

Die Flügelentwicklung der Taufliege simulieren zu können, ist eines der Hauptziele von «WingX»



Hafen und sein Team nehmen die Flügelentwicklung unter die Lupe.

Photo: msc

Vergleicht man das Genom zweier Menschen gleichen Geschlechts, stellt man Erstaunliches fest: Der genetische Unterschied zwischen den beiden ist marginal. Nur gerade jeder tausendste Buchstabe ihrer DNA ist verschieden. Und dieser kleine Unterschied soll für die Variationen innerhalb einer Spezies verantwortlich sein? «Ja, es erstaunt tatsächlich, wie stark sich diese kleine Abweichung in der Genstruktur auf unsere Entwicklung auswirkt.» bestätigt Ernst Hafen, Professor für Entwicklungsbiologie an der ETH Zürich. Und er wagt einen Vergleich mit der Literatur: «Würden wir in Tolstois 'Krieg und Frieden' jeden tausendsten Buchstaben verändern, würde das wohl kaum jemand bemerken. Dieselbe Veränderung im Genom verursacht jedoch die Vielfalt der Erscheinungsformen innerhalb einer Spezies.» Und wie dies möglich ist, möchten die Systembiologen erforschen.

Die Fliege als idealer Organismus

Dazu untersucht Ernst Hafen mit seinem Team, welche Gene die Entwicklung eines Lebewesens in seiner bestimmten Form und Grösse steuern. Als Modell für die Erforschung dient den Wissenschaftlern die Flügelentwicklung bei der Taufliege *Drosophila*. «Wir haben diesen Organismus gewählt, weil dank Forschungsarbeiten in den vergangenen 100 Jahren sehr viel darüber be-

kannt ist und er einfacher funktioniert als der Mensch. Zudem entwickeln sich die Flügel der *Drosophila* als autonomer Körperteil aus klar definierbaren Embryonalzellen» begründet Hafen die Wahl. Diese Embryonalzellen können sogar angefärbt werden, was deren Beobachtung während der weiteren Entwicklung ermöglicht.

Bekannt ist, dass in den ersten sechs Tagen aus diesen zwanzig Vorläuferzellen 60'000 Zellen entstehen, aus denen sich dann innert weiteren vier Tagen ein Flügel des Insekts formt. Soweit die «Aussenansicht». Was genau jedoch in dieser kurzen Zeitspanne innerhalb und zwischen den Zellen abläuft, steht im Fokus des Projektes WingX. «Wir möchten die einzelnen Entwicklungsschritte erfassen und quantitativ fest-



Die Insekten für die Versuche werden «in-house» gezüchtet.

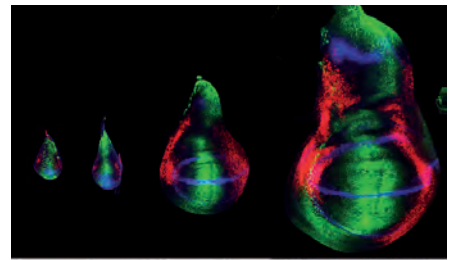
Photo: msc

halten. Parallel dazu versuchen wir, Computerprogramme zu entwickeln, welche die gesammelten Daten verarbeiten können und uns schliesslich

erlauben sollten, das Flügelwachstum am Rechner zu simulieren.» fasst Hafen das ambitionöse Ziel des Projektes zusammen.

Interdisziplinarität als Erfolgsfaktor

Ein erster Schritt zielt darauf ab, die Interaktion zwischen den Genen und ihren Produkten zu messen und zu registrieren, welches Gen in welcher Flügelzelle wie stark exprimiert wird. «Erst mit diesen Resultaten können wir erklären, weshalb aus ursprünglich identischen Zellen schlussendlich die verschiedenen differenzierten Flügelzellen entstehen.» erklärt Hafen. Die gewonnenen Datenmengen sind sehr gross und komplex. Die Entwicklung der Modelle ist deshalb entsprechend anspruchsvoll und setzt fundierte Kenntnisse der Physik

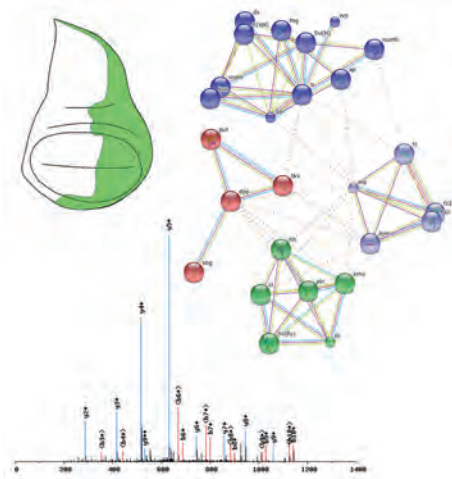


Morphogenverteilung während Flügelwachstum.

Bild E. Brunner

und Mathematik voraus. Aus diesem Grund fördert Hafen in seinem Team die interdisziplinäre Zusammenarbeit. «Wenn immer möglich, lassen wir zwei Doktorierende verschiedener Fachrichtungen in einem Projekt zusammenarbeiten. Also zum Beispiel ein Biologe und eine Physikerin. Solche Kombinationen wirken sich positiv auf die Forschungsergebnisse und die Ausbildung der angehenden Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen aus.» weiss Ernst Hafen. Denn für ihn steht fest, dass man ein biologisches System erst dann verstehen kann, wenn man es aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet.

Im Projekt WingX wird aber auch grosser Wert auf einen möglichst optimalen Informationsaustausch zwischen den einzelnen Gruppen gelegt. «Wir müssen eine neue Kommunikationskultur zwischen den Forschern



Proteomanalyse der Flügelscheiben ermöglicht Darstellung von Proteinnetzwerken. Bild E. Brunner

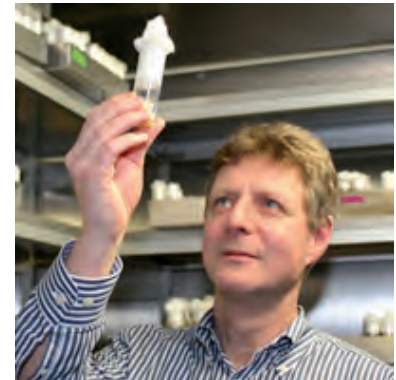
fördern. Es macht keinen Sinn, sich im Elfenbeinturm einzusperren und nur auf seine Publikation als Erstautor hinzuarbeiten. Der Wissensaustausch sollte möglichst kontinuierlich und offen stattfinden.» so Hafen. Eine Forderung, der das WingX Team dank intensiver Nutzung der ETH eigenen «Wiki-Plattform» nachkommt.

Spannende Zukunftsperspektiven

Die Bemühungen ein möglichst ideales Forschungsumfeld zu schaffen, zeigen Wirkung. Das Projekt WingX ist auf Kurs. Erste vielversprechende Resultate liegen vor und die einzelnen Arbeitsgruppen beginnen zusammenzuwachsen. Doch welchen Nutzen darf vom Projekt und den dabei gewonnen Erkenntnissen erwartet werden? «WingX hat vorrangig zum Ziel, das biologische System der Flügelentwicklung oder zuerst Teile davon soweit modellieren zu können, dass man die Abläufe in der Entwicklung, dabei auftretende Fehler und ihre Auswirkungen simulieren kann.» führt Hafen aus.

Doch dies ist nur der Anfang. Hat man einmal das biologische System eines einfachen Modellorganismus begriffen, kann man diese Erkenntnisse rasch auch auf den Menschen übertragen. Denn: «Die Syntax der genetischen Sprache zwischen Fliege und Mensch ist ähnlich. Schliesslich waren sämtliche wichtigen genetischen Funktionen bei uns und der Fliege bereits vorhanden, als sich unsere Evolutionswege vor 600 Millionen Jahren trennten.» Es

ist also vorstellbar, dass es den Systembiologen in absehbarer Zeit gelingen wird, am Modell zu testen, wie ein Organismus



Ernst Hafen - Herr der Fliegen. Photo: msc

auf die Applikation eines Arzneimittels reagiert oder welche Medikamentenkombination bei einem bestimmten Patienten am effektivsten wirkt. Spannende Zukunftsperspektiven, die auch das Interesse der Pharmaindustrie wecken könnten. Doch bis es soweit ist, werden noch einige Generationen Fliegen ihre Flügel für die Forschung opfern müssen.

WingX – Einzelne Projektgruppen und ihre Forschungsziele

Proteomics

Identifikation und Messung der während der Flügelentwicklung entstehenden Proteine.

Modeling

Verarbeitung neu erhobener bzw. bereits vorliegender Daten, um eine mehrstufige Simulation der Flügelentwicklung am Computer zu ermöglichen.

Imaging

Entwicklung neuer Verfahren zur räumlichen Darstellung der gesamten Flügelentwicklung und Visualisierung der



Die Tauflye «Drosophila». Illustration: WingX

Genexpression und Proteinaktivität.

Epigenomics

Messung, welche Bereiche des Genoms während der Flügelentwicklung ab- bzw. angeschaltet werden.

In vitro Culture

Entwicklung von Mikro-Kulturkammern, die es erlauben, die Entwicklung des Flügels ausserhalb der Larve zu beobachten. So kann diese unter dem Mikroskop mitverfolgt werden, was die Messung physikalischer, chemischer und genetischer Abläufe vereinfacht. msc

«WingX – Systems Biology of the Drosophila Wing» auf einen Blick



WingX
Systems Biology
of the Drosophila Wing

Leiter	Ernst Hafen
Beteiligte Forschungsgruppen	ETH Zürich: R. Aebersold, D. Iber, P. Koumoutsakos, I. Sbalzarini, H. Stocker, B. Wollscheid, R. Paro; Universität Zürich: C. Aegerter, C. Lehner, S. Luschnig, C. von Mering, E. Brunner, K. Basler, T. Aegerter; EPF Lausanne: D. Floreano, P. Renaud, H. van Lintel; Universität Lausanne: S. Bergmann; Universität Basel: M. Affolter.
Zahl der Forschungsgruppen	14
Verhältnis Forschende/Administration	42 : 0,5
Verhältnis Biologen : Nichtbiologen	1 : 2
Gesamtbudget (2008-2011)	13'816'830, davon 5'150'000 CHF von SystemsX.ch