidnetzwerk.

BIOTECHNOLOGIE Systembiologie des Hepatozyten

Das Kompetenznetz HepatoSys

□ Detoxifizierung

Das Verbundprojekt hat das Ziel, eine Vorhersage des Metabolismus von Medikamenten zu ermöglichen.

Koordination: Prof. Dr.-Ing. Matthias Reuss, Universität Stuttgart

□ Endozytose

Das Verbundprojekt will zu einem besseren Verständnis der Zusammenhänge von Endozytose- und Signalweiterleitungsprozessen in Hepatozyten unter verschiedenen physiologischen Bedingungen kommen.

Koordination: Prof. Dr. Marino Zerial, Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden

□ Regulation des Eisenstoffwechsels

Das Verbundprojekt widmet sich dem Eisenstoffwechsel des Organismus und der Koordinierung der daran beteiligten spezifischen Signalwege. Ziel ist ein quantitatives Modell für die zelluläre Eisenregulation im Gesamtorganismus.

Koordination: Prof. Dr. Jens Reich, Max-Delbrück-Zentrum für molekulare Medizin, Berlin

□ Regeneration

Das Verbundprojekt untersucht die an der Regeneration beteiligten Prozesse. Es sollen detaillierte mathematische Modelle der Dynamik der Signalwege erstellt und diese iterativ mit experimentellen Arbeiten weiter entwickelt werden.

Koordination: Prof. Dr. Jens Timmer, Universität Freiburg

□ Modellierung

Die Plattform Modellierung soll neue Methoden und Werkzeuge zur effizienten Erstellung, Analyse, Integration und Speicherung von komplexen Modellen entwickeln und dem Kompetenznetz zur Verfügung stellen. Übergeordnetes Ziel ist die Entwicklung eines integrierten mathematischen Modells für Hepatozyten.

Koordination: Prof. Dr. Hermann-Georg Holzhütter, Charité Berlin

□ Zellbiologie

Die Plattform Zellbiologie beliefert die Arbeitsgruppen im Netzwerk mit primären Maushepatozyten und humanen Hepatozyten. In Kooperation mit den involvierten Arbeitsgruppen wird sichergestellt, dass alle Experimente mit charakterisierten Hepatozyten durchgeführt werden, die nach den gleichen standard operation procedures (SOP) hergestellt wurden.

Koordination: Prof. Dr. Jan Hengstler, Leibniz Research Center Dortmund

KONTAKTADRESSEN

Forschungszentrum Jülich GmbH
Projekträger Jülich (PtJ)
52425 Jülich

Dr. Gisela Miczka
Tel: 02461 61-2716
g.miczka@fz-juelich.de

Dr. Sabine Wiek
Tel: 02461 61-1532
s.wiek@fz-juelich.de

Dr. Erich Stüttgen
Tel: 02461 61-4322
e.stuetzgen@fz-juelich.de

Internet:
www.fz-juelich.de/ptj/BIO
www.systembiologie.de

Rahmenprogramm Biotechnologie -
Chancen nutzen und gestalten:
[www.bmbf.de/pub/
rahmenprogramm_biotechnologie.pdf](http://www.bmbf.de/pub/rahmenprogramm_biotechnologie.pdf)



I M P R E S S U M

Herausgeber:

Forschungszentrum Jülich GmbH
Projekträger Jülich (PtJ)
PtJ-Außenstelle Berlin
Wallstraße 18
10179 Berlin

Redaktion:

Dr. Michael Ochel (PtJ)
Telefon: 0 30/2 01 99-4 57
Telefax: 0 30/2 01 99-4 70
E-Mail: m.ochel@fz-juelich.de
Info: www.fz-juelich.de/ptj

Texte / Recherche:

Juliane Thureau (science&media – Büro für
Wissenschaftskommunikation)

Fotos:

Derichs Kommunikation GmbH Jülich (S.1),
D.Bannasch, Jan G. Hengstler, PtJ (S.3)

Lithografie und Druck:

Forschungszentrum Jülich GmbH
Graphische Medien

Stand: Mai 2008

Gedruckt auf Recyclingpapier

Dieses Infoblatt wird kostenlos abgegeben und ist nicht zum Verkauf bestimmt.

