

RTD-Projekt CycliX

Ein Ende ist auch ein Anfang

Das Leben eines Organismus basiert auf einer Vielzahl von immer wiederkehrenden Prozessen, welche sorgsam aufeinander abgestimmt sind. Wie diese Synchronisation zustande kommt und was dabei auf Ebene der Gene abläuft, ist noch weitgehend unbekannt. Die Wissenschaftler von CycliX sind den Geheimnissen der zyklischen Natur des Lebens jedoch auf der Spur.



Kreisläufe stehen im Mittelpunkt von Nouria Hernandez' Forschungsprojekt.

Der Anfang war nicht leicht. Bei den ersten Sitzungen mit den verschiedenen Forschungsgruppen kam es immer wieder zu Verständnisproblemen und folglich auch zu Verstimmungen innerhalb des Teams. «An diesen Treffen berichten alle Beteiligten über die Fortschritte in ihrem jeweiligen Forschungsbereich. Zu Beginn gab es Situationen, in denen jemand etwas erklärte und die Kollegen anderer Fachrichtungen nicht verstanden, was diese Person vermitteln wollte», erinnert sich die Leiterin des RTD-Projekts CycliX, Nouria Hernandez. Die Professorin für Molekularbiologie arbeitet am Zentrum für Integrative Genomik der Universität Lausanne. Hier finden nicht nur die besagten Sitzungen statt, in den umliegenden Labors werden auch die meisten Experimente des seit 2009 laufenden Grossprojekts durchgeführt.

Komplexe Materie

Das CycliX-Team fand jedoch bald eine «gemeinsame Sprache». «Das war essenziell, denn wir waren in jeder Projektphase auf ein gut funktionierendes Teamwork und einen konstruktiven Gedankenaustausch zwischen den verschiedenen Fachrichtungen angewiesen. Die Komplexität der Materie setzt dies voraus», erzählt die Biologin weiter. Wie komplex die Materie ist, spiegelt sich bereits in den Eckwerten der Experimente wider: Von einer einzigen Probe gewinnen die Wissenschaftler 150 Millionen einzelne DNA-Stücke. Deren Gensequenz wird anschliessend entschlüsselt, bevor die Fragmente einem der rund 20'000 Gene zugeordnet werden können. Das CycliX-Team konnte diese Prozedur bereits an über 200 Proben durchführen. Dabei fiel eine entsprechend

grosse Menge von Daten an. Diese gilt es nun, zu katalogisieren und für die weiteren Analysen bereitzustellen. «Die Computerspezialisten, Mathematiker und Physiker in unserem Team entwickeln massgeschneiderte Datenbanklösungen und Programme, damit wir mit den Resultaten weiterarbeiten können», so die Forscherin.

Leberzellen als Modellsystem

Sämtliche Untersuchungen wurden an Leberzellen von Mäusen durchgeführt. Sie dienen den Wissenschaftlern von CycliX als Modellorganismus bei der Erforschung von drei Kreisläufen, die in allen höheren Organismen vorkommen. «Wir wollen wissen, wie der Tageslicht-, der Nährstoffzyklus und der Kreislauf der Zellteilung in sich reguliert werden. Aber auch, wie sich die drei Zyklen gegenseitig beeinflussen», fasst Hernandez das Projektziel grob zusammen. Obwohl jeder der drei Zyklen bereits umfassend untersucht wurde, ist wenig über die gesamten Genomreaktionen in den Kreisläufen und die entsprechenden Transkriptions-Regulationsprogramme bekannt. Ebenso weiss man wenig darüber, wie diese miteinander verbunden sind und sich gegenseitig beeinflussen.

Wie wichtig für einen Organismus die Abstimmung zwischen den Kreisläufen ist, veranschaulicht Nouria Hernandez an einem Beispiel: «Während einer Zellteilung können freie Radikale die Erbsubstanz schädigen. Da Radikale vor allem während der oxidativen Phase des Stoffwechselkreislaufs vorkommen, verlegen Organismen wie beispielsweise Hefe die Zellteilung in die nicht-oxidative Phase, während der auch der Sauerstoffverbrauch reduziert wird.»

Das CycliX-Team möchte sämtliche Genomreaktionen und Transkriptionsprogramme, die jeden Zyklus bei Säugetieren charakterisieren, quantitativ und umfassend bestimmen. Dabei interessiert die Forschenden insbesondere, wie sich die Transkriptionsprogramme über ein gemeinsames «Kern»-Regulationsnetzwerk austauschen, um so die Integration und Koordination innerhalb dieser drei Zyklen sicherzustellen.

Verschiedene Populationen bilden

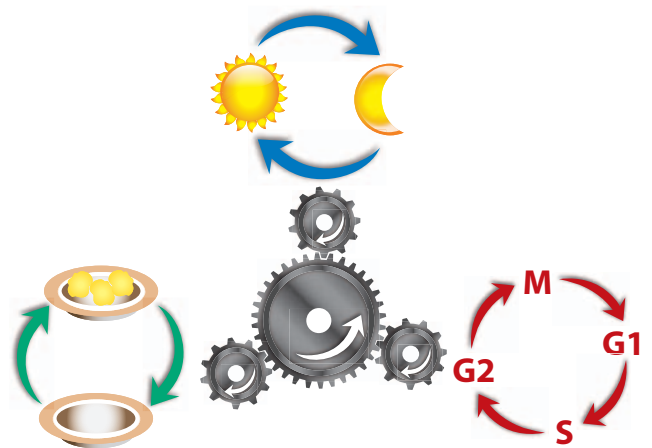
In einem ersten Schritt bestimmten die Forscher die Genaktivität für jeden einzelnen Prozess in jedem der drei Kreisläufe. Die Schwierigkeit dabei: Wenn sich alle drei Kreisläufe gegenseitig beeinflussen, ist nicht zu erkennen, welche Genaktivität ausschliesslich vom jeweiligen Zyklus ausgeht oder bereits das Resultat einer Beeinflussung durch einen anderen Regelkreis ist. Wie also lässt sich ein Kreislauf isoliert betrachten? «Wir mussten einen Weg finden, Leberzellen zu gewinnen, in welchen zwei der drei Zyklen keine oder nur wenig Aktivität zeigten», erklärt Nouria Hernandez. Entsprechende Mauspopulationen heranzüchten, bei denen nur ein Zyklus aktiv ist, war eine weitere komplexe Aufgabe, welche die Wissenschaftler gemeinsam meisterten.

Wichtiges Etappenziel erreicht

Jetzt, nach bald vier Jahren, hat das CycliX-Team ein wichtiges Etappenziel erreicht. «Wir konnten von den verschiedenen Mauspopulationen Gewebeproben entnehmen», freut sich Hernandez. «Dies erlaubt uns nun, zu jedem Zeitpunkt eines Zyklus den Aktivitätsstatus von 20'000 Genen zu bestimmen.» Dank diesen Daten verfügen die Wissenschaftler über eine Vielzahl chronologisch

geordneter Momentaufnahmen der Genomaktivität. Diese zeigen nicht nur, wann und wo auf der Erbsubstanz Veränderungen auftreten. Sie erlauben auch, zu bestimmen, welche Gene einen Kreislauf vorantreiben und wo es Schnittstellen zwischen den Kreisläufen gibt.

Auch wenn das von SystemsX.ch mitfinanzierte RTD-Projekt CycliX nun langsam ausläuft, bedeutet dies sicherlich nicht das Ende der Forschungsarbeit auf diesem Gebiet. «Der Antrag für ein Nachfolgeprojekt wurde bereits gestellt», blickt Nouria Hernandez positiv in die Zukunft. Wie in jedem Kreislauf, ist auch hier das Ende gleichzeitig ein Anfang.



Das CycliX-Team erforscht, wie sich drei alltägliche Kreisläufe in einem Organismus aufeinander abstimmen. Illustration: © CycliX

CycliX im Überblick

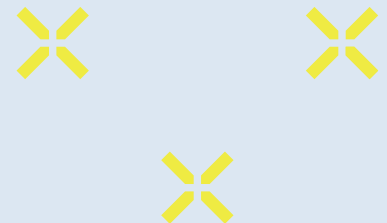
Projektleiterin: Prof. Nouria Hernandez

Forschungsgruppen:

- Prof. Nouria Hernandez, Zentrum für Integrative Genomik (CIG), Universität Lausanne – Regulation of Gene Expression
- Dr. Mauro Delorenzi, Zentrum für Integrative Genomik (CIG), Universität Lausanne – Computational Biology, Models and Statistical Data Analysis
- Prof. Bart Deplancke, Institute of Bioengineering, ETH Lausanne – Systems Biology, Gene Regulatory Code
- Prof. Béatrice Desvergne, Zentrum für Integrative Genomik (CIG), Universität Lausanne – Lipid Metabolism and Homeostasis in Mammals
- Dr. Nicolas Guex, Vital-IT, Universität Lausanne – Computational Biology
- Prof. Winship Herr, Zentrum für Integrative Genomik (CIG), Universität Lausanne – Regulation of Mammalian Cell Proliferation, Cell Division Cycle
- Prof. Felix Naef, Institute of Bioengineering, School of Life Sciences, ETH Lausanne – Computational Systems Biology, Biological Rhythms
- Dr. Jacques Rougemont, Bioinformatics and Biostatistics Core Facility, ETH Lausanne – Computational Biology, Biostatistics
- Prof. Ueli Schibler, Department of Molecular Biology, Universität Genf – Mammalian Circadian System, Biological Rhythms

Gesamtbudget (2009–2013): CHF 9,717 Mio., davon CHF 4,478 Mio. von SystemsX.ch

Projekttyp: Research, Technology and Development Project (RTD-Projekt)



CycliX
Transcription
Regulatory Networks
of three Interacting Cycles