

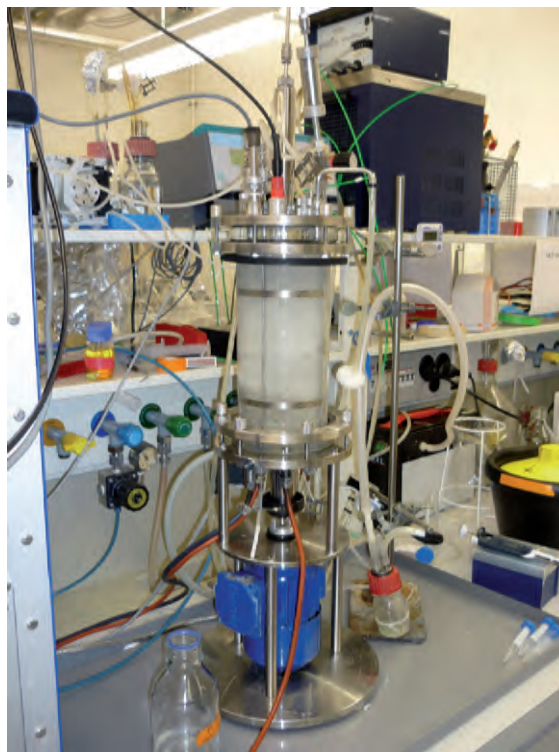
Wie kommt der Alkohol ins Bier? Indem man Hefezellen mit Zucker füttert. Welche **regulatorischen Prozesse** dabei in den Zellen ablaufen, versuchen die Forscher von «**YeastX**» zu ergründen – und dabei **ein grundlegendes Modellierungskonzept** zur Klärung molekularer biologischer Phänomene **zu entwickeln**.

Matthias Scholer «Mittlerweile können wir so viele Dinge messen, aber mit dem Verstehen kommen wir nicht mehr nach.» bringen Uwe Sauer und Jörg Stelling ein zentrales Problem der systembiologischen Forschung auf den Punkt. Die beiden wissen wovon sie sprechen. Schliesslich untersuchen sie zusammen mit ihren Teams seit Jahren an der ETH Zürich Stoffwechselfvorgänge in der Hefezelle. «Viele systembiologische Projekte verfolgen das Ziel, eine spezifische Fragestellung zu beantworten. Doch dabei werden häufig zwei grundlegende Fehler gemacht. Entweder werden bei der Entwicklung des entsprechenden Modells starke Vereinfachungen akzeptiert. Oder aber es werden zuerst möglichst viele quantitative Daten erhoben und nachträglich versucht, diese in ein Modell zu integrieren. Doch das funktioniert so nicht.» erklärt Sauer. Denn biologische Phänomene haben eines gemeinsam: sie sind äusserst komplex, hoch dynamisch und überlappend. Um ein solches System verstehen zu können, reichen konzeptionelle Modelle nicht aus. «Bei biologischen Phänomenen ist ein gewisser mathematischer Formalismus unabdingbar. Eine theoretische Analyse des Problems im Vorfeld ist insbesondere nötig, wenn sich ein Mechanismus durch verschiedene Möglichkeiten erklären lässt oder grössere Wissenslücken bestehen.» ist Stelling überzeugt.

Effiziente Forschung

Die Entwicklung eines Modells vor einem Experiment bringt einen weiteren Vorteil: die Forschung wird dadurch effizienter. «Wir haben Biologen, die eine Fragestellung gut verstehen, Analytiker, die äusserst genau messen und Theo-

retiker, die für jede Fragestellung ein Modell entwickeln können. Doch diese Experten sollten produktiv zusammenarbeiten können.» fasst Sauer die Situation zusammen. Deshalb müssen die einzelnen Projektteile aufeinander abgestimmt werden. «Wenn man ein Modell entwickelt, dann aber zwei Jahre warten muss, bis Messdaten vorliegen oder man führt während einem Monat Messungen aus und muss dann ein Jahr auf das dazupassende Modell warten, ist das für alle Beteiligten frustrierend.» gibt Sauer zu Bedenken. Wird hingegen schon in der Projektplanung der Fokus auf das Design eines Experiments gelegt, passen die Resultate schlussendlich auch zum Modell und ermöglichen so eine effiziente Forschung.



Der Bioreaktor im vollen Einsatz – die Basis für das «BIG Y» Experiment.

Photo: YeastX

Der Hefestoffwechsel als Basismodell

Eine generische Basismethode auf der Theorieweite zu entwickeln, ist denn auch das Ziel des SystemsX.ch-Projekts YeastX. «Wir versuchen einen Modellierungsansatz zu entwickeln, welcher an viele systembiologische Fragestellungen angepasst werden kann.» erklärt Sauer. Den Forschern dient dabei die Hefe als Modellsystem. Denn dieser Organismus erlaubt es den Wissenschaftlern nicht nur, die nötigen Experimente schnell umzusetzen. Die Erkenntnisse können zudem später auch auf höhere Zellen übertragen werden.

Das YeastX-Team konzentriert sich dabei auf den Stickstoff- und Glukosestoffwechsel in den Hefezellen. «Die Stoffwechselwege repräsentieren durch ihre Vielzahl vernetzter Interaktionen die Komplexität biologischer Systeme.» begründet Sauer die Wahl.

Auch wenn schon lange bekannt ist, dass Hefezellen abhängig von der Glukosekonzentration in ihrer Umgebung mit der Alkoholproduktion beginnen, tun wir uns schwer das molekulare Zusammenspiel der beteiligten Gene, Proteine und Metaboliten zu verstehen.

«Seit etwa fünfzig Jahren arbeiten kluge Köpfe an diesem Problem. Doch bis heute verstehen wir nicht, wie beispielsweise die Zelle den Zuckergehalt misst und dieses Signal dann im Detail umsetzt» erzählt Uwe Sauer. «Bis anhin wurden die Stoffwechselketten auf molekularer Ebene untersucht. Die damit gewonnenen Resultate helfen uns zwar beim quantitativen und schematischen Verständnis vieler Prozesse, doch wir stossen damit auch an Grenzen.»

Unsicherheiten und Einschränkungen

Die Komplexität des Stoffwechsels stellt die Forscher vor zwei grundlegende Probleme. Einerseits ist die Möglichkeit experimenteller Methoden eingeschränkt. Andererseits besteht eine grosse Unsicherheit beim Aufstellen von Hypothesen über die Prozesse in der Signalkette. Als Konsequenz davon müssten für jede Fragestellung mehrere Modelle entwickelt und diese anschliessend mit Experimenten auf ihre Richtigkeit hin überprüft werden. Um dies zu vermeiden, unterteilen die YeastX-Forscher den Stoffwechselweg in kleine Teilschritte, für die sie jeweils die wahrscheinlichste Hypothese bestimmen.

«Dabei entsteht eine klare Erwartungshaltung beispielsweise an die Dynamik der Signalweiterleitung. Diese kann dann im Experiment überprüft werden.» skizziert Stelling grob den Ablauf.

Gelingt es den Forschern, einen konzeptionellen Modellierungsansatz für das hier untersuchte Regulationsphänomen zu entwickeln, kann diese Anwendung auf die meisten an-

deren, systembiologischen Fragestellungen angewendet werden. Denn: «Ob Glukosestoffwechsel oder Organentwicklung. Die meisten biologischen Prozesse werden initial durch ein Signal ausgelöst, auf welches die Zelle dann entsprechend reagiert.»

erklärt Uwe Sauer. Wenn die Forscher in absehbarer Zukunft also im Detail wissen, wie eine Hefezelle den Zuckergehalt in der Umgebung misst und mit der Alkoholproduktion darauf reagiert, wird dies nicht nur für Bierbrauer interessant sein.



Die unermüdbaren Schwerarbeiter des dynamischen multiomics Experimentes («BIG Y»).

Photo: YeastX

Das «YeastX»-Team stellt sich vor:

Das RTD – Projekt «YeastX» umfasst fünf Projektleiter mit unterschiedlichen Aufgabengebieten:

- **Uwe Sauer** leitet das Projekt YeastX. Sein Team entwickelt neue Methoden computergestützter, quantitativer Messmethoden für die Bestimmung metabolischer Abläufe in der Hefe.
- **Jörg Stelling** arbeitet als Bioinformatiker an der ETH Zürich. Sein Fokus liegt auf der Computersimulation metabolischer Stoffwechselwege und der Modellierung dynamischer Prozesse in der Zelle und der Signaltransduktion.
- **Michael Hall** forscht am Biozentrum der Universität Basel. YeastX kann von seinem fundierten Wissen auf dem Gebiet der Signalübertragung profitieren.
- **John Lygeros** (ETH Zürich) bringt seine steuerungstechnische Erfahrung aus der Modellierung komplexer unsicherer Systeme ein.
- **Ruedi Aebersold** (ETH Zürich) lässt seine jahrelangen Erfahrungen in der quantitativen Proteomik in das Projekt einfließen.

«YeastX – Towards an Understanding of Nutrient Signaling and Metabolic Operation» auf einen Blick



YeastX

Towards an Understanding of Nutrient Signaling and Metabolic Operation

Leiter	Prof. Uwe Sauer (ETH Zürich)
Beteiligte Forschungsgruppen	Prof. Ruedi Aebersold (ETHZ), Prof. Joachim Buhmann (ETHZ), Dr. Matthias Heinemann (ETHZ), Prof. John Lygeros (ETHZ), Prof. Matthias Peter (ETHZ), Dr. Bernd Rinn (D-BSSSE), Prof. Jörg Stelling (ETHZ), Prof. Andreas Wagner (Universität Zürich), Prof. Mike Hall (Universität Basel)
Zahl der Forschungsgruppen	10
Verhältnis Forschende/Administration	30 : 0,5
Verhältnis Biologen : Nichtbiologen	50 : 50
Gesamtbudget (2008-2011)	12'371'000, davon 5'984'000 CHF von SystemsX.ch