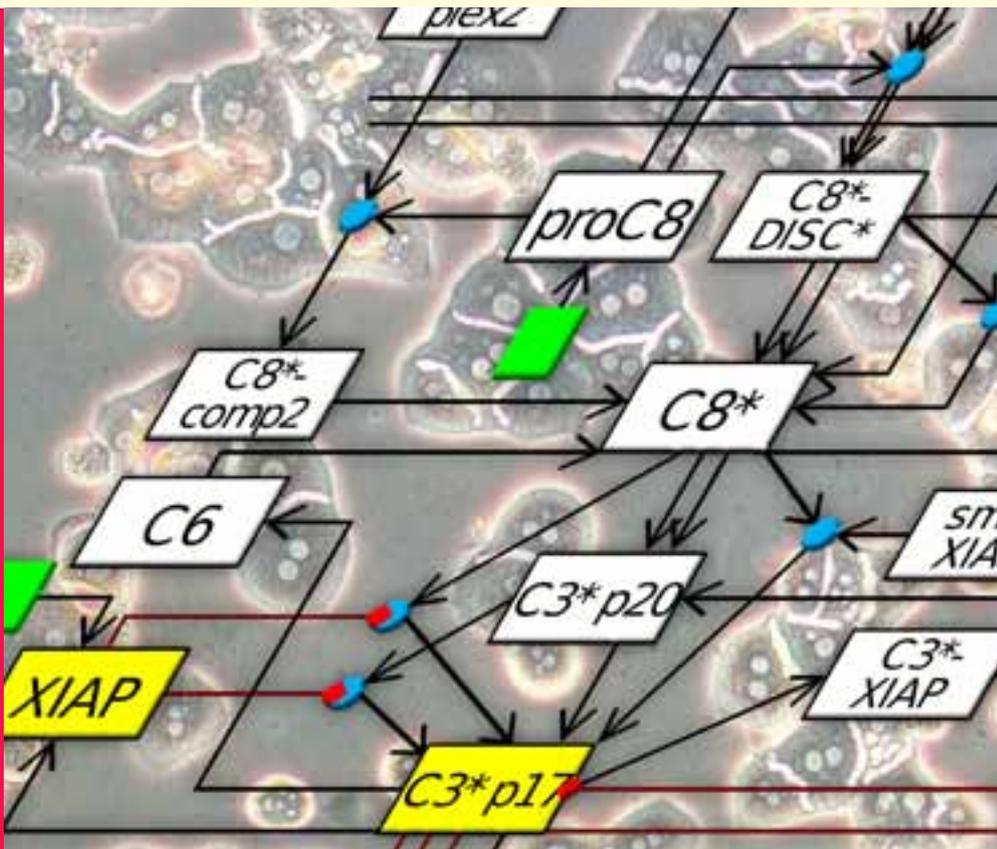


Systembiologie in Baden-Württemberg



$C8^* + 1 XIAP = C3^* p17$
 $smac-XIAP + 1 C8^* = 2 C3^* p17$
 $proC8 + comp2 = C8^*-comp2$
 housekeeping - XIAP
 $1 C3^* p20 = 1 C3^* p17$
 $1 C8^* = 1 C3^* p20$



BIOPRO edition Band 07

Inhaltsverzeichnis

- 4 Vorwort Prof. Peter Frankenberg
- 5 Vorwort Dr. Ralf Kindervater
- 6 Die Systembiologie wird erwachsen

Systembiologie in Baden-Württemberg

- 14 Das BioQuant – Zentrum in Heidelberg
- 18 Das Centrum Systembiologie (CSB)
in Stuttgart
- 22 Das Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA)
in Freiburg
- 26 Wissenschaftszweig mit Innovationspotenzial
sucht Nachwuchs

Arbeitsgruppen in Baden-Württemberg

- 31 Serviceeinrichtungen
- 47 Heidelberg
- 115 Stuttgart
- 167 Freiburg
- 215 Weitere Arbeitsgruppen

- 248 Adressverzeichnis
- 254 Abbildungsnachweis



Prof. Peter Frankenberg

Minister für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg von 2001 bis 2011

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,
„A New Biology for the 21st Century: Ensuring the United States Leads the Coming Biology Revolution“, so lautet ein Strategiepapier des National Research Council (NRC) der USA aus dem Jahr 2009. In dem Bericht des NRC werden die Herausforderungen der modernen Biologie für die Zukunft beschrieben und Empfehlungen ausgesprochen, wie diesen begegnet werden kann.

Der Bericht kommt zu dem Resümee, dass das Wesen der „Neuen Biologie“ die Integration ist, sowohl die Re-Integration der zahlreichen biologischen Disziplinen als auch die Integration der Physik, der Chemie, der Computerwissenschaften, der Ingenieurwissenschaften und der Mathematik. Und genau diese Aufgabe erfüllt die Systembiologie mit ihrem ganzheitlichen systemischen Ansatz.

In Baden-Württemberg ist die Systembiologie bereits seit Ende der 1990er Jahre ein wichtiger Teil der Förderaktivitäten. Mit Unterstützung des Landes entstanden an den Universitäten Freiburg und Heidelberg neue Forschungsgebäude für die systembiologische Forschung, die mit Fördermitteln aus dem Wettbewerb zur Etablierung lebenswissenschaftlicher Zentren innerhalb der Zukunftsoffensive III und mit Mitteln des Bundes errichtet wurden. Das Freiburger Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) und das Heidelberger Zentrum für quantitative Analyse molekularer und zellulärer Biosysteme (BIO-QUANT) bieten ein leistungsfähiges Umfeld für Systembiologinnen und Systembiologen. Finanzielle Unterstützung zur Einrichtung des Zentrums für Systembiologie (Center Systems Biology (CSB)) erhielt auch die Universi-

tät Stuttgart, die sich rühmen kann, die eigentliche Wiege des Forschungszweigs in Deutschland zu sein. Mit diesen drei Zentren hat Baden-Württemberg eine Forschungslandschaft in der Systembiologie geschaffen, die unter allen Ländern strukturell am besten ausgebaut ist.

Baden-Württemberg wird die Systembiologie auch weiterhin nach Kräften fördern, nach dem abgewandelten Motto „A New Biology for the 21st Century: Ensuring Baden-Württemberg Being Part of the Coming Biology Revolution“.



Dr. Ralf Kindervater

**Geschäftsführer
BIOPRO Baden-Württemberg GmbH**

Die moderne Biotechnologie ist immer wieder gut für bahnbrechende Innovationssprünge, in kaum einer anderen Wissenschaftsrichtung wird so intensiv und an breiter internationaler Front geforscht. Nur wenige Jahre nachdem erstmals ein menschliches Genom sequenziert wurde, stehen wir nunmehr vor einem neuen Durchbruch: dem ersten synthetisch hergestellten Genom, mit dem Forscher um Craig Venter einem Bakterium „synthetisches Leben eingehaucht“ haben. Die ersten Berichtersteller, die über diese Arbeiten informiert haben, sind gespaltenen Meinung, ob hier erstmals „künstliches Leben erschaffen“ oder nur ein eher bescheidener Schritt in Richtung auf das neue Feld der synthetischen Biologie gegangen wurde. Einig sind sich die Betrachter darin, dass die Wissenschaftler um Venter außer einem kleinen genetischen Wasserzeichen noch keine relevanten Zusatzinformationen oder Zusatzfunktionen in ihr synthetisches Genom hineincodiert haben. Dazu, so Venter, würde man noch zu wenig von den entsprechenden Funktions- oder Wirkungsmechanismen verstehen.

Die wahre biowissenschaftliche Revolution bahnt sich von anderer Seite den Weg und arbeitet derzeit noch ohne große sensationsheischende Berichterstattung: die weltweiten Forschungsaktivitäten im Bereich der Systembiologie. In der Zusammenarbeit von Biologen, Mathematikern und Informatikern werden in einer einmaligen Interdisziplinarität biologische Systeme erforscht, modellhaft abgebildet und aus diesen Modellen funktionsbezogene Erkenntnisse gewonnen, die dann wieder mit den realen Systemen verglichen werden. Stück für Stück werden so die Bausteine von Stoffwechselkreisläufen, Synthese- und Abbauvorgängen in Lebewesen abgebildet.

Baden-Württemberg hat über weit vorausschauende Experten im Wissenschaftsministerium des Landes die Möglichkeiten der Systembiologie schon frühzeitig erkannt und gezielt eine Infrastruktur für die Forschung in diesem Sektor aufgebaut. Als die Öffentlichkeit im Mai 2010 begann, über die aus den USA hereinrollende Informationswelle zum synthetischen Leben zu diskutieren, wurde eines klar: Baden-Württemberg hat zum richtigen Zeitpunkt in die zukunftsweisende Forschung der Systembiologie investiert. Welche Aktivitäten die drei Zentren in Baden-Württemberg vorantreiben, hat die BIOPRO in der vorliegenden Broschüre abgebildet.

Die Forschung in Baden-Württemberg ist in der Systembiologie dem Mainstream bereits einen Schritt voraus. Die BIOPRO bearbeitet mit Wissenschaftlern und Industriefirmen innerhalb des Clusters Biopolymere/ Biowerkstoffe bereits heute ein Feld, das Craig Venter für sich als nächsten Schritt bezeichnet: Mit systembiologischen Technologien die Synthesefähigkeit von Bakterien so zu optimieren, dass biobasierte Kunststoffe nicht nur technisch möglich, sondern auch ökonomisch machbar werden.

Mehrere Projekte in diesem Cluster konnten zeigen, dass die neuesten Erkenntnisse und Werkzeuge der Systembiologie in atemberaubender Geschwindigkeit in industriellen Anwendungen der modernen Biotechnologie Fuß fassen. Ein mächtiges Werkzeug im Kampf gegen den Klimawandel und die Rohstoffwende weg von den fossilen Rohstoffen. Ich wünsche Ihnen eine spannende Lektüre der vorliegenden BIOPRO-Edition Nummer 7.



Prof. Hans V. Westerhoff

AstraZeneca Professor für Systembiologie
Direktor MCISB
Universität Manchester

Professor für Mikrobielle Physiologie
Niederländisches Institut für Systembiologie
Freie Universität Amsterdam

Die Systembiologie wird erwachsen

Auf der Suche nach Verständnis

Zu verstehen, wie ein Porsche funktioniert, scheint eigentlich ganz einfach zu sein. Man nimmt ihn auseinander, schaut sich die einzelnen Teile einmal genau an und fotografiert anschließend alle Teile mit einer Auflösung von einem Nanometer. Die meisten Einzelteile eines Porsche unterscheiden sich von denjenigen eines Mercedes Benz. Aber wären Ihre Porsche oder Mercedes fahrenden Freunde mit solchen Fotos zufrieden? Wahrscheinlich nicht. Ihre Freunde erwarten etwas mehr als nur die Summe der Einzelteile. Sollten Sie zufälligerweise der stolze Besitzer von zwei Porsches sein, dann nehmen Sie sich doch einmal einen Moment Zeit, nehmen einen der beiden auseinander, legen die Teile in eine Kiste und stellen diese vor Ihr Haus. Am nächsten Morgen fahren Sie dann mit diesem „Porsche“ zur Arbeit, oder versuchen es zumindest. Auch wenn Sie alle Porschteile vor Ihrem Haus vorfinden, wird Ihre Enttäuschung dennoch groß sein. Dieser „Porsche“ wird nicht fahren, obwohl doch alle Teile in der Kiste vorhanden sind. Dieser „Porsche“ wird nicht funktionieren, geschweige denn Ihre Nachbarn beeindrucken ...

Es ist noch gar nicht so lange her, dass Baden-Württemberg für weit mehr als nur schnelle Autos bekannt wurde, und gerade darum geht es in diesem Sonderheft. Auch lebende

Organismen bestehen aus vielen Einzelkomponenten, und ihre Funktion hängt vom Zusammenspiel dieser Komponenten ab. Es ist uns vielleicht möglich, alle menschlichen Gene überzuexprimieren, die erhaltenen Proteine zu kristallisieren und ihre Strukturen zu bestimmen. Wir können dann die Strukturen der Proteine in einen Computerordner ablegen und so auf eine gewisse Art die Struktur eines Menschen abbilden. Aber wird dieser „Mensch“ in silico funktionieren? Natürlich nicht, nicht einmal annähernd. Die Funktion lebender Organismen ist die Erhaltung, oder besser gesagt die Vermehrung von Leben. Und was uns Menschen angeht, so schließt dies auch die Freude am Lesen, Hören und Denken mit ein. Die Funktion basiert nicht alleine auf der Struktur der ATPasen. Damit ein Organismus funktioniert, müssen alle Komponenten als Gesamtsystem funktionieren. Nur indirekt lässt sich das funktionierende Gesamtsystem aus den Funktionen der Einzelkomponenten ableiten.

Basierend auf einer ganzheitlichen Sichtweise, zerstört man Leben, wenn man einen lebenden Organismus aufbricht, um dessen Moleküle zu isolieren und zu charakterisieren (z.B. infolge der Zerstörung des Membranpotenzials und somit ATP-freier Energie). Demzufolge kann man mit molekularbiologischen Methoden auch kein Leben untersuchen. Ohne Kolben funktioniert ein Por-

sche nicht wie ein Porsche. Deshalb kann man einen Porsche in seiner Gesamtheit auch nur dann untersuchen, wenn man z.B. beobachtet, wie das Drehen des Steuerrads mit dem Fahren von Kurven korreliert. Entsprechend liegt das Verständnis von Physiologie nur auf der Systemebene; der Blutstrom vom Herzen entspricht der Anzahl der Herzschläge pro Sekunde, multipliziert mit dem Volumen der Herzkammer, um ein Beispiel zu nennen. Physiologische Untersuchungen erlauben aber kein Verständnis über die Auswirkungen von Medikamenten und genetischen Unterschieden zwischen Individuen. Bisher wurde weder das Potenzial (funktioneller) Genomforschung noch das der Chemie oder Physik ausgeschöpft.

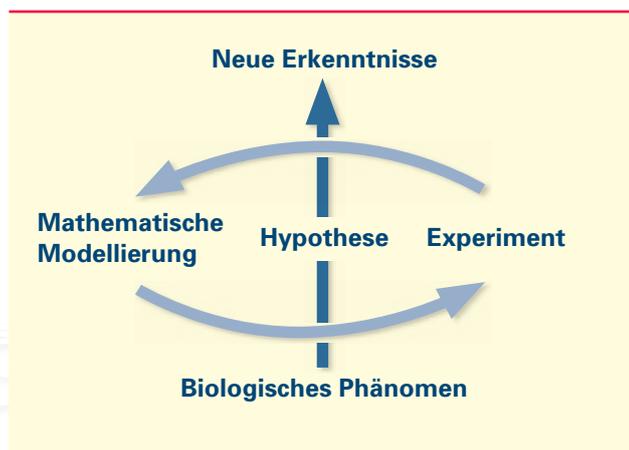
Die reduktionistische Sichtweise hingegen sieht lebende Systeme als zu komplex an, als dass sie sich für eine aussagekräftige wissenschaftliche Analyse eignen. Deshalb sollte ein System in die kleinstmöglichen Einheiten zerlegt werden, um unter kontrollierten In-vitro-Bedingungen

untersucht zu werden. In der Biochemie und der Molekularbiologie hat diese Sichtweise zur Isolierung und anschließenden Charakterisierung von Enzymen (den kleinsten Einheiten chemischer Reaktionen) und Genen (den kleinsten Informationseinheiten) geführt. Dieser Ansatz war an sich außerordentlich erfolgreich, und inzwischen konnten die Gene zahlreicher lebender Organismen sequenziert und die katalytische Funktion zahlreicher Enzyme identifiziert werden. Jedoch besteht hier das gleiche Problem wie mit dem Porsche – die Summe des Verständnisses von den Einzelkomponenten sagt allein für sich noch lange nichts über die Funktion aus.

Was ist Systembiologie?

Die Systembiologie soll nun diese Lücke schließen. Es ist eine Wissenschaft mit dem Ziel, Verständnis von den für lebende Systeme wichtigen Funktionen zu erlangen, basierend auf den zugrunde liegenden Interaktionen der Einzelkomponenten. Diese Definition setzt allerdings

Definition Systembiologie



Ziel der Systembiologie ist es, das dynamische Zusammenspiel aller Komponenten eines biologischen Systems zu beschreiben um so ein ganzheitliches Bild des betrachteten Systems zu erhalten. Hierzu werden biologische Vorgänge mit mathematischen Modellen beschrieben. Diese Modelle werden anhand experimentell gewonnener Daten erstellt und in iterativen Zyklen von Laborexperiment und computerbasierter Modellierung überprüft und verbessert. Die Systembiologie erfordert interdisziplinäre Zusammenarbeit von Wissenschaftlern unterschiedlicher Fachrichtungen, wie zum Beispiel Biologie, Mathematik, Physik, Informatik und Ingenieurwissenschaften.



einiges voraus. Zunächst betrachtet sie „die“ spezifischen Vitalfunktionen eines gesamten Organismus, nicht eine willkürlich herausgegriffene, möglicherweise molekulare Funktion. Des Weiteren bezieht sie sich auf alle Interaktionen, die an der Ausbildung „dieser“ Funktionen beteiligt sind. Da alle Moleküle eines Organismus mit fast allen anderen Molekülen in Beziehung stehen, kommt hier die funktionelle Genomik mit ins Spiel. Drittens impliziert die Definition, dass die meisten dieser Funktionen nicht in den Einzelkomponenten enthalten sind. Damit neue Eigenschaften durch Interaktionen entstehen, müssen diese Interaktionen nichtlinear sein. Um aber nichtlineare Interaktionen zu verstehen, muss man auf mathematische Modelle und Analysen zurückgreifen. Die Entstehung neuer Funktionen, wie z.B. Robustheit oder Kreisläufe, hängt vom Ausmaß der Interaktionen ab, die ihrerseits wiederum vom Status des Systems abhängen. Deshalb muss das Ausmaß der Interaktionen für In-vivo-Bedingungen ziemlich genau bestimmt werden. Daher benötigt die Systembiologie genaue Experimente, die unter Bedingungen, die so gut wie möglich die In-vivo-Situation wiedergeben, durchgeführt werden müssen. Um ein tiefgreifendes Verständnis zu gewinnen, sind zweifelsohne Modellierungen, Analysen, genaue Experimente und Genomik notwendig.

Hindernisse

Umfassende systembiologische Forschungen waren über eine lange Zeit hinweg unmöglich. Für keinen einzigen Organismus waren alle Komponenten bekannt und zugänglich. In jedem experimentellen Ansatz, der eine Hypothese falsifizieren konnte, konnte die Hypothese dennoch richtig sein, gerade weil eine bisher unbekannte Kom-

ponente in vivo beteiligt sein konnte. Kurzum, Biologie war lange Zeit „weich“. Diesen Begrenzungen setzten die Genomforschung und später auch die funktionelle Genomik ein Ende. Langsam, aber stetig erlauben diese Ansätze nun die genauere Messung von Konzentrationen. Als die dafür benötigte Menge an Information ein begrenzender Faktor wurde, kamen Bioinformatik und Fortschritte in der Computertechnologie zu Hilfe. Software eignete sich vermehrt für die Modellierung biochemischer Reaktionsnetzwerke. Und theoretische Rahmenbedingungen wie Substanzfluss, Fließgleichgewicht sowie die Analyse von Steuerung und Regulation wurden entwickelt und angewendet. Auch haben sich die mikroskopischen Methoden zur Untersuchung von Makromolekülen und deren räumlicher und zeitlicher Verteilung stark verbessert. Wenn nun also alle benötigten Methoden zur Verfügung zu stehen scheinen, was steht einem weiterem Fortschritt im Wege? Warum befassen sich nicht alle Forschungsabteilungen im Bereich der Lebenswissenschaften mit Systembiologie und tragen somit dazu bei, biologische Organismen in ihrer Gesamtheit besser zu verstehen?

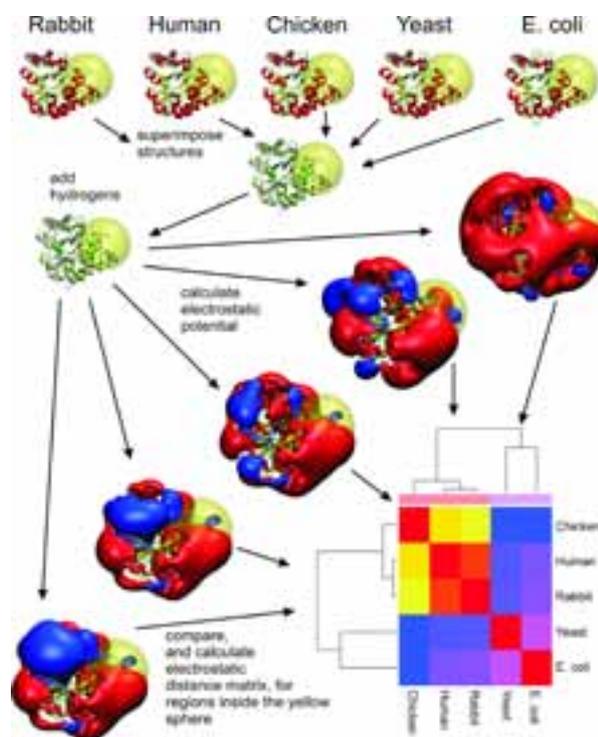
Für mich sind es hauptsächlich vier Hindernisse, die einer solchen Entwicklung im Wege stehen. Lassen Sie mich diese einmal folgendermaßen zusammenfassen: Menschen, Menschen, Menschen, Menschen, oder anders gesagt: Persönlichkeiten, Studenten, Gutachter und Propheten. Das erste Hindernis sind die Persönlichkeiten der Wissenschaftler. Es ist nun einmal so, dass Systembiologie ein sehr umfassendes Gebiet ist. Jedes Forschungsthema im Bereich Systembiologie erfordert es, kleinste Details der experimentellen Molekularbiologie, alle Faktoren, die

„Als erste Simulationen von Verbrennungsprozessen und Laserdiagnostik für Motoren entwickelt wurden, konnte sich niemand vorstellen, welche Beschleunigung die Motorenentwicklung dadurch erfahren würde. An was wir jetzt in der Systembiologie arbeiten, wird für die Pharmaindustrie vielleicht in 20 Jahren von Bedeutung sein. Aber das Beispiel der Automobilindustrie zeigt uns: Was wir dort vor 20 Jahren vorgedacht haben, ist jetzt praktisch wichtig und anerkannt.“

Prof. Jürgen Wolfrum, Direktor BioQuant-Zentrum, Universität Heidelberg

bei der Kultur von Zellen oder Geweben eine Rolle spielen, die Physik der Moleküle, die sich durch die Zelle bewegen, und die Mathematik, die den Modellen zugrunde liegt, zu verstehen. Hierfür ist Verständnis von Genetik, Epidemiologie, Anatomie, Bioinformatik, Biochemie und Mikroskopie notwendig. Oder anders ausgedrückt: Dies kann weder ein Doktorand noch ein Forschungsleiter alleine leisten. Die einzige Möglichkeit, Systembiologie auf einer professionellen Ebene zu betreiben, liegt in der Kooperation zahlreicher Wissenschaftler und in deren Respekt für das Fachwissen und die Meinung jedes einzelnen Partners. Aber genau das können heutige Wissenschaftler nicht. In meinen Augen ist das ein wesentlicher Grund dafür, warum die nordamerikanische „Alliance for Cellular Signaling“ nicht von Erfolg gekrönt war; hier wurde nicht nur die Modellierung unterbewertet, die Allianz setzte sich zudem aus Wissenschaftlern zusammen, die sich nicht vom Konkurrenzdenken lösen konnten. Die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Netzwerke HepatoSys und Systembiologie der Leber (Virtual Liver Network) versuchen es besser zu machen, indem sie sehr viel Wert auf Zusammenarbeit legen.

Das zweite Hindernis sind Studenten. Meinen Schätzungen zufolge müsste Großbritannien im Bereich Systembiologie mehr als 60 Doktoranden pro Jahr hervorbringen, um den Bedarf an Wissenschaftlern in öffentlich geförderten Projekten zu decken. Die britische Industrie leidet in großem Maße unter einem Mangel an Biologen, die etwas von Mathematik verstehen, oder an Mathematikern, für die Biologie alles andere als ein Fremdwort ist. Zum Ende dieses Studienjahres wird Großbritannien die ersten



Vergleichende Analyse elektrostatischer Eigenschaften von Eiweißmolekülen mit dem webPIPSA Webservice (pipsa.h-its.org). (Richter et al, Nucl. Acids Res. 36, 276–280, 2008)

15 Doktoranden im Bereich Systembiologie ausgebildet haben. Aber es ist nicht zu erwarten, dass die Anzahl in naher Zukunft 30 Doktoranden pro Jahr übersteigen wird. Die Situation in Deutschland ist nicht viel besser; hier fehlt es an M.Sc.- und Ph.D.-Studiengängen im Bereich Systembiologie. Dabei sollte nicht vergessen werden, dass Systembiologie wesentlich mehr inter- und transdisziplinäre Kompetenzen erfordert als die klassischen Wissenschaften. Mehr Trainingszentren ähnlich dem, den wir hier in Manchester anbieten, werden dringend benötigt.



Das dritte Hindernis sind Kollegen, die als Gutachter fungieren. Die Wissenschaften sind eine der am stärksten qualitätskontrollierten Aktivitäten der Menschen. Bevor wissenschaftliche Ergebnisse publiziert werden, werden sie von wissenschaftlichen Gutachtern genauestens bewertet. Die Anzahl der Forschungsanträge wird von Gutachtergremien stark dezimiert. Aber systembiologische Spitzenforschung hängt von enormen Fortschritten in den unterschiedlichsten Disziplinen ab. Kein Experte eines Gremiums wird alle Aspekte eines bzw. aller Anträge, die er bewerten muss, abwägen können. In der Praxis sieht es so aus, dass ein Gremiumsmitglied diesen womöglich ablehnt, weil ihm das Verständnis, das für die umfassende Bewertung eines Forschungsantrags notwendig ist, fehlt. Des Weiteren haben viele wissenschaftliche Experten eine sehr chauvinistische Haltung, was ihr eigenes Fachgebiet angeht. Molekularbiologen können nichts mit Gleichungen anfangen, und Physiker finden Biologie schlimmer als Briefmarkensammeln. Auch ist die in vielen Disziplinen verbreitete Tradition, dass der Erfolg eines Wissenschaftlers sich an der Anzahl der von ihm allein publizierten Studien ablesen lässt, ein weiterer kontraproduktiver Faktor für die integrative Systembiologie. Dass es auch anders geht, zeigen diejenigen Physiker, die dem hypothetischen Higgs-Teilchen auf der Spur sind.

Es sind genau diese Higgs-Teilchen und der Hadron Collider in der Nähe von Grenoble, die mich zum vierten Hindernis bringen. Die Errichtung des Hadron Colliders kostete 6 Milliarden Euro. Ich schätze, dass dies dreimal soviel ist, wie für die Schaffung des ersten „Silizium-Menschen“ (eines realistischen molekülbasierten Computermodells

eines Menschen) durch systembiologische Forschung notwendig wäre. Ich glaube nicht, dass dieses riesige System in Grenoble etwas zum Wohlbefinden der Menschen beitragen wird. Die Systembiologie wird dagegen mit großer Sicherheit zur Entdeckung neuer Medikamente für die Therapie zahlreicher multifaktorieller Krankheiten, die die Menschheit heute plagen, führen. Ein zusätzliches Medikament pro Jahr könnte der pharmazeutischen Industrie einen Erlös von weit mehr als einer halben Milliarde Euro pro Jahr bescheren und die weltweiten volkswirtschaftlichen Kosten von Krankheiten wie Krebs um mehr als 30 Milliarden Euro pro Jahr reduzieren. Nicht zuletzt könnte dies auch zu einer Belebung der europäischen pharmazeutischen Industrie in den Regionen um Stuttgart, Heidelberg, Freiburg und Mannheim führen. Eine öffentlich-private Partnerschaft könnte zu einer wirtschaftlichen Dimension führen, die das Unternehmen Porsche klein erscheinen lassen und eher in der Größenordnung des Daimler-Benz-Konzerns liegen würde.

Aber vor allem brauchen wir Visionäre, um ehrgeizige Ziele in der Systembiologie zu definieren, und kreative Wissenschaftler, die diese dann verfolgen, zum Wohl von Wissenschaft und Gesellschaft.

Von der Gegenwart in die Zukunft

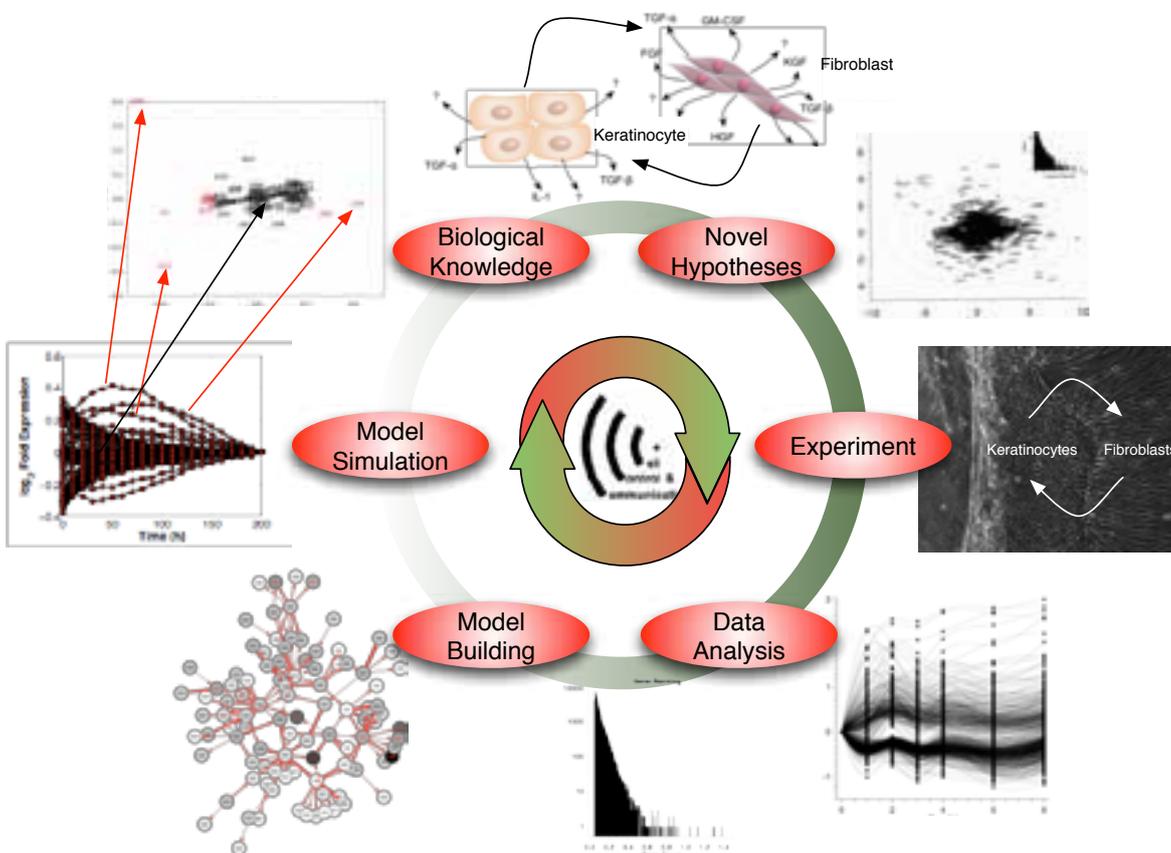
Viele herausragende systembiologische Beispiele betrachten den Organismus als einen Sack, gefüllt mit Enzymen und Metaboliten. Eine Ausnahme ist die systembiologische Betrachtung von *Trypanosoma brucei*, einem die Schlafkrankheit auslösenden Parasiten. In diesem Fall konnte die Systembiologie eine, wenn nicht sogar „die“ biologische

„Die Systembiologie hat erstmals die Möglichkeit zu einem Verständnis der gesamten Vorgänge in einem Organismus eröffnet (auch wenn dieses Ziel noch in weiter Ferne liegt). Die dabei verwendete iterative Kombination von Experimenten mit Modellierungen wird es auch erlauben, im Zuge der sogenannten Synthetischen Biologie maßgeschneiderte Mikroorganismen für die Anwendung in der Weißen Biotechnologie zu konstruieren.“

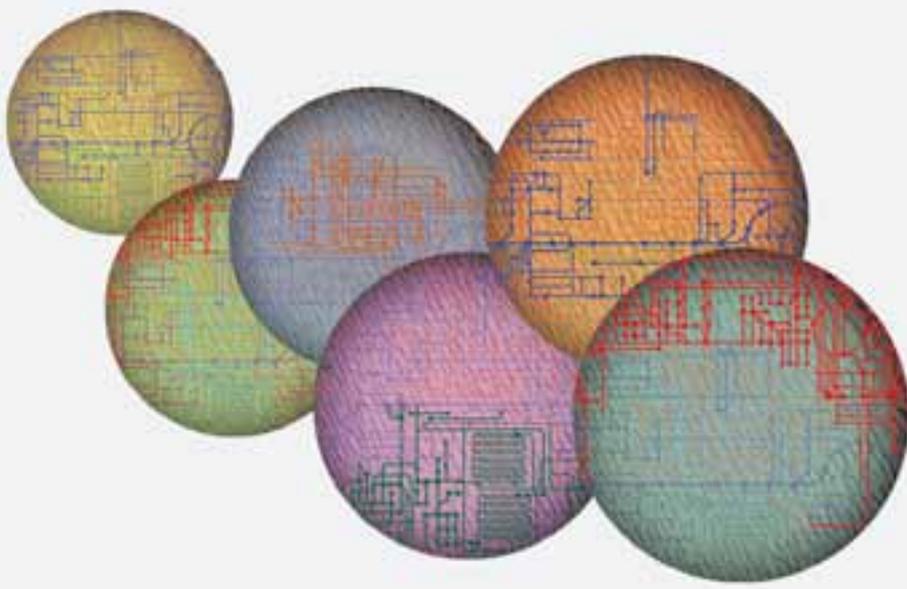
Prof. Peter Dürre, Universität Ulm

Funktion eines zusätzlichen Kompartiments in diesem Organismus genau aufklären. Andere systembiologische Studien haben Informationsnetzwerke, d.h. Transkriptionsfaktoren oder Signaltransduktionskaskaden untersucht. Doch relativ wenig Studien haben sich mit den Interaktionen dieser beiden systembiologischen „Welten“ befasst, die praktisch zur vollständigen Plastizität der biochemischen Reaktionsnetzwerke führen. Dies ist vergleichbar mit dem

Porsche-Cabrio, dessen elektrisches Dach sich je nach Sonnenschein öffnet und schließt. Was bisher von der Systembiologie noch nicht aufgegriffen wurde, sind räumliche und strukturelle Aspekte. Die Steuerung von Aktivität kann durch die Bewegung von Proteinen erfolgen. Außerdem sind viele funktionelle Aktivitäten lebender Organismen, wie z.B. Zellteilung und Chemotaxis, von Natur aus strukturbedingt. Die meisten systembiologischen Ansätze



Ein systembiologischer Ansatz zur Aufklärung der Zellkommunikation humaner Keratinozyten und Fibroblasten durch Analyse der genregulatorischen Antwort nach Stimulation. Die Verknüpfung der dynamischen Genantwort mit der Topologie des Gennetzwerks identifiziert wichtige Effektorgene und Netzwerkknoten.



lassen einen weiteren wichtigen biologischen Aspekt außer Acht: die Evolution. In den letzten Jahren hat dieser Aspekt jedoch an Bedeutung gewonnen, so z.B. in der vergleichenden Systembiologie.

Aufgrund dieser Einschränkungen sollte man die heutige Systembiologie, so exzellent sie auch ist, eher als „Systembiochemie“ bezeichnen. Die besonders faszinierenden Aspekte, nämlich wenn die Biologie über die „Systembiochemie“ hinausgeht, sind bisher wenig vertreten. Zum Teil jedoch aus gutem Grund: Die Netzwerke chemischer Reaktionen sind in einzelligen Organismen einfacher als in mehrzelligen. Allerdings sind sie schon komplex genug, um die Wissenschaft vor eine nahezu unüberwindliche Herausforderung zu stellen. Also zunächst die einfacheren und erst danach die schwierigeren Fragestellungen. Des Weiteren sollte die Systembiologie zum Ziel haben, Verständnis von den Funktionen des Menschen aus dem Zusammenspiel der Einzelkomponenten, ausgehend von (oder endend mit) seinen Molekülen, zu erlangen. Dabei gilt es, alle unterschiedlichen Netzwerkarten – metabolische, in Zusammenhang mit der Genexpression stehende, strukturelle und räumliche – und deren Interaktionen sowie die dynamische Zellkompartimentierung und auch Adaptation zu berücksichtigen. Zudem sollte sich die Systembiologie auch mit Funktionsstörungen, Fehlsteuerungen, Krankheit, Genesung und Altern befassen.

Schönheit liegt im Auge des Betrachters

Wenn ich einen Einführungsvortrag über Systembiologie halte, werde ich allzu oft, wenn auch freundlich, gefragt: „Und welches neue Molekül haben Sie nun entdeckt?“

Systembiologie ist eine absolut neue Disziplin und kann daher nicht mit den alten Maßstäben – molekularen wie auch physiologischen – gemessen werden. Wenn ich daher die Erfolgsgeschichten der Systembiologie diskutiere, werden sie nicht als solche von Molekularbiologen und Physiologen anerkannt. Für mich sind die Sequenzierung des ersten Genoms eines x-beliebigen Organismus, auch die Sequenzierung des menschlichen Genoms, enorme Meilensteine in der Menschheitsgeschichte. Derartige Forschungsansätze sind viel billiger als die Landung eines Menschen auf dem Mond (sie kosten weniger als 1%), sind aber 100 Mal so wertvoll. Die Sequenzierung eines Genoms ist aber Genomik, nicht Systembiologie. Ich betrachte es auch als einen großen Erfolg, dass praktisch die gesamten chemischen Möglichkeiten lebender Organismen wie der Hefe und bald auch des Menschen kartiert werden können, einschließlich deren Reaktionen und Substanzflüssen. Für mich ist es auch ein großer Erfolg, dass wir heutzutage die Flusskonzentrationen und die Angriffspunkte von Medikamenten in wichtigen metabolischen Wegen berechnen können.

Ich war auch begeistert über die von einem von Denis Noble geleiteten Team erzeugte Kontraktionswelle, die sich über den Muskel eines virtuellen Herzens ausbreitete und die Vorhersage über die Medikamentenwirkungen auf die Herzfrequenz (QT-Intervall) erlaubte. Diese Methode wird inzwischen von der Food and Drug Administration (FDA) als Alternative zur Verwendung von Versuchstieren anerkannt. Wichtige Erfolgsgeschichten akademischer Forschungsgruppen sind solche, die zur Identifizierung der grundlegenden Prinzipien, die lebende Organismen steu-

„Die technischen Einflüsse auf biologische Produktionssysteme in industriellen Bioreaktoren sind vielschichtig und dominant. Mit Hilfe von systembiologischen Methoden können die zugrunde liegenden Mechanismen aufgeklärt werden, was den sensitiven Schritt vom Labor- in den Produktionsmaßstab erleichtert.“

Prof. Ralf Takors, CSB, Universität Stuttgart

ern, geführt haben. Ähnlich wie die Gesetze der Nichtgleichgewichtsthermodynamik, befassen sie sich mit deren Steuerung, Robustheit und Anfälligkeit. Wenn es nun um Anwendungsbeispiele geht, ist mir zumindest ein Fall bekannt, bei dem die von einer Pharmafirma durchgeführten In-silico-Tests eines Wirkstoffkandidaten zu dessen frühzeitigem Ausschluss aus der weiteren Medikamentenentwicklung geführt hat. Das hat dieser Firma Kosten in Höhe von 100 Millionen Euro erspart. So wurden auch bereits auf drei Kontinenten Ergebnisse der Systembiologie zur schnelleren Produktion von Aminosäuren mittels Metabolic Engineering, also der gezielten Veränderung des Stoffwechsels eines Organismus/einer Zelle, angewendet, um die Stoffproduktion in Organismen zu optimieren.

Als begeisterter Wissenschaftler liebe ich natürlich die Beobachtung und Lösung von Paradoxa. Ein solches Paradoxon war die systembiologische Erkenntnis, mit anschließenden Tests am Modell, dass der nukleäre Transport eines Transkriptionsfaktors nicht, wie angenommen, die Transkription unterdrückt, sondern beschleunigt. Und genau diese Erkenntnis wurde in Baden-Württemberg gewonnen.

Der Autor des Textes, Professor Hans V. Westerhoff, ist an der Universität Manchester Direktor des Manchester Centre for Integrative Systems Biology und des Manchester Doctoral Training Centre on Systems Biology sowie Inhaber des AstraZeneca-Lehrstuhls für Systembiologie. Des Weiteren ist er Inhaber des Lehrstuhls für Mikrobielle Physiologie an der Freien Universität Amsterdam (Vrije Universiteit Amsterdam). Prof. Westerhoff war und ist an einer Vielzahl systembiologischer Forschungsprogramme beteiligt, darunter HepatoSys (Deutschland), Integrative Systems Biology (UK), BIOLUXMP (Luxemburg) sowie den länderübergreifenden Forschungsprogrammen BioSim, NucSys, EC-MOAN, SysMO und ERASysBio+. Er ist am ITFoM (The IT Future of Medicine) -Antrag im Rahmen der "FET Flagship" Initiative der EU und an der Erstellung des sogenannten ISBE (Infrastructure for Systems Biology) -Antrags zum Ausbau der Forschungsinfrastruktur systembiologischer Zentren beteiligt.

Prof. Hans V. Westerhoff

Manchester Interdisciplinary Biocentre (MIB)

131 Princess Street

Manchester M1 7DN

United Kingdom

Telefon: +44 161 306 44 07

Hans.Westerhoff@manchester.ac.uk

Netherlands Institute for Systems Biology

VU University Amsterdam

Telefon: +31 20 598 72 28

hw@bio.vu.nl



Das BioQuant-Zentrum in Heidelberg

Am Wissenschaftsstandort Heidelberg wird die biomedizinische Forschung mit mathematischen und physikalischen Ansätzen kombiniert, um die Funktionsweise komplexer zellulärer Systeme aufzuklären. Das im April 2007 eröffnete BioQuant-Zentrum ist das erste Systembiologiezentrum in Deutschland, in dem Experimentatoren und Theoretiker unter einem Dach zusammenarbeiten.

Bereits im Jahr 2001 wurde in Heidelberg die Basis für die heutige international sichtbare Systembiologie-Forschungsgemeinschaft des Standortes gelegt. Damals formierte sich im Zuge des von der Landesregierung Baden-Württemberg ausgeschriebenen Wettbewerbs zur Errichtung interdisziplinärer lebenswissenschaftlicher Zentren ein disziplin- und forschungsinstitutionenübergreifendes Netzwerk zum Thema „Quantitative Analyse zellulärer und molekularer Biosysteme“.

Die Universität Heidelberg bewarb sich erfolgreich um die Errichtung einer zentralen Struktur für dieses fächerübergreifende Netzwerk, das die international renommierten Forschungsschwerpunkte des Standortes, die molekularbiologisch-biomedizinische Forschung und die Expertise im wissenschaftlichen Rechnen, bündelt. Mit insgesamt 26,9 Mio Euro erfolgte die Finanzierung des Baus sowie die Zentrums-Erstausrüstung jeweils zur Hälfte aus Mitteln des Landes und des Bundes. Seit der feierlichen Übergabe im Frühjahr 2007 stehen mit dem BioQuant-Zentrum an der Universität Heidelberg nun rund 5000 qm

ausschließlich für die Forschung und Lehre in der Systembiologie zur Verfügung.

In seiner bestechenden Architektur unterstützt das Gebäude mit zentralen Kommunikationsräumen den Austausch zwischen den verschiedenen Disziplinen und bietet ideale Forschungsbedingungen für experimentelle und theoretische Forschergruppen. Erst kürzlich wurde BioQuant mit dem Hugo-Häring-Preis ausgezeichnet, der vom Landesverband Baden-Württemberg des Bundes Deutscher Architekten (BDA) für vorbildliche Bauwerke in Baden-Württemberg verliehen wird.

Im Kontext von BioQuant arbeiten gegenwärtig mehr als 30 sowohl theoretische als auch experimentelle Forschergruppen zusammen, um komplexe biologische Systeme quantitativ und umfassend zu beschreiben. Der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Arbeiten liegt dabei auf zellulären Prozessen unter besonderer Berücksichtigung medizinisch relevanter Fragestellungen.

„Es besteht kein Zweifel daran, dass die computergestützte Modellierung biologischer Prozesse für die künftige biomedizinische Forschung unverzichtbar sein wird.“

Prof. Roland Eils, Direktor BioQuant-Zentrum



Technologieplattformen

Für eine realitätsnahe, mathematische Beschreibung biologischer Systeme ist die Gewinnung quantitativer sowie räumlich-zeitlich aufgelöster Daten Grundvoraussetzung. Hierfür wurde am BioQuant-Zentrum neben einer leistungsstarken IT-Infrastruktur eine umfassende Technologieplattform realisiert, die zurzeit schwerpunktmäßig bildgebende Verfahren umfasst. Das angebotene Repertoire reicht von hoch- bis höchstauflösender Mikroskopie (dSTORM, 4PI-STED) über Hochdurchsatz-Verfahren bis hin zur Kryo-Elektronenmikroskopie. Ergänzt wird dieser Bereich um eine „RNAi Screening Facility“ und eine erst kürzlich eingerichtete „Deep Sequencing Facility“. Integrale Bestandteile der BioQuant-Technologieplattform sind auch die beiden erfolgreichen Firmenkooperationen: das Nikon Imaging Center und das Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis Center (TIGA).

Um den beim Einsatz dieser neuen Technologie anfallenden großen Datenmengen gerecht zu werden, wird am BioQuant-Zentrum mit Mitteln des Bundes und des Landes Baden-Württembergs in den nächsten drei Jahren eine Large Scale Data Facility (LSDF) realisiert, die mit zirka 6 Petabyte Speicherkapazität eine der größten Datenspeichereinrichtungen darstellt, die ausschließlich für die lebenswissenschaftliche Forschung zur Verfügung steht.

Schwerpunkt zelluläre Prozesse

Zu den Hauptforschungsprogrammen des Zentrums zählt das bereits 2004 eingerichtete Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften (BIOMS, Koordination: Prof. Kummer / Prof. Jäger). Mit maßgeblicher

Unterstützung des Landes Baden-Württemberg und der Klaus-Tschira-Stiftung, sowie den beteiligten Forschungseinrichtungen (Universität Heidelberg, Deutsches Krebsforschungszentrum, European Molecular Biology Laboratory und Max-Planck-Institut für Medizinische Forschung) wurde ein zum damaligen Zeitpunkt deutschlandweit einzigartiges Forschungsprogramm auf dem Gebiet der Systembiologie ins Leben gerufen. Besonderes Augenmerk dieses Programms liegt dabei auf der Förderung von Nachwuchswissenschaftlern.



Technologieplattformen des BioQuant-Zentrums



Des Weiteren ist das BMBF-geförderte FORSYS-ViroQuant-Zentrum (Koordination: Prof. Eils / Prof. Wolfrum) im BioQuant beheimatet. FORSYS-ViroQuant widmet sich seit 2007 der Systembiologie von Virus-Wirtszell-Interaktionen. Das interdisziplinäre Forschungsprogramm konzentriert sich dabei auf die ursächlichen Erreger des AIDS (HIV), der chronischen Lebererkrankung (HCV) und von Gebärmutterhalskrebs (HPV).

Des Weiteren werden zahlreiche Projekte der von der Helmholtz-Gemeinschaft initiierten Helmholtz-Allianz Systembiologie (SBCancer, Koordination: Prof. Eils / PD Dr. Klingmüller) am BioQuant-Zentrum verfolgt.

Auch der im Rahmen der Exzellenzinitiative geförderte Exzellenzcluster CellNetworks (Koordination: Prof. Kräusslich) ist zu großen Teilen im BioQuant-Zentrum beheimatet.

Aufbauend auf diesen vier Hauptforschungsprogrammen des Zentrums hat sich in den vergangenen Jahren im Kontext von BioQuant eine international sichtbare Forschungs-Community im Bereich Systembiologie auf dem Heidelberger Campus etabliert, die die Grundlage für zahlreiche neue Forschungsprojekte gelegt hat, z.B. im FORSYS-Partnerprogramm, SysTec, MedSys, GerontoSys, Virtual Liver, SysMo und EraSysBio.

Neben seinen Forschungszielen treibt das BioQuant außerdem den Auf- und Ausbau einer umfassenden Ausbildungsstruktur für Systembiologie am Standort Heidelberg voran. Besonders erwähnenswert sind dabei die Implementierung eines interdisziplinären Curriculums für Systembiologie im internationalen Masterprogramm

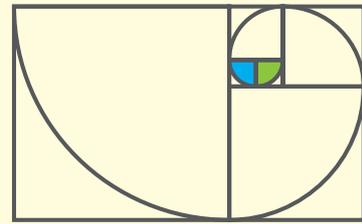
„Molekulare Biowissenschaften“ an der Universität Heidelberg sowie die seit 2008 bestehende, international erfolgreiche Heidelberg-iGEM-Team-Initiative auf Bachelor/Master-Level.

BioQuant-Zentrum

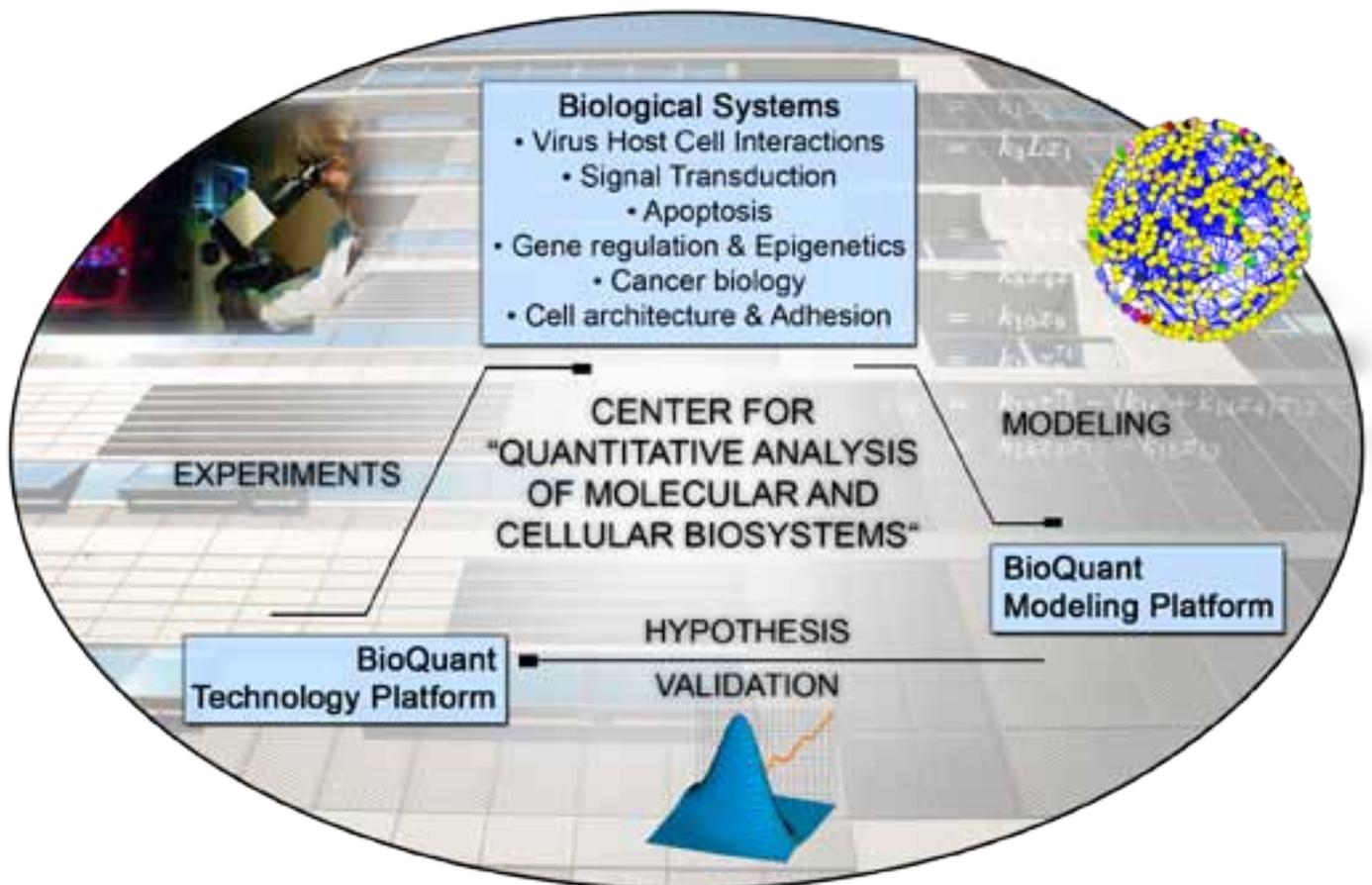
Dr. Angela Oberthür
Geschäftsführung

BioQuant-Zentrum
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 267
69120 Heidelberg

Telefon: +49 (0) 6221 545 12 02
Telefax: +49 (0) 6221 545 14 81
geschaeftsstelle@bioquant.uni-heidelberg.de
www.bioquant.uni-heidelberg.de



BioQuant
MODEL base of LIFE



Die interdisziplinäre Forschungsstruktur des BioQuant-Zentrums



Das Centrum Systembiologie (CSB) in Stuttgart

Bereits 2005 wurde das Centrum Systembiologie (Center Systems Biology – CSB) an der Universität Stuttgart gegründet. Damit war es eines der ersten fakultätsübergreifenden systembiologischen Zentren in Deutschland. Eine Besonderheit der systembiologischen Forschung in Stuttgart sind die enge Vernetzung von System-, Ingenieur- und Biowissenschaften sowie die universitätsübergreifende Aufstellung.

Der Ansatz einer systemischen Betrachtung der Biologie entwickelte sich an der Universität Stuttgart bereits Anfang der 1990er Jahre mit der neuen Forschungsdisziplin „Metabolic Engineering“ und, ab Mitte der 1990er Jahre, dem Schwerpunkt Biosystemtechnik, der biologische mit system- und ingenieurwissenschaftlichen Ansätzen kombiniert. In der Weiterentwicklung dieses Konzeptes entstand auf Anregung des Landes im Jahr 2005 an der Universität Stuttgart ein systembiologisches Zentrum, das CSB.

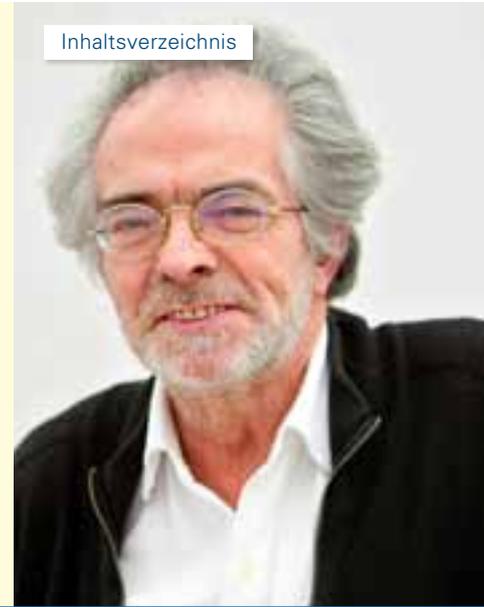
Die Arbeit am Zentrum begann bereits 2006 mit dem „CSB Research Program“, zwölf Projekten, an denen Arbeitsgruppen aus sechs Fakultäten der Universität Stuttgart sowie das Proteome Center der Universität Tübingen gemeinsam beteiligt waren. Für die Entwicklung des systembiologischen Zentrums stellte das Land Baden-Württemberg eine Finanzierung für zunächst drei Jahre aus Mitteln der Zukunftsoffensive III zur Verfügung.

Aufgabe und Struktur des CSB

Aufgabe des fakultätsunabhängigen Zentrums ist es, fakultätsübergreifende Forschungsprojekte auf dem Gebiet der Systembiologie zu koordinieren und eine Plattform für die teilnehmenden Institute und Fakultäten zu bieten. Die hierfür erforderliche Infrastruktur stellt die Universität Stuttgart bereit.

In einer zentralen Koordinationsstelle werden gemeinsame Anträge für Fördermittel gestellt, und die Projektplanung und -verwaltung läuft hier zusammen.

Teil der Infrastruktur des Zentrums ist auch das Zentrale Labor für Mikroskopie und Bildanalyse am Institut für Zellbiologie und Immunologie. Es stellt den Mitgliedern des CSB eine moderne mikroskopische Ausstattung sowie zusätzliche Serviceangebote zur Verfügung.



„Die hohen Ansprüche und daraus resultierenden Erwartungen an die Systembiologie erfordern Grenzüberschreitungen und Brückenbildungen zwischen den beteiligten natur- und ingenieurwissenschaftlichen Disziplinen. Ebenso essentiell sind Integration von Experimenten und mathematischer Modellierung sowie die Beherrschung der Interaktionen zwischen den weit gespannten räumlichen und zeitlichen Skalen biologischer Systeme.“

Prof. Matthias Reuss, Direktor CSB

Forschungsbereiche

Die systembiologische Forschung im Zentrum wird in drei Bereiche unterteilt: die Entwicklung von Methoden und Werkzeugen sowie die Forschung auf dem Gebiet der Roten und der Weißen Biotechnologie.

Durch die spezielle Kombination der Forschungsbereiche – Entwicklung von Methoden und Werkzeugen sowie Anwendungen in den Bereichen der Weißen und Roten

Biotechnologie – ergeben sich hervorragende Möglichkeiten, das bislang fragmentierte Wissen zum dynamischen Verhalten von Netzwerken wie Metabolismus, Regulation und Signaltransduktion systembiologisch zu integrieren.

Ein weiterer Schwerpunkt des Zentrums ist die Multiskalenmodellierung und -simulation. Die Auswirkungen der Interaktionen zwischen den verschiedenen Ebenen bei biomedizinischen Anwendungen (Moleküle, zelluläre

Entwicklung von Methoden und Werkzeugen

- Multiskalenmodellierung
- Netzwerke (Metabolismus, Regulation, Signaltransduktion)
- Modellierungskonzepte
- Quantitative Daten
- Systemtheoretische Methoden

Rote Biotechnologie

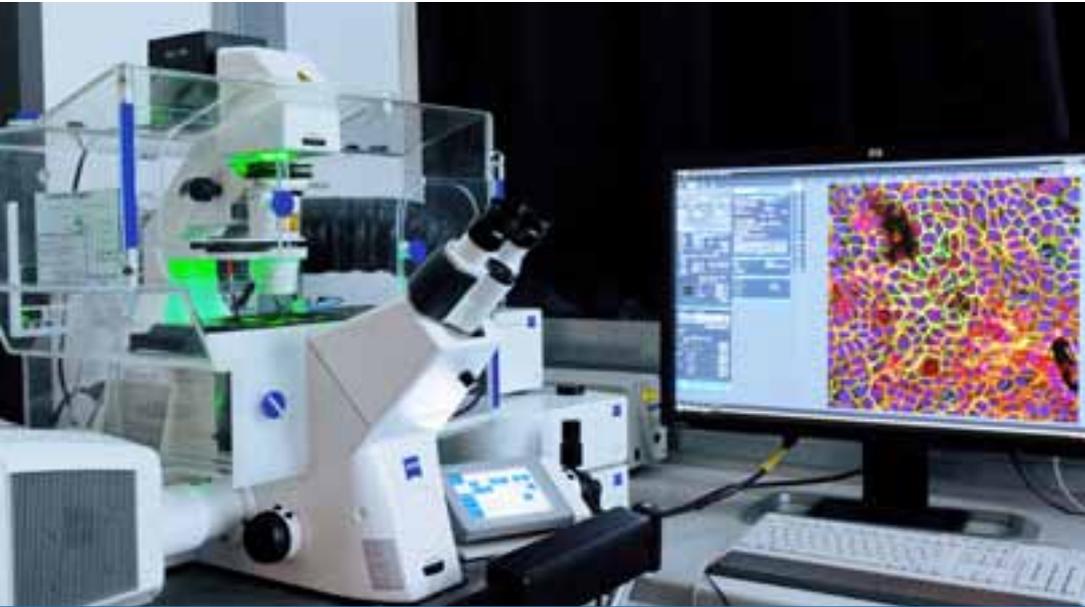
Anwendungen in den Bereichen Biomedizin und Pharmazetik

Weiße Biotechnologie

Anwendungen in der industriellen Biotechnologie:

- Metabolic Engineering
- Synthetische Biologie

Die drei Forschungsbereiche am CSB: Entwicklung von Methoden und Werkzeugen sowie Anwendungen in der Roten und Weißen Biotechnologie



Netzwerke, Zellen, Gewebe, Organ und Gesamtorganismus) oder bei der industriellen Produktion (Moleküle, zelluläre Netzwerke, Population, Bioreaktor sowie großskalige Produktionsanlage) sind mannigfaltig und komplex. Zur Lösung dieser Probleme sind neuartige Modellierungs- und Simulationskonzepte erforderlich.

Ein Beispiel für eine Fragestellung aus dem Bereich der Roten Biotechnologie ist „FORSYS Partner: A Systems Biology Approach towards Predictive Cancer Therapy“. Im Rahmen dieses Forschungsprojektes werden am CSB über einen systembiologischen Ansatz modellgestützt neue Wirkstoffe und Methoden zur Behandlung von Krebserkrankungen entwickelt. Schwerpunkt ist der Wirkstofftransport zum Target. Weitere medizinisch-pharmazeutische Fragestellungen werden am CSB unter anderem innerhalb der Projekte „Neue Methoden in der Systembiologie – SysTec“ und „Medical Systems Biology – MedSys“ bearbeitet.

Der technische Hintergrund der Universität Stuttgart hat die Forschung in den Lebenswissenschaften geprägt, und eine Besonderheit des CSB ist sicherlich der deutliche Beitrag der Ingenieurwissenschaften zur systembiologischen Forschung. Daraus resultiert auch eine weitere Besonderheit: der Schwerpunkt des CSB auf der Weißen Biotechnologie, in der Erkenntnisse aus der systembiologischen Forschung genutzt werden, um z.B. Mikroorganismen für technische Produktionsprozesse zu gestalten. In Stuttgart erforscht man unter anderem die Stoffwechselforgänge von *Pseudomonas*, um langfristig industrielle Prozesse zu optimieren und neue biotechnologische Prozesse mit dem Bakterium zu entwickeln.

Derzeit sind sechs Fakultäten der Universität Stuttgart an Forschungsprojekten des CSB beteiligt. Hinzu kommen externe Partner aus der Universität Tübingen, der Universität Hohenheim und der Universität Magdeburg. Zu den externen Partnern des CSB zählen auch außeruniversitäre Einrichtungen sowie industrielle Forschungspartner.

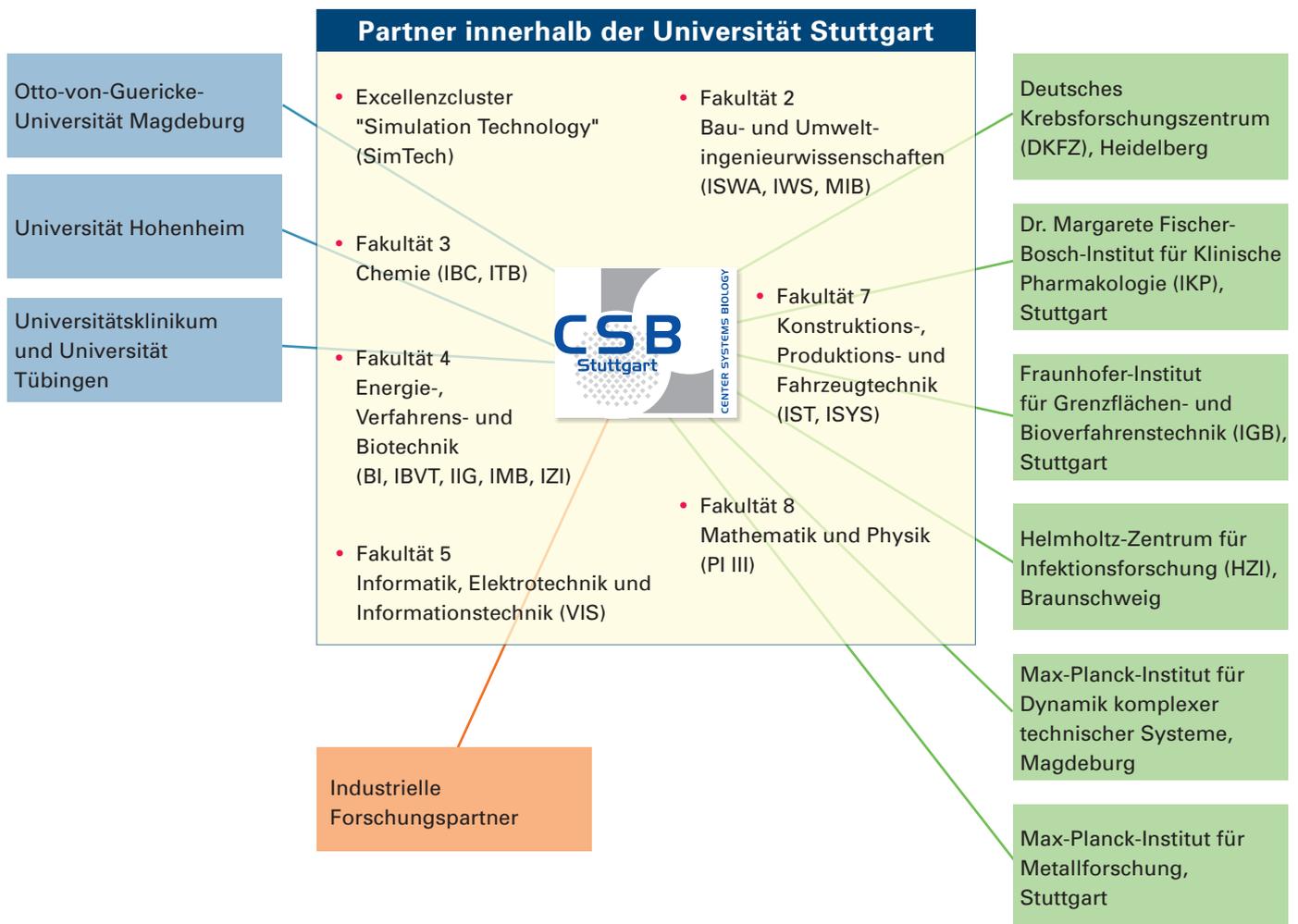
Weitere Projekte werden bereits geplant, und langfristig wird sich das CSB in zusätzlichen regionalen, nationalen und internationalen Netzwerken platzieren. Als das CSB gegründet wurde, bestand der Anspruch, dass sich das Zentrum nach dem Auslaufen der Anschubfinanzierung selbst trägt. Es wurde 2009 positiv evaluiert, und derzeit ist im Bereich der Forschung eine Finanzierung über Drittmittel bis weit in das Jahr 2012 gesichert.

Centrum Systembiologie (CSB)

Beate Witteler-Neul
Koordination CSB

Universität Stuttgart
Nobelstr. 15
70569 Stuttgart

Telefon: +49 (0)711 685-699 26
Telefax: +49 (0)711 685-510 26
witteler@zsb.uni-stuttgart.de
www.centersysbio.uni-stuttgart.de



Am CSB sind momentan Arbeitsgruppen aus sechs Fakultäten beteiligt. Hinzu kommen externe Kooperationspartner aus Forschung und Industrie.



Das Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) in Freiburg

Im Freiburger Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) arbeiten Wissenschaftler aller naturwissenschaftlichen Fakultäten sowie der Medizin fachübergreifend an systembiologischen Fragestellungen. In enger Zusammenarbeit zwischen Modellierern und Laborforschern werden hier Modelle biologischer Systeme erstellt, verifiziert und verfeinert. Mit den vier Kernkompetenzen stehen am ZBSA modernste Plattformtechnologien zur Hochdurchsatzgenerierung von Daten aus den Bereichen Genomics, Proteomics, Metabolomics und Life Imaging zur Verfügung.

Das Konzept für ein fakultätsübergreifendes systembiologisches Zentrum an der Universität Freiburg entstand bereits im Jahr 2001. Gemeinsam stellten Arbeitsgruppen der naturwissenschaftlichen Fakultäten und der Medizin einen Antrag auf Förderung aus Mitteln der „Ausschreibung zur Etablierung Lebenswissenschaftlicher Zentren“ des Landes Baden-Württemberg im Rahmen der Zukunftsoffensive III. Die Bewerbung war erfolgreich, und Bau und Erstausrüstung des ZBSA wurden vom Bund und dem Land Baden-Württemberg mit Mitteln in Höhe von insgesamt 22,6 Mio Euro finanziert. Seit Juni 2008 wird in dem extra zu diesem Zwecke errichteten Gebäude systembiologisch geforscht.

Als zentrale Einrichtung der Universität Freiburg ist das ZBSA direkt dem Rektorat unterstellt. Die Interdisziplinarität der Systembiologie spiegelt sich schon in der Vielzahl der Fakultäten, die einen Beitrag zum ZBSA leisten, wider. Dazu gehören die Fakultäten für Biologie, Chemie, Pharmazie, Geowissenschaften, für Forst- und Umwelt-

wissenschaften, für Mathematik und Physik, für Medizin sowie die technische Fakultät.

Gegliedert ist das ZBSA in drei grundlegende, sich gegenseitig ergänzende Untereinheiten:

- Projektgruppen mit verschiedenen wissenschaftlichen Fragestellungen
- Die vier Kernkompetenzen Genomics, Proteomics, Metabolomics und Life Imaging Center
- Datenanalyse und Modellbildung

Projektgruppen

Anfang 2011 bearbeiteten zwölf Projektgruppen verschiedene systembiologische Fragestellungen. Zu den Projektgruppen zählen zum einen die in den Projektlaboren des ZBSA angesiedelten Gruppen aus den zum ZBSA beitragenden Fakultäten der Universität Freiburg sowie zum anderen die auf Drittmittelbasis forschenden ZBSA-Arbeitsgruppen.

„Die Entwicklung von Organen aus Stammzellen wird von komplexen Regelnetzwerken kontrolliert. Erst ein quantitatives und dynamisches Verständnis dieser Netzwerke mit Mitteln der Systembiologie wird Zelldifferenzierung erklären und Wege aufzeigen, diese in der Regenerationsmedizin zu steuern.“

Prof. Wolfgang Driever, geschäftsführender Direktor ZBSA



Der Forschungsschwerpunkt der FRISYS-Gruppen (Freiburg Initiative for Systems Biology, FRISYS) liegt in der Aufklärung zellulärer Signalprozesse während des Wachstums und der Differenzierung von Zellen. Diese werden an verschiedenen prokaryotischen und eukaryotischen Modellorganismen vergleichend untersucht. Als eines von nur vier bundesweit im Rahmen der FORSYS-Initiative des BMBF geförderten Forschungsprojekten konnte sich die Freiburger Initiative für Systembiologie im Jahr 2006 durchsetzen und wird von 2007 bis 2011 mit 12,5 Mio Euro gefördert.

Die Forscher des Zentrums für Biologische Signalstudien (BIOSS) verbinden Methoden der synthetischen Biologie mit biologischen Signalstudien. Dabei betrachten sie die synthetische Biologie und die Systembiologie als sich ergänzende Ansätze zur Untersuchung komplexer biologischer Systeme. Das fakultätsübergreifende Exzellenzcluster BIOSS wird über die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert. Am ZBSA forschen sowohl die fünf Juniorwissenschaftler aus dem Nachwuchsförderprogramm „Bioss Incubator“ als auch „BIOSS Principal Investigators“.

Des Weiteren sind auch Forschergruppen der School of Life Sciences – LifeNet im ZBSA beheimatet. LifeNet ist eine der vier Sektionen des Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), das über die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder gefördert wird. Forschungsthemen von FRIAS LifeNet sind die Organisation von Zellen, regulierende Netzwerke, der Aufbau von Gewebe, die Darstellung von Stoffwechselvorgängen und -produkten

(Metabolomics) sowie die Analyse von pathologischen Veränderungen dieser Prozesse. Ein Schwerpunkt liegt dabei auf der Entwicklung von Methoden zur Untersuchung der Regulation von Genen und Proteinen. Neben fünf Fakultäten der Universität Freiburg sind auch das Max-Planck-Institut für Immunbiologie und die Fraunhofer-Institute für Physikalische Messtechnik sowie für Angewandte Festkörperphysik an LifeNet beteiligt.

Die Gruppe „Regulatorische Netzwerke“ untersucht funktionelle Zusammenhänge der Parkinson-Erkrankung am Modellorganismus *Caenorhabditis elegans*. Dabei sollen prinzipielle methodische Herangehensweisen zur Modellierung von Interaktionen in einer Zelle etabliert werden.





Kernkompetenzen: Datengewinnung im Hochdurchsatzverfahren

Den zweiten wichtigen Bereich des ZBSA bilden die vier Kernkompetenzen, in denen im Hochdurchsatzverfahren Daten aus den Bereichen Genomics, Proteomics, Metabolomics und Life Imaging generiert und ausgewertet werden. Diese Kombination modernster Hochdurchsatztechnologie und Auswertungs-Tools ist deutschlandweit einzigartig. Ermöglicht wird dies besonders durch Kooperationen mit Firmen, die den Kernkompetenzen modernste Technologien zur Verfügung stellen und ihrerseits von der Nähe zum Anwender profitieren. Als zentrale Einrichtungen der Universität können die Kernkompetenzen auch von Forschern, die nicht dem ZBSA angehören, genutzt werden.

Datenanalyse: Datenmanagement und Modellierung

Die dritte Einheit des ZBSA ist der Bereich Datenanalyse, der sich aus Datenmanagement und Modellierung zusammensetzt. In der Datenanalyse werden die in den Kernkompetenzen erhobenen Daten organisiert und für die anschließende Modellierung aufbereitet. Die Modellierer, zu denen Mathematiker und Informatiker gehören, erstellen aus den Daten Modelle, die im Anschluss wieder in den Laboren der Projektgruppen überprüft werden.

Das neu errichtete Gebäude bietet für die Zusammenarbeit der aus unterschiedlichen Fachgebieten stammenden Naturwissenschaftler einen optimalen Rahmen. Zentrale Kommunikationsebenen verbinden die verschiedenen Bereiche des Gebäudes und laden die Wissenschaftler zum fachübergreifenden Austausch ein. Das optimale Umfeld

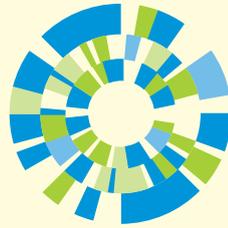
unterstützt so das Ziel, im Wechselspiel zwischen im Labor forschenden Arbeitsgruppen, Datengenerierung im Hochdurchsatzverfahren und theoretischer Auswertung der Daten komplexe biologische Systemeinheiten zu charakterisieren. Die ersten Schritte auf diesem Weg sind bereits getan. Die im Antrag geplanten Strukturen sind umgesetzt, und derzeit tragen ca. 120 Mitarbeiter dazu bei, mit Hilfe der Systembiologie neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA)

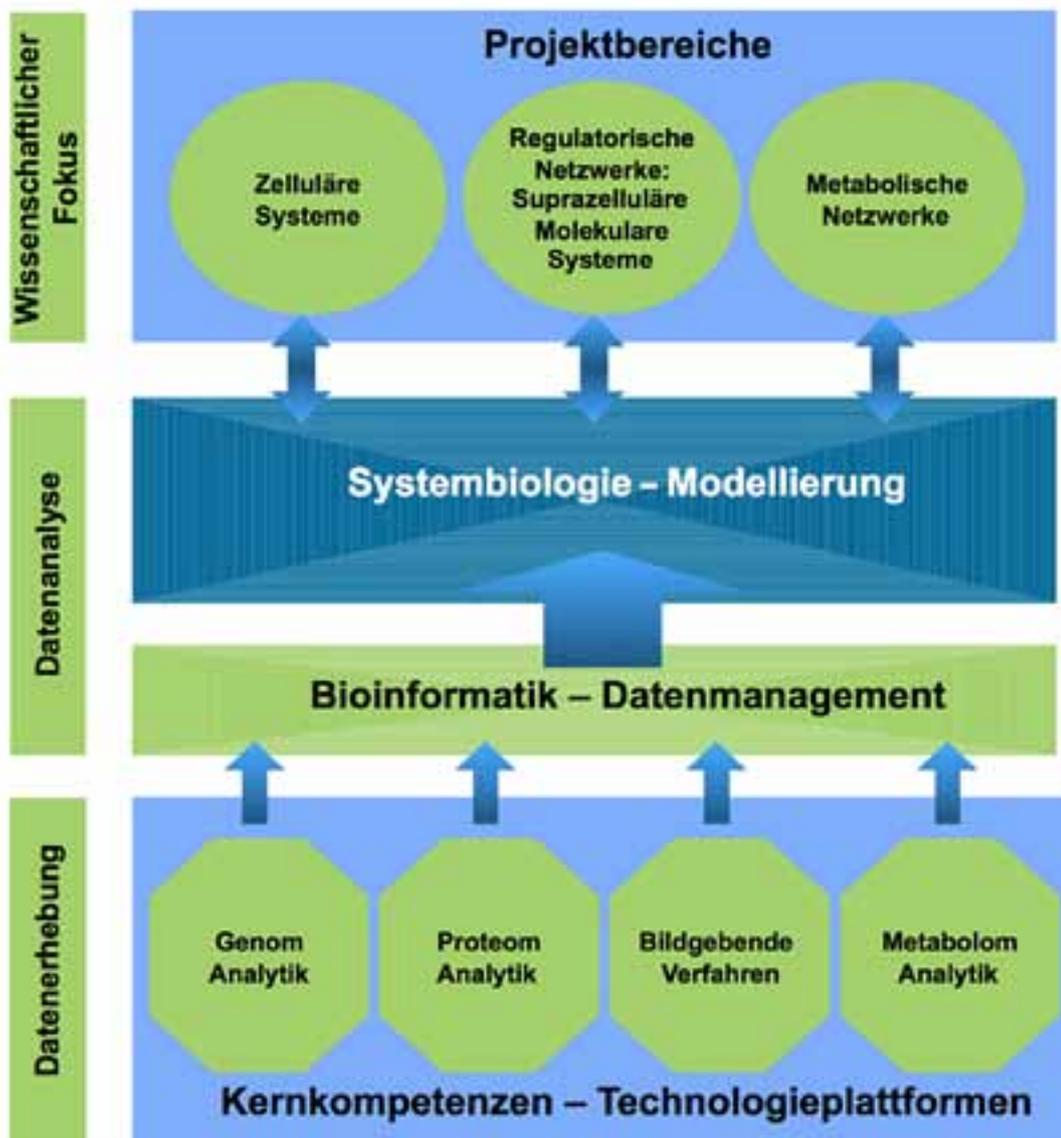
Dr. Michael Heinrich
Verwaltungsleiter

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Habsburgerstr. 49
79104 Freiburg

Telefon: +49 (0) 761 203-8457
Telefax: +49 (0) 761 203-8456
verwaltung@zbsa.uni-freiburg.de
www.zbsa.de



Wissenschaftliches Organisationskonzept ZBSA



Im Zentrum der Aktivitäten stehen die Datenanalyse und die Modellbildung. Diese erhalten die Daten zum einen aus den vier Kernkompetenzen Genomics, Proteomics, Metabolomics und dem Life Imaging Center. Zum anderen stammen sie aus den Projektgruppen, die am ZBSA unterschiedliche wissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten.



Wissenschaftszweig mit Innovationspotenzial sucht Nachwuchs

Im letzten Jahrzehnt ist mit der Systembiologie ein neuer Forschungsansatz etabliert worden, der das Potenzial hat, die Lebenswissenschaften grundlegend zu verändern. Nehmen wir das Beispiel Zelle: Um eine Zelle als ganzheitliches System zu verstehen, bedarf es einer Betrachtungsweise, die sich nicht nur auf molekulare Details oder qualitative Analysen von zellulären Prozessen konzentriert, sondern unter anderem eine quantitative Analyse von Interaktionen zwischen den einzelnen Komponenten einer Zelle und mit ihrer Umgebung ermöglicht. Durch Kombination von Laborexperiment und Modellierung eines Systems können Vorhersagen über das komplexe Verhalten des Systems getroffen und in weiteren Schritten überprüft und verbessert werden.

Für die Realisierung eines solchen systembiologischen Forschungsansatzes sind fachübergreifende Qualifikationen erforderlich. Eine Zusammenarbeit von Wissenschaftlern aus Biologie, Mathematik, (Bio-)Informatik, Chemie, Physik oder den Ingenieurwissenschaften ist hier unabdingbar. Doch ein wissenschaftlicher Austausch zwischen Forschern verschiedener Disziplinen mit unterschiedlichem Hintergrundwissen ist anspruchsvoll und zeitintensiv. Denn jede Disziplin hat ihre eigene Fachsprache, ihre eigenen Regeln und Dogmen.

Der aktuelle Engpass an wissenschaftlichem Nachwuchs, der diesen Anforderungen gewachsen ist, stellt die systembiologische Forschung vor eine große Herausforderung. Ob die Systembiologie in Zukunft an Bedeutung zunehmen wird und mit innovativen Anwendungen überzeugen kann, hängt entscheidend davon ab, in welchem Ausmaß sich junge Nachwuchsforscher für diese aufstrebende Wissenschaft gewinnen lassen.

Fachübergreifende Kompetenzen sowie interdisziplinäres Arbeiten sollten daher schon im Studium erlernt werden. Insbesondere die Universitäten und Institute um die drei systembiologischen Zentren Baden-Württembergs haben sich bereits für die universitäre Ausbildung im Bereich der Systembiologie engagiert und werden dies in Zukunft fortsetzen. Doch auch an weiteren Universitäten ist der junge Wissenschaftszweig in die Lehrpläne integriert. Einen Einblick in den aktuellen Stand sollen folgende ausgewählte Studiengänge sowie Doktorandenprogramme geben.

Freiburg: Bioinformatik und Systembiologie

Der zweijährige, interdisziplinäre Masterstudiengang Bioinformatik und Systembiologie der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg richtet sich an deutsche und ausländische Studierende. In kleinen, internationalen Gruppen werden

„Systembiologische Forschung erfordert einen stark interdisziplinären Hintergrund. Kenntnisse in Mathematik und Physik werden in den klassischen zell- und molekularbiologischen Studiengängen oft nicht ausreichend hierfür vermittelt. Deshalb unterrichten wir die Studenten im interdisziplinären Masterprogramm in Heidelberg disziplinübergreifend.“

Prof. Ursula Kummer, BioQuant-Zentrum und Koordinatorin von BIOMS, Universität Heidelberg

zweisprachig Themen aus den Disziplinen Bioinformatik, Systembiologie, Mathematik, Informatik und Biologie behandelt. Neben Pflichtmodulen in den Kernbereichen ermöglicht das Curriculum eine individuelle Zusammenstellung des Studienplans gemäß dem Vorwissen der Studierenden, ihrer gewünschten Schwerpunktsetzung und den vorhandenen Sprachkenntnissen.

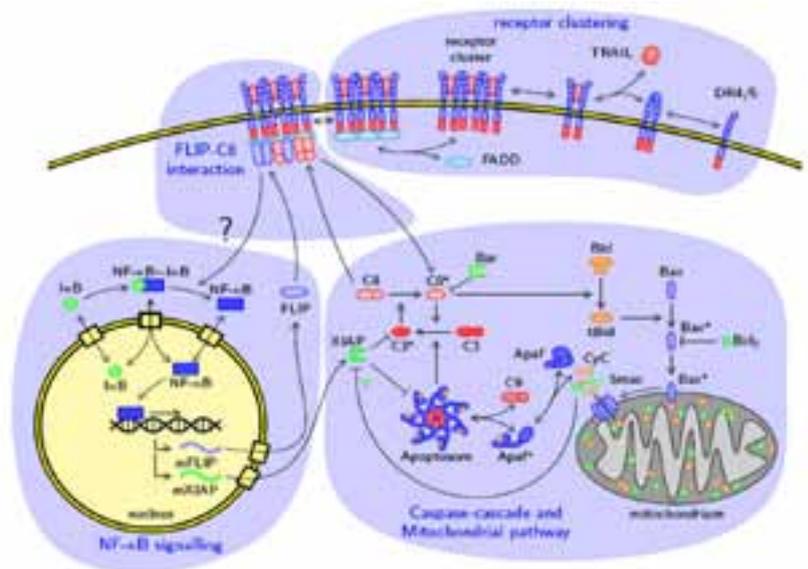
Um die Zulassungsvoraussetzung für den Masterstudiengang Bioinformatik und Systembiologie zu erfüllen, sollten Studierende der Bachelorstudiengänge Biologie oder Informatik in Freiburg vorgeschriebene Profilmodule auswählen. Äquivalente Qualifikationen werden auch von Studenten mit einem B.Sc. in Biologie, Informatik oder einer anderen Naturwissenschaft, die außerhalb Freiburgs studiert haben, gefordert. Der Studiengang wurde von der Freiburger Initiative für Systembiologie (FRISYS) ins Leben gerufen und startete im Wintersemester 2008. Ziel ist es, die systembiologische Spitzenforschung in Freiburg in die universitäre Lehre einzubinden. Getragen wird das Masterstudium von der Fakultät für Biologie und der Technischen Fakultät.

Heidelberg: Majorprogramm Systems Biology und Lehraktivitäten auf Bachelor-Ebene

Mit Unterstützung der vom BMBF geförderten FORSYS-Initiative und der Helmholtz-Allianz für Systembiologie wurde in den vergangenen Jahren an der Universität Heidelberg ein umfassendes interdisziplinäres Lehr- und Ausbildungsprogramm für die Systembiologie ins Leben gerufen.

Das Fach Systembiologie ist fester Bestandteil des Lehrangebots der Fakultät für Biowissenschaften. Bereits im Bachelorstudiengang Biowissenschaften werden Vorlesungen und Praktika mit Schwerpunkt Systembiologie angeboten. Eine weitere Spezialisierung kann dann im internationalen Masterprogramm „Molecular Biosciences“ erfolgen, in dem seit dem Wintersemester 2008 „Major Systems Biology“ als eines von acht weiteren Hauptfächern angeboten wird.

Im Studium werden theoretische und experimentelle Lerninhalte kombiniert und die Studenten mit dem interdisziplinären Forschungsansatz in der Systembiologie vertraut gemacht. Das Curriculum umfasst vier Semester und vermit-



Todesrezeptor-vermittelte intrazelluläre Signalwege



telt neben praktischen Kursen die folgenden theoretischen Lehrinhalte: Bioinformatik, computerbasierte Analyse, Netzwerk-Rekonstruktion und dynamische Pathway-Analyse sowie Multiskalen-Modellierung. Der biologische Fokus liegt dabei auf der systembiologischen Analyse zellulärer Systeme wie z.B. der zellulären Signalweiterleitung, Virus-Wirts-Interaktion sowie tumorbiologisch relevanter zellulärer Prozesse.

Die Ausbildung der Studenten erfolgt am BioQuant-Zentrum mit Unterstützung durch weitere universitäre Einrichtungen wie u.a. dem Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie (IPMB), dem Institut für theoretische Physik (ITP) und dem Interdisziplinären Zentrum für wissenschaftliches Rechnen (IWR) sowie durch das Deutsche Krebsforschungszentrum.

Das Heidelberger Ausbildungsprogramm zeichnet sich insbesondere durch seine starke Forschungsorientierung und Interdisziplinarität aus. So erfolgen die praktischen Kurse sowie die Masterarbeit innerhalb der Forschungsaktivitäten der lehrenden Wissenschaftler.

Seit Januar 2009 ermöglicht ein internationales Austauschprogramm mit den Universitäten Amsterdam, Luxemburg, Göteborg und Manchester den Studierenden, für die Dauer von einem Semester an den dort angebotenen Systembiologie-Studiengängen teilzunehmen.

Stuttgart: Systembiologie kombiniert mit System- und Ingenieurwissenschaften

An der Universität Stuttgart ist die Systembiologie in den

Studiengängen Technische Biologie, Technische Kybernetik sowie Verfahrenstechnik integriert. Maßgeblich daran beteiligt sind unter anderem das Institut für Systemdynamik, das Institut für Bioverfahrenstechnik, das Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik sowie das Centrum Systembiologie.

Der Studiengang Technische Biologie (Bachelor und Master) hebt sich von einem klassischen Biologiestudium ab. Mathematische und biowissenschaftliche Grundlagen werden hier mit ingenieur- und systemwissenschaftlichen Inhalten kombiniert. Die Systembiologie ist Bestandteil des Lehrangebots im Bachelorstudium. Der Bachelor schafft die Eingangsvoraussetzungen für den ab voraussichtlich Wintersemester 2012/2013 startenden Masterstudiengang Technische Biologie.

Grundlagen dynamischer Systeme vermittelt der Bachelor Technische Kybernetik. Im Wahlfach Biologische Systeme kann das Basiswissen erweitert und Know-how im Bereich Modellierung und Analyse biologischer Systeme erworben werden. Die Einführung eines Masters Technische Kybernetik ist für das Wintersemester 2011/2012 vorgesehen.

Im ingenieurwissenschaftlichen Studiengang Verfahrenstechnik werden im Bachelorstudium Grundlagen der Technischen Biologie und der Bioverfahrenstechnik vermittelt. Im Master werden systembiologische Lehrveranstaltungen sowie das für die Anwendungen der Systembiologie in der Industriellen Biotechnologie bedeutsame Gebiet des Metabolic Engineering in der Vertiefungsrichtung Bioverfahrenstechnik angeboten.

„Die Systembiologie bietet Studenten mit theoretischem Hintergrund – sei es Physik, Mathematik oder Informatik – ein spannendes Arbeitsfeld, in dem sie ihr Wissen und ihre Fähigkeiten auf einem ihnen bisher unbekanntem, aber hochinteressanten Terrain anwenden können. Die Erfahrungen, die sie dabei machen, eröffnen vielseitige berufliche Möglichkeiten an der Schnittstelle zwischen den theoretischen und den Lebenswissenschaften.“

*Prof. Jens Timmer, Stellvertretender geschäftsführender Direktor ZBSA,
Direktorium FRIAS, Universität Freiburg*

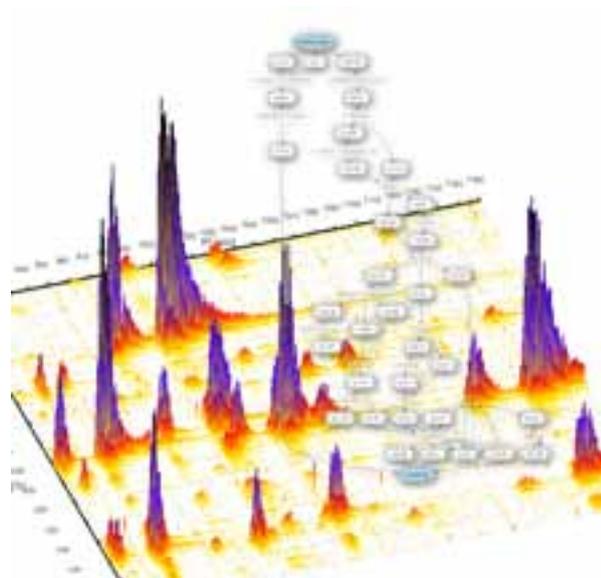
Zur weiteren Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses ist ein Masterstudiengang Systembiologie geplant. Zugang werden Studierende aus den drei oben genannten Studiengängen erhalten.

Zusätzlich haben das Stuttgart Research Centre for Simulation Technology und der Exzellenzcluster Simulation Technology (SimTech) ab Wintersemester 2010/11 den B.Sc. Studiengang „Simulation Technology“ eingeführt. Ein M.Sc. wird ab dem Wintersemester 2013/2014 angeboten. Der umfangreiche Wahlbereich des Bachelorstudiengangs ermöglicht Studierenden ab dem 3. Studienjahr, Module aus allen Bachelorstudiengängen im mathematischen, natur- und ingenieurwissenschaftlichen sowie Informatikbereich der Universität Stuttgart zu wählen. In begleitenden Veranstaltungen werden Kompetenzen in Simulationstechnologie sowie fachübergreifende Prinzipien vermittelt. Die Studierenden können sich für Systembiologie als Schwerpunkt entscheiden. Anhand von Simulationen werden dann zum Beispiel folgende Fragen beantwortet: „Wie binden Moleküle aneinander?“ oder „Wie breitet sich ein Therapeutikum bei Lungenkrebs aus?“

Weitere Studiengänge mit systembiologischen Inhalten

An der Eberhard-Karls-Universität Tübingen ist die Systembiologie eng an das Zentrum für Bioinformatik Tübingen im Fachbereich Informatik gekoppelt. Sowohl im Pflichtbereich als auch im Wahlpflichtbereich des Bachelor- und Masterstudiengangs Bioinformatik ist Systembiologie in den Lehrplan integriert. In beiden Studiengängen kann der Themenbereich Systembioinformatik gewählt werden.

Des Weiteren wird die Systembiologie zum Beispiel am Ulmer Institut für Neuroinformatik im Hauptseminar, Praktikum und Vorlesung der Studiengänge Informatik sowie Molekulare Medizin angeboten. Am Karlsruher Institut für Technologie wird sie als Teil einer Vorlesung und eines Praktikums im Bachelorstudiengang Biologie gelehrt. Der junge Wissenschaftszweig hält auch Einzug in die Curricula der Hochschulen. Seit dem Wintersemester 2010/2011 wird die Systembiologie an der Hochschule Furtwangen im Schwerpunkt Biomedizin des Masterstudiengangs Biomedical Engineering unterrichtet.



Moderne massenspektrometrische Techniken erzeugen sehr umfangreiche und komplexe Daten, deren automatische Auswertung detaillierte Einblicke in die Dynamik biologischer Netzwerke liefert



Doktorandenprogramme

Graduiertenschulen bieten Doktoranden ein Trainingsprogramm über ihren Forschungsschwerpunkt hinaus an. Für den fachübergreifenden wissenschaftlichen Austausch steht damit eine ideale Plattform zur Verfügung, und darüber hinaus wird die Bildung von Netzwerken unter den Nachwuchsforschern unterstützt. Durch eine erstklassige Betreuung in einem exzellenten wissenschaftlichen Umfeld können in Graduiertenschulen herausragende fachliche Qualifikationen erworben werden.

Die Freiburger Initiative für Systembiologie fördert Ph.D.-Studenten mit Kursen und Tagungen, in denen systembiologisches Wissen und Methodenkompetenz vermittelt werden. Angeboten werden auch Seminare, Kurse und Veranstaltungen mit Übungen aus dem Masterstudiengang Bioinformatik und Systembiologie. Im Rahmen der Exzellenzinitiative wurde in Freiburg die Spemann Graduiertenschule für Biologie und Medizin (SGBM) bewilligt. Diese kooperiert mit dem Exzellenzcluster BIOSS, dem ZBSA und mit FRISYS, um ihre Promotionskandidaten in deren aktuelle Forschung einzubinden oder ein Lehrangebot aus dem Bereich der Systembiologie anzubieten.

Ausbildungsaktivitäten auf Ph.D.-Ebene erfolgen am BioQuant-Zentrum gemeinsam mit den im Rahmen der Exzellenzinitiative geförderten Graduiertenschulen der Universität Heidelberg: Die Hartmut Hoffmann-Berling International Graduate School of Molecular and Cellular Biology und die Heidelberg Graduate School of Mathematical and Computational Methods of the Sciences. Hierbei werden für Doktoranden und Postdocs vielfältige Veranstaltungen, unter ande-

rem themenbasierte Workshops, sogenannte „lab rotations“ und Spring Schools, zum Thema „Mathematische Modellierung von biologischen Systemen“ angeboten. Eine internationale Vortragsreihe, die sogenannten BioQuant-Seminare, runden dieses Programm mit Vorträgen von international bekannten Wissenschaftlern über ihre aktuellen Forschungsergebnisse ab.

Im Rahmen der Graduate School des Exzellenzclusters Simulation Technology der Universität Stuttgart werden unter anderem Vertiefungsseminare in Systembiologie angeboten. Beteiligt daran sind unter anderem das Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik sowie das Institut für Mechanik.

Die MTZ®-Awards for Systems Biology

Das Potenzial der Systembiologie haben nicht nur Forschungsinstitutionen erkannt und in ihre Lehre integriert. Seit 2006 engagiert sich die MTZ®stiftung für die biomedizinische Zell- und Genforschung und die Stammzellforschung. Mit dem „MTZ®-BioQuant- Award for Systems Biology“ zeichnet die Stiftung den wissenschaftlichen Nachwuchs des Heidelberger Forschungsnetzwerks BioQuant aus, der einen bedeutenden Beitrag im interdisziplinären Forschungsfeld der Systembiologie geleistet hat. Bundesweite Beachtung findet der „MTZ®-Award for Medical Systems Biology“, den die MTZ®stiftung in enger Zusammenarbeit mit dem Bundesministerium für Bildung und Forschung alle zwei Jahre als den Nationalen Preis für herausragende Arbeiten der jungen wissenschaftlichen Exzellenz auf dem Gebiet der Medizinischen Systembiologie vergibt – hier waren Wissenschaftler aus Baden-Württemberg bisher sehr erfolgreich vertreten.

Serviceeinrichtungen in Baden-Württemberg



Dr. Holger
Erfle S. 32



Dr. Niels
Grabe S. 34



Prof. Armin
Huber S. 36



Dr. Thorsten
Kurz S. 38



Dr. Yong
Li S. 39



Prof. Boris
Maček S. 40



Dr. Roland
Nitschke S. 42



Dr. Andreas
Schlosser S. 44



Andrea
Weber S. 46



Dr. Holger Erfle

Universität Heidelberg
BioQuant-Center
ViroQuant-CellNetworks RNAi Screening Facility

4 Mitarbeiter

Als zentraler Bestandteil des BioQuant-Zentrums der Universität Heidelberg bietet die ViroQuant-CellNetworks RNAi Screening Facility eine vollautomatische Hochdurchsatz Mikroskopie-basierte Screening-Plattform an. Darüber hinaus werden mit zahlreichen internen und externen Forschungsgruppen neue und bereits bestehende Technologien im Hinblick auf Automatisierung optimiert, um so die Gewinnung von Daten mit hohem Informationsgehalt zu verbessern. Dabei werden auch Datenmanagement-Werkzeuge implementiert, die neue Standards zur hocheffizienten Kontrolle, Überwachung und Speicherung von Daten setzen. Die Zielsetzung ist jeweils, ein Maximum an Information für biologische Fragestellungen im zellulären Kontext zu erheben.

Im Bereich der Systembiologie ist die Kenntnis der Funktion und Wechselwirkung aller Elemente eines untersuchten Systems besonders wichtig. Durch das systematische Ausschalten von Genen und die Analyse daraus resultierender phänotypischer Veränderungen mithilfe automatischer hochauflösender Mikroskopie trägt die RNAi Screening Facility in besonderem Maße zur Systembiologie bei.

Die Facility war die erste zentrale Einrichtung, die die Festphasentransfektion auf Zellarrays und in 384-Well-Platten durchführen konnte. Das Serviceangebot umfasst die Herstellung genomweiter siRNA-Microarrays und Multiwell-Platten, die automatische Lebendzellmikroskopie Zellen, die auf diesen Arrays oder Multiwell-Platten transfiziert wurden, sowie die computergestützte Analyse der Phänotypen anhand der Analyse digitaler Bilder.

Die ViroQuant-CellNetworks RNAi Screening Facility unterstützt Forscher bei der Entwicklung von Assays für genomische RNAi-Screens im Hochdurchsatz, und führt mit den entsprechenden Arbeitsgruppen im Rahmen von VIROQUANT genomweite RNAi-Screens durch. Diese Arbeiten haben zum Ziel, zelluläre Gene, die an der Replikation von HIV-, HCV- und DV-Viren beteiligt sind, zu identifizieren. Die grundlegende Idee ist dabei, systematisch Wirtszellgene auszuschalten, und die resultierenden Änderungen in der Expression viraler Proteine zu quantifizieren. Diese Arbeiten werden in Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Prof. Dr. H-G Kräusslich (HIV) und Prof. Dr. R. Bartenschlager (HCV, DV) vom Universitätsklinikum Heidelberg durchgeführt.

Für die ersten genomweiten Screens wurde eine siRNA-Bibliothek gegen 9102 auf Medikamentengabe ansprechende Gene (27306 siRNAs und 2419 Kontroll-siRNAs) eingesetzt und anschließend auf 20203 Gene, 60609 siRNAs und 5366 Kontrollproben erweitert. Das erste Screening der 9102 auf Medikamentengabe ansprechende Gene ergab eine große Anzahl Gene, die an der Replikation von HIV-1, HCV- und DV-Viren beteiligt sind. Zurzeit werden diese Gene mit statistischen und bioinformatischen Methoden evaluiert.

Außerdem werden zurzeit 10 Screens in Zusammenarbeit mit Forschungsgruppen am DKFZ und an der Universität Heidelberg durchgeführt. Die Facility kann etwa 15 genomweite Screens pro Jahr durchführen.

Entwicklung und Förderung: Die Arbeitsgruppe koordiniert das vom BMBF geförderte SysTec-Projekt „Funktionelle Analyse nicht-kodierender RNAs in lebenden Zellen“ (Functional analysis of non-coding RNAs in living cells)

und das von der Baden-Württemberg Stiftung im Rahmen des Programms „Neue Methoden in den Lebenswissenschaften“ geförderte Projekt „Eine integrierte Hochdurchsatz- und ultrahochauflösende Plattform für die fluoreszenzmikroskopische Analyse von miRNA-Zielen in lebenden Zellen“ (An integrated high-throughput and super high-resolution platform for fluorescence microscopic analysis of miRNA-targets in living cells).

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- siRNA-Bibliothek für genomweite RNAi Screens
- Automatische Liquid-Handling-Workstation „Star“ von Hamilton
- Automatische Microarraysysteme („Pro“, BioRad)
- 3 automatische Weitfeld-Raster-Mikroskope („ScanR“ von Olympus Biosystems), zwei davon ausgestattet mit Inkubationskammern für Langzeitexperimente mit lebenden Zellen
- 2 automatische SP5 CLSM von Leica, ausgestattet mit Inkubationskammern für Langzeitexperimente mit lebenden Zellen

Ausgewählte Verbundprojekte

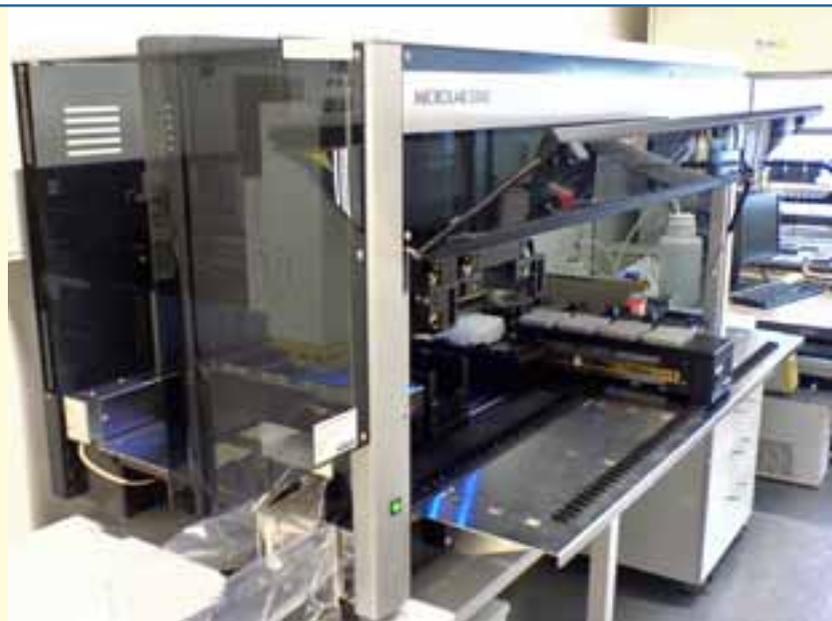
- FORSYS/ ViroQuant (BMBF)
- CellNetworks

Kooperationen

Derzeit wird das Angebot der RNAi Screening Facility von über 100 Nutzern der Heidelberger Wissenschaftsgemeinde in Anspruch genommen.

Ausgewählte Publikationen

- From experimental setup to bioinformatics: an RNAi screening platform to identify host factors involved in HIV-1 replication. Börner K, Hermle J, Sommer C,



Automatischer Pipettierroboter "Star" von der Firma Hamilton.

Brown, N, Knapp B, Glass B, Kunkel J, Torralba G, Reymann J, Beil N, Beneke J, Pepperkok R, Schneider R, Ludwig T, Hausmann M, Hamprecht F, Erfle H, Kaderali L, Kräusslich HG and Lehmann M. *Biotechnol J.* 2010 Jan;5(1):39-49.

- Next generation 9216 microwell cell array for high content screening microscopy. Reymann J, Beil N, Beneke J, Kaletta PP, Burkert K and Erfle H., *Biotechniques*, 2009 Oct;47(4):877-8.
- Identification of cholesterol-regulating genes by targeted RNAi screening. Bartz F, Kern L, Erz D, Zhu M, Gilbert D, Meinhof T, Wirkner U, Erfle H, Muckenthaler M, Pepperkok R and Runz H. *Cell Metab.* 2009 Jul;10(1):63-75.



Dr. Niels Grabe

Universität Heidelberg
BioQuant-Center
Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis Center

18 Mitarbeiter (Biologen, Bioinformatiker)

Mit dem Hamamatsu Tissue Imaging and Analysis (TIGA) Center wurde an der Universität Heidelberg im Rahmen einer deutschlandweit einzigartigen Kooperation die neue Technologie frühzeitig für Klinik und Forschung zugänglich gemacht. Das TIGA-Center nimmt bei der Einführung der Virtuellen Mikroskopie innerhalb Europas eine Vorreiterrolle ein (Grabe N., 2009).

Das TIGA-Center ist eine gemeinsame Initiative der Institute für Pathologie und Medizinische Informatik & Biometrie am Universitätsklinikum Heidelberg und dem Nationalen Zentrum für Tumorerkrankungen (NCT Heidelberg) sowie der japanischen Firma Hamamatsu Photonics. Es ist integraler Bestandteil der Technologieplattformen von BioQuant, dem interdisziplinären Zentrum für Systembiologie der Universität Heidelberg. Technologisch basiert das TIGA-Center auf der vollautomatischen Mikroskopie von Gewebeschnitten. Herzstück ist der Scanning-Roboter „NanoZoomer“ der Firma Hamamatsu Photonics, der die automatisierte Mikroskopie von kompletten Gewebeschnitten ermöglicht (Abb.1).

Quantensprung in der Forschung an Geweben

Diese digitalisierten Gewebeschnitte kommen jedoch nicht nur in der klinischen Routine-Untersuchung von histologischen Präparaten zum Einsatz, sondern bilden die Grundlage für die Anwendung der Systembiologie in Medizin. Der von Hamamatsu Photonics im Rahmen des TIGA bereitgestellte NanoZoomer stellt eine einzigartige Technologie dar, die von grundlegender Bedeutung für die Pathologie der Zukunft sein wird. Die

Virtuelle Mikroskopie von Gewebeschnitten ermöglicht eine völlig neue quantitative Herangehensweise bei der Auswertung von Gewebemorphologie und Zellverbänden. Die mittels automatisierter Bildverarbeitung gewonnenen Gewebeinformationen (z.B. unterschiedliche Proteinexpression innerhalb des Gewebeverbands) bilden die Grundlage für die mathematische Modellierung der zugrunde liegenden zellulären Netzwerke. Eine systembiologische Betrachtung der Zell-Zell-Interaktionen zugrunde liegenden Prozesse wird damit erstmals innerhalb von Gewebeverbänden möglich und bildet die Grundlage für ein räumliches Verständnis dysfunktionaler Gewebe und ganzer Organe.

Systempathologie in der Krebsforschung

Im Rahmen von BioQuant ist das TIGA-Center Bestandteil einiger vom BMBF geförderter systembiologischer Forschungsprogramme wie FORSYS-Partner und MedSys. Schwerpunkt dieser Projekte ist die mathematische Modellierung pathologischer Veränderungen der epithelialen Gewebshomöostase wie sie z. B. bei der Wundheilung zu beobachten ist (siehe gesonderter Beitrag in diesem Heft). Diese Arbeiten bilden die Grundlage für die Anwendung der Systembiologie für medizinische Fragestellungen. Mit der Anbindung an die Tumor- und Gewebekbank des NCT Heidelberg kommt die Virtuelle Mikroskopie auch bei der umfassenden Aufklärung der biomedizinischen Prozesse bei der Entstehung und Metastasierung von Tumoren zum Einsatz. Die Kombination der aus Expressionsanalysen mittels Mikroarrays gewonnenen Daten mit einer quantitativen räumlichen Mikroskopie vollständiger Gewebeschnitte

bildet die Grundlage mathematischer Modelle, die für die Entwicklung neuer Diagnose- und Therapieverfahren eingesetzt werden können. Dieses neue Gebiet der Systempathologie berücksichtigt in seinen Modellen neben der molekularen und genregulatorischen Ebene gleichberechtigt auch die morphologische Gewebeebene und ermöglicht somit die Entwicklung realitätsnaher Modelle komplexer Krankheiten, die in Bezug auf Diagnose, Prognose und Therapie von direktem Nutzen für die klinischen Anwendung sein werden. Gemeinsam mit dem NCT Heidelberg wird der Ansatz der Systempathologie derzeit erfolgreich bei der Untersuchung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms angewandt. Unter Einsatz der Virtuellen Mikroskopie wird der Einfluss von Immunzellen auf den langfristigen Verlauf der Tumorerkrankung untersucht. Erste Ergebnisse zeigen einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Erfolg von Chemotherapien und der Patienten-individuellen Immunantwort (Halama N. et al., 2009, 2010). Dabei spielt für die Analyse bei einzelnen Patienten sowohl die Dichte der Immunzellen, aber auch die Verteilung im Tumorgewebe eine Rolle.

Ausgewählte Verbundprojekte

- Gerontosys (BMBF): Stromale Alterung
- MedSys (BMBF): Medizinische Systembiologie - Chronische Wunden
- Virtual Liver (BMBF): Virtuelle Mikroskopie im Kompetenznetz „Die Virtuelle Leber“
- FORSYS Partner (BMBF): Rekonstruktion von Netzwerken der epithelialen Gewebshomöostase



Forschungskooperationen

- Das TIGA-Center finanziert sich ausschließlich durch Drittmittelprojekte mit Kooperationspartnern.

Ausgewählte Publikationen

- Pommerencke T, Westphal K, Ernst C, Safferling K, Dickhaus H, Steinberg T, Tomakidi P, Grabe N. Spatial quantification and classification of skin response following perturbation using organotypic skin cultures. *Bioinformatics*, accepted; in press
- Halama N, Zoernig I, Michel S, Kloor M, Grauling-Halama S, Schirmacher P, Jäger D, Grabe N. Tumor Maps: Quantification of Prognostic Immune Cell Markers in Colorectal Cancer Using Whole Slide Imaging. *Analytical and Quantitative Cytology and Histology*, in press
- Grabe N, Pommerencke T, Steinberg T, Dickhaus H, Tomakidi P. Reconstructing protein networks of epithelial differentiation from histological sections. *Bioinformatics*. 2007 Dec 1;23(23):3200-3208. PMID: 18042556



Prof. Armin Huber

Universität Hohenheim
Life Science Center
Zentrale Serviceeinheit des Life Science Center

5 Mitarbeiter (2 Chemiker, 2 Biologen und 1 Biomediziner)

Die Serviceeinheit des Life Science Centers (LSC) ist eine Einrichtung der Universität Hohenheim für Genom- und Proteomanalysen. Sie verfügt über eine moderne Geräteausstattung für die Durchführung von differenziellen Gen- bzw. Proteinexpressionsanalysen sowie für massenspektrometrische Analysen von Proteinen, Peptiden und anderen Biomolekülen.

Neben Auftragsforschung führt die Einheit auch eigene Forschungsprojekte im Bereich Proteomics durch. Schwerpunkte sind dabei die differenzielle Proteinexpressionsanalyse und die Analyse von posttranslationalen Proteinmodifikationen (zum Beispiel Phosphorylierung oder Glykosylierung). Für die differenzielle Proteinexpressionsanalyse werden 2D-DIGE oder nano-LC-ESI-MS eingesetzt. Posttranslationale Modifikationen werden nach einer spezifischen Anreicherung der modifizierten Peptide mit massenspektrometrischen Methoden wie nano-LC-MALDI-TOF oder nano-LC-ESI-MS/MS identifiziert und gegebenenfalls auch quantifiziert.

Seit September 2009 ist die Serviceeinheit des LSC an einem vom BMBF geförderten systembiologischen Forschungsprojekt beteiligt. Ziel des Gesamtprojektes „Systembiologie in *Pseudomonas* für die industrielle Biokatalyse“ ist es, durch eine systembiologische Analyse und die darauf basierende Stammentwicklung von *Pseudomonas*-Bakterien eine effiziente Biokatalysator-Plattform für die Weiße Biotechnologie zu schaffen. Die systembiologische Analyse von *Pseudomonas*-Stämmen stützt sich hierbei auf experimentelle Daten zum Proteom, Transkriptom und Metabolom der Bakterien, die unter

variablen, prozessnahen Bedingungen erhoben werden. Die erhaltenen Daten sollen zur Erstellung dynamischer, computergestützter Modelle der Stoffwechselabläufe in *Pseudomonas* dienen, die wiederum für eine rationale Entwicklung der Bakterien in biotechnologischen Verfahren genutzt werden sollen. Das Projekt wird in Zusammenarbeit mit den Firmen BASF SE und Insilico sowie mehreren akademischen Partnern an der Universität Stuttgart durchgeführt.

Das von der Serviceeinheit des LSC bearbeitete Teilprojekt beschäftigt sich mit der quantitativen Analyse des Proteoms von *Pseudomonas* unter verschiedenen industriellen Prozessbedingungen. Hierbei kommen moderne Methoden der quantitativen Proteinanalyse (2D-DIGE, MALDI-TOF, LC-ESI-MS/MS) zum Einsatz, die gemeinsam eine möglichst vollständige Analyse der Regulationsmechanismen auf zellulärer Ebene ermöglichen sollen. Zunächst sollen die Veränderungen des Proteoms eines Referenzstamms in Gegenwart biotechnologisch relevanter Solventien (wie zum Beispiel Butanol oder Glyoxylsäure) untersucht werden. Anschließend werden entsprechende Untersuchungen an rekombinanten *Pseudomonas*-Stämmen durchgeführt und die erhaltenen Daten mit denen des Referenzstamms verglichen. Die Ergebnisse sollen zu einem besseren Verständnis der Mechanismen der Lösungsmitteltoleranz bei *Pseudomonas*-Bakterien führen und dadurch eine Optimierung von biotechnologischen Synthesen ermöglichen.

Zusätzlich zu seiner Tätigkeit als Leiter der Zentralen Serviceeinheit des LSC, ist Herr Prof. Huber auch Leiter des Lehrstuhls für Biosensorik am Institut für Physiologie.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- MALDI-TOF, nano-LC-MALDI-Kopplung
- ESI-MS
- Nano-HPLC, HPLC
- 2D-Elektrophorese, 2D-DIGE
- Identifizierung und quantitative Analyse von posttranslationalen Proteinmodifikationen
- Equipment für DNA-Array Hybridisierung
- DNA-Array Scanner

Ausgewählte Verbundprojekte

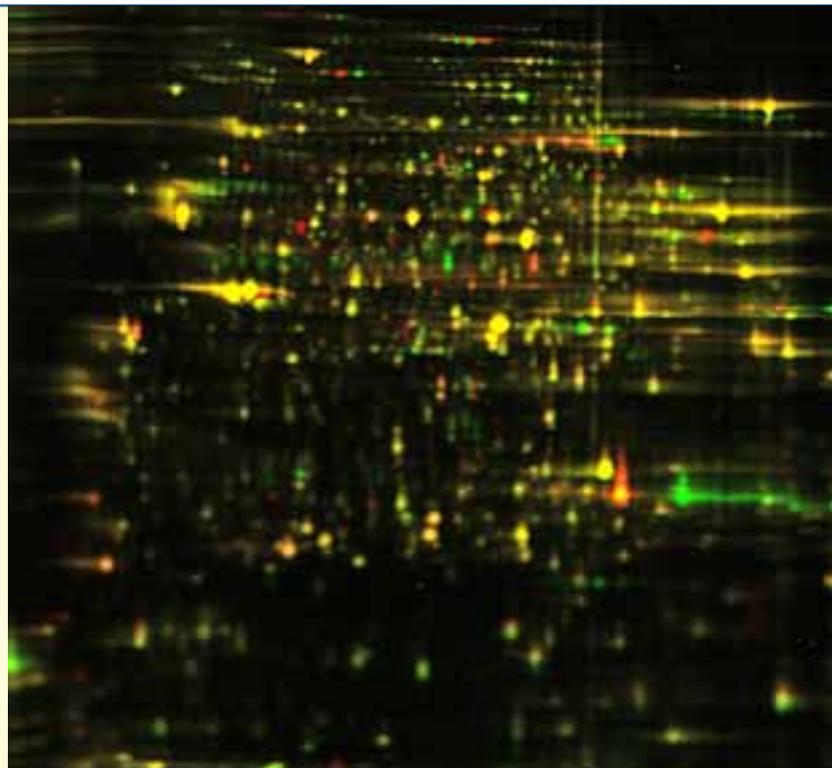
- Systembiologie in *Pseudomonas* für die industrielle Biokatalyse (BMBF)

Kooperationen

- Die Dienstleistungen der Serviceeinheit stehen allen Mitarbeitern der Universität Hohenheim sowie externen Kooperationspartnern zur Verfügung. Enge Kooperationen im Bereich der Methodenentwicklung für die massenspektrometrische Proteomanalytik bestehen mit den Massenspektrometrie-Core Facilities von ZMBH und DKFZ in Heidelberg. Die Zahl der Nutzer der Serviceeinheit beläuft sich zur Zeit auf 14 Arbeitsgruppen der Universität Hohenheim und 9 externe Kooperationspartner.

Ausgewählte Publikationen

- Woolstra, O., Oberhauser, V., Sumser, E., Meyer, N.E., Maguire, M.E., Huber, A., und von, Linting, J. (2010). Nina B is essential for *Drosophila* vision but induces retinal degeneration in opsin-deficient photoreceptors. *J. Biol. Chem.* 285, 2130-2139.
- Cedzich, A., Huttenlocher, F., Kuhn, B.M., Pfannstiel, J., Gabler, L., Stintzi, A., Schaller, A. (2009) The protease-associated (pa) domain and C-terminal



Die Abbildung zeigt ein Bild einer differentiellen zweidimensionalen Gelelektrophorese mit Fluoreszenzmarkierung der Proteine (2D-DIGE). Dargestellt ist ein Vergleich von Proteinextrakten aus Köpfen von Wildtyp-*Drosophila* Fliegen (mit Cy3 markiert, grün) mit einer augenlosen Mutante (Cy5 markiert, rot). Ziel des Experimentes war die Identifizierung von Proteinen, die spezifisch im Auge exprimiert werden. In der Zweifarbandarstellung erscheint bei Vorliegen gleicher Proteinmenge eines Proteins in Wildtyp und Mutante der Spot gelb, während differentiell exprimierte Spots rot oder grün erscheinen. Letztere können aus dem Gel ausgestochen und mittels MALDI-TOF- oder ESI-Massenspektrometrie identifiziert werden.

extension are required for zymogen processing, sorting within the secretory pathway, and activity of tomato subtilase 3 (SLSBT3). *J. Biol. Chem.* 284; 14068-14078.

- Woolstra, O., Beck, K., Oberegelsbacher, C., Pfannstiel, J., Huber, A. (2010) Identification and functional characterization of light-dependent phosphorylation sites of the *Drosophila* TRP ion channel. *J. Biol. Chem.* 285, 14275-14284.



Dr. Thorsten Kurz

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
ZBSA
Core Facility Genomics

3 Mitarbeiter (Technische Assistenten, Bioinformatiker)

Das grundlegende Konzept der Core Facility Genomics liegt in der Etablierung neuester Technologien und die darauf basierende Bereitstellung wissenschaftlicher und messtechnischer Leistungen für alle Projekte der Fakultäten der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und dem Universitätsklinikum Freiburg.

Die Core Facility Genomics gewährleistet eine Primärdatenerhebung, die zum einen vergleichbare Daten auf internationalem Niveau generiert und zum anderen die Vielfalt der geforderten Analysen im Bereich der Erhebung quantitativer Daten vieler Systemkomponenten gewährleistet.

Der Schwerpunkt in den Lebenswissenschaften hat sich in der postgenomischen Ära von der Identifikation und Funktionsanalyse einzelner Gene hin zu der Untersuchung von Funktionsnetzwerken vieler Gene und Genprodukte verlagert, mit dem Ziel des molekularen Verständnisses ganzer biologischer Systeme. Um dies zu erreichen müssen einerseits quantitative Daten in guter zeitlicher und räumlicher Auflösung von vielen Systemkomponenten erhoben werden und andererseits müssen Bioinformatik und Modellbildung dazu beitragen, die Daten zu verarbeiten und Modelle der Systeme zu erstellen, die nicht nur erklären sondern auch prädiktiven Wert haben.

Das Ziel der Core Facility Genomics ist die Erhebung quantitativer Daten von vielen Systemkomponenten und die anschließende Integration der Daten in prädiktive Modelle.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Illumina GAIIX (Solexa) (Deep sequencing): Library Type, Fragment, Paired-End, Mate Pair

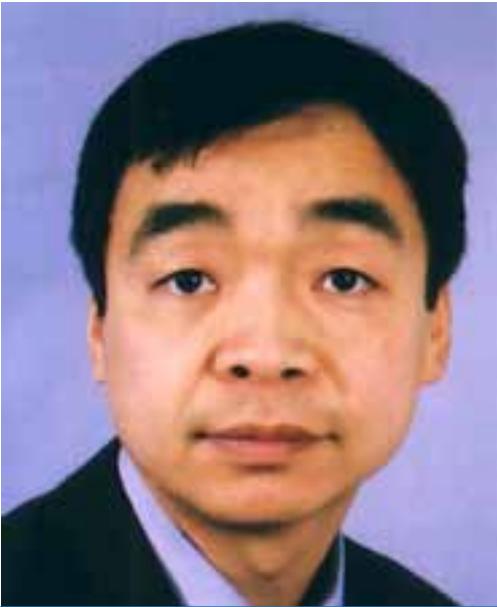
- Chip-Sequencing für: Reduced representation sequencing, Targeted genomic resequencing, Paired end sequencing, Metagenomic sequencing, Transcriptome sequencing, Small RNA sequencing, Sequencing of bisulfite-treated DNA, Chromatin immunoprecipitation-sequencing (ChIP-Seq), Nuclease fragmentation and sequencing, Molecular barcoding
- Agilent Technologie / Microarrays für: Gene Expression, Oligo aCGH / CNV Analysis, microRNA, ChIP-on-chip DNA Methylation, SpliceArray, Custom
- Illumina iScan / Microarrays für: SNP Genotyping (Whole Genome + Custom), Gene Expression, Oligo aCGH / CNV Analysis, microRNA, ChIP-on-chip, DNA Methylation, SpliceArray, Custom

Kooperationen

- Es bestehen sowohl Kooperationen mit dem Institut für Medizinische Biometrie und Medizinische Informatik (IMBI) und verschiedenen Abteilungen der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und dem Universitätsklinikum Freiburg, als auch mit anderen universitären Einrichtungen.

Ausgewählte Publikationen

- Klingmüller, U. et al. Primary mouse hepatocytes for systems biology approaches: a standardized in vitro system for modelling of signal transduction pathways. *IEE Proc Syst Biol* 153, 433-447 (2006).
- Mohr R., Voss B., Schliep M., Kurz T., Maldener I., Adams D.G., Larkum A.D.W., Chen M., Hess W.R. (2010) A new chlorophyll d-containing cyanobacterium: Evidence for niche adaptation in the genus *Acaryochloris*. *ISME J*.



Dr. Yong Li

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
ZBSA
Core Facility Data Management

2 Mitarbeiter (Biologe, Informatiker)

Moderne Hochdurchsatz-Technologien wie Mikroarrays und Massenspektrometrie liefern riesige Mengen an experimentellen Daten, was hohe Ansprüche an deren Verwaltung und Integration in weiterführende Analysen stellt.

Die zentrale „Data Management“ Einrichtung des FRISYS (Freiburger Initiative für Systembiologie) bietet zahlreiche Bioinformatik-Programme und Unterstützung bei deren Anwendung an, damit die mit unterschiedlichen Modellorganismen arbeitenden FRISYS-Arbeitsgruppen den Anforderungen an die Verwaltung und Integration von sogenannten „Omik“-Daten gerecht werden können. Diese Programme eignen sich besonders für die Bearbeitung, Analyse und Visualisierung von Transkriptomik- und Proteomik-Daten sowie für Literatursuchen. Die experimentellen Daten werden in einer standardisierten und integrierten Weise bearbeitet. Alle Bearbeitungsschritte und die experimentellen Daten werden auf einem zentralen Server gespeichert. Die „Data Management“ Core Facility bietet den Nutzern Unterstützung per E-mail und regelmäßige Lehrgänge vor Ort an, sowie maßgeschneiderte Datenanalyselösungen für Wissenschaftler, die Open-Source-Software wie z.B. R/ Bioconductor verwenden.

Die Core Facility bildet somit eine Brücke zwischen der Generierung experimenteller Rohdaten und der Entwicklung und Anwendung mathematischer Modelle.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Analyse von „Omik“-Daten unter Verwendung von Expressionist und R/Bioconductor

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS/ FRISYS (BMBF)

Forschungskooperationen

- Die Dienste der Core Facility werden von zahlreichen Forschungsgruppen an der Universität Freiburg und der Freiburger Universitätsklinik benutzt.

Ausgewählte Publikationen

- B. Ulker, Y. Li, M.G. Rosso, E. Logemann, I.E. Somssich, B. Weisshaar. (2008) T-DNA-mediated transfer of Agrobacterium chromosomal DNA sequences into plants. *Nat Biotechnol* 26(9): 1015-7.
- Y. Li, M.G. Rosso, P. Viehoveer, B. Weisshaar. (2007) GABI-Kat SimpleSearch: an Arabidopsis thaliana T-DNA mutant database with detailed information for confirmed insertions. *Nucleic Acids Res.* 35(Database issue): D874-8.
- Y. Li, M.G. Rosso, B. Ulker, B. Weisshaar (2006) Analysis of T-DNA insertion site distribution patterns in Arabidopsis thaliana reveals special features of genes without insertions. *Genomics* 87(5): 645-52.



Prof. Boris Maček

**Eberhard Karls Universität Tübingen
Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Proteom Centrum Tübingen**

8 Mitarbeiter (3 Biologen, 1 Biochemiker, 1 Biotechnologe, 1 Informatiker und 1 Technischer Assistent)

Die Systembiologie verwendet allgemeine Methoden der Genomik, Transkriptomik und Proteomik zur quantitativen Analyse lebender Zellen. Es ist allgemein anerkannt, dass die Komplexität eines Systems von der Genom-, über die Transkriptom-, hin zur Proteomebene wächst, und dass die Untersuchung von Proteinen, deren Modifikationen und Interaktionen die beste Möglichkeit ist, die Funktion von Genen zu beschreiben.

Das PCT entwickelt und verwendet modernste Methoden der quantitativen Massenspektrometrie-basierten Proteomik. Das Institut hat derzeit ein Team von 10 Wissenschaftlern und Technikern, und verfügt über ca. 500 m² Labor- und Bürofläche. Das Labor ist mit zahlreichen LC-MS/MS-Systemen ausgestattet, darunter ein Massenspektrometer, das auf einer elektrostatischen Ionenfalle (LTQ-Orbitrap) beruht, und eine extrem genaue Massenmessung erlaubt. Das Institut hat außerdem die Infrastruktur, die für Arbeiten auf den Gebieten der Proteinbiochemie, Gewebekultur, Molekularbiologie und Bioinformatik notwendig ist.

Das Hauptforschungsgebiet des PCT ist die Untersuchung der Struktur und Evolution von Signaltransduktionsnetzwerken in Prokaryonten und Eukaryonten, wobei der Schwerpunkt auf der Phosphoproteomik und der Identifizierung von Kinasesubstraten liegt. Weitere Forschungen beschäftigen sich mit klinischer Proteomik und Proteogenomik (Verbesserung genomischer Daten anhand von MS-basierter Proteomik).

Als zentrale Einrichtung der Universität Tübingen bietet das PCT auch kostenpflichtige Proteomanalysen an. Routinemäßig wird die qualitative Analyse von Proteinen, Proteomen und Subproteomen (z.B. Phosphoproteome, Interaktome) durchgeführt. Untersuchungen weiterer posttranslationeller Modifikationen können auf Wunsch ebenfalls durchgeführt werden. Die quantitativen Arbeitsschritte basieren vorwiegend auf der stabilen Isotopmarkierung von Zellen und Geweben (SILAC). Anfragen bitte per E-Mail an pct@ifiz.uni-tuebingen.de.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Offgel- und SCX-Peptidauffrennung
- Phosphopeptidanreicherung
- Peptidaufreinigung unter Verwendung von StageTips
- Filter-aided sample preparation (FASP)
- Ausstattung für die Analyse von Orbitrap-Daten (auf Mascot und MaxQuant basierend)
- Ausstattung für die Analyse von Q-TRAP-Daten (auf Mascot und OpenMS basierend)
- Nachgeschaltete Analyse von Shotgun-Proteomik-Daten
- Flüssigkeitschromatographie - Massenspektrometrie (NanoHPLC Säulenpackung, 2D HPLC (SCX+RP), nanoHPLC-MS/MS (LTQ-Orbitrap XL und Q-TRAP 4000))

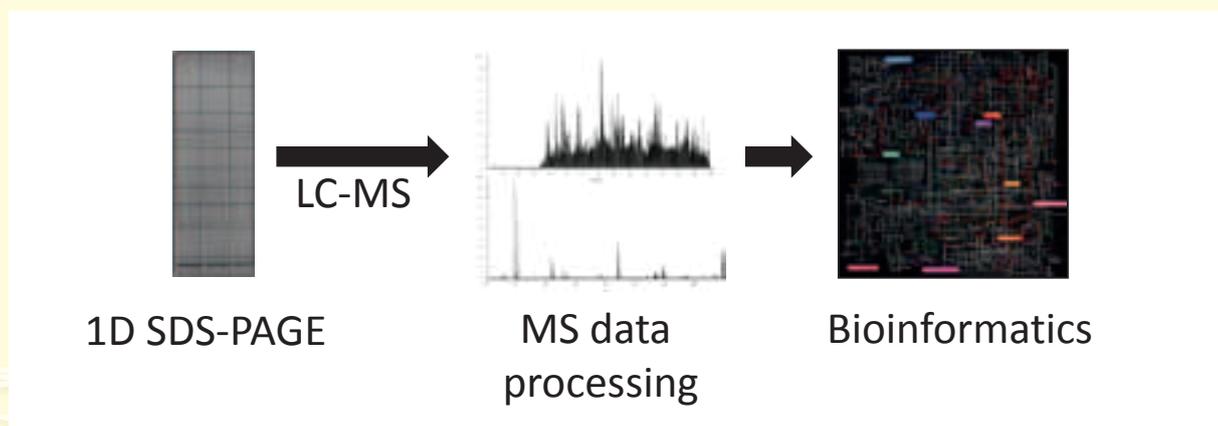
Kooperationen

- Als zentrale Einrichtung der Universität Tübingen arbeitet das Proteome Center Tübingen mit über 20 Arbeitsgruppen, meist aus der Region Stuttgart/

Tübingen, zusammen. Das PCT bietet Dienstleistungen für Forschungsgruppen sowohl aus dem akademischen als auch industriellen Umfeld an.

Ausgewählte Publikationen

- Soufi, B., Kumar, C., Gnad, F., Mann, M., Mijakovic, I., Mačec, B. 2010. Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture (SILAC) applied to quantitative proteomics of *Bacillus subtilis*. J Prot Res 9(7):3638-46
- Borchert, N., Dieterich, C., Krug, K., Schütz, W., Jung, S., Nordheim, A., Sommer, R., Mačec, B. 2010. Proteogenomics of *Pristionchus pacificus* reveals distinct proteome structure of nematode models. Genome Res 20(6):837-46
- Mačec, B., Mann, M., Olsen, J.V. 2009. Global and site-specific quantitative phosphoproteomics: principles and applications. Ann Rev Pharmacol 49: 199-221



Typischer Shotgun-Proteomik Arbeitsablauf.



Dr. Roland Nitschke

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
ZBSA
Life Imaging Center

5 Mitarbeiter (Informatiker, Physiker und Technische Assistenten)

Das Life Imaging Center (LIC) wurde 2001 von R. Nitschke und W. Driever als zentrale Einrichtung (Teilprojekt Z02) des DFG-geförderten Sonderforschungsbereiches (SFB 592 – Signalmechanismen in Embryogenese und Organogenese) etabliert. Im April 2008 zog das LIC in das Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) um. Dort sind auch die zentralen Einrichtungen Genomik, Proteomik und Metabolomik beheimatet, wodurch interaktive Projekte zwischen diesen Bereichen erleichtert werden. Das LIC ist eine Forschungseinheit der Universität Freiburg, die nicht einer bestimmten Fakultät zugeordnet ist, sondern von den Fakultäten für Biologie, Medizin, Mathematik und Physik, sowie der technischen Fakultät gemeinsam getragen wird.

Das LIC befasst sich vorrangig mit der Mikroskopie lebender Zellen von Organismen und Kultursystemen, die in der Entwicklungsbiologie, der Zellsignalforschung und der Systembiologie Verwendung finden. Beispiele hierfür sind:

- Embryonen (Zebrafische, Drosophila, Maus, *Xenopus*)
- Modellorganismen oder Zellcluster (*C. Elegans*, Sphäroide Zysten)
- Pflanzen (Wurzeln, Blätter, Wachstumskegel)
- Neuronale Kulturen (primäre Neuronen, Hirnschnitte)
- Explantate, Biopsien, Gewebeschnitte und Flusskulturen

Das LIC ist auf die Langzeitbeobachtung und Experimente mit diesen Studienobjekten, sowie auf großflächige hochauflösende Bildaufnahmen oder Objekterkennung mit 2P- und VIS-Anregung spezialisiert. Besonders hervorzuheben ist die Kultur und mikroskopische

Beobachtung von Zellen und Sphäroiden über Zeiträume von bis zu 10 Tagen (auch unter Flussbedingungen). Alle Arten fluoreszierender Proteine, darunter auch photoaktivierbare und photokonvertierbare, werden verwendet. Das LIC verfügt über eine umfangreiche Proteinbibliothek (über 150), die den Nutzern nach vorhergehender Evaluation zur Verfügung gestellt wird.

Als Teil des BIOS- (Zentrum für biologische Signalstudien) Exzellenzclusters, weitet das LIC in Zusammenarbeit mit der ingenieurwissenschaftlichen Fakultät seine Expertise in der Bildgebung aus. Gemeinsame Projekte mit dem Lehrstuhl für Mustererkennung und Bildverarbeitung und dem Labor für Bio- und Nanophotonik befassen sich mit der Entwicklung eines neuen mikroskopischen Systems (4D Analyzer). Das LIC arbeitet eng mit dem Systembiologienetzwerk HEPATOSYS und dem Comprehensive Cancer Center Freiburg (CCCF) zusammen, die beide durch das BMBF gefördert werden.

Das LIC bedient zurzeit 285 aktive Nutzer aus den Fakultäten für Biologie, Chemie, Geo-, Ingenieur-, Material-, und Forstwirtschaften, Medizin, und Physik. Ca. 10% der Nutzer sind externe Wissenschaftler, die über Projekte mit universitären Forschungsgruppen Zugang zum LIC erhalten. Die Auslastung liegt bei ungefähr 75% (wobei 14 Stunden Nutzung pro Tag als 100% definiert werden). Das LIC ist Mitglied der Europäischen Lichtmikroskopinitiative (ELMI) und der Euro-BioImaging Initiative. Das LIC unterhält zudem langjährige Partnerschaften mit Firmen im Bereich Bildgebung: Zeiss – konfokale und Weitfeldmikroskopie, Hard- und

Software (> 15 Jahre) Wichtige Projekte: AOTF, LSM 510, AxioObserver, SPIMicroscopy, Stitching und HDR Imaging, InTune Laser

IBIDI – Mikroskopkammern für Kultur und Perfusion über längere Zeiträume (> 4 Jahre)

Nikon – Modifikation der Biostation (> 2 Jahre)

Eine Kooperation besteht auch mit dem Imaging Center des Friedrich-Miescher Instituts in Basel, um Know-How, Software und Testplattformen auszutauschen und Geräte zu evaluieren. Zudem besteht eine Zusammenarbeit mit der 11. Fakultät (Entwicklung von Mikrofluidik-Geräten) und zahlreichen Laboratorien der biologischen und medizinischen Fakultät an der Universität Freiburg.

Die Zusammenarbeit mit der Bundesanstalt für Materialforschung (BAM), sowie den Firmen Fluka und Schott führte zur Entwicklung und Patentierung von Sonden für die Kalibrierung von Fluoreszenzmikroskopen, die eine einfache Quantifizierung von Signalen erlauben.

Die LIC Infrastruktur:

Das LIC hat Labor- und Büroflächen von ca. 400 m², verteilt auf 16 Räume. Alle Laboratorien entsprechen der Sicherheitsstufe 2 (S2). Die Infrastruktur des LIC wird momentan hauptsächlich durch die Universität Freiburg, den DFG-geförderten SFB 592 und das BIOSSExzellenzcluster gestellt. Neue Geräte werden über Förderanträge von Gruppen oder einzelnen Forschern beschafft, die dann die Geräte an das LIC übertragen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- 9 Konfokalmikroskope
- 6 Weitfeld-Lebendzell-Imaging-Mikroskope
- Fluoreszenztechniken wie z.B. das Tracking von Zellen und Organellen, FRET, FRAP, FLIP, 2-P, spektrale Entmischung, Medium-Throughput Image Screening, Aufnahme von Bildausschnitten bei größeren Flächen und Stitching.

Ausgewählte Verbundprojekte

- BIOSSE
- HepatoSys (BMBF)

Kooperationen

- Derzeit hat das LIC 285 aktive Nutzer.

Ausgewählte Publikationen

- Boehlke,C., Kotsis,F., Patel,V., Voelker,H., Bredt,S., Beyer,T., Müller,K., Herbst,M., Hornung,M., Doerken,M., Köttgen,M., Nitschke,R., Igarashi,P., Walz,G. Kuehn,E.W. Primary cilia regulate mTORC1 activity and cell size through Lkb1, Nat.Cell.Bio., 11 (2010), 1115-1122.
- Emmenlauer,M., Ronneberger,O., Ponti,A., Schwarb,P., Griffo,A., Filippi,A., Nitschke,R., Driever,D., Burkhardt,H. XuvTools: Free, fast and reliable stitching of large 3D datasets. J.Microsc., 233 (2009), 42-60.
- Resch-Genger,U., Grabolle,M., Cavaliere-Jaricot,S., Nitschke,R., Nann,T. Quantum dots versus organic dyes as fluorescent labels. Nat.Methods, 5 (2008), 763-775.



Dr. Andreas Schlosser

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
ZBSA
Core Facility Proteomics

5 Mitarbeiter (Biologen, Pharmazeuten, Ingenieure)

Die Core Facility (CF) Proteomics am ZBSA bietet ein breites Spektrum an Methoden und Techniken sowohl zur globalen Analyse von Proteomen als auch zur detaillierten Analyse einzelner Proteine. Typische Projekte sind vergleichende quantitative Proteomanalysen (z.B. mittels SILAC oder ^{15}N -Markierung), die Charakterisierung von Organellen-Proteomen, die Identifizierung von Proteininteraktionspartnern oder die Analyse kovalenter Proteinmodifikationen. Die analysierten Organismen reichen dabei von einfachen Bakterien (z.B. *Sinorhizobium meliloti*) über tierische (*C. elegans*) und pflanzliche (*Arabidopsis thaliana*, *Physcomitrella patens*) Modellorganismen, bis hin zu menschlichen Gewebeproben aus der Klinik. Neben der Anwendung etablierter Methoden, entwickelt die Core Facility in enger Zusammenarbeit mit einzelnen Arbeitsgruppen der Universität Freiburg auch gezielt neue Massenspektrometrie-basierte Methoden, welche dann unmittelbare Anwendung auf biologisch oder medizinisch relevante Fragestellungen finden.

Ein Schwerpunkt der CF Proteomics ist die Analyse kovalenter (posttranslatinaler) Proteinmodifikationen, wie beispielsweise Phosphorylierung, Ubiquitinierung, Hydroxylierung, Desamidierung, Methylierung, oder ADP-Ribosylierung. Hier kommen selektive Anreicherungsverfahren für modifizierte Peptide ebenso zum Einsatz wie hochentwickelte tandemmassenspektrometrische Methoden (z.B. Electron Transfer Dissociation oder Multiple Reaction Monitoring) und neu entwickelte Algorithmen zur Datenanalyse.

Aktuelles Ziel der CF Proteomics ist die Entwicklung neuer quantitativer Methoden zur Analyse der Proteinphosphorylierung. Dies geschieht z.B. im Rahmen des BMBF-Projektes Virtual Liver in Zusammenarbeit mit Biologen, welche entsprechende Proteinproben generieren, und Theoretikern, welche die erzeugten quantitativen Daten für die Modellbildung nutzen.

Dem Charakter einer Core Facility entsprechend hat die CF Proteomics viele Kooperationspartner am ZBSA, an der Universität Freiburg (Biologie, Medizin, Chemie) und darüber hinaus (z.B. Charité Berlin, DKFZ Heidelberg).

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- ESI-Massenspektrometer (Q-TOF, Triple Quadrupol, Ionenfalle) mit Chip-HPLC
- Orbitrap mit nanoHPLC
- ETD-Fragmentierung
- Multiple Reaction Monitoring (MRM)
- automatisierte Phosphopeptidanreicherung mittels TiO₂
- Offgel-Fraktionierung
- Horizontale Gelelektrophorese
- Fluoreszenz-Scanner
- Quantifizierung mittels ¹⁵N-Markierung

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS/ FRISYS (BMBF)
- Virtual Liver (BMBF)

Kooperationen

- Das Angebot der Core Facility wird zurzeit von ca. 30 Kooperationspartnern (überwiegend aus den Fakultäten für Biologie und Medizin der Universität Freiburg) genutzt.

Ausgewählte Publikationen

- Lang, AE, Schmidt, G, Schlosser, A, Hey, TD, Larrinua, IM, Sheets, JJ, Mannherz, HG, Aktories, K (2010) Photorhabdus luminescens Toxins ADP-Ribosylate Actin and RhoA to Force Actin Clustering. Science 327: 1139-1142.
- Orth JHC, Preuß I, Fester I, Schlosser A, Wilson BA, Aktories K (2009) Molecular mode of action of *Pasteurella multocida* toxin - Activation of heterotrimeric G proteins by deamidation. Proc Natl Acad Sci 106: 7179-7184.



Massenspektrometrielabor der Core Facility Proteomics am ZBSA.

- Schlosser A, Vanselow JT, Kramer A (2005) Mapping of phosphorylation sites by a multi-protease approach with specific phosphopeptide enrichment and nanoLCMS/MS analysis. Anal Chem 77: 5243-5250.



Andrea Weber

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Zentrum für biologische Signalstudien / ZBSA
BIOSS Toolbox

3 Mitarbeiter (Technische Assistenten)

Ziel des Zentrums für biologische Signalstudien (Centre for Biological Signalling Studies, BIOSS, Exzellenzcluster EXC294) an der Universität Freiburg ist es, biologische Signalprozesse in einem neuen, stark interdisziplinären und systemübergreifenden Ansatz zu untersuchen.

Die BIOSS Toolbox ist ein zentraler Bestandteil des BIOSS. Sie stellt als Ressourcen- und Informationszentrum biologisches Material, besonderes solches, das im Zusammenhang mit Signalgebung und -verarbeitung in Zellen steht, zur Verfügung. Die Toolbox erleichtert und beschleunigt somit den Austausch von wissenschaftlichem Material zwischen Wissenschaftlern und Laboren.

Wissenschaft wird immer komplexer und der Austausch von Daten und Materialien stellt eine besondere Herausforderung dar. Deshalb sammelt, beschreibt und archiviert die BIOSS Toolbox das wissenschaftliche Material (v.a. Plasmide, Expressionsvektoren, Zelllinien, Chemikalien, usw.) und macht es Wissenschaftlern inner- und außerhalb Freiburgs zugänglich.

Alle relevanten Informationen über die wissenschaftlichen Materialien sind in einer Datenbank erfasst und werden über ein Online-Portal (im Aufbau) veröffentlicht. Da sich BIOSS hauptsächlich mit der Erforschung von Signalprozessen beschäftigt, findet man in der Plasmid-Bank der BIOSS Toolbox v.a. Material zur Kontrolle und Überprüfung dynamischer zellulärer Prozesse, z.B. bei Signalinduktion und Veränderung der Morphologie, oder zur Modulation von Interaktionen. Die Sammlung enthält viele Proteine, die eine wichtige Rolle in unterschiedlichen Signaltransduktionswegen spielen (z.B. Rezeptor- und Adaptorproteine, Kinasen and Phosphatasen),

sowie funktionelle Untereinheiten und Domänen, die bei Lokalisations- und Interaktionsstudien Verwendung finden können.

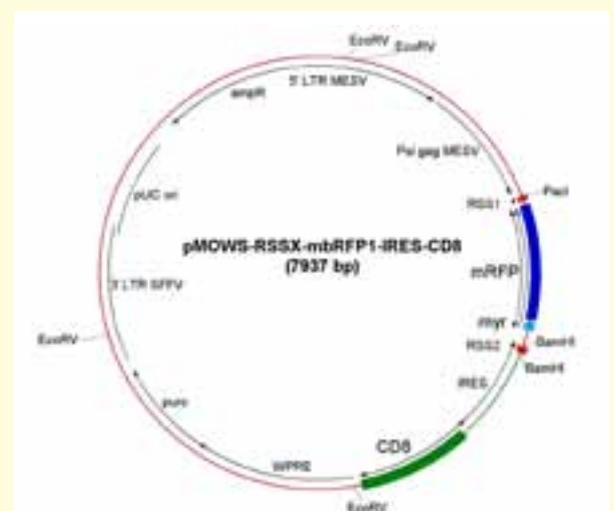
Außerdem übernimmt die BIOSS Toolbox für Wissenschaftler vor Ort die Lagerung und Verteilung anderer wissenschaftlicher Materialien, wie z.B. eine humane cDNA-Bibliothek, eine shRNA (small hairpin RNA) Kinase-Bibliothek, und wird zudem in Kürze auch eine Sammlung für Zelllinien anbieten.

Ausgewählte Verbundprojekte

■ BIOSS

Kooperationen

- Derzeit wird die Dienstleistung der BIOSS Toolbox von den Arbeitsgruppen der Albert-Ludwigs-Universität und des Universitätsklinikums Freiburg genutzt. Nach Beendigung der Aufbauphase ist der Service für alle Forschungseinrichtungen und Non-Profit-Unternehmen zugänglich.



Heidelberger Arbeitsgruppen



Prof. Peter Angel S. 48



Prof. Ralf Bartschlagler S. 50



Prof. Michael Boutros S. 52



Dr. Nathan Brady S. 54



Prof. Karl-Heinz Brenner S. 56



Prof. Steven Dooley S. 58



Prof. Roland Eils S. 60



Dr. Elfriede Friedmann S. 62



Dr. Anne-Claude Gavin S. 64



Dr. Frauke Gräter S. 66



Prof. Fred A. Hamprecht S. 67



Prof. Michael Hausmann S. 68



Prof. Thomas Höfer S. 70



Dr. Lars Kaderali S. 72



PD Dr. Ursula Klingmüller S. 74



Dr. Michael Knop S. 76



Dr. Ulrike Korf S. 78



Prof. Hans-Georg Kräusslich S. 80



Prof. Ursula Kummer S. 82



PD Dr. Inna N. Lavrik S. 84



Prof. Wolf-Dieter Lehmann S. 86



PD Dr. Ana Martin-Villalba S. 88



Prof. Martina Muckenthaler S.90



PD Dr. Wolfgang Müller S. 92



Dr. François Nédélec S. 94



PD Dr. Karsten Rippe S. 96



Prof. Frank Rösl S. 98



Dr. Reinhard Schneider S. 99



Dr. Sven Sahle S. 100



PD Dr. Carsten Schultz S. 102



Prof. Ulrich Schwarz S. 104



Dr. Vytaute Starkuviene S. 106



Dr. Lars Steinmetz S. 108



Prof. Angela Stevens S. 110



Dr. Rebecca Wade S. 111



Prof. Jürgen Wolfrum S. 112



Prof. Carsten Watzl S. 114



Prof. Peter Angel

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Abteilung für Signaltransduktion und Wachstumskontrolle

20 Mitarbeiter (Biologen, Biochemiker)

Es ist heute akzeptiert, dass die Ursache von Krebs in einer Störung der Expression bestimmter Gene und der damit verbundenen Auswirkungen auf zelluläre Eigenschaften liegt. Dabei tragen eine Vielzahl von zellulären Funktionen zur Tumorentstehung und Ausbreitung der Tumorzellen bei: unbegrenzte Vermehrung der Krebszellen, das Ausschalten der Genprogramme zum programmierten Zelltod (Apoptose), die Induktion neuer Blutgefäße, die den Tumor mit Nährstoffe versorgen, oder die Fähigkeit, an sekundären Orten Metastasen auszubilden. Diese hochkomplizierten und fein aufeinander abgestimmten Vorgänge stellen „normale“ körpereigene Fähigkeiten dar, die z.B. bei der Embryonalentwicklung oder bei Regenerationsprozesse (z.B. Wundheilung) vorübergehend benötigt werden und in Krebszellen in außerplanmäßiger Weise „reaktiviert“ werden.

Bei der Modulation der Genprogramme spielen sowohl intrinsische, „zellautonome“ Kontrollmechanismen als auch Zell-Zell Kommunikation eine wichtige Rolle: so wird bei der Wundheilung die Entscheidung, ob Zellen der Epidermis (Keratinocyten) das genetische Programm der Migration, Proliferation oder Differenzierung initiieren, durch lösliche parakrin-wirkenden Faktoren von Zellen der Umgebung (Fibroblasten, Endothelzellen und Immunzellen) maßgeblich gesteuert. Ähnliche Prinzipien der Zell-Zell Kommunikation gelten auch bei der Tumorgenese, wo ein Wechselspiel zwischen den verschiedenen Zelltypen des sog. „Tumor-Mikroenvironment“ die Eigenschaften der Tumorzellen beeinflussen. Daneben spielen Faktor-vermittelte systemische Interaktionen eine wichtige Rolle: So zeigen epidemiologische und

experimentelle Studien eine deutliche Korrelation zwischen metabolischen Erkrankungen (z.B. Fettleibigkeit, Diabetes) und chronischen Entzündungen bei der Krebsentstehung.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Angel geht der Frage nach, wie physiologische und pathologische Signale, die von außen auf die Zelle wirken, über intrazelluläre Signalwege und Transkriptionsfaktoren, z.B. AP-1 und NF- κ B, die Genaktivität in der Zelle beeinflussen. Ausgehend von den globalen Expressionsstudien mit Proben aus Zellkulturmodellen und genetisch veränderten Mausmodellen bestimmt die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit der Molekularen Genetik (Prof. Dr. Lichter), Medizinischen Informatik (Dr. Niels Grabe) und Theoretischen Bioinformatik (Prof. Dr. Eils) am DKFZ Heidelberg quantitative und dynamische Veränderungen in der Genexpression bei der Regeneration (Wundheilung) und bei zentralen Prozessen der Krebsentstehung (Proliferation, Invasion, Tumorangiogenese, chronische Entzündung). Zusätzlich wird die Anreicherung von Transkriptionsfaktor-Bindestellen in den Promotersequenzen von Genen mit veränderter Expression bestimmt. Dadurch können

- i) die Topologie von relevanten Signalkaskaden, sowie metabolische und genregulatorische Netzwerke unter pathologischen Bedingungen berechnet werden,
- ii) theoretische Modelle zur Regulation von beteiligten Transkriptionsfaktoren und deren modulären Wechselwirkung aufgestellt werden,
- iii) diese durch funktionelle Analysen in Zell- und Organkulturen sowie genetisch veränderten Mausmodellen bestätigt werden und
- iv) mittels Analyse von Probenmaterial von menschliche

Patienten die klinische Signifikanz verifiziert werden. Ziel der Arbeitsgruppe ist es, neue Zielstrukturen für translationale Forschungsprojekte zu identifizieren und in Zusammenarbeit mit Partnern des Universitätsklinikums Heidelberg (Pathologie- Prof. Dr. Schirmacher, PD Dr. Breuhahn; Endokrinologie- Prof. Dr. Nawroth, PD Dr. Bierhaus; Hals-Nasen-Ohrenklinik- Prof. Dr. Plinkert, PD Dr. Heß) neue diagnostische Merkmale von Krebszellen zu finden und innovative Therapien zu entwickeln.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

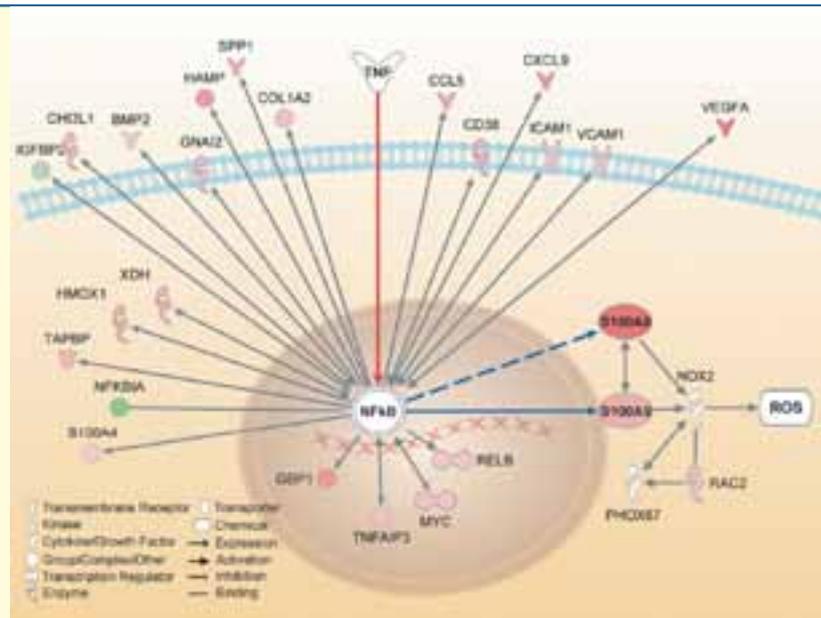
- Live cell imaging; FACS Analyse
- Herstellung von genetisch veränderten Mäusen (Transgene, konditionale Knockout); Isolierung und Kultivierung von primären Zellen aus Mäusen; Immortalisierung in Zellkultur
- Herstellung von in vitro-Organokulturen (z. B. Blutgefäße, Haut)
- Funktionelle Analysen (Proliferation, Apoptose, Differenzierung, Migration, Invasion)
- Genexpressionsanalysen (mRNA, miRNA),
- Molekulare Analyse von Signalkaskaden und Transkriptionsfaktoren (Protein-Protein-Interaktionen, Reporter-gen-Analysen, Chromatin-Immünpräzipitationen)

Ausgewählte Verbundprojekte

- Medical Systems Biology (BMBF)
- NGFN Plus
- Systems Biology of Cancer (Helmholtz Association)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Peter Lichter, Molekulare Genetik, und Prof. Roland Eils, Theoretische Bioinformatik, DKFZ Heidelberg
- Prof. Peter Plinkert und PD Dr. Jochen Heß, Hals-



Modell des NF-kB-abhängigen genetischen Netzwerks während der Entwicklung von hepatozellulären Karzinomen (HCC). (Nemeth et al., Hepatology 2009)

Nasen-Ohrenklinik/Otolaryngologie, Universitätsklinikum Heidelberg

- Prof. Erwin F. Wagner, Cancer Cell Biology, Spanish National Cancer Research Center, Madrid, Spain
- Dr. Eli Pikarsky und Prof. Yinin Ben-Neriah, Hadassah Medical School, Hebrew University, Jerusalem, Israel

Ausgewählte Publikationen

- Németh J, Stein I, Haag D, Riehl A, Longerich T, Horwitz E, Breuhahn K, Gebhardt C, Schirmacher P, Hahn M, Ben-Neriah Y, Pikarsky E, Angel P, Hess J. S100A8 and S100A9 are novel nuclear factor kappa B target genes during malignant progression of murine and human liver carcinogenesis. *Hepatology*, 50(4): 1251-62, 2009
- Busch H, Camacho-Trullio D, Rogon Z, Breuhahn K, Angel P, Eils R, Szabowski A. Gene network dynamics controlling keratinocyte migration. *Mol Syst Biol*, 4:199, 2008



Prof. Ralf Bartenschlager

Universitätsklinikum Heidelberg
Department für Infektiologie
Molekulare Virologie

44 Mitarbeiter (Biologen, Humanmediziner, Veterinärmediziner, Biochemiker)

Das Department für Infektiologie/Molekulare Virologie ist Teil des Universitätsklinikums Heidelberg und wird von Prof. Ralf Bartenschlager geleitet. Seine Gruppe arbeitet in erster Linie auf fünf Forschungsfeldern:

- (1) dem besseren Verständnis der molekularen und zellulären Mechanismen, die den Replikationszyklus von Viren beeinflussen, mit Hauptaugenmerk auf dem Hepatitis C Virus (HCV) und dem Dengue Virus (DENV);
- (2) Untersuchung von Wirt-Erreger-Interaktionen mittels RNAi-basierter Hochdurchsatz-Screens, die in Kombination mit bioinformatischen und systembiologischen Ansätzen zur Identifizierung relevanter zellulärer Netzwerke eingesetzt werden;
- (3) Analyse des Replikationszyklus eines akut lytischen Virus (DENV) und eines chronisch persistierenden Virus (HCV), um ein besseres Verständnis darüber zu erlangen, wie diese Viren die Immunantwort beeinflussen, um höchst mögliche Virusproduktion oder chronische Infektion zu erreichen;
- (4) Entwicklung dynamischer Modelle für die zellulären Netzwerke, die für die Replikation von HCV und DENV und deren Verbreitung verantwortlich sind und der angeborenen Immunabwehr entgegenwirken;
- (5) Studium der molekularen und strukturellen Biologie des Hepatitis B Virus (HBV), um neue antivirale Konzepte zu entwickeln.

Die Forschungseinheit von Ralf Bartenschlager besteht aus drei unabhängigen Arbeitsgruppen (AG Bartenschlager, AG Lohmann und AG Urban). Die drei

Forschungsgruppen haben wichtige Beiträge in der Erforschung von HCV, DENV und HBV, vor allem in der Entwicklung von effizienten und verlässlichen HCV- und HBV-Zellkultursystemen, geleistet. Mit deren Hilfe wurden bahnbrechende Einsichten in den HCV-Replikationszyklus und die HCV-Wirt-Interaktionen gewonnen. Ein weiterer wichtiger Beitrag war die Entwicklung von HBV-Hüllprotein-abgeleiteten Lipopeptiden für die Therapie von HBV und HDV Infektionen. Diese Lipopeptide werden gegenwärtig in einer vorklinischen Studie getestet. Erst kürzlich entwickelte das Team ein 3D-Modell der Kompartimente, in denen DENV repliziert und das Virus zusammgebaut wird. Außerdem hat das Team einen wichtigen Beitrag zur Entwicklung und Umsetzung einer RNAi-Screening-Plattform im Rahmen des FORSYS-ViroQuant-Konsortiums geleistet.

Das übergeordnete Ziel der systembiologischen Forschungen in Bartenschlagers Labor ist die Anwendung von Hochdurchsatz-Methoden und mathematischen Methoden zur Klärung der Interaktionen von HCV, DENV und HBV mit ihren Wirten auf der Systemebene, um die für die produktive Replikation notwendigen zellulären Netzwerke zu erforschen.

Hierzu werden siRNA-basierte Hochdurchsatz-Screening-Methoden in Verbindung mit Zellkultursystemen für die Vermehrung der infektiösen HCV-, HBV- und DENV Partikel verwendet. Im Rahmen der FORSYS-ViroQuant-Initiative hat die Gruppe um Bartenschlager Zugang zu drei unterschiedlichen siRNA-Bibliotheken; eine umfasst das gesamte menschliche Kinom (ca. 720 Kinasen), eine weitere umfasst alle menschlichen Gene, die für eine

Therapie prinzipiell geeignet sind (ca. 9100 Gene) und eine dritte umfasst alle menschlichen Gene, die in das Zytoskelett involviert sind. Bisher wurden systematische Screens dazu verwendet, zelluläre Faktoren zu finden, die für HCV- und DENV-Replikation erforderlich sind, aber auch um regulatorische Faktoren von Bedeutung für die Immunabwehr zu identifizieren.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- RNAi-basierte Screening-Verfahren
- Elektronenmikroskopie
- Elektronentomographie

Ausgewählte Verbundprojekte

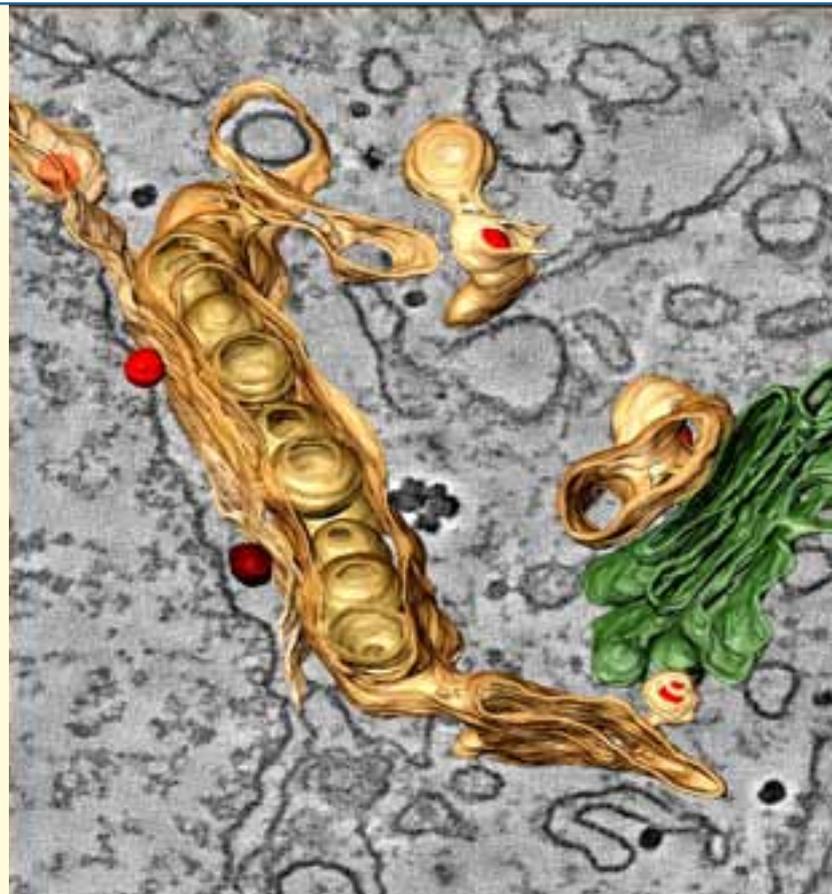
- FORSYS/ ViroQuant (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- M. Albrecht, Max-Planck-Institut für Informatik, Saarbrücken
- R. Eils, Deutsches Krebsforschungszentrum / BioQuant, Universität Heidelberg
- U. Klingmüller, Deutsches Krebsforschungszentrum / BioQuant, Universität Heidelberg
- H.G. Kräusslich, Abteilung für Infektiologie - Virologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- L. Kaderali, ViroQuant, Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Welsch S, Miller S, Romero-Brey I, Merz A, Bleck CK, Walther P, Fuller SD, Antony C, Krijnse-Locker J, Bartenschlager R. 2009. Composition and three-dimensional architecture of the dengue virus replication and assembly sites. *Cell Host Microbe*. 5:365-75



3D-Modell der Kompartimente, in denen Flaviviren replizieren und assembliert werden.

- Matula P, Kumar A, Wörz I, Erfle H, Bartenschlager R, Eils R, Rohr K. 2009. Single-cell-based image analysis of high-throughput cell array screens for quantification of viral infection. *Cytometry A*. 75:309-18.
- Kaderali L, Dazert E, Zeuge U, Frese M, Bartenschlager R. 2009. Reconstructing Signaling Pathways from RNAi Data using Probabilistic Boolean Threshold Networks. *Bioinformatics*. 25:2229-35.



Prof. Michael Boutros

**Deutsches Krebsforschungszentrum
Abteilung Signalwege und
Funktionelle Genomik**

**Universität Heidelberg
Lehrstuhl für Zell- und Molekularbiologie**

30 Mitarbeiter (Biologen, Mediziner, Chemiker, Bioingenieure und Bioinformatiker)

Die Forschung der Arbeitsgruppe von Prof. Boutros beschäftigt sich mit der Analyse von Signalnetzwerken, die während der Entwicklung von Organismen wichtige Ereignisse kontrollieren und bei menschlichen Krankheiten wie Krebs häufig verändert sind. Zur Untersuchung dieser Signalprozesse werden moderne genomische, genetische und bioinformatische Ansätze verwendet. Durch die Anwendung von Screeningmethoden im Hochdurchsatzverfahren identifiziert die Forschungsgruppe neue Kandidatengene, die sie in verschiedenen Modellorganismen sowie menschlichen Zellen weiter analysiert. Sie entwickelt auch Hochdurchsatzmethoden, um neue Signalwegskomponenten zu entdecken und systematisch deren Funktion aufzuklären. Viele der Hochdurchsatz-Screens werden mit Partnern aus Europa und der ganzen Welt durchgeführt. Die Forschung findet in der Kooperationsabteilung der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums in Heidelberg statt.

Ein umfassendes Verständnis komplexer biologischer Vorgänge und Signalnetzwerke setzt die Kenntnis der einzelnen Einheiten, Strukturen und zeitlichen Abläufe voraus. Um zelluläre Netzwerkmodelle zu erstellen, muss der Einfluss jeder Komponente (z.B. eines Proteins) auf das System getestet werden. Aus vielen Einzelbeobachtungen werden dann mit Hilfe bioinformatischer Methoden Netzwerke von Signalwegen und deren gegenseitige Beeinflussung zusammengesetzt. Die Technik der RNA-Interferenz (RNAi) erlaubt das Herunterregulieren von Genen, indem kurze doppelsträngigen RNAs in die Zelle eingeführt werden, die homolog zu endogenen RNAs

sind. Inzwischen sind ganze Bibliotheken mit RNAi-Sequenzen für die meisten Gene in Pflanzen, Würmern, Fliegen und Menschen verfügbar. Dadurch ermöglichte RNAi umfassende Studien, die vorher nicht realisierbar waren. Diese genomweiten Ansätze wurden damit zu einem leistungsfähigen genetischen Verfahren, mit dem Gene systematisch identifiziert, ihre Rolle im Signalweg analysiert und die entsprechenden biologischen Modulen bestimmt werden können.

Ein Beispiel des Forschungsprogramms der Arbeitsgruppe ist ein ERASysBio+ Konsortium, in dem sie eng mit Prof. Dr. Rainer Spang (Universität Regensburg, Deutschland) und Prof. Dr. Henning Walczak (Imperial College London, UK) zusammenarbeitet. Das Projektziel ist die systematische Analyse von Todesrezeptor-Signalnetzwerken, die in der Entwicklung von Leberzellkrebs involviert sind. Dies ist eine weltweit besonders häufig vorkommende Krebsart. Therapeutische Ansätze zur Behandlung von Leberzellkrebs sind limitiert, da häufig Resistenzen auf derzeitige Therapien bestehen, hauptsächlich deshalb, weil Krebszellen die Fähigkeit verlieren, den programmierten Zelltod (Apoptose) einzuleiten. Für die Entwicklung von effektiven Krebstherapien ist es von besonderer Bedeutung zu verstehen, wie die Apoptose-Signalnetzwerke in normalen Leberzellen reguliert und in Krebszellen dereguliert sind. Das Projekt zielt darauf ab, das grundlegende biologische System zu verstehen, welches die pro- und antiapoptotischen Signale in normalen gegenüber veränderten Leberzellen steuert, und Vorhersagen in dem System möglich zu machen. Basierend auf den experimentellen Daten der Arbeitsgruppe von Prof. Boutros und der Gruppe von Prof.

Walczak wird die Gruppe von Prof. Spang „Dynamic Nested Effects Models“ generieren, um die kritischen Punkte in der Regulation dieser Signalwege zu finden. Diese statistischen Modelle werden genutzt, um die Signalnetzwerke in Leberzellen zu rekonstruieren.

Zusätzlich zu neuen Erkenntnissen in der Apoptose-Signalweiterleitung in normalen und veränderten Zellen auf Systemebene wird die Studie voraussichtlich auch zu neuen Einsichten in die prinzipiellen Mechanismen der Tumorentstehung und für die Verbesserung der Therapie von resistenten Tumoren führen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

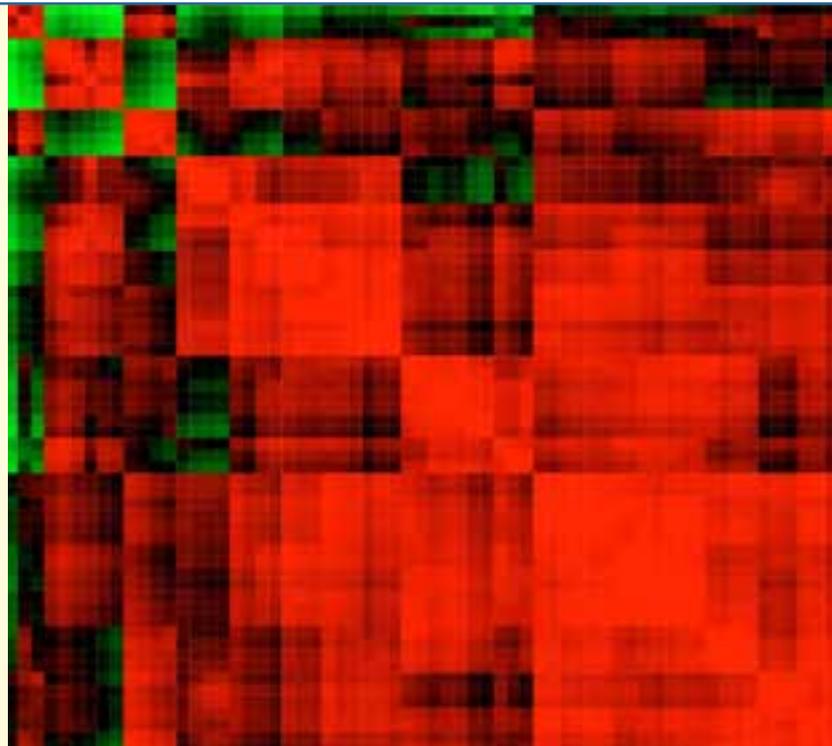
- Hochdurchsatz-RNAi- und Wirkstoff-Screenings
- Hochdurchsatzsequenzierungen und -transkriptomanalysen
- Automatisierte Mikroskopie
- Datenbanken und bioinformatische Verfahren

Ausgewählte Verbundprojekte

- CancerPathways
- EraSysBio+ (BMBF)
- NGFN Plus (BMBF)

Ausgewählte Publikationen

- Boutros M, Ahringer J. 2008. The art and design of genetic screens: RNA interference. *Nat Rev Genet.* 9(7):554-66.
- Boutros M, Brás LP, Huber W. 2006. Analysis of cell-based RNAi screens. *Genome Biol.* 7(7):R66.
- Muller, P., D. Kutteneuler, V. Gesellchen, M. Zeidler, and M. Boutros. 2005. Identification of JAK/STAT signaling components by genome-wide RNAi. *Nature*, 436:871-5.



Computeranalyse von Hochdurchsatz-RNAi screens.

Phänotypische Profile von mit RNAi behandelten Zellen werden mittels Multi-Parameter-Bildanalysen identifiziert und anschließend für Clusteranalysen genutzt.



Dr. Nathan Brady

**Deutsches Krebsforschungszentrum / BioQuant-Center
Systembiologie von Zelltodmechanismen**

6 Mitarbeiter (Molekular- und Zellbiologen, Systembiologen, Informatiker)

Die von Dr. Brady geleitete Forschungsgruppe erforscht die Regulation und das Zusammenspiel verschiedener Zelltodmechanismen, z.B. Apoptose, Autophagie und Nekrose, bei Bauchspeicheldrüsenkrebs. Dieser ist infolge mangelnder effektiver Behandlungsmethoden noch immer eine der häufigsten krebsrelatierter Todesursachen. Apoptose, die bestuntersuchte Form des programmierten Zelltods (Typ I), wird entweder von außen über Todesrezeptoren oder durch Signale von Mitochondrien aktiviert. Hierbei spielen sogenannte Caspasen, Enzyme mit proteolytischer Aktivität, die zum Abbau von Zellen führen, eine zentrale Rolle. Autophagie ist ein Prozess, durch den intrazelluläre Komponenten verdaut werden, indem sie sich zuerst zu Autophagosomen zusammenschließen, die dann mit Lysosomen fusionieren.

In Krebszellen kann die Autophagie entweder als eine alternative Form des programmierten Zelltods (Typ II) oder paradoxerweise als Überlebensantwort auf Stresssignale wie z.B. Hypoxie oder eine Chemotherapie fungieren. Nekrose wird zwar als passive Form des Zelltods verstanden, teilt jedoch viele der Signaltransduktionswege mit dem programmierten Zelltod, so z.B. Calpaine, zytosolische Proteasen, die aufgrund gestörter Kalziumhomöostase aktiviert werden, oder zytosolische Cathepsine, die normalerweise in Lysosomen zu finden sind.

Im Gegensatz zur Apoptose löst die Nekrose aufgrund der Zerstörung der Plasmamembran und der Freisetzung von zytosolischen Komponenten Entzündungen aus. Außerdem kann die Autophagie auch zur Freisetzung

wichtiger immunogener zytosolischer Faktoren aus Tumorzellen führen, sowie die Antigenpräsentation auf dendritischen Zellen vermitteln. Eine Beschränkung auf Apoptose auslösende Krebstherapien schöpft das Heilungspotential nicht aus, da Apoptose keine Immunantwort auslöst. Die Interaktionen zwischen Krebszellen und des Immunsystems können im Gegensatz dazu ein wichtiger Ansatzpunkt bei der Induktion von Zelltod und dementsprechend bei Krebstherapien darstellen. Die von Dr. Brady geleitete Arbeitsgruppe möchte herausfinden, wie das Zusammenspiel der einzelnen Signaltransduktionswege (intrinsischer und extrinsischer Weg) des programmierten Zelltods ausgenutzt werden kann, um den Zelltod von Bauchspeicheldrüsenkrebszellen herbeizuführen.

Zunächst möchte die Arbeitsgruppe die Aktivitäten und gegenseitigen Abhängigkeiten der Zelltodmechanismen in einzelnen Zelltypen und zwischen Zelltypen eines aus Bauchspeicheldrüsenkrebszellen, Stroma und Immunzellen bestehenden *in vitro* Tumormodells quantitativ darstellen. Mithilfe von hochauflösender Mikroskopie, bei der Biosensoren im Fokus des Interesses stehen, in Kombination mit der Extraktion zahlreicher Merkmale und statistischer Analyse, untersucht die Gruppe die verschiedenen Signaltransduktionswege des programmierten Zelltods auf Einzelzellebene in größeren Zellpopulationen. Diese Herangehensweise erzielt bessere Ergebnisse als bisherige Methoden (Durchschnitt einer Zellpopulation, repräsentative Antworten).

Die Messergebnisse und Abhängigkeiten beispielsweise

von Protein-Protein-Interaktionen, Zusammenspiel von Organellen, und die bidirektionale Übertragung von Signalen zwischen einzelnen Zellen werden mit einem auf der Fuzzy-Logik beruhenden Computermodell ausgewertet, das es ermöglicht, qualitative und quantitative multiparametrische, multivariate Datensätze zu integrieren. Ziel der Forschung ist es, die Wirkung von Chemotherapien, die sowohl endogene Zelltodprogramme aktivieren als auch eine Immunantwort hervorrufen, die Bauchspeicheldrüsenkrebszellen sekundär durch das Immunsystem tötet, zu testen und vorherzusagen.

Die Nachwuchsgruppe „Systembiologie von Zelltodmechanismen (B170)“ ist Teil des SBCancer-Netzwerkes innerhalb der Helmholtz-Allianz für Systembiologie und Teil von BioQuant, dem Zentrum für quantitative Biologie der Universität Heidelberg. Außerdem arbeitet die Gruppe eng mit dem Europäischen Pankreas-Zentrum am Universitätsklinikum Heidelberg unter der Leitung von Prof. Dr. Markus Wolfgang Büchler zusammen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

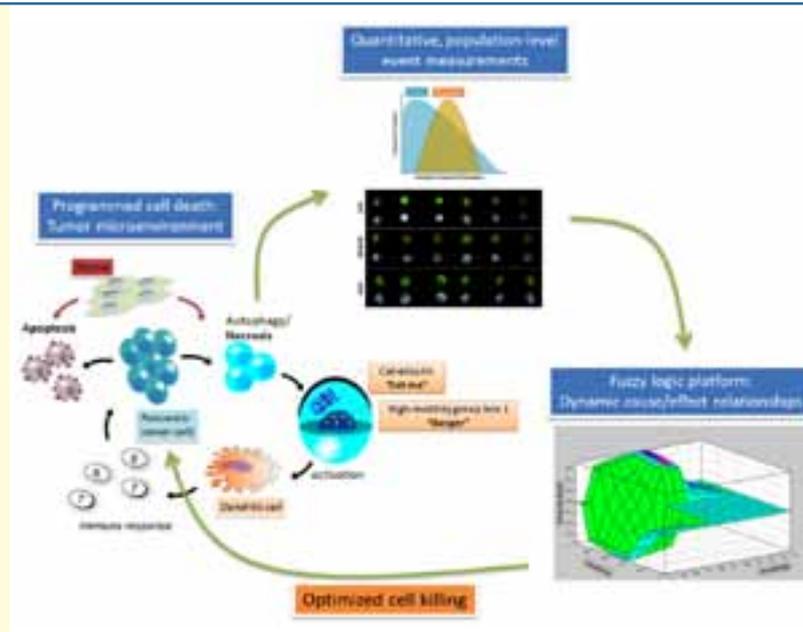
- ImageStreamX

Ausgewählte Verbundprojekte

- Systems Biology of Cancer (Helmholtz Association)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Dr. Anne Hamacher-Brady, Prof. Roland Eils, Abteilung Theoretische Bioinformatik (AG Prof. Roland Eils), Deutsches Krebsforschungszentrum / BioQuant, Heidelberg
- Nathalia Giese, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und



Ablauf der integrativen und quantitativen experimentellen und computergestützten Optimierung des programmierten Zelltodes.

Transplantationschirurgie, Medizinische Fakultät,
Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Systems biological analysis of epidermal growth factor receptor internalization dynamics for altered receptor levels. Schmidt-Glenewinkel H, Reinz E, Eils R, Brady NR. J Biol Chem. 2009
- The autophagic response to nutrient deprivation in the h1-1 cardiac myocyte is modulated by Bcl-2 and sarco/endoplasmic reticulum calcium stores. Brady NR, Hamacher-Brady A, Yuan H, Gottlieb RA. FEBS J. 2007
- The interplay between pro-death and pro-survival signaling pathways in myocardial ischemia/reperfusion injury: apoptosis meets autophagy. Hamacher-Brady A, Brady NR, Gottlieb RA. Cardiovasc Drugs Ther. 2006



Prof. Karl-Heinz Brenner

Universität Heidelberg
ziti - Institut für Technische Informatik / BioQuant-Center
Lehrstuhl für Optoelektronik / ViroQuant Technology Platform (ViroQuant C)

ca. 25 Mitarbeiter (Physiker, Informatiker)

Im Rahmen des Projekts ViroQuant soll die Datenaufnahme und Verarbeitung auf allen Ebenen beschleunigt werden. Dies betrifft sowohl die mikroskopische Bildaufnahme, die Vorverarbeitung, die Bildanalyse und die Datenarchivierung. Insbesondere für genomweite Scans und für Bildfolgen ermöglicht die beschleunigte Datengewinnung eine Reduktion der Experimentierzeit von Monaten auf wenige Stunden. Hierdurch kann einerseits die Zahl der Experimente erhöht, und damit die statistische Variation reduziert werden. Dies ermöglicht Ergebnisse mit größerer Aussagekraft.

Auf der anderen Seite können zeitliche Bildfolgen auf einer großen Zahl von Einzelexperimenten durchgeführt werden. Die zeitliche Abtastrate kann durch die schnellere Aufnahme in den Sekundenbereich verschoben werden. In einem Vorprojekt wurden die Grenzen der Bildaufnahmegeschwindigkeit analysiert und die Ergebnisse daraus in einem beschleunigten Einzelmikroskopsystem umgesetzt. Im derzeitigen Projektstadium wird ein optisches System für ein miniaturisiertes paralleles Mikroskop entwickelt, das aus drei Schichten besteht: Zwischen zwei Ebenen mit fixierten GRIN-Stäben, welche die Abbildung realisieren, befindet sich eine Strahlteilerschicht, um das Anregungslicht auf die fluoreszierende Probe zu führen (siehe Abbildung). Parallel dazu wurden Verfahren zur Beschleunigung der Bildauswertung sowohl auf Software- als auch auf Hardwareebene entwickelt. Für die Datenverarbeitung in einer Pipeline wurde ein dediziertes Prototyp-Cluster entwickelt, auf dem beschleunigte Verarbeitungsalgorithmen ausgeführt werden. Ein

paralleles Dateisystem auf Open-Source-Basis dient der beschleunigten Datenarchivierung.

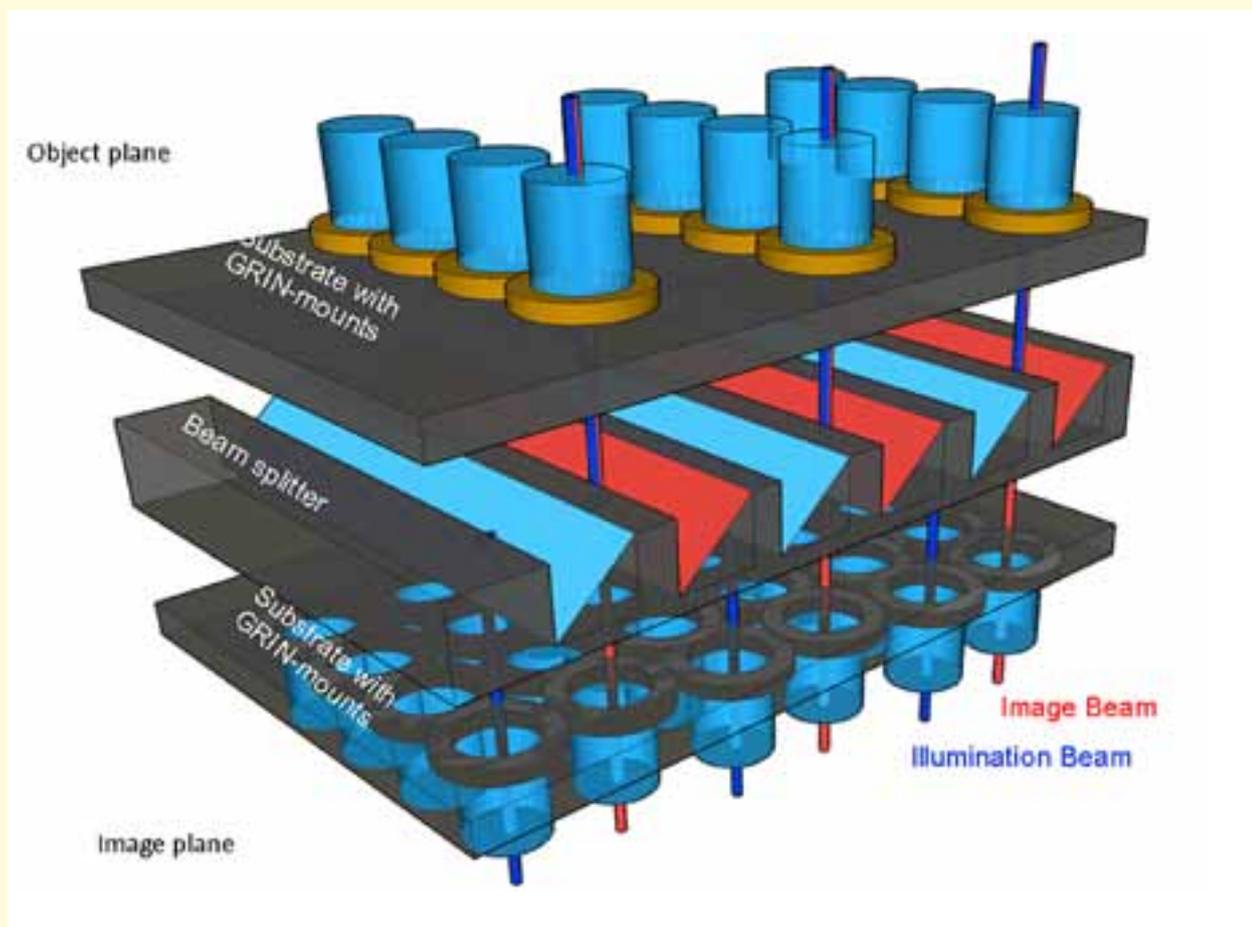
In Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen A und B (Biologie und Modellierung) werden speziell Fragen zur Wechselwirkung zwischen Virus und Zellwand und die Signalisierung in der Zelle untersucht.

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS/ ViroQuant (BMBF)

Ausgewählte Publikationen

- E. Slognsat, K.-H. Brenner, DGaO-Proceedings 2008, ISSN: 1614-8436
- S. Remmele, J. Ritzerfeld, W. Nickel, J. Hesser: „Automated Cell Analysis Tool for a Genome-Wide RNAi Screen“. MIAAB 2008
- Kuhn M, Kunkel J, Ludwig T. Euro-Par 2008—Parallel Processing, Lecture Notes in Computer Science, vol. 5168



Schematische Darstellung einer miniaturisierten Anordnung von 12 parallel arbeitenden Mikroskopen, realisiert in Schichttechnik mit Gradientenindex-Linsen.



Prof. Steven Dooley

Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg
II. Medizinische Universitätsklinik
Molekulare Hepatologie - Alkoholfolgeerkrankungen

20 Mitarbeiter (Biologen, Biochemiker, Mediziner)

Da Morphologie, Zellbiologie und Biochemie der Leber sehr komplex sind, untersuchen Mitarbeiter der Sektion "Molekulare Hepatologie" Physiologie und Funktion des Organs systembiologisch im Rahmen des BMBF-Förderprogrammes „Virtuelle Leber“. Ziel ist die Untersuchung der Leber auf verschiedenen Ebenen (zellulär, interzellulär, lobulär und auf Organebene). Integration der Erkenntnisse der jeweiligen Ebenen in ein theoretisches Lebermodell setzen die "Virtuelle Leber" zusammen, in der zentrale Prozesse der gesunden Leber und ausgewählte pathologische Zustände, wie Metabolismus, Detoxifikation, Signalverarbeitung, Hepatozytenproliferation und Endozytose (Leberphysiologie), sowie Verfettung, Entzündung und Regeneration (Pathophysiologie) beschrieben sind. Molekulare und zelluläre Mechanismen der Funktion einer polarisierten, differenzierten Leberzelle sowie deren Verhalten bei chronischer Schädigung bilden den Schwerpunkt der experimentellen Arbeitsgruppe.

Quantitative Daten zu folgenden Themenbereichen werden generiert:

- 1) Einfluss von Endozytose auf Signalwege in Hepatozyten; Einfluss von Zellpolarität; Expressionsmuster von Transportern; Crosstalk von Signalwegen; Rezeptorsortierung
- 2) Aktivierung hepatischer Sternzellen - als Quelle für Wachstumsfaktoren; - Effekt auf Hepatozytenpolarität und Transdifferenzierung; TGF- β Signaltransduktion und Aktivierung hepatischer Sternzellen
- 3) Strukturelle Änderungen und funktionelle Konsequenzen für das sinusoidale System bei

Entzündung und Fibrogenese - Tiermodelle für chronischen Leberschaden; quantitative Immunhistochemie/Immunfluoreszenz; Genexpression im Geweben; Zytokinprofiling

- 4) Organisation und Funktion des sinusoidalen Systems und des Leberläppchens während Regeneration nach partieller Hepatektomie

Die experimentellen Daten werden für die Entwicklung von Modellen verwendet, die in das Gesamtmodell Virtuelle Leber des Organs integriert werden. Mit diesem Ansatz soll das funktionelle Verständnis des Organ verbessert werden und die Vorhersage kritischer Zielmoleküle und Zeitfenster für molekulare Therapien und deren Nebenwirkungen ermöglicht werden. Dieses bessere Verständnis von Etiologie, Symptomatik und Progression chronischer Schädigung soll verfeinerte Behandlungsprotokolle und individuelle Patientenvorhersagen (Frühdiagnose; personalisierte Prognose) erlauben. Weiterhin wird eine neue Plattform für Screening und toxikologische Studien etabliert.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Tiermodelle
- Zellisolierung und Zellkultivierung
- Affymetrix GeneChip Microarray für Genexpressionsprofiling
- Konfokale Fluoreszenzmikroskopie und Live Cell Imaging
- Quantitatives Western Blotting

Ausgewählte Verbundprojekte

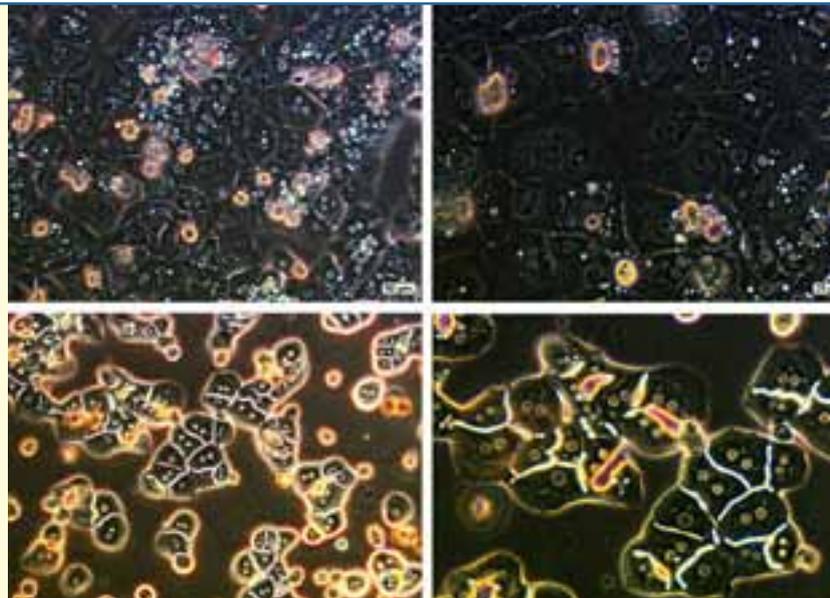
- HepatoSys (BMBF)
- Virtual Liver (BMBF)
- Stem cell therapy of chronic liver diseases (BMBF)
- TRR-SFB Hepatocellular Cancer (DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Dr. Marino Zerial, Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik, Dresden
- Prof. Dr. Andreas Deutsch, Zentrum für Informationsdienste und Hochleistungsrechnen, Technische Universität Dresden
- Prof. Dr. Jan G. Hengstler, Projektgruppe "Systemtoxikologie", Leibniz-Institut für Arbeitsforschung, Dortmund
- Prof. Dr. Ursula Kummer, Department Modellierung biologischer Prozesse, Institut für Zoologie / BioQuant-Center, Universität Heidelberg
- PD. Dr. Ursula Klingmüller, Abteilung Systembiologie der Signaltransduktion, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Klingmüller U, Bauer A, Bohl S, Nickel PJ, Breitkopf K, Dooley S, Zellmer S, Kern C, Merfort I, Sparna T, et al. (2006) Primary mouse hepatocytes for systems biology approaches: a standardized in vitro system for modelling of signal transduction pathways *Syst Biol (Stevenage)* 153:433447.
- Godoy P, Hengstler JG, Ilkavets I, Meyer C, Bachmann A, Müller A, Tuschl G, Mueller SO, Dooley S. Extracellular matrix modulates sensitivity of hepatocytes to fibroblastoid dedifferentiation and



Zwei Kultivierungssysteme repräsentieren zwei Hauptzustände von Hepatozyten, mit oder ohne Zellpolarität. Primäre murine Hepatozyten wurden isoliert und entweder auf einen Kollagen-Monolayer ausgesät oder in einem Kollagen-Sandwich gezüchtet.

Obere Reihe: nach einem Tag in Monolayer Kultur haben Hepatozyten ihre Zellpolarität verloren (x20 Objektiv, links; x40 Objektiv, rechts).

Untere Reihe: am dritten Tag in Sandwich Kultur haben Hepatozyten Zellpolarität, Zell-Zell Kontakte und ihre „trabeculare“ Struktur zurückerlangt (x20 Objektiv, links; x40 Objektiv, rechts).

transforming growth factor beta induced apoptosis.

Hepatology (2009) 49(6):203143.

- Dooley S, Hamzavi J, Ciuculan L, Godoy P, Ilkavets I, Ehnert S, Ueberham E, Gebhardt R, Kanzler S, Geier A, Breitkopf K, Weng H, Mertens PR. Hepatocyte-specific Smad7 expression attenuates TGF-beta-mediated fibrogenesis and protects against liver damage. *Gastroenterology* (2008) 135(2):64259.



Prof. Roland Eils

Direktor BioQuant-Center

**Universität Heidelberg & Deutsches Krebsforschungszentrum / BioQuant-Center
Integrative Bioinformatik und Systembiologie (iBioS)**

Ca. 90 Mitarbeiter (Mathematiker, (Bio-) Informatiker, Physiker, Molekularbiologen, Ingenieure, Technische Assistenten)

In den vergangenen Jahren war das Gebiet der Bioinformatik maßgeblich durch wissenschaftliche Fragestellungen dominiert, die durch die massive Produktion von umfangreichen Genomdaten in Zusammenhang mit krankheitsspezifischen Informationen aufgeworfen wurden. Die große Herausforderung heutzutage besteht nun darin, diese immensen Datenmengen in mathematische Modelle zu überführen, die realitätsnah die komplexen molekularen und zellulären Prozesse im Kontext von Geweben, Organen und Organismen wiedergeben. Das noch sehr junge Forschungsgebiet Systembiologie spiegelt diesen Paradigmenwechseln in den Lebenswissenschaften wider.

Die von Roland Eils geleitete Arbeitsgruppe „integrative Bioinformatics and Systems Biology (iBioS)“ entwickelt computergestützte Methoden und Techniken zur Analyse, Modellierung und Simulation komplexer biologischer Prozesse. Ohne ihren breiten theoretischen und computertheoretischen Schwerpunkt zu vernachlässigen, zeichnet sich die Arbeitsgruppe von Roland Eils insbesondere in den vergangenen Jahren dadurch aus, dass sie selbst angewandte systembiologische Fragestellungen verfolgt. Zurzeit arbeiten sechs Postdocs mit jeweils zirka 12 Studenten und zwei technischen Angestellten an komplexen biologischen Fragestellungen, wobei der Schwerpunkt auf der Erforschung des Zelltods und der Signaltransduktion bei Krebskrankheiten liegt. Die in der Arbeitsgruppe vorhandene Expertise auf dem Gebiet der Lebendzellmikroskopie und der räumlichen und zeitlichen Analyse zellulärer Prozesse ermöglicht die quantitative Untersuchung von Zelltod- und Signaltransduktions-Mechanismen in lebenden Zellen. Die Verknüpfung dieser neuen Ergebnisse mit bekannten funktionellen Genomdaten

trägt dabei zu einem tieferen Verständnis krankheitsrelevanter Signalwege bei, die die Arbeitsgruppe Eils gemeinsam mit medizinischen Partnern untersucht.

Die Arbeitsgruppe Eils ist an der Universität Heidelberg und dem Deutschen Krebsforschungszentrum angesiedelt und beschäftigt sich hauptsächlich mit den vier folgenden Forschungsgebieten:

- Systembiologie (Dr. Joel Beaudouin, Dr. Anne Hamacher-Brady): Experimentelle Untersuchung von Zelltodmechanismen; mathematische Modellierung und Simulation von Signalwegen und räumlich aufgelösten kinetischen Prozessen in der Zelle.
- Biomedizinische Computervisualisierung (Prof. Dr. Karl Rohr): Bildanalyse und Visualisierung hochdimensionaler Bilddaten bei biomedizinischen Anwendungen
- Netzwerkmodellierung (Dr. Rainer König): Darstellung funktioneller Genomdaten in biochemischen Netzwerken
- Computergestützte Onkologie (Dr. Benedikt Brors) und Datenbanken (Jürgen Eils und Chris Lawerenz): Analyse, statistische Modellierung und Verwaltung funktioneller Genom- und klinischer Daten zur Identifizierung komplexer Pathomechanismen bei genetischen Krankheiten.

Fast alle systembiologischen Forschungsaktivitäten werden in BioQuant, dem interdisziplinären Zentrum für Systembiologie an der Universität Heidelberg, durchgeführt. Roland Eils ist sowohl Inhaber des Bioinformatik-Lehrstuhls als auch einer der drei Gründungsdirektoren des BioQuant-Zentrums. Unter der Ägide von Roland Eils wird am BioQuant-Zentrum zurzeit eine der weltweit größten Anlagen zur Datenspeicherung in den Lebenswissenschaften aufgebaut, um dem immer

weiter steigenden Bedarf an Datenspeicherkapazitäten in der lebenswissenschaftlichen Forschung gerecht zu werden.

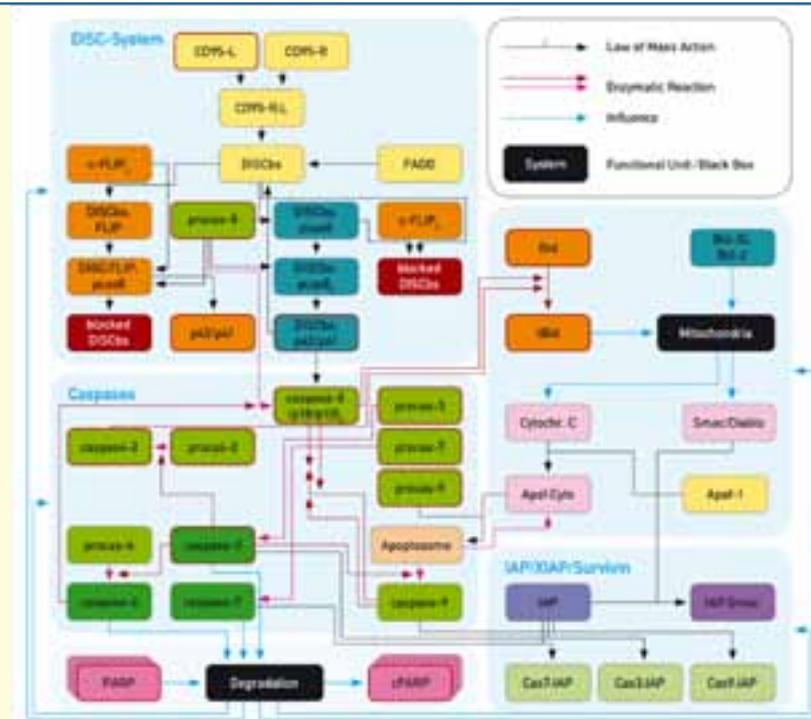
In den vergangenen Jahren war Eils maßgeblich bei der Einrichtung der meisten Förderinitiativen im Bereich Systembiologie in Deutschland beteiligt. Zurzeit koordiniert er die beiden größten deutschen Initiativen (die vom BMBF geförderte FORSYS-Initiative als auch die Helmholtz-Allianz Systembiologie der Helmholtz-Gemeinschaft), die mit einem Gesamtwert von 100 Mio. Euro über einen Zeitraum von fünf Jahren gefördert werden.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Bioinformatische Methoden für die Analyse von hochdimensionalen Daten in der molekularen Zellbiologie
- Modellierung biochemischer Netzwerke
- Automatische quantitative Bildanalyse
- Datenbanken für Life Science Forschung
- Large Scale Data Facility for the Life Sciences am BioQuant-Zentrum
- Next Generation Sequencing

Ausgewählte Verbundprojekte

- Helmholtz Alliance on Systems Biology/SB Cancer
- International Cancer Genome Consortium
- FORSYS/ViroQuant (BMBF)
- Center for Modeling and Simulation in the Biosciences (BioMS)
- SysTec (BMBF)
- MedSys (BMBF)
- NGFN Plus (BMBF)
- EU FP7 Pathosys (Koordination)



Mathematisches Model des rezeptorinduzierten programmierten Zelltodes. (Bentele et al. 2004)

Ausgewählte Publikationen

- Neumann L, Pforr C, Beaudouin J, Pappa A, Fricker N, Kramer PH, Lavrik IN & Eils R. (2010) Dynamics within the CD95 death-inducing signaling complex decide life and death of cells. *Mol Syst Biol.* 6:352. Epub 2010 Mar 9.
- Bacher CP, Guggiari M, Brors B, Augui S, Clerc P, Avner P, Eils R* & Heard E* (2006) Transient colocalization of X-inactivation centres accompanies the initiation of X inactivation. *Nat Cell Biol* 8:293-9. *corresponding author
- Gerlich D, Kalbfuss B, Beaudouin J, Daigle N, Eils R* & Ellenberg J (2003) Inheritance of chromosome topology throughout mitosis. *Cell* 112:751-764. *corresponding author



Dr. Elfriede Friedmann

Universität Heidelberg
Institut für Angewandte Mathematik
Analytische und Numerische Mathematik in der Systembiologie

3 Mitarbeiter

In der Systembiologie nimmt die Mathematik eine sehr wichtige Rolle ein. In der Forschungsgruppe von Dr. Friedmann geht es darum, die Beschreibung und Entschlüsselung biologischer Prozesse, hier die Funktionsweise von Signalwegen in Zellen, durch mathematische Analyse zu unterstützen. Die Erstellung eines Modells, dessen Analyse auf Lösbarkeit, numerische Simulationen und die Visualisierung der Ergebnisse dienen sowohl zum besseren Verständnis als auch zu Voraussagen, wie sich das Modell unter bestimmten Bedingungen verhält. Signalwege sind wichtig für alle Entwicklungsstufen von Zellen. Besonders bei Krebserkrankungen können bestimmte gestörte Signalübertragungsmechanismen eine entscheidende Rolle spielen. Krebsforscher haben deswegen ein großes Interesse daran, ihre Funktionsweise besser zu verstehen.

Ein wichtiger Bestandteil der Forschung ist, wie aktivierte Signalmoleküle an Zielstrukturen in der Zelle gelangen. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Modellierung, Lösbarkeit und Simulation von verschiedenen Transportarten dieser Signalmoleküle wie Diffusion und aktiver Transport. Dabei kommen die konkreten biologischen und systembiologischen Fragestellungen von unseren Kooperationspartnern. Es soll geklärt werden, in welchen Zellen oder in welchen Signalwegen die Diffusion auf dem Verlauf des Signalweges einen Einfluss hat. Dazu werden als Modelle Systeme mit partiellen Differentialgleichungen mit Robinrandbedingungen verwendet. Diese Systeme werden mit der Software Gascoigne gelöst, die seit mehreren Jahren in der Gruppe für Numerische Mathematik von Prof. Dr. Dr. h.c. Rolf Rannacher entwickelt wird. Ihre numerischen Merkmale sind die Kombination von Fehlerkontrolle, adaptive

Gitterverfeinerung und schnelle Lösungsalgorithmen auf der Basis von Mehrgitterverfahren. Die Diskretisierung wird mit Finiten Elementen auf lokal verfeinerten Gitter realisiert, wobei auch komplexe Geometrien durch gekrümmte Ränder darstellbar sind.

Systembiologische Fragestellung und Experimente (AG Klingmüller): Es wird ein Ausschnitt des JAK2-STAT5 Signalwegs betrachtet, der die Zellentwicklung kontrolliert und unter anderem für die Bildung roter Blutkörperchen verantwortlich ist. Dabei bindet das Signalmolekül an Rezeptoren an der Plasmamembran. Dadurch werden die rezeptorgebundenen JAK-Proteine aktiviert, was die Phosphorylierung von rezeptorgebundenen Tyrosinen auslöst. Dies bewirkt die Bindung von STAT-Molekülen an die Rezeptoren, die dadurch phosphoryliert werden. Das phosphorylierte STAT löst sich vom Rezeptor, bildet Dimere und gelangt zum Zellkern, wo es die DNA-Transkription der Zelle durch Aktivierung von Gen-Promotoren veranlasst. Danach wird es wieder deaktiviert und gelangt im inaktiven Zustand wieder ins Cytoplasma. Zur Beobachtung der räumlichen und zeitlichen Verteilung von Proteinen werden Markierungsproteine wie z. B. Green Fluorescent Protein (GFP) eingesetzt. Dazu wird gentechnisch veränderte DNA verwendet, die zur Bildung von GFP-markiertem STAT führt. Das GFP-markierte STAT kann so fluoreszenzmikroskopisch erfasst werden. Von den Kooperationspartnern werden quantitative Messungen der Aktivierung, Lokalisierung und Transportdynamik verschiedener Komponenten des Signalweges durch Immunoblots und Fluoreszenzmikroskopie (FRAP, FCS) in NIH-3T3 Fibroblasten und CFU-E Zellen gemessen. Es gibt immer noch viele offene Fragen, was

die Funktionsweise des JAK-STAT-Signalwegs angeht. Vor allem ist man daran interessiert, wie sich die aktivierten und inaktivierten Moleküle im Cytoplasma fortbewegen. Das Modell wird dann mit Parametern aus Experimenten zweier Zelllinien genauer untersucht, um den Einfluss verschiedener Geometrien zu testen. Durch den Vergleich der Simulationen mit den Messdaten sollen dann Rückschlüsse gezogen werden, ob die Diffusion ein wesentlicher Bestandteil der Fortbewegungsweise der Moleküle ist oder ob noch andere Transportarten in Betracht gezogen werden müssen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Realitätsnahe Gittergenerierung aus Mikroskopiedaten
- Finite Elemente
- Adaptivität
- Mehrgitter
- 3D-Visualisierung der Simulationsergebnisse in einer VR-Umgebung

Ausgewählte Verbundprojekte

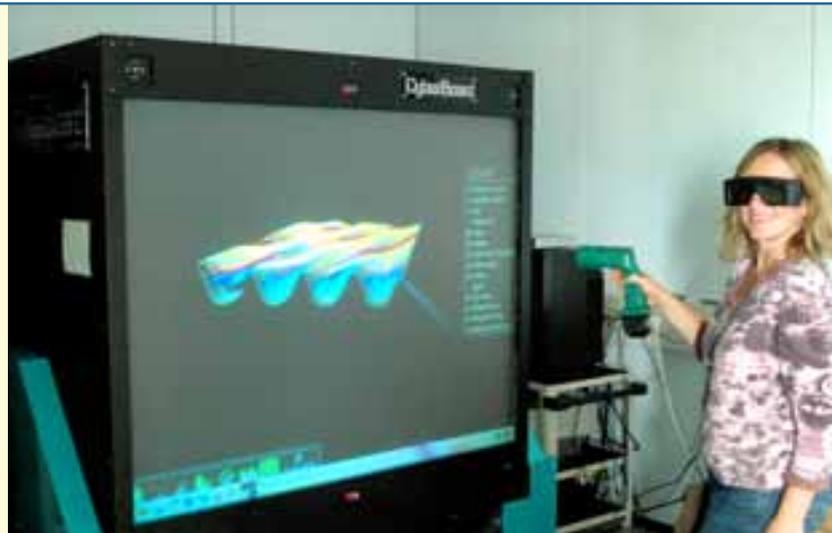
- Systems Biology of Cancer (Helmholtz Association)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

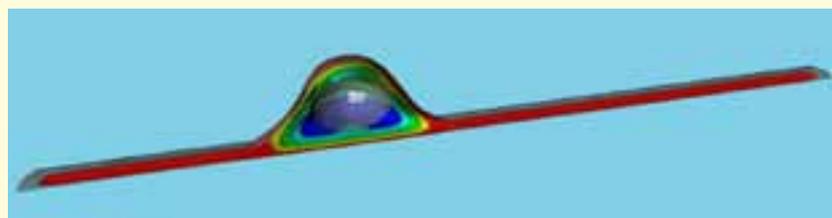
- Dr. Ursula Klingmüller, Systembiologie der Signaltransduktion, DKFZ, Heidelberg
- Prof. Dr. Thomas Höfer, Modellierung biologischer Systeme, DKFZ, Heidelberg
- Dr. Dirk-Peter Herten, Einzel-Molekül Spektroskopie, Bioquant, Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- E. Friedmann, R. Neumann, R. Rannacher, Well-posedness for a spatio-temporal model of the JAK2/STAT5 Signaling Pathway, PMC Biophysics, Diffusion and Association Processes in Biological Systems: Theory,



Die 3D-Visualisierung der Simulationsergebnisse wird am Interdisziplinären Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen in einer Virtual Reality-Umgebung umgesetzt.



3D Isoflächen von STAT5-Molekülen, die in einer Fibroblastenzelle frei von der äußeren Membran zum Nukleus diffundieren (Software: COVISE)

Computation and Experiments, erscheint 2011.

- R. Neumann, Räumliche Aspekte in der Signaltransduktion, Diplomarbeit Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 2009
- E. Friedmann, A. C. Pfeifer, R. Neumann, U. Klingmüller and R. Rannacher, Interaction between experiment, modeling and simulation of spatial aspects in the JAK2/STAT5 Signaling pathway, Model based parameter estimation: theory and applications, Springer Series Contributions in Mathematical and Computational Sciences, erscheint 2011.



Dr. Anne-Claude Gavin

EMBL, Heidelberg

Structural and Computational Biology Unit

Biochemical and chemical approaches to biomolecular networks

11 Mitarbeiter (Biochemiker, Biologen und Technische Assistenten)

Wie ist biologisches Material organisiert? Können die Proteinwelten und die chemischen Welten so zusammengeführt werden, dass ein besseres Verständnis zellulärer Prozesse möglich wird? Wir haben mittlerweile Zugang zu einer noch nie dagewesenen Informationsmenge über die grundlegenden Komponenten lebender Systeme; und eine ständig wachsende Anzahl molekularer Akteure and Funktionen werden charakterisiert und lokalisiert. Trotz dieses spektakulären Fortschritts wissen wir immer noch sehr wenig über das Zusammenspiel zellulärer Komponenten und wie deren biologische Funktion festgelegt wird. Bei der systematischen Analyse und Darstellung zellulärer Netzwerke, sowie deren Verschaltung auf der molekularen Ebene (sowohl räumlich als auch zeitlich) konzentriert sich die Arbeitsgruppe von Dr. Gavin auf drei Schwerpunkte:

Analyse und Beschreibung biologischer Netzwerke:

Auf zellulärer Ebene ergibt sich die biologische Funktion aus dem Zusammenspiel interagierender Proteine oder Proteinkomplexe, die die grundlegenden funktionellen und strukturellen Einheiten des Proteoms darstellen. Die systematische Analyse und Darstellung der dynamischen Interaktionen ist einer der Schwerpunkte der Gruppe. Dabei werden biochemische Ansätze und quantitative massenspektrometrische Analysen zur Untersuchung der Hefe *S. cerevisiae* und des Humanpathogens *M. pneumoniae* verwendet.

Die gewonnenen Datensätze erlauben eine unverzerrte Übersicht über wichtige biologische Prinzipien. Protein-komplexe bilden oft größere Aggregate, was darauf hindeutet, dass diese aufeinander abfolgende Schritte biologischer Prozesse abbilden. Diese Aggregate teilen

oft Komponenten mit anderen Proteinen/Proteinkomplexen, was wiederum auf die Multifunktionalität oder die Pleiotropie von Proteinen hinweist. Kollaborationen mit Strukturbioologen am EMBL und die Anwendung struktureller Modelle, sowie elektronenmikroskopische und elektronentomographische Daten liefern zusätzliche strukturelle Details der Proteomorganisation. Die Gruppe ist auch Mitglied eines EMBL-Netzwerks, das sich mit zahlreichen biologischen Netzwerken in *M. pneumoniae* befasst, die auf umfassenden quantitativen Daten über das Transkriptom, Metabolom und Proteom von Mycoplasmen beruhen.

Entwicklung neuer Methoden zur Darstellung neuer biologischer Netzwerke:

Während die gegenwärtig untersuchten regulatorischen Protein-Protein- oder Protein-DNA-Netzwerke spektakuläre Ergebnisse liefern, verbleiben dennoch große unaufgeklärte Bereiche. So haben z.B. zahlreiche Stoffwechselprodukte auch eine Signalfunktion und viele Proteine stehen unter dem allosterischen Einfluss anderer Stoffwechselprodukte. Diese Bindungen werden z.T. durch spezialisierte Domänen vermittelt. Um dies aufzuklären, sind jedoch umfangreiche, objektive Analysen erforderlich.

Die Arbeitsgruppe interessiert sich auch für neue Methoden, die die systematische Darstellung der Interaktion zwischen zellulären Proteomen, niedermolekularen Molekülen und Stoffwechselprodukten erlauben. So wurde z.B. eine biochemische Nachweismethode für die systematische Untersuchung von Protein-Lipid-Interaktionen auf der Basis miniaturisierter Lipidarrays entwickelt. Affinitätschromatographiemethoden, bei denen immobilisierte Stoffwechselprodukte als Affinitätsproben

verwendet werden, kommen ebenfalls zum Einsatz. Zudem interessiert sich die Arbeitsgruppe für die Parallelisierung und Miniaturisierung der Nachweismethoden durch Verwendung integrierter mikrofluidischer Systeme.

Von biologischen Netzwerken zu Phänotypen:

Da biologische Funktionen auf extensiven Interaktionen unterschiedlicher Biomoleküle beruhen, liegt es auf der Hand, dass die im Genom gespeicherte Information entschlüsselt werden muss. Die Gruppe verwendet Netzwerke als einen molekularen Rahmen zur Interpretation phänotypischer Daten, die aus systematischen experimentellen Störungen (Inhibitoren niedermolekularer Moleküle, Knock-Out-Modelle und Mutationen) der Zellfunktion gewonnen werden. Die Wissenschaftler verwenden auch die Netzwerkanalysen, um neue Modelle zu entwickeln, Vorhersagen zu machen und Funktionsstörungen zu beschreiben, die anschließend experimentell überprüft werden können.

Ausgewählte Verbundprojekte

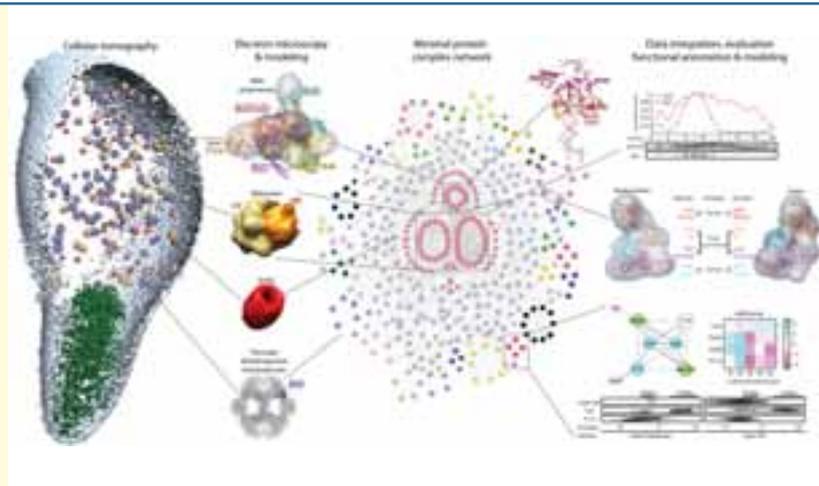
- NGFN-Plus/IG-Cellular Systems Genomics (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Stefan Wiemann, Fakultät für Biowissenschaften, Universität Heidelberg / DKFZ, Heidelberg
- Peer Bork, EMBL, Heidelberg
- Rob B. Russell, BioQuant-Center, Universität Heidelberg
- Marko Kaksonen, EMBL, Heidelberg
- Luis Serrano, Center for Genomic Regulation, Barcelona, Spain

Ausgewählte Publikationen

- Kühner S., van Noort V., Betts M.J., Leo-Macias A.,



Von Kühner et al. (2009) Proteomorganisation in einem reduzierten Bakteriengenom. *Science* 326, 1235-1240. Gedruckt mit der Erlaubnis von AAAS.

Batisse C., Rode M., Yamada T., Maier T., Bader S., Beltran-Alvarez P., Castaño-Diez D., Chen W.H., Devos D., Güell Cargol M., Norambuena T., Racke I., Rybin V., Schmidt A., Yus E., Aebersold R., Herrmann R., Böttcher B., Frangakis A.S., Russell R.B., Serrano L., Bork P. and Gavin A.C. Proteome organization in a genome-reduced bacterium. 2009, *Science* 326, 1235- 1240.

- Yus E., Maier T., Michalodimitrakis K., van Noort V., Yamada T., Chen W.-H., Wodke J.A.H., Güell M., Martínez S., Bourgeois R., Kühner S., Raineri E., Letunic I., Kalinina O.V., Rode M., Herrmann R., Gutiérrez-Gallego R., Russell R.B., Gavin A.C., Bork P. and Serrano L. Impact of genome reduction on bacterial metabolism and its regulation. 2009, *Science* 326, 1263-1268.
- Güell M., van Noort V., Yus E., Chen W.-H., Leigh- Bell J., Michalodimitrakis K., Yamada T., Arumugam M., Doerks T., Kühner S., Rode M., Suyama M., Gavin A.C., Bork P. and Serrano L. Transcriptome complexity in a genome-reduced bacterium. 2009, *Science* 326, 1268-1271.



Dr. Frauke Gräter

HITS, Heidelberg
Molecular Biomechanics

10 Mitarbeiter (Biologen, Biochemiker, Chemiker, Informatiker, Physiker und Biophysiker)

Alle lebenden Organismen passen sich an mechanische Kräfte durch hoch entwickelte Mechanismen an, die mechanische Stimuli in biochemische Reaktionen überführen und umgekehrt. Die "Molecular Biomechanics" (MBM) Forschungsgruppe versucht ein Verständnis über die Prinzipien zu gewinnen, die es den Hauptkomponenten dieser Prozesse – den Proteinen – erlauben, auf mechanische Kräfte, die zum Beispiel in angespannten Muskeln, gespannten Seidenfasern oder fließendem Blut vorherrschen, zu reagieren. Hochleistungssimulationsmethoden und Kontinuumsmechanik-Modelle werden entwickelt, um die kraftaufnehmenden und kraftweitergebenden Komponenten in diesen biologischen Systemen und Materialien zu identifizieren und zu konstruieren.

Besonders hervorzuheben ist eine von der Gruppe neu entwickelte Methode, die Kraftverteilungsanalyse (engl.: force distribution analysis, FDA), die auf der Simulation der molekularen Dynamik beruht. Mit dieser Methode kann die Ausbreitung von mechanischer Spannung in komplexen Biomolekülen und Biomaterialien verfolgt werden. Die Methode konnte bereits erfolgreich für die Analyse von allosterischen Mechanismen in Genexpressionsfaktoren eingesetzt werden. Dies ist ein weiterer Schritt vorwärts im Verständnis der molekularen Grundlagen von Signaltransduktionsnetzwerken.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Matthias Wilmanns, EMBL, Hamburg
- Gerrit Groenhof, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Göttingen
- Dave Thirumalai, Institute for Physical Sciences and Technology, University of Maryland, USA
- Jianping Ding, Shanghai Institutes for Biological Sciences, China
- Jasna Brujic, Center for Soft Matter Research, New York University, USA

Ausgewählte Publikationen

- C. Baldauf, R. Schneppenheim, T. Obser, A. Pieconka, S. Schneppenheim, Ulrich Budde, und Frauke Gräter. Mechanism of force-induced von Willebrand factor A2 domain unfolding as a pre-requisite for ADAMTS13 cleavage, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, im Druck.
- W. Stacklies, F. Xia, F. Gräter (2009) Dynamic Allostery in the Methionine Repressor Revealed by Force Distribution Analysis. *PLoS Comput Biol* 5(11): e1000574
- A. Witta, R. Perez-Jimenez, K. A. Walther, F. Gräter, B. J. Berne, J. M. Sanchez-Ruiz und J. Fernandez. Probing the chemistry of enzymatic catalysis with force. *Nature*, 450, 124-7, 2007.



Prof. Fred A. Hamprecht

Universität Heidelberg
Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen
Multidimensional Image Processing

12 Mitarbeiter (Physiker, Informatiker, Mathematiker und Ingenieure)

In der Systembiologie werden sehr große Datenmengen erzeugt, die meist auf Ultrahochdurchsatzexperimenten beruhen. Solche Experimente liefern häufig Bildserien, die z.B. mit Weitfeld-, konfokalen oder auch Elektronenmikroskopen aufgenommen werden. Die Arbeitsgruppe ist auf die automatisierte, objektive und quantitative Analyse solcher Experimente spezialisiert. Häufige Fragestellungen beziehen sich dabei auf die automatische Qualitätskontrolle und die Segmentierung (d.h. die Aufteilung eines Bildes in informative Bereiche, wie z.B. dargestellte Zellkerne oder Organellen). Eine besondere Herausforderung für die Arbeitsgruppe stellt z.B. ‚Connectomics‘ dar, d.h. die vollständige Analyse des "Schaltplanes" von neuronalen Netzen oder gar des Hirnes. Außerdem entwickelt die Arbeitsgruppe das „ilastik“ (Interaktives maschinelles Lernen für die Bildsegmentierung) Programm, welches mit Methoden des maschinellen Lernens dem Nutzer erlaubt, automatische Analyse mit geringem Arbeitsaufwand zu trainieren.

Die Expertise der Arbeitsgruppe ist an der Grenze zwischen Bildverarbeitung und maschinellem Lernen angesiedelt.

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Jochen Wittbrodt, Institut für Zoologie, Universität Heidelberg
- Winfried Denk, Max-Planck-Institut für medizinische Forschung, Heidelberg
- Hans-Georg Kräusslich, Department für Infektiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- Ron Heeren, FOM Institute AMOLF, Amsterdam, The Netherlands
- Hanno Steen, Harvard Medical School, Boston, USA

Ausgewählte Publikationen

- From experimental setup to bioinformatics: An RNAi screening platform to identify host factors involved in HIV-1 replication. K. Börner, J. Hermle, C. Sommer, N. P. Brown, B. Knapp, B. Glass, G. Torralba, J. Reymann, N. Beil, J. Beneke, R. Pepperkok, R. Schneider, T. Ludwig, M. Hausmann, F. A. Hamprecht, H. Erfle, L. Kaderali, H.-G. Kräusslich, M. J. Lehmann *Biotechnology Journal*, (2010) 5, 39-49
- Computational Protein Profile Similarity Screening for Quantitative Mass Spectrometry Experiments. M. Kirchner, B. Y. Renard, U. Köthe, D. J. Pappin, F. A. Hamprecht, J. A. J. Steen, H. Steen *Bioinformatics*, (2009)
- Different Phosphorylation States of the Anaphase Promoting Complex in Response to Anti-Mitotic Drugs: A Quantitative Proteomic Analysis. J. Steen, H. Steen, A. Georgi, K. Parker, M. Springer, M. Kirchner, F. A. Hamprecht, M. W. Kirschner *Proceedings of the National Academy of Sciences*, (2008) 105, 6069-6074



Prof. Michael Hausmann

Universität Heidelberg
Kirchhoff-Institut für Physik
Peptidchips und Nukleotid-FISH

11 Mitarbeiter (Physiker, Biologen, Mathematiker, Pharmakologen, Informatiker)

Die Lebenswissenschaften befassen sich mit der komplexen funktionellen Maschinerie in Zellen mit Hilfe systematischer Untersuchungen von biomolekularen Wechselwirkungen. In silico generierte DNA-Sonden und High-Density Microarrays mit kombinatorisch hergestellten Peptiden werden von Professor Hausmanns Gruppe entwickelt und angewendet. In lebenden Systemen werden die Informationen für zelluläre Funktionen hauptsächlich im Zellkern gespeichert. Dieser enthält das Chromatin, das hierarchisch in supramolekulare Domänen und Unterdomänen, die sich funktionell umstrukturieren können, gegliedert ist. Die zelluläre Information wird durch komplexe Kaskaden und regulatorische Wechselwirkungen zwischen Proteinen vermittelt. Um Information an andere Zellen weitergeben zu können, präsentiert eine Zelle spezifische Peptidmuster auf der Oberfläche ihrer Membran. Prof. Hausmanns Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Präsentation von Information sowohl auf Zellkern- als auch auf Membranebene, um ein besseres Verständnis über die Funktion zellulärer Systeme zu gewinnen.

Für systematische Untersuchungen von Wechselwirkungen zwischen Peptiden und Antikörpern oder Zellen werden Chips benötigt, auf denen zehntausende Peptide immobilisiert werden können. Diese Peptide können grundsätzlich aus allen 20 Aminosäuren bestehen. Auf Hochspannungs- CMOS (sogenannte Complementary Metal Oxide Semiconductor (Abb. 1)) -Chips werden 10.000 unterschiedliche Peptide pro cm^2 gleichzeitig synthetisiert. Auf der Oberfläche gegenwärtiger Peptidchips befinden sich 16.384 Metallpixelelektroden ($100 \times 100 \mu\text{m}^2$). An jeder

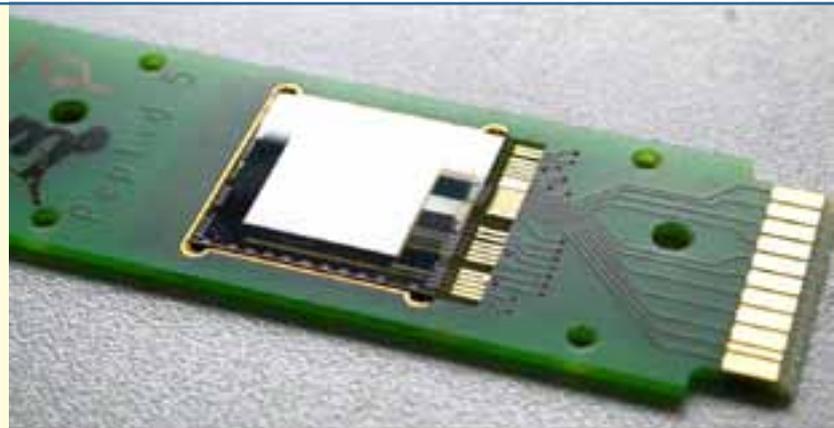
Pixelelektrode können computergesteuert elektrische Feldmuster generiert werden. Aminosäurepartikel jeweils einer Sorte werden durch diese elektrischen Felder aus dem Aerosol auf bestimmten Elektroden abgelagert. Die Peptidsynthese erfolgt durch Schmelzen einer ganzen Aminosäurepartikelschicht. Ein Syntheszyklus endet mit der chemischen Kopplung der Aminosäure und nachfolgenden Waschrufen. Die Länge des gewünschten Peptids wird durch die Anzahl der Kopplungszyklen bestimmt. Mit diesen Peptidarrays können im Anschluss Peptide, die die Identifizierung von viralen oder bakteriellen Infektionen oder Krebskrankheiten erlauben, identifiziert werden.

Der Chip kann auch dafür verwendet werden, zelluläre Funktionen zu verändern. Dies erfolgt mit elektrischen Feldmustern und der Präsentation passender Peptide für lebende Zellen, die diese dann aufnehmen können. Zu diesem Zweck wurde eine neue Oberflächentechnologie entwickelt, die das Wachstum und die Bewegung der Zellen auf dem CMOS-Chip ermöglicht. Da die Präsentation von Peptiden auf Zelloberflächen durch die Aktivierung von Genen induziert werden kann, werden Methoden benötigt, die die spezifische Markierung funktionell korrelierender Genstrukturen und Genorganisationen erlauben. Die Arbeitsgruppe hat eine bereits patentierte Methode entwickelt, bei der in silico generierte Oligonukleotide als Sonden verwendet werden, die spezifisch an komplementäre DNA-Sequenzen binden. Diese Technik wird als COMBO-FISH (COMBINatorial Oligonucleotide Fluorescence In Situ Hybridisation) bezeichnet und basiert auf der Durchsuchung von

Genomdatenbanken nach Kombinationen von kurzen Nukleotidsequenzen, die an einem bestimmten Genlokus vorkommen. Solche Sonden-Sets können bestimmt und mittels Computeranalyse mit einem ganzen Genom verglichen werden, ohne dass zeitraubende biologische Experimente notwendig wären. Sobald ein optimales Sonden-Set identifiziert ist, werden die Nukleotide synthetisiert und mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert, um die entsprechenden Genomzielregionen im Anschluss daran mit hochauflösenden Fluoreszenzmikroskopen weiter zu analysieren. Methoden der molekularen Lokalisationsmikroskopie, die Messungen mit einer Nanometergenauigkeit erlauben, werden dabei angewendet. Die Arbeitsgruppe untersucht Genpositionen und molekulare Strukturen in Zellkernen unterschiedlicher Zell- und Tumorstufen, um weitere topologische Parameter für die Diagnostik und Behandlungskontrolle zu erhalten. Neben diesen diagnostischen Ansätzen wird COMBO-FISH auch für die Analyse der Mechanismen von DNA-Brüchen und Reparatur ionisierender Strahlung ausgesetzten Zellen verwendet.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- PD Dr. Ralf Bischoff, Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg
- Prof. Dr. Christoph Cremer, Kirchhoff-Institut, Universität Heidelberg
- Prof. Dr. Martin Werner, Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Freiburg
- Dr. Luba Trakhtenbrot, Institute for Hematology, Chaim Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel



Peptidchip 5 auf seinem PCB-Träger von der Größe eines normalen Objektträgers (75.8 mm x 25.9 mm x 1.0 mm).

- Dr. Tobias Knoch, Erasmus Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

Ausgewählte Publikationen

- Hausmann M, Winkler R, Hildenbrand G, Finsterle J, Weisel A, Rapp A, Schmitt E, Janz S, Cremer C (2003) COMBO-FISH: specific labelling of nondenatured chromatin targets by computer-selected DNA oligonucleotide probe combinations. *Biotechniques* 35: 564 – 577
- Beyer M, Nesterov A, Block I, König K, Felgenhauer T, Fernandez S, Leibe K, Torralba G, Hausmann M, Trunk U, Lindenstruth V, Bischoff FR, Stadler V, Breitling F (2007) Combinatorial synthesis of peptide arrays onto a microchip. *Science* 318: 1888
- Börner K, Hermle J, Sommer C, Brown NP, Knapp B, Glass B, Kunkel J, Torralba G, Reymann J, Beil N, Beneke J, Pepperkok R, Schneider R, Ludwig T, Hausmann M, Hamprecht F, Erfle H, Kaderali L, Kräusslich H-G, Lehmann MJ (2010) From experimental setup to bioinformatics: a RNAi screening platform to identify host factors involved in HIV-1 replication. *Biotechnology J.* 5: 39-49



Prof. Thomas Höfer

**Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg / BioQuant-Center
Modellierung biologischer Systeme**

14 Mitarbeiter (Mathematiker, Physiker, Biophysiker und Biochemiker)

Wie führen vielfältige und unspezifische Zellstimuli zu koordinierten Änderungen in der Genexpression? Wie werden Differenzierungssignale von genetischen und epigenetischen Netzwerken gespeichert? Können wir verstehen, wie eine begrenzte Anzahl von Signaltransduktionswegen die große Anzahl unterschiedlicher Zellverhaltensweisen steuert? Was sind vielversprechende molekulare Angriffspunkte, mit denen komplexe zelluläre Netzwerke für therapeutische Zwecke manipuliert werden können? Um Antworten auf diese Fragen zu finden, zielt die Forschung der von Prof. Thomas Höfer geleiteten Arbeitsgruppe auf die Dynamik regulatorischer Netzwerke in eukaryontischen Zellen ab. Dabei werden theoretische Ansätze und experimentelle Untersuchungen in einem iterativen Prozess miteinander kombiniert.

Die Arbeitsgruppe hat eine langjährige Erfahrung in der Entwicklung von auf experimentellen Daten basierenden mathematischen Modellen regulatorischer Netzwerke in eukaryontischen Zellen. Frühere Arbeiten zur biologischen Musterbildung und der zellulären calciumabhängigen Signaltransduktion sind allgemein anerkannt. Die gegenwärtige Forschung konzentriert sich auf die Steuerung der Entscheidungsprozesse bei der Zellproliferation und Zelldifferenzierung in Säugetierzellen. So hat die Arbeitsgruppe einen durch ein Zytokinnetzwerk vermittelten Schalter für die T-Zelldifferenzierung entdeckt. Dabei führt das autokrine Feedback zu einer bistabilen Antwort der T-Zellen auf einen auch vom zellulären Kontext abhängigen Antigenreiz und definiert so, ob sich eine Zelle teilt oder nicht.

Die Verflechtung theoretischer Modelle mit experimentellen Ergebnissen führte zur Identifizierung eines genregulatorischen Netzwerks, das die Differenzierung von naiven, antigenunerfahrenen T-Zellen in proinflammatorische Typ-1 T-Zellen (beteiligt an der Immunantwort auf Virusinfektionen und Tumore) steuert. Mathematische Modellierung war von zentraler Bedeutung beim experimentellen Nachweis der bis dahin unbekannt Interaktionen in diesem Netzwerk. Auf Einzelgenebene hat die Arbeitsgruppe die mechanistische Basis für die stochastische Expression eines prototypischen induzierbaren Gens in Säugetierzellen aufgeklärt. Interessanterweise erklärt dieses Modell wie die Genaktivität sowohl stufenweise als auch binär reguliert werden kann. Die stufenweise Regulation erfolgt auf der Ebene der Transkriptionsinitiation und die binäre Kontrolle hängt mit den Änderungen der Chromatinstruktur zusammen. Diese und andere Vorhersagen des Modells wurden dann experimentell verifiziert. Auf diese Fortschritte in der Grundlagenforschung aufbauend, zielt die gegenwärtige Forschung der Arbeitsgruppe auf die Entschlüsselung der molekularen Mechanismen abnormaler Zellproliferations- und Zelldifferenzierungsentscheidungen bei Krebs ab.

Diese Arbeit basiert auf einem vielschichtigen Modellierungsansatz mit dem Ziel, ein mechanistisches Verständnis der zellulären Regulationsnetzwerke zu gewinnen.

Diese zellbiologischen Fragestellungen werden mit einer Vielzahl Modellierungs- und Simulationsmethoden unter Berücksichtigung biochemischer Systemtheorie, nicht-

linearer Dynamiken, stochastischer Prozesse, Reaktions-Transport-Theorie, und statistischer Konzepte zur Abschätzung von Parametern und der Identifizierung von Modellen bearbeitet. Die Arbeitsgruppe besteht aus erfahrenen Postdoktoranden und Doktoranden der Biophysik, Biochemie, Physik und Mathematik, sowie technischem Personal. Die sich daraus ergebende interdisziplinäre Arbeitsumgebung fördert die enge Kooperation zwischen Theoretikern und experimentell arbeitenden Wissenschaftlern.

Ausgewählte Verbundprojekte

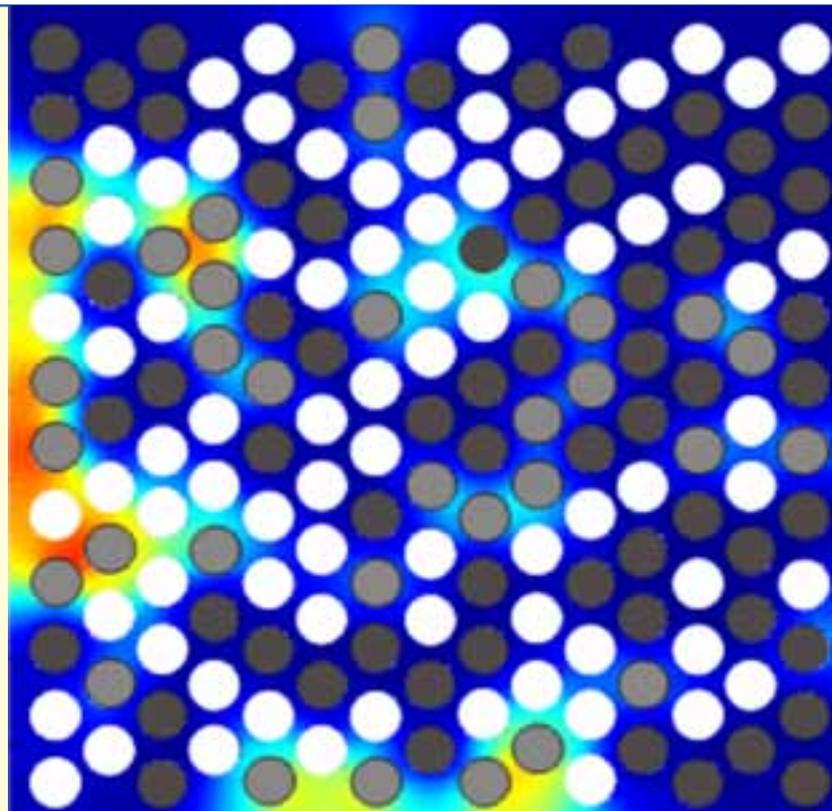
- ASSET (EU-FP-7)
- FORSYS-Partner (BMBF)
- FORSYS/ ViroQuant (BMBF)
- Helmholtz-Alliance on Systems Biology
- HepatoSys (BMBF)
- MedSys (BMBF)
- SYBILLA (EU-FP7)
- SysTec-EpiSys (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Max Löhning, Charité - Universitätsmedizin Berlin
- Andreas Radbruch, Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin
- Wolfgang Schamel, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Roel van Driel, University of Amsterdam, The Netherlands
- Oreste Acuto, University of Oxford, UK

Ausgewählte Publikationen

- Mariani, L., Schulz, E. G., Lexberg, M., Radbruch, A., Löhning, M. and Höfer, T. (2010). Short-term Memory in Gene Induction Reveals the Regulatory Principle



Computersimulation der durch Wachstumsfaktoren gesteuerten Signalübertragung zwischen T-Zellen.

behind Stochastic IL-4 Expression. *Mol. Syst. Biol.* 6:359.

- Busse, D., de la Rosa, M., Hobiger, K., Thurley, K., Floßdorf, M., Scheffold, A. and Höfer, T. (2010). Competing feedback loops shape IL-2 signaling between helper and regulatory T cells in cellular microenvironments. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 107, 3058 - 3063
- Schulz, E., Mariani, L., Radbruch, A., and Höfer, T. (2009). Sequential polarization and imprinting of T-helper type 1 differentiation by interferon- γ and interleukin-12. *Immunity* 30, 678-688.



Dr. Lars Kaderali

Universität Heidelberg
BioQuant-Center
ViroQuant-Nachwuchsgruppe Modellierung

9 Mitarbeiter (Mathematiker, Bioinformatiker, Chemieingenieure, Informatiker)

Dr. Kaderali's unabhängige Nachwuchsgruppe beschäftigt sich mit theoretischer Systembiologie und arbeitet an der mathematischen Modellierung, Analyse und Simulation von zellulären Prozessen. Ein Hauptarbeitsgebiet der Gruppe ist die Simulation von Virus-Wirt-Interaktionen, basierend auf experimentellen Hochdurchsatzdaten. Hierfür kombiniert die Gruppe statistische Verfahren und maschinelles Lernen mit Differentialgleichungsmodellen. Ziel ist es, mit diesen komplementären Ansätzen ein integriertes Modell zu entwickeln und eine systemische Beschreibung zu erreichen. In der Anwendung solcher Methoden auf Virus-Wirt-Interaktionen analysiert die Forschergruppe resultierende Modelle mit Methoden der Kontrolltheorie, um so am Ende Zielmoleküle für die Entwicklung neuer antiviraler Medikamente zu identifizieren.

Um diese Ziele zu erreichen, konzentriert sich die Gruppe im wesentlichen auf drei Forschungsbereiche:

1) Die statistische Auswertung von experimentellen Messergebnissen ist die Basis für weitere Simulationen. Mit der Entwicklung einer automatischen Methode zur Analyse und bioinformatischen Annotation von High-Content und High-Throughput RNAi Screening-Daten hat die Gruppe einen wichtigen Beitrag für die Analyse von Virus-Wirt-Interaktionen in dem vom BMBF geförderten „ViroQuant“-Projekt geliefert (Rieber et al., 2009). Die Methode erlaubt die Normierung experimenteller Daten, die Annotation von Genen und Signalwegen, sowie die Anwendung von statistischen Kriterien für die Identifizierung von Genen und Signalwegen, die den Virus-Wirt-Interaktionen zugrundeliegen. Die Anwendung dieser

Methode in Hepatitis C Virus und HIV Screens hat bereits zur Identifizierung einiger interessanter Gene geführt, die zurzeit weiter experimentell untersucht werden.

(2) Simulation der viralen Replikation und Wirt-Signaltransduktion: Die mathematische Simulation der intrazellulären Virusreplikation liefert eine quantitative dynamische Beschreibung von Virus-Wirt-Interaktionen. Die Arbeitsgruppe von Dr. Kaderali hat in enger Zusammenarbeit mit der Abteilung für Molekulare Virologie am Heidelberger Universitätsklinikum (Abteilung von Prof. Bartenschlager) ein mathematisches Modell der Hepatitis C Virus (HCV) Replikation erstellt. Dieses Modell liefert eine genaue Darstellung der Dynamik der HCV-Replikation in der Wirtszelle, und deutet auf eine wesentliche Rolle von intrazellulären Replikationsvesikeln, deren Bildung durch das Virus induziert wird, hin. Die genaue Simulation dieser Prozesse ist Voraussetzung für die vollständige Darstellung der Replikationsdynamik, und zeigt die Bedeutung einzelner Schritte im viralen Lebenszyklus. Zurzeit durchgeführte Arbeiten erweitern das Modell in Bezug auf den eigentlichen Infektionsprozess, das Zusammensetzen neuer Viruspartikel, und die Integration der zellulären Immunantwort (insbesondere Rig-I und Jak/Stat-Signaltransduktion).

Weitere Projekte befassen sich mit sekretorischen Prozessen und der Interaktion zwischen dem humanen Papillomavirus (HPV) und EGFR-Signalwegen.

(3) Während sogenannte Bottom-up-Ansätze vor allem auf bestehendem Wissen aufbauen, versuchen datengestützte

Ansätze, Modelle direkt von experimentellen Daten abzuleiten. Hierbei kommt maschinelles Lernen zum Einsatz. Zu diesem Zweck hat Dr. Kaderali's Forschergruppe neue Methoden entwickelt, die Signaltransduktion und genregulatorische Netzwerke aus RNAi Knock-Down-Experimenten bzw. Genexpressionsdaten ableiten (Kaderali et al., *Bioinformatics*, 2009; Mazur et al., *BMC Bioinformatics*, 2009). In Zusammenarbeit mit der Abteilung für Molekulare Virologie wurden diese Ansätze erfolgreich zur Rekonstruktion der Jak/Stat-Signaltransduktion aus RNAi-Daten angewendet.

Ausgewählte Verbundprojekte

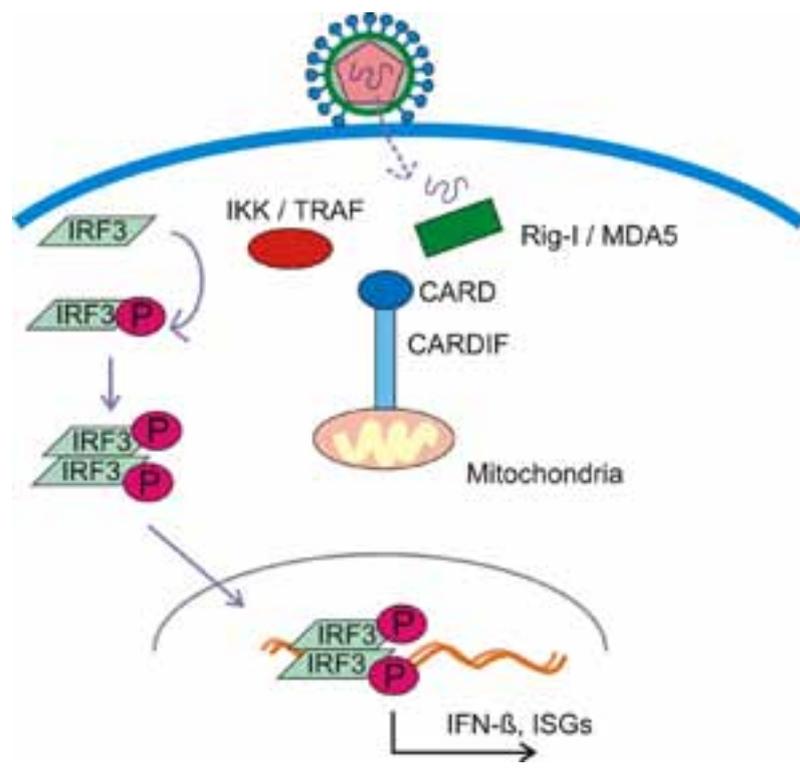
- FORSYS / ViroQuant (BMBF)
- SysTec (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Bartenschlager / Prof. Kräusslich, Medizinische Fakultät, Universität Heidelberg
- Prof. Berthold, Universitätsklinikum Köln
- Prof. Eils, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Kolchanov, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia
- Prof. Ogishima, Tokyo Dental and Medical University, Japan

Ausgewählte Publikationen

- L. Kaderali, E. Dazert, U. Zeuge, M. Frese, R. Bartenschlager (2009). Reconstructing Signaling Pathways from RNAi Data using Probabilistic Boolean Threshold Networks. *Bioinformatics*, 25(17), 2229-2235, doi:10.1093/bioinformatics/btp375.



Schematische Darstellung des Rig-I Signaltransduktionsweges. Rig-I erkennt virale RNA und aktiviert eine Kaskade von Signalen mittels unterschiedlicher Kinasen. Diese Kaskade führt letztendlich zur Translokation von phosphorylierten IRF3-Dimeren in den Zellkern. Dieses wiederum initiiert die Transkription von Interferon-beta und anderer anti-viraler Gene, wodurch der Jak/Stat-Signalweg aktiviert und die zelluläre Immunantwort auf die Infektion ausgelöst wird.

- J. Mazur, D. Ritter, G. Reinelt, L. Kaderali (2009). Reconstructing Nonlinear Dynamic Models of Gene Regulation using Stochastic Sampling. *BMC Bioinformatics*, 10:448.
- N. Rieber, B. Knapp, R. Eils, L. Kaderali (2009). RNAiAther, an automated pipeline for the statistical analysis of high-throughput RNAi screens. *Bioinformatics*, 25, 678-679, doi:10.1093/bioinformatics/btp014.



PD. Dr. Ursula Klingmüller

**Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg / BioQuant-Center
DKFZ Abteilung "Systembiologie der Signalwege"**

17 Mitarbeiter (16 Biologen, 1 Biophysiker)

Veränderungen in den Signalwegen und somit in der Kommunikation zwischen Säugetierzellen beeinflussen zellinterne Entscheidungen und sind häufig an der Entstehung von Tumoren beteiligt. Die Komponenten vieler Signalkaskaden sind bereits bekannt, aber es ist nach wie vor weitgehend ungeklärt, wie die Information verarbeitet wird und wie zellinterne Entscheidungen getroffen werden. Um die grundlegenden Mechanismen, die solche zellinternen Entscheidungen steuern aufzuklären, ist es wichtig, den Beginn, das Ausmaß und die Dauer der Signalaktivierung zu analysieren. Durch die Kombination quantitativer experimenteller Daten und mathematischer Modellierung ermöglicht es die Systembiologie, essentielle regulatorische Mechanismen in den Signalwegnetzwerken und die geeignetsten Angriffspunkte für eine wirksame Intervention zu identifizieren.

Um aussagekräftige mathematische Modelle zu etablieren, müssen diese auf qualitativ hochwertigen Daten, die unter standardisierten Bedingungen gewonnen werden, beruhen. Daher entwickelte die Arbeitsgruppe "Systembiologie der Signaltransduktion" unter der Leitung von PD Dr. Ursula Klingmüller ein standardisiertes Zellsystem für primäre Hepatozyten, Strategien zur Vermeidung von Fehlern in quantitativen Immunoblots und Methoden, um die Stöchiometrie der Komponenten von Signalwegen zu bestimmen. Um auch gleichzeitig Änderungen der Signalkomponenten in kleinen Probenvolumina nachweisen zu können, wurden quantitative Proteinarrays entwickelt, die auf der Detektion im nahen Infrarotbereich beruhen.

Die Regeneration von Hepatozyten ist ein kontrollierter Wachstums- und Differenzierungsprozess. In den Kompetenznetzwerken HepatoSys I und HepatoSys II wurden datenbasierte mathematische Modelle für Signalwege erstellt, die in der initialen Phase und bei der Termination des Differenzierungsprozesses wichtig sind. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass schalterähnliche Mechanismen die Proliferation der Hepatozyten vorbereiten und negative Feedback-Mechanismen Fehler in der Termination des Differenzierungsprozesses verhindern. Diese Modelle werden nun im Rahmen des Netzwerkes „Virtuelle Leber“ von Zell- auf Organlevel ausgeweitet. Im von der EU geförderten CancerSys-Projekt untersucht die Gruppe Änderungen in den proliferativen Rückmeldungsprozessen bei Leberzellkrebs. Als Teil des ViroQuant-Programmes im FORSYS-Netzwerk wurde ein mathematisches Model für die Interferon- -Signaltransduktion entwickelt. Damit konnte gezeigt werden, dass die Signaltransduktion durch die komplexen Wechselwirkungen von positiven und negativen Feedback-Schleifen gesteuert wird.

Im blutbildenden System ist das Hormon Erythropoietin (Epo) der entscheidende Regulator bei der Neubildung der Erythrozyten. Im Rahmen des Forschungsnetzwerks "SBCancer: Systembiologie der Signalwege in Krebszellen", einem Teil der Helmholtz Allianz Systembiologie, wird die Epo-abhängige Proliferation und Differenzierung von erythroiden Vorläuferzellen untersucht. Dabei wurden Einblicke in die regulatorischen Mechanismen gewonnen, die eine zentrale Rolle bei der zellinternen Entscheidung zwischen Proliferation, Differenzierung und Zelltod spielen. Im LungSys-Projekt des MedSys-Konsortiums nutzt die Gruppe diese Kenntnisse,

um herauszufinden, wie der Epo-Rezeptor zum Fortschreiten von Lungentumoren beiträgt. Die mathematischen Modelle erlauben die Vorhersage von Angriffspunkten zur gezielten Intervention bei der Behandlung von Krebs.

Kurz zusammengefasst, verwendet die Arbeitsgruppe systembiologische Ansätze, um die Mechanismen zu entschlüsseln, die der Informationsverarbeitung und zellulären Entscheidungen zugrunde liegen. Langfristig sollen datenbasierte mehrschichtige und mehrdimensionale mathematische Modelle entwickelt werden, die es *in silico* erlauben, Strategien zur Behandlung infektiöser Krankheiten und Krebs zu entwickeln.

Ausgewählte Verbundprojekte

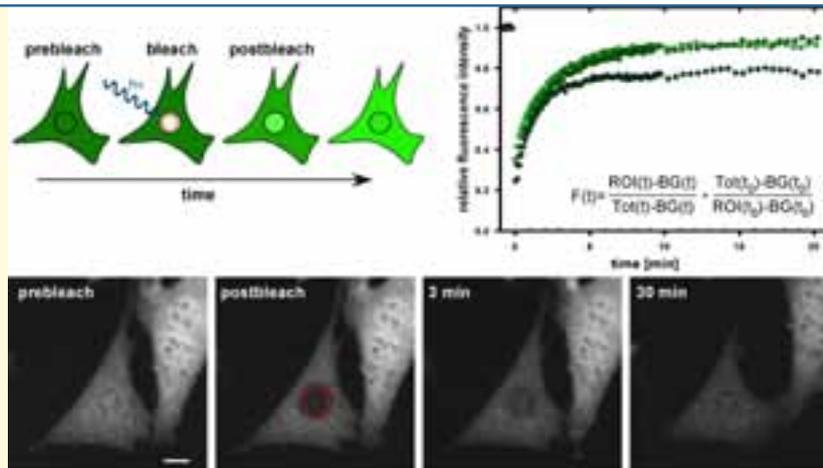
- “CancerSys” EU-STREP
- Die Virtuelle Leber (BMBF)
- FORSYS/ViroQuant (BMBF)
- HepatoSys (BMBF)
- Medizinische Systembiologie (BMBF)
- SB Cancer (Helmholtz Gemeinschaft)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Jens Timmer, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Roland Eils/Dr. Stefan Legewie, Deutsches Krebsforschungszentrum /Universität Heidelberg
- Prof. Thomas Höfer, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Fabian Theis, Helmholtz Zentrum München
- Prof. Ursula Kummer, Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Becker, V., Schilling, M., Bachmann, J., Baumann, U., Raue, A., Maiwald, T., Timmer, J., and Klingmüller, U.,



Die Proteindynamik kann in lebenden Zellen mithilfe der FRAP-(Fluorescence Recovery after Photobleaching) Methode untersucht werden. In einem typischen FRAP-Experiment werden Moleküle einer zu untersuchenden Region mit Fluorophoren (z.B. GFP) versehen. Diese werden durch einen starken Laserpuls zerstört (Photobleichung) und der Austausch von fluoreszierenden und nicht-fluoreszierenden Molekülen anschließend über einen bestimmten Zeitraum verfolgt. Der Wiederanstieg der lokalen Fluoreszenzintensität kann dargestellt werden, indem die Fluoreszenzintensität der untersuchten Region mit jener der ganzen Zelle (Tot) und zusätzlich mit der Intensität vor dem Bleichen (t_0) normalisiert wird. Dargestellt sind die FRAP-Daten einer nukleozytoplasmatischen Translokation von STAT5-GFP in NIH3T3-EpoR-Zellen. Das nukleäre STAT5-GFP wurde photogeleicht und die anschließende Zunahme (=Recovery) der Fluoreszenzintensität im Zellkern verfolgt. Skala: 10 μm

Covering a Broad Dynamic Range - Information Processing at the Erythropoietin Receptor. *Science* (2010), 328(5984):1404-8

- Schilling, M., Maiwald, T., Hengl, S., Winter, D., Kolch, W., Lehmann, W. D., Timmer, J., and Klingmüller, U., Combined Theoretical and Experimental Analysis Links Isoform-specific MAP-kinase Signaling to Cellular Decisions. *Molecular Systems Biology* (2009), 5:334
- Swameye, T. G. Müller, J. Timmer, O. Sandra, and U. Klingmüller. Identification of nucleocytoplasmic cycling as a remote sensor in cellular signaling by data- based dynamic modeling. *PNAS* (2003), 100:1028-33.



Dr. Michael Knop

EMBL, Heidelberg
Zellbiologie und Biophysik Unit
Arbeitsgruppe Knop

9 Mitarbeiter (Physiker, Biologen, Bioinformatiker und Biotechnologen)

Die Forschung der Arbeitsgruppe von Dr. Knop konzentriert sich auf Fragestellungen im Kontext der zellulären Signalübermittlung (Signal transduction), der Zelldifferenzierung und der Genom Rekombination in der Meiose. Die Arbeitsgruppe verwendet für ihre Studien die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae* als Modelorganismus. Ein wichtiger Teil ihrer Arbeit konzentriert sich auf die Aufschlüsselung molekularer Mechanismen.

Anfänglich hat die Gruppe häufig Strategien verfolgt, welche die Identifikation neuer an den zu untersuchenden Prozessen beteiligter Gene zum Ziel hatte. Diese Phase ist weitgehend abgeschlossen und unsere Arbeit konzentriert sich jetzt darauf, systemische Beschreibungen der molekularen Prozesse zu erhalten. Dabei versuchen wir unser detailliertes molekulares Wissen durch Anwendung neuer Methoden wie der Hochdurchsatz Mikroskopie mit quantitative Daten zu ergänzen und gleichzeitig mathematische Modelle für die entsprechenden Prozesse zu entwickeln. Das jeweilige Ziel dabei ist es, das Verständnis der Prozesse soweit zu zementieren und Modelle abzuleiten, welche quantitative Voraussagen über das Verhalten der Zelle ermöglichen, zum Beispiel wenn genetische Störungen vorliegen. Die für diese und ähnliche Ansätze zu verwendenden Methoden sind gegenwärtig Gegenstand hochaktueller Forschung. Man hofft damit einmal präzise und effektive Instrumente in die Hand zu kriegen um Voraussagen über die Wirkung von neuen Medikamenten zu ermöglichen, z. B. bei der Behandlung von Erkrankungen wie neuredegenerativen Krankheiten oder Krebs.

Eine der Spezialitäten der Arbeitsgruppe ist die Anwendung von fortschrittlichen Mikroskopieverfahren, wie zum Beispiel der Fluoreszenz Kreuzkorrelations Spektroskopie (FCCS). Mit Hilfe dieser und anderer Methoden kann man die Wechselwirkungen und die Aktivität verschiedener Proteine direkt in der lebenden Zelle beobachten und messen. Um diese Methode noch besser anwenden zu können, entwickelt die Gruppe zusammen mit Physikern auch gegenwärtig ein neues Mikroskop, welches anstelle des momentan üblichen konfokalen eindimensionalen FCCS Messverfahrens die Messung der Kreuzkorrelation in zwei Dimensionen ermöglichen wird. Damit werden in Zukunft einige Probleme, welche durch zelluläre Heterogenitäten oder Kontraständerungen verursacht werden, vermieden. Auch soll damit die räumliche Organisation von Proteinwechselwirkungen besser untersucht werden können.

Eine weitere Ausrichtung der Arbeitsgruppe von Dr. Knop beschäftigt sich mit dem Evolutionären Prozess. Dabei versucht sie den Zusammenhang zwischen der Genom Rekombination während der sexuellen Fortpflanzung und der Gestaltung der molekularen Systeme der Zelle zu verstehen. Bisher hat sie sich dabei besonders auf den Einfluss populationsgenetischer Parameter auf die Genomorganisation konzentriert. Diese Studien wurden in Zusammenarbeit mit dem Rechenzentrum am Karlsruher Institut für Technologie (KIT) durchgeführt, wodurch erst die extrem rechenintensive Computersimulation der evolutionären Dynamik von evolvierenden Genomen ermöglicht wurde. In der Zukunft werden diese Studien auf verschiedene Aspekte der Struktur von funktionellen Protein Netzwerken ausgeweitet.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Nutzung der ALMF (Advanced Light Microscopy Facility) und anderer Core Facilities des EMBL
- Fluoreszenz Kreuzkorrelations Spektroskopie (FCCS)

Ausgewählte Verbundprojekte

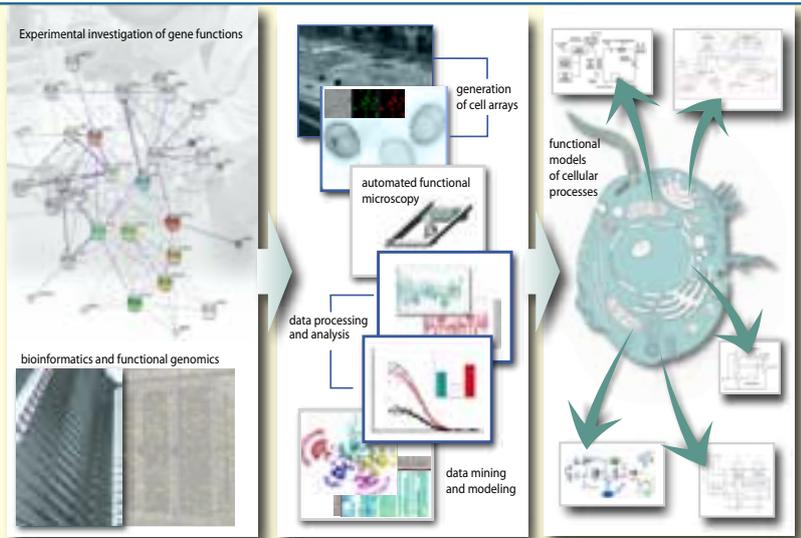
- CellNetworks

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Ph. I. Bastiaens, MPI Dortmund
- Prof. E. Schiebel, ZMBH Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Khmelinskii A, Keller PJ, Lorenz H, Schiebel E, Knop M. (2010) Segregation of yeast nuclear pores. Nature, in press
- Keller PJ, Knop M (2009) Evolution of Mutational Robustness in the Yeast Genome: A Link to Essential Genes and Meiotic Recombination Hotspots. PLoS Genetics 5(6): e1000533
- Maeder CI, Hink MA, Kinkhabwala A, Mayr R, Bastiaens PIH, Knop M (2007) Spatial regulation of Fus3 MAP kinase activity through a reaction-diffusion mechanism in yeast pheromone signalling. Nat Cell Biol 9(11): 1319-1326



Workflow für systematische Funktionalitätsstudien: Eine Kombination aus Datamining und Bioinformatik wird genutzt, um die Komponenten eines Proteinnetzwerkes zu definieren. Mit Hilfe der "High content microscopy" werden Verhalten und Eigenschaften der Systemkomponenten untersucht. Basierend auf diesen Daten werden funktionelle Modelle des untersuchten Prozesses generiert.



Dr. Ulrike Korf

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg Quantitative Proteomik

9 Mitarbeiter (Biologen, Biotechnologen, Technische Mitarbeiter)

Die Arbeitsgruppe „Quantitative Proteomik“ arbeitet seit 2004 am DKFZ in Heidelberg an der Optimierung von Proteinmikroarray-Applikationen zur Entwicklung experimenteller Verfahren zur quantitativen Analyse von Signaltransduktionsdynamiken. Zurzeit werden zwei technisch unterschiedliche Methoden routinemäßig zur Quantifizierung von Proteinmengen angewendet, die beide auf dem Einsatz hochspezifischer Antikörper zur spezifischen Erkennung eines gewünschten Proteins beruhen.

Microspot Immunoassay (MIA) Nachweisverfahren funktionieren ähnlich wie der traditionelle und vielfach angewendete enzymgekoppelte Immunsorptionsstest (ELISA; Enzyme-linked Immunosorbent Assay). Dabei erkennen zwei unterschiedliche Antikörper räumlich getrennte Epitope eines bestimmten Zielproteins. Die Vorteile des MIA gegenüber ELISA bestehen in der Eignung zur Miniaturisierung und der geringen erforderlichen Probenmenge. Dadurch können sehr viele Proben parallel bearbeitet werden. Kürzlich wurde das MIA-Format auch für die Quantifizierung menschlicher Plasmaproteine optimiert. Die Forschungsgruppe entwickelte Protokolle für den gleichzeitigen Nachweis verschiedener Biomarker sowie Programme für die statistische Datenanalyse und die Darstellung von Proteinmikroarraydaten (<http://code.google.com/p/quantproreloaded/>).

Biologische oder klinische Proben können auch direkt auf einem festen Träger (z.B. Objektträger) immobilisiert werden, um die Möglichkeiten der Mikroarrays zur parallelen Analyse großer Probenzahlen auszunutzen.

Mithilfe spezieller Robotertechniken können 50 bis 200 identische Träger in einem Durchgang mit Proben bestückt werden, und jeder Träger kann anschließend mit einem unterschiedlichen, hochspezifischen Antikörper untersucht werden. Die „Quantitative Proteomik“-Gruppe am DKFZ in Heidelberg hat eine im Jahre 2001 von Lance Liotta und Emanuel Petricoin entwickelte Methode (Umkehrphasen-Proteinarrays; engl. Reverse-Phase-Proteinarrays; RPPA) für die Fluoreszenzdetektion im nahen Infrarotbereich (NIR) soweit weiterentwickelt, dass Proteinanalysen von nur 20000 Zellen mit hoher Sensitivität im Femtogramm-Bereich möglich werden. So können bis zu 4000 unterschiedliche Proben parallel untersucht werden. Die extrem hohe Probenkapazität macht die Methoden aufgrund der hohen Qualität der resultierenden Daten für Anwendungen in der Systembiologie sehr attraktiv, da hochwertige Daten generiert werden können. Der RPPA-Ansatz eignet sich besonders für die Analyse von proteinabhängigen Signalnetzwerken nach Medikamentengabe, sogenannten RNAi-basierten Gene-Silencing-Experimenten (Hemmung der Übersetzung von Genen in Proteine) sowie für die Untersuchung der Proteinprofile von Tumorbiospien. Zudem entwickelte die Gruppe die RPPAnalyzer Software, die sich zur umfassenden Analyse und Präsentation von RPPA-Daten eignet. Das Programm kann unter <http://cran.r-project.org> kostenfrei heruntergeladen werden.

Die beiden oben erwähnten Mikroarrayansätze werden zurzeit bei der Erforschung der Signaltransduktion der ERBB-Rezeptorfamilie sowie deren Rückkopplungsmechanismen angewendet. Mitglieder der Rezeptor-

Tyrosin-Kinase ERBB-Familie sind in vielen menschlichen Krebskrankheiten überexprimiert beziehungsweise mutiert, so z.B. das HER2/ERBB2-Gen bei Brustkrebs. Daher werden systematische Studien durchgeführt, um die den ERBB-Familie-Rezeptoren nachgeschaltete liganden- und dosisabhängige Signaltransduktion in unterschiedlichen menschlichen Brustkrebszelllinien, die spezifische Mitglieder der ERBB-Familie exprimieren, zu quantifizieren. Die Ergebnisse werden anschließend für die Identifizierung wichtiger Proteine, die an der Steuerung der Apoptose, Proliferation und Migration beteiligt sind, verwendet. Die so gewonnenen Daten werden anschließend für die quantitative, datengestützte Modellierung der ERBB-Rezeptornetzwerkdynamik herangezogen, und ermöglichen so die Identifizierung neuer Ansatzpunkte zur medizinischen Intervention.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

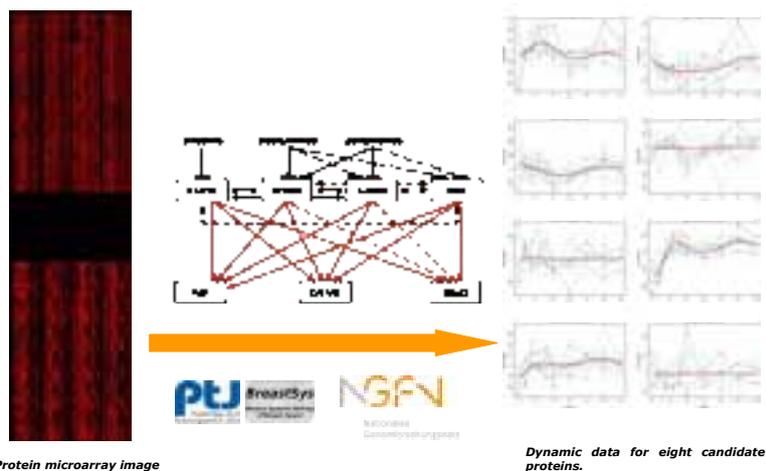
- Proteinmikroarray-Technologie
- Sprint (Arrayjet), 2470 Arrayer (Aushon)

Ausgewählte Verbundprojekte

- NGFNplus (BMBF)
- MedSys (BMBF): MOGLI, BreastSys
- EraSysBio+ (BMBF): iPS/Steatohepatitis
- Systems Biology of Cancer (Helmholtzgemeinschaft)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Tim Beissbarth, Universität Freiburg
- Andreas Schneeweiss, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg
- Holger Sultmann, DKFZ, Heidelberg
- Jens Timmer, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Stefan Wiemann, DKFZ, Heidelberg



Aufklärung des Einflusses von Medikamenten auf Signalnetzwerke in Krebszelllinien mittels "Reverse Phase Protein Microarrays" (RPPA)

Ausgewählte Publikationen

- Korf U, Derdak S, Tresch A, Henjes F, Poustka A, Beissbarth T, Klingmueller U. Quantitative protein microarrays for time-resolved measurements of protein phosphorylation. *Proteomics* 2008, 8,4603-12.
- Loebke C, Sultmann H, Schmidt C, Henjes F, Wiemann S, Poustka A, Korf U. Infrared-based protein detection arrays for quantitative proteomics. *Proteomics* 2007, 7, 558-564.
- Sahin O, Loebke C, Korf U, Appelhans H, Sultmann H, Poustka A, Wiemann S, Arlt D. Combinatorial RNAi for quantitative protein network analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007,104, 6579-8.



Prof. Hans-Georg Kräusslich

Direktor BioQuant-Zentrum

Universitätsklinikum Heidelberg

Department für Infektiologie / BioQuant-Center

Arbeitsgruppe Virologie

16 Mitarbeiter

HIV ist ein Lipoprotein-umhülltes Virus, das in mit entsprechenden Rezeptoren (CD4 und einem Co-Rezeptor – entweder CXCR4 oder CCR5) ausgestattete Wirtszellen eindringt, indem es mit deren Plasmamembran fusioniert oder über Endosomen eintritt. Das Virus bindet unspezifisch an Glykosaminglykane der Zelle, kann jedoch erst nach Wechselwirkung zwischen dem Oberflächenprotein (gp120) mit CD4-Rezeptoren/Co-Rezeptoren in die Zelle eindringen. Das virale Transmembranprotein gp41 vermittelt die Verschmelzung und führt zur Freisetzung des viralen Kapsids, welches das RNA-Genom und die für die Virusreplikation notwendigen Proteinen enthält. Nach der Replikation werden neue Viren an der Plasmamembran infizierter Zellen gebildet und freigesetzt. Diese Viren bestehen zunächst aus einer unreifen Hülle von Gag-Proteinen, welche durch die virale Protease gespalten werden und zu reifen Partikeln führen, die nun infektiös sind.

Die von Professor Kräusslich geleitete Arbeitsgruppe befasst sich mit unterschiedlichen Aspekten der Biologie des humanen Immunodefizienz-Virus (HIV). Ein Schwerpunkt sind Bildung und Aufbau des infektiösen HIV-Partikels. Die Wissenschaftler haben in-vitro Systeme zur Untersuchung der molekularen Architektur des Kapsidzusammenbaus entwickelt, um die Wirkung von Mutationen auf die Bildung reifer und unreifer Viruspartikel zu untersuchen und Inhibitoren des Viruszusammenbaus zu identifizieren.

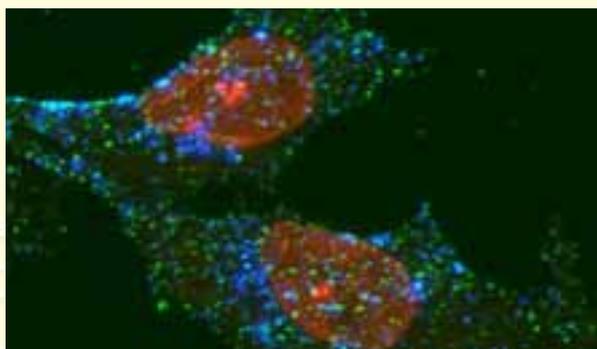
Die Arbeitsgruppe verwendet Strukturanalysen, wie z.B. Transmissions-EM, Kryo-EM und Tomographie, zur dreidimensionalen Darstellung reifer und unreifer Viren sowie der viralen Knospungsstellen von sowohl Wildtyp-HI-Viren als auch Mutanten. Diese Studien führen zu einem

besseren Verständnis der Mechanismen und beteiligten Proteine, welche die Bildung und Reifung der Viruspartikel steuern, und schließen die Entwicklung von Zusammenbauverhindernden Wirkstoffen als neue antivirale Strategie ein. Desweiteren werden *in vitro* Screening-Systeme für die Identifizierung neuer viraler Proteaseinhibitoren entwickelt und angewandt. Andere Untersuchungen haben das Ziel, die Rolle individueller Spaltungsstellen im Gag-Protein sowie die molekularen Mechanismen der Entwicklung von Resistenzen gegen HIV-Proteaseinhibitoren zu verstehen.

Weitere Projekte beschäftigen sich mit der Rolle von Wirtsfaktoren, die Eintritt und Freisetzung von Viruspartikeln ermöglichen. Während zahlreiche Studien wichtige Informationen über die Wechselwirkung zwischen viralen Proteinen und den am Viruseintritt beteiligten zellulären Faktoren geliefert haben, ist die Dynamik dieses Prozesses und die Rolle des Wirt-Zytoskeletts noch nicht im Detail verstanden. Die Gruppe konnte unlängst infektiöse fluoreszierende HIV-Derivate herstellen, die die direkte Beobachtung von Virus-Zell-Interaktionen in Echtzeit und mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung erlauben. Im Fokus stand hier bisher vorrangig die Bindung und Verschmelzung des Virus mit der Zellmembran unter Verwendung von zweifach fluoreszent markierten HIV-ähnlichen Partikeln. Mit automatischer Virustracking-Software konnten über 20,000 einzelne Partikel verfolgt, analysiert und mögliche Fusionsereignisse identifiziert werden. Die Analysen zeigten die direkte Fusion des Virus an der Plasmamembran der Zelle, aber auch endosomale Aufnahme der Partikel und pH-unabhängige Fusion aus dem Endosom. Die doppelt markierten Virusvarianten werden auch dazu verwendet, die

Dynamik der Bildung von HIV-Partikeln zu untersuchen. Außerdem hat Professor Kräusslichs Gruppe damit begonnen, das Potential hochauflösender Fluoreszenzmikroskopie (STED, STORM) für die detaillierte Analyse von HIV-Zell-Interaktionen auszuloten.

Für die Identifizierung zellulärer Wirtsfaktoren, die eine funktionelle Rolle bei HIV-Infektion und deren Freisetzung spielen, verwenden die Forscher einen subgenomischen, auf siRNA basierenden Screening-Ansatz in Kombination mit Hochdurchsatzfluoreszenzmikroskopie und automatischer Bildanalyse. Durch siRNA vermittelten Knockdown werden zelluläre Proteine identifiziert, welche die Virusvermehrung beschleunigen oder reduzieren. Anhand dieser Proteine lassen sich zelluläre Netzwerke abbilden, die mit speziellen Programmen analysiert werden, um funktionell relevante Interaktionen zu identifizieren. Es wurden bereits Assays entwickelt, mit deren Hilfe die Bindung, Fusion, Initiation und Abschluss der reversen Transkription, nukleärer Import und Virusproduktion in einer zeitaufgelösten Weise quantifiziert werden. Diese Projekte werden in Zusammenarbeit mit der ViroQuant CellNetworks RNAi Screening Facility am BioQuant Zentrum in Heidelberg durchgeführt. Desweiteren



hat die Gruppe das Lipidom eines HIV-Prototyps entschlüsselt. Hierbei wurden massenspektrometrische und biochemische Ansätze verwendet. Gegenwärtig analysiert die Gruppe den wechselseitigen Einfluss von Wirtszellen und viralen Proteinen auf die Lipidzusammensetzung der Virushülle und umgekehrt.

Ausgewählte Verbundprojekte

- Exzellenzcluster CellNetworks
- FORSYS/ ViroQuant (BMBF)

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Barbara Müller, Department für Infektiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- Don Lamb und Christoph Bräuchle, Department für Chemie und Biochemie, LMU München
- Karl Rohr, Lars Kaderali, Fred Hamprecht and Roland Eils, BioQuant-Center, Universität Heidelberg und DKFZ, Heidelberg
- Stefan Hell, BioQuant-Center, Universität Heidelberg
- Mike Heilemann, Fakultät für Physik, Universität Bielefeld

Ausgewählte Publikationen

- Briggs JA, Riches JD, Glass B, Bartonova V, Zanetti G, Kräusslich HG. (2009) Structure and assembly of immature HIV. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(27):11090-5.
- Brügger, B., Glass, B., Haberkant, P., Leibrecht, I., Wieland, F. T., Kräusslich, HG (2006). The HIV lipidome: a raft with an unusual composition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103, 2641-2646.
- von Schwedler UK, Stuchell M, Müller B, Ward DM, Chung HY, Morita E, Wang HE, Davis T, He GP, Cimbor DM, Scott A, Kräusslich HG, Kaplan J, Morham SG, Sundquist WI. (2003) The protein network of HIV budding. *Cell* 114, 701-713.



Prof. Ursula Kummer

Universität Heidelberg
Institut für Zoologie / BioQuant-Center
Modellierung biologischer Prozesse

17 Mitarbeiter (Biochemiker, Physiker, Informatiker, Biologen, Mathematiker, Bioinformatiker)

Die Abteilung "Modellierung Biologischer Prozesse" an der Universität Heidelberg wurde 2007 eingerichtet und wird von Prof. Dr. Ursula Kummer geleitet. Die Abteilung beschäftigt sich vorrangig mit der Entwicklung von Methoden zur Simulation, Modellierung und Analyse biochemischer Netzwerke aber auch mit der Anwendung dieser Methoden für spezifische biochemische Fragestellungen. Die Copasi-Software (Complex Pathway Simulator), die in Zusammenarbeit mit der Gruppe von Pedro Mendes entwickelt wurde, erlaubt die Simulation, Modellierung und Analyse biochemischer Netzwerke. Diese Software wird von Forschern weltweit verwendet (jährlich etwa 4000 Downloads). Weiterhin wurde eine webbasierte Umgebung, Sycamore, in Zusammenarbeit mit Rebecca Wades Gruppe am HITS (Heidelberg Institute of Theoretical Studies) entwickelt. Sycamore wird zur datenbankgestützten Modellierung biochemischer Netzwerke verwendet. Die Gruppe entwickelt fortlaufend neue Algorithmen und Methoden, die anschließend in die genannten Plattformen integriert werden. Anwendungsbeispiele aus der Abteilung "Modellierung Biologischer Prozesse" sind z. B. das Studium von Signaltransduktionswegen und der damit verbundenen Informationsverarbeitung. Kalzium-, TGF- β - und IFN-Signalwege sind hierfür besonders gut geeignete Beispiele. So wurden kodierende und dekodierende Mechanismen postuliert, die den oszillierenden intrazellulären Kalziumionenkonzentrationen zugrunde liegen. Diese kodierenden Mechanismen konnten unlängst experimentell bestätigt werden.

Die Aktivierung von humanen neutrophilen Leukozyten (Kooperation mit Lars Folke Olsen, Odense, Dänemark und Gertrud Hänsch, Medizinische Fakultät, Universität Heidelberg) ist ein weiteres zentrales Forschungsthema der Abteilung. Ähnlich wie schon in den Projekten zur Signalübertragung, steht auch hier die Informationsübertragung im Vordergrund, besonders die Frage wie durch dynamische Prozesse verschiedene Funktionen innerhalb biochemischer Systeme ausgeführt werden können.

Die Abteilung organisiert alle zwei Jahre Workshops über die Verwendung von Computern zur Berechnung biochemischer Signalwege und genetischer Netzwerke.

Prof. Dr. Ursula Kummer war eine der Organisatorinnen der ISCB2004 Konferenz (International Conference on Systems Biology 2004) und des FEBS Advanced Course on Systems Biology 2009 in Alpbach, Österreich. Ursula Kummers Gruppe ist auch Mitglied des EU-geförderten NoE BioSim-Netzwerkes, welches sich mit der pharmazeutischen Nutzung von Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften beschäftigt.

Die Abteilung ist außerdem sehr in der Lehre engagiert; es werden Seminare und Praktika über Bioinformatik und computergestützte Systembiologie angeboten. Prof. Dr. Ursula Kummer ist eine der Koordinatorinnen eines umfassenden Programms zur Thema Systembiologie an der biowissenschaftlichen Fakultät und dem Center for Modeling and Simulation in the Biosciences (BIOMS).

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Software Copasi (Complex Pathway Simulator)

Ausgewählte Verbundprojekte

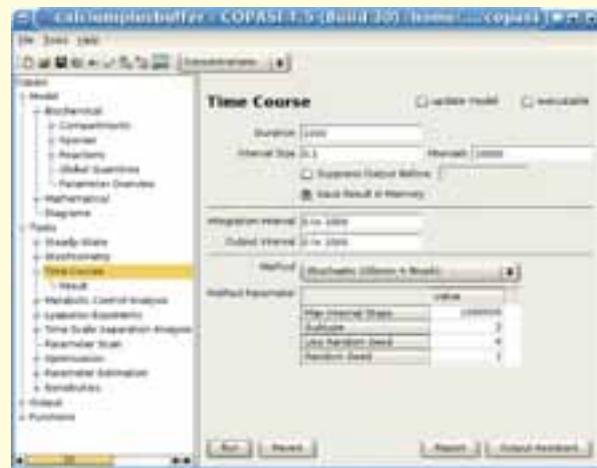
- FORSYS/ViroQuant (BMBF)
- NoE BioSim
- SysMO (BMBF)
- Virtual Liver (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

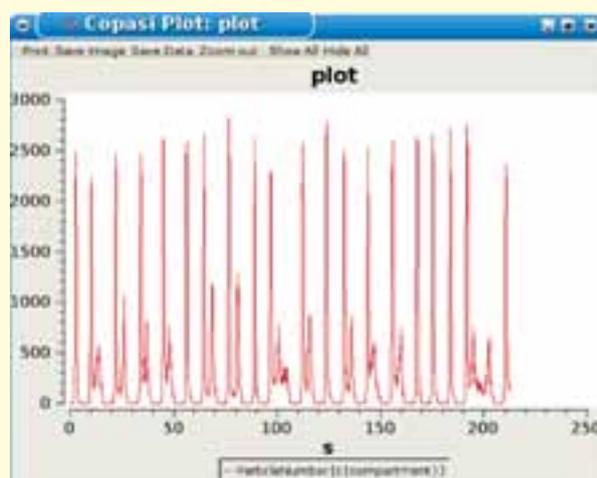
- PD Dr. Ursula Klingmüller, DKFZ, Heidelberg
- Prof. Pedro Mendes, University of Manchester, UK and VBI, USA
- Prof. Lars Folke Olsen, SDU Odense, Denmark
- Prof. Bas Teusink, Vrije Universitet Amsterdam, The Netherlands
- Prof. Jeroen Hugenholtz, University of Amsterdam, The Netherlands

Ausgewählte Publikationen

- A new strategy for assessing sensitivities in biochemical models S. Sahle, P. Mendes, S. Hoops, U. Kummer, Phil. Trans. R. Soc. A, 366, 3619-3631, 2008
- COPASI – a Complex Pathway Simulator S. Hoops, S. Sahle, R. Gauges, C. Lee, J. Pahle, N. Simus, M. Singhal, L. Xu, P. Mendes und U. Kummer, Bioinformatics, 22, 3067-3074, 2006
- No music without melody: How to understand biochemical systems by understanding their dynamics U. Kummer und L.F. Olsen, Topics in Current Genetics, 13, 81-93, 2005



Screenshot der graphischen Benutzeroberfläche der Copasi-Software mit offenem Simulationsfenster.



Ergebnis einer stochastischen Simulation der Kalzium-Übertragung in Hepatozyten mittels der Copasi-Software.



PD Dr. Inna N. Lavrik

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg / BioQuant-Center
Understanding life / death decisions in apoptosis using systems biology

5 Mitarbeiter (Biologen, Mathematiker, Technische Assistenten)

Apoptose ist ein wichtiger Prozess in allen mehrzelligen Organismen. Sie kann auf dem intrinsischen oder dem extrinsischen Signalweg eingeleitet werden (Krammer et al., 2007, Nat Rev Imm). Der intrinsische Weg kann durch Faktoren wie Chemotherapeutika, Bestrahlung oder den Mangel an Wachstumsfaktoren ausgelöst werden. Diese Reize führen zu einer mitochondrialen Depolarisierung, wobei es zur Freisetzung von pro-apoptotischen Faktoren wie Cytochrom C aus den Mitochondrien oder der Aktivierung von Caspasen kommt. Der extrinsische Signalweg der Apoptose wird eingeschlagen wenn sogenannte Todesliganden an ihre entsprechenden Todesrezeptoren binden. Die Bindung von Todesliganden (z.B. TNF, CD95L, FasL, TRAIL) an die Todesrezeptoren führt zur Bildung des Zelltod-induzierenden Signalkomplexes DISC („death-inducing signaling complex“) an der Zellmembran (Fricker et al., 2010, J. Cell Biol). Im DISC wird Caspase-8 aktiviert, die dann ihrerseits die Caspase-Kaskade in Gang setzt und so zum Tod und Abbau der Zelle führt. Fehlregulation der Apoptose kann zu verschiedenen schweren Krankheiten wie z.B. Krebs oder Autoimmunkrankheiten führen. Die apoptotischen Signalwege sind äußerst komplex, doch eine systemische Betrachtung der Apoptose fehlt bisher noch.

Die Arbeitsgruppe von PD Dr. Inna Lavrik untersucht vor allem die Komplexität apoptotischer Signaltransduktion mit systembiologischen Ansätzen. Die Gruppe beschäftigt sich vorrangig mit dem CD95/Fas-Todesrezeptor-Signalweg. CD95/Fas gehört zur Familie der Todesrezeptoren. CD95 wurde vor mehr als 20 Jahren von Prof. Peter H. Krammer, Direktor der Abteilung Immungenetik am DKFZ, zu der auch Inna Lavriks Forschungsgruppe gehört, entdeckt.

Die Arbeiten befassen sich mit verschiedenen Fragestellungen wie z.B. der Regulation der Apoptoseinduktion im CD95/Fas-Signalweg. Inna Lavriks Gruppe hat das erste umfassende mathematische Apoptosemodell in Zusammenarbeit mit Prof. Eils (Bentele, Lavrik et al., 2004, J Cell Biol) publiziert. Dieses Modell des apoptotischen CD95/Fas-Signalweges basiert auf einer Reihe experimenteller Untersuchungen, in denen das Schwellenwertverhalten der CD95-induzierten Apoptose untersucht wurde. Der mithilfe des Modells vorhergesagte Mechanismus wurde unlängst von der Gruppe detaillierter untersucht (Lavrik et al., 2007, J Biol Chem).

Um die Rolle der Inhibitoren der CD95-induzierten Apoptose weiter zu analysieren, wurde ein quantitatives Modell der Caspase-8-Aktivierung am CD95 DISC-Komplex abgeleitet, in dem c-FLIP_{S/RL}-Proteine als die wichtigsten Inhibitoren der Caspase-8 im DISC-Komplex und daher auch der CD95-induzierten Apoptose angesehen werden. Das Modell konnte den Effekt unterschiedlicher c-FLIP-Isoformen auf die apoptotische Inhibition erklären (Fricker et al., JCB, im Druck). Weiterhin werden quantitative Proteomics-Ansätze verwendet, um in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Dr. Schnölzer die Stöchiometrie des CD95 DISC-Komplexes zu untersuchen.

Die zweite Fragestellung mit der sich Lavriks Gruppe befasst ist die Induktion des nicht-apoptotischen Signalwegs durch CD95/Fas. In Zusammenarbeit mit Roland Eils konnte die Gruppe das erste Modell der CD95-induzierten Apoptose und des NF- κ B-Signalwegs erstellen. Dieses Modell gab Hinweise darauf, dass die Entscheidung über Leben oder Tod einer Zelle in nicht-linearer Weise am CD95 DISC-Komplex getroffen wird (Neumann et al., 2010, Mol Syst

Biol). Die Gruppe konnte die Verbindung zwischen CD95-Stimulation und Induktion des NF- κ B-Signalwegs zeigen, das sich als Spaltprodukt (p43-FLIP) von c-FLIP herausgestellt hat. Zukünftige Projekte befassen sich mit der Kopplung CD95-induzierter apoptotischer und nicht-apoptotischer Signalwege unter Verwendung systembiologischer Ansätze.

Weiterhin entwickelt die Arbeitsgruppe neue Strategien, um Krebszellen für die Apoptose zu sensibilisieren. Unter Verwendung systembiologischer Methoden untersucht sie zusammen mit Dr. Natalia Giese die CD95-induzierten Signalwege bei Bauchspeicheldrüsenkrebs. Diese Untersuchungen zielen darauf ab, Bauchspeicheldrüsenkrebszellen für Apoptosesignale zu sensibilisieren und so zur Entwicklung von Krebsmedikamenten beizutragen.

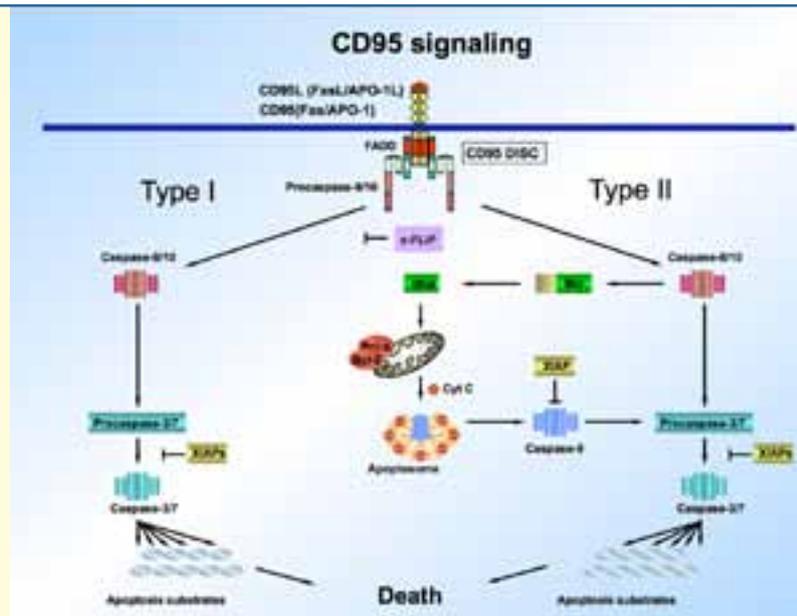
Die Forscher sind außerdem an der Rolle neuer Modulatoren interessiert, die die Sensitivität und Resistenz von Krebszellen gegenüber der CD95-induzierten Apoptose regulieren können. Diese Untersuchungen basieren vor allem auf siRNA Screens, die in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Boutros durchgeführt werden. Proteomische Analysen werden in Zusammenarbeit mit Dr. Schnölzer durchgeführt.

Ausgewählte Verbundprojekte

- SB Cancer (Helmholtz Gemeinschaft)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Roland Eils, Abteilung Theoretische Bioinformatik, DKFZ, Heidelberg
- Dr. Natalia Giese, Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg



- Dr. Martina Schnoelzer, Arbeitsgruppe Funktionelle Proteomanalyse, DKFZ, Heidelberg
- Prof. Michael Boutros, Abteilung für Signalwege und Funktionelle Genomik, DKFZ, Heidelberg
- Prof. Fabian Theis, Institut für Bioinformatik und Systembiologie, Helmholtz Zentrum München

Ausgewählte Publikationen

- Neumann L, Pforr C, Beaudouin J, Pappa A, Fricker N, Krammer PH, Lavrik IN, Eils R. Dynamics within the CD95 death-inducing signaling complex decide life and death of cells. *Mol Syst Biol.* 2010;6:352.
- Lavrik IN, Eils R, Fricker N, Pforr C, Krammer PH. Understanding apoptosis by systems biology approaches. *Mol Biosyst.* 2009 Oct 5; (10):1105-11.
- Bentele M, Lavrik I, Ulrich M, Stösser S, Heermann DW, Kalthoff H, Krammer PH, Eils R. Mathematical modeling reveals threshold mechanism in CD95-induced apoptosis. *J Cell Biol.* 2004 Sep 13;166(6):839-51.



Prof. Wolf-Dieter Lehmann

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Molekulare Strukturanalytik

9 Mitarbeiter

Die Kinase-katalysierte reversible Proteinphosphorylierung ist das wichtigste Prinzip der kovalenten Modifizierung von Proteinen. Über Phosphorylierung/Dephosphorylierung werden Aktivität, Interaktion und Lokalisation von vielen Proteinen effektiv verändert und kontrolliert. In der zellulären Stressantwort, Signaltransduktion und Wachstumskontrolle spielt das Prinzip der reversiblen Proteinphosphorylierung eine herausragende Rolle. Viele Krebsformen sind durch eine fehlregulierte Balance der Proteinphosphorylierung charakterisiert oder verursacht, so dass der entsprechenden Analytik eine wichtige Rolle bei der Funktions- und Zustandsbeschreibung von normalen und malignen Zellen zukommt.

Die Arbeitsgruppe ist fokussiert auf die qualitative und quantitative Analytik der Proteinphosphorylierung mit Massenspektrometrie. Qualitative Arbeiten umfassen die Erkennung von Protein-Phosphorylierungsstellen über den Arbeitsablauf in-Gel Proteinverdau, Phosphopeptidanreicherung, LC-MS/MS und Datenanalyse. Es besteht Expertise in der automatischen und manuellen Auswertung von Fragmentationenspektren von modifizierten Peptiden mit Schwerpunkt auf Phosphopeptiden. Quantitative Arbeiten beziehen sich auf die Bestimmung des Orts-spezifischen Phosphorylierungsgrads. Dazu werden Verfahren mit und ohne interne Standards weiterentwickelt, bewertet und angewendet. Die besten Genauigkeiten werden mit synthetischen, stabilisotopenmarkierten internen Standards erzielt.

Die Proben werden von kooperierenden Arbeitsgruppen generiert. Die erarbeiteten Analysenresultate zur

Proteinphosphorylierung werden mit diesen Gruppen diskutiert und interpretiert und dienen als Grundlage zur Weiterentwicklung von systembiologischen Funktionsmodellen und Modellrechnungen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- nanoUPLC-MS/MS
- Element-Massenspektrometrie
- Phosphopeptidanreicherung

Ausgewählte Verbundprojekte

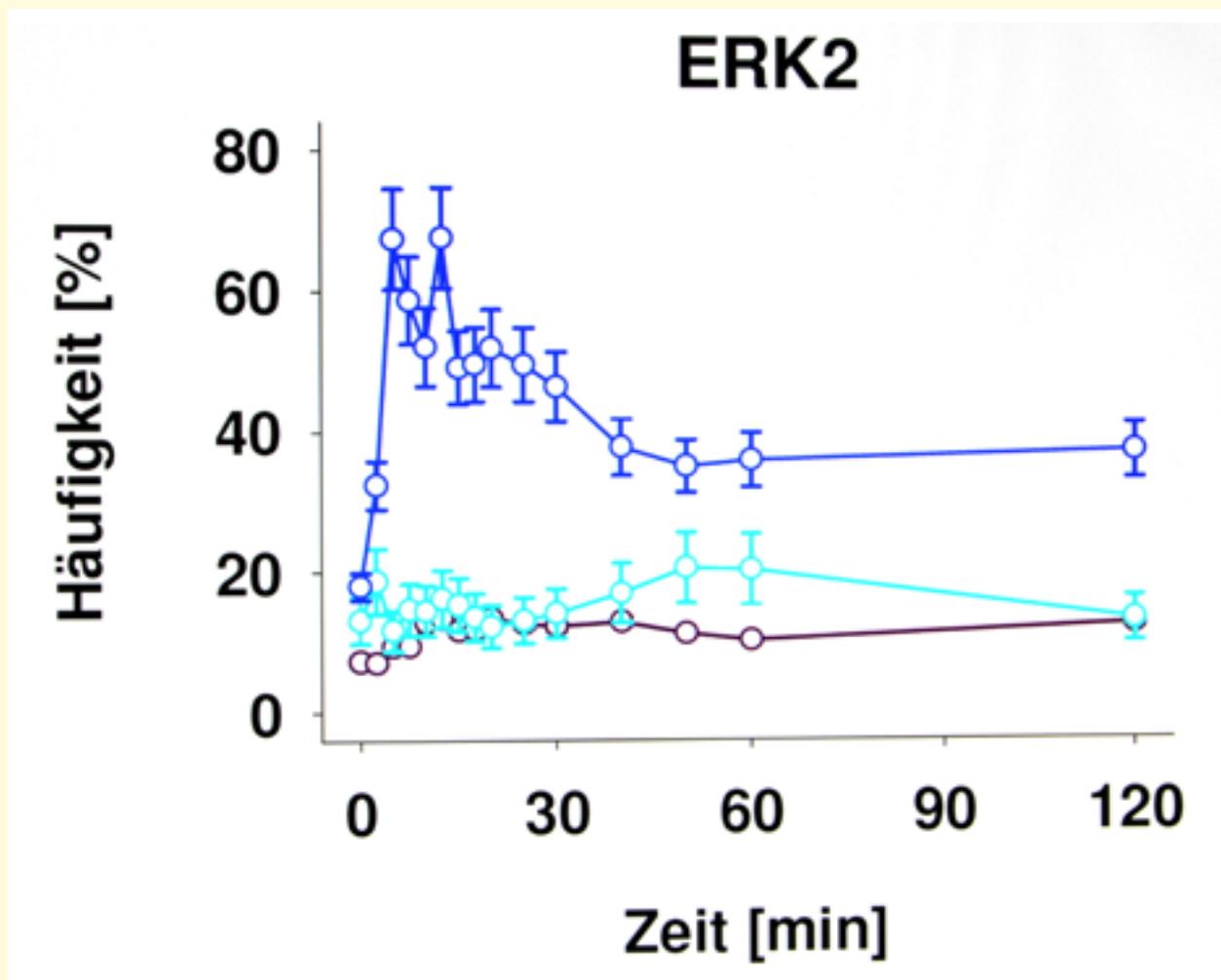
- SBCancer (Helmholtz Allianz Systembiologie)
- LungSys (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- PD Dr. U. Klingmüller, DKFZ, Heidelberg
- Dr. D. Bossemeyer, DKFZ, Heidelberg
- Dr. M. Müller, DKFZ, Heidelberg
- Prof. Dr. F. Hamprecht, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen, Heidelberg
- Dr. A. Schlosser, ZBSA, Freiburg

Ausgewählte Publikationen

- Winter D, Seidler J, Ziv Y, Shiloh Y, Lehmann WD. J Proteome Res 2009, 8, 418-424. Citrate boosts the performance of phosphopeptide analysis by UPLC-ESI-MS/MS.
- Schilling M, Maiwald T, Hengl S, Winter D, Kreutz C, Kolch W, Lehmann WD, Timmer J, Klingmüller U. Mol Syst Biol 2009, 5, 334. Theoretical and experimental analysis links isoform-specific ERK signalling to cell fate decisions.
- Lehmann WD. *Protein Phosphorylation Analysis by Electrospray Mass Spectrometry*, Royal Society of Chemistry, London, 2010, ISBN: 978-0-85404-185-5.



Aktivierungskinetik des Signalproteins ERK2, erzeugt durch Stimulierung von primären Maus-Hepatozyten mit einem Wachstumsfaktor. Die blauen Daten zeigen den Verlauf des relativen Anteils an doppelt phosphoryliertem, voll aktiviertem ERK2. Die grünen und braunen Daten zeigen den relativen Anteil der zwei partiell phosphorylierten Übergangsformen des Signalproteins. Die Zellen zeigen eine sehr schnelle Phosphorylierungsreaktion an ERK2 als Antwort auf die Wachstumsfaktor-Stimulierung.



PD Dr. Ana Martin-Villalba

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Molekulare Neurobiologie

16 Mitarbeiter (Biologen, Chemieingenieure, Biochemiker, Bioinformatiker, Mediziner)

Die Forschungsgruppe „Molekulare Neurobiologie“ hat sich dem „Systems Biology of Cancer“ Netzwerk angeschlossen, um ein grundlegendes Verständnis über die Rolle des CD95- (Fas, Apo1-) Oberflächenrezeptors und die Auswirkungen seiner Stimulation in unterschiedlichen Zellsystemen zu gewinnen. CD95 wurde schon vor längerer Zeit als Apoptose- (programmierter Zelltod) auslösendes Protein nachgewiesen, und wird auch heute noch als Todesrezeptor bezeichnet. Neuere Forschungen haben aber Hinweise auf nicht-apoptotische Signalwege gegeben, die dem CD95/CD95L-System nachgeschaltet sind. Daher stellt sich die Frage, warum manche Systeme auf apoptotische Signale ansprechen, während andere völlig anders reagieren. Zur Aufklärung dieser Fragestellung verwendet die von Dr. Martin-Villalba geleitete Arbeitsgruppe systembiologische Ansätze. Dabei sollen die molekulare Stöchiometrie, die zu unterschiedlichen Antworten auf das von CD95 ausgehende Signal führt, sowie die Auswirkungen krebsauslösender Mutationen auf das veränderte Zellverhalten untersucht werden.

Die von Dr. Martin-Villalba geleitete Forschergruppe hat bereits mehrere neue CD95-induzierte Signalwege beschrieben und die zugrundeliegenden Schlüssel-moleküle identifiziert. Die Interaktion mit dem sogenannten CD95-Liganden (CD95L) kann, je nachdem welches System untersucht wird, unterschiedlichste Auswirkungen haben. Das Fehlen der Apoptose bei malignen Glioblastomen bedeutet infolge der Experimente nicht, dass keine Antwort auf CD95 erfolgt. Im Gegenteil, CD95 fördert in der T98G-Zelllinie das Wachstum des Tumors, indem es die Wanderung und Einwanderung von Glioblastomzellen

in das Hirngewebe erleichtert. Sollten die Wissenschaftler eine Verbindung zwischen der molekularen Umgebung von Glioblastomen und deren Malignität finden, so wäre das ein weiterer Schritt auf dem Weg hin zu wirksamen Krebstherapien. Die CD95L-bedingte Wanderung von Immunzellen wird bei Rückenmarksverletzungen näher untersucht. Die Arbeitsgruppe konnte auch die Bedeutung des CD95-Systems bei der Differenzierung neuronaler Stammzellen (NSZ) und der Ausbildung von Neuriten nachweisen.

Die Arbeitsgruppe hat nicht nur unterschiedliche phänotypische Auswirkungen von CD95 beschrieben, sondern auch die Bildung des PI3K-(Phosphatidylinositol 3-Kinase) aktivierenden Komplexes (PAC) in diesen Zelltypen charakterisiert. Interessanterweise unterscheiden sich die PAC-Komponenten von System zu System. In Gliomen, neuronalen Stammzellen und Immunzellen werden Nicht-Rezeptorkinasen der SRC-Familie (SFKs) aktiviert, um die CD95-Signale weiterzuleiten. Die Gruppe hat außerdem verschiedene SKFs in diesen beiden Systemen identifiziert, c-SRC in neuronalen Stammzellen und Yes in Gliomazellen. Dagegen fand die Arbeitsgruppe in Immunzellen ein kooperatives System, bei dem die SFKs mit der Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinase Syk zusammenarbeiten und so PI3K aktivieren.

Je nach zellulärem Kontext kann CD95 somit sein Signal durch die Bildung unterschiedlicher Proteinkomplexe weiterleiten. Die experimentellen Daten deuten in der Tat darauf hin, dass die Induktion der Apoptose nicht die Standardfunktion von CD95 ist. Weitere interessante

Fragestellungen befassen sich mit Molekülen, die an den Rezeptorkomplex binden, sowie mit der Aktivierung unterschiedlicher Signaltransduktionswege wie z.B. PI3K oder extrazellulär gesteuerte Kinasesignalwege. Die Wissenschaftler arbeiten im SBCancer Netzwerk eng mit Joel Beaudouin zusammen, der die Komplexbildung von CD95 auf der Zelloberfläche untersucht. Diese Komplexbildung wird von vielen Wissenschaftlern als Bedingung für die Ausbildung von DISC (Tod-induzierender Signalkomplex; death-inducing signalling complex) und der apoptotischen Signalwege angesehen. Ziel der Arbeiten ist nun herauszufinden, ob sich dieser Prozess in unterschiedlichen Systemen unterscheidet. Die Arbeitsgruppe arbeitet außerdem mit Carsten Schulz zusammen, der sich mit der Entwicklung von Methoden zum Nachweis und der Aktivierung von mTOR- und ERK-Signalwegen beschäftigt. Eine weitere enge Kooperation besteht mit der Biotechfirma Apogenix, durch die die Wissenschaftler Zugang zu kommerziell nicht erhältlichen Werkzeugen wie rekombinantem CD95L oder neuen Antikörpern bekommen, sowie von den Ergebnissen und dem Know-How der Biotechindustrie profitieren. Das gemeinsame Ziel von Apogenix und der Arbeitsgruppe von Dr. Martin-Villalba ist die Entwicklung therapeutischer Wirkstoffe, die die CD95-vermittelten Signale verändern können.

Die Arbeitsgruppe verwendet im wesentlichen grundlegende zell- und molekularbiologische Methoden, deren Validierung im Tiermodell stattfindet.

Ausgewählte Verbundprojekte

- Systems Biology of Cancer (Helmholtz Association)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Apogenix GmbH, Heidelberg
- Prof. Norbert Gretz, Zentrum für Medizinische Forschung, Universitätsklinikum Mannheim
- Dr. Carsten Schultz, EMBL, Heidelberg
- Dr. Matthias Weiss, BIOMS, Universität Heidelberg
- Prof. Bassem Hassan, K.U.Leuven, Belgium

Ausgewählte Publikationen

- Letellier E., Kumar S., Krauth S., Sancho-Martinez, I., Konecki K., Drost N., Klussmann S., Neumann A., Schreglmann N., Kleber S., Karray S., Levi-Strauss M., Brors B., Gretz N., Gieffers C., Hill O., Thiemann M., Martin-Villalba A. (2010) CD95-Ligand on myeloid cells triggers their recruitment via Syk to the inflammatory site. *Immunity*, 32, 240-52.
- Corsini, N., Sancho-Martinez, I., Laudenklos, S., Glagow, D., Kumar, S., Letellier, E., Koch, P., Teodorczyk, M., Kleber, S., Klussmann, S., Wiestler, B., Brüstle, O., Gieffers, C., Hill, O., Thiemann, M., Seedorf, M., Gretz, N., Sprengel, R., Celikel, T., Martin-Villalba, A. (2009). The death receptor CD95 activates adult neural stem cells for working memory formation and brain repair. *Cell Stem Cell*, 5, 128-30.
- Kleber S, Sancho-Martinez I, Wiestler B, Beisel A, Gieffers C, Hill O, Thiemann M, Mueller W, Sykora J, Kuhn A, Schreglmann N, Letellier E, Zuliani C, Klussmann S, Teodorczyk M, Grone HJ, Ganten TM, Sultmann H, Tutenberg J, von DA, Regnier-Vigouroux A, Herold-Mende C, and Martin-Villalba A (2008) Yes and PI3K bind CD95 to signal invasion of glioblastoma. *Cancer Cell*, 13, 235-248.



Prof. Martina Muckenthaler

Universitätsklinikum Heidelberg
Molecular Medicine Partnership Unit
Regulationsmechanismen im Eisenstoffwechsel

10 Mitarbeiter (Biologen und Mediziner)

Eisen ist ein lebensnotwendiges Spurenelement. Doch zu hohe Eisenkonzentrationen sind gesundheitsschädlich und stellen Biologen und Mediziner vor große Herausforderungen. Störungen in der Regulation der systemischen und/oder lokalen Eisenhomöostase gelten als Ursachen häufig auftretender hämatologischer, metabolischer und neurodegenerativer Erkrankungen. Die Forschung der Arbeitsgruppe von Prof. Muckenthaler widmet sich der physiologischen Regulation der am Eisenstoffwechsel beteiligten Gene mit dem Ziel, Erscheinungsformen dieser Erkrankungen besser zu verstehen und zu therapieren.

Forschungsschwerpunkt des Labors ist die Untersuchung der molekularen Mechanismen der erblichen Hämochromatose (HH) - die häufigste Erbkrankheit in der westlichen Welt. Die Krankheit wird hauptsächlich durch Mutationen des Hämochromatose-Gens (*HFE*) verursacht. Das *HFE*-Gen kodiert für ein Protein, das in seiner Struktur den MHC-Klasse-I-Molekülen ähnelt. Wie die Arbeitsgruppe Muckenthaler zeigen konnte, wird das HFE-Protein für die Expression von Heparin, dem zentralen Regulator des Eisenhaushalts, benötigt. Die Synthese der korrekten Heparinmenge ist wichtig, damit weder zuviel noch zu wenig Eisen aus der Nahrung aufgenommen wird. Bei HH-Patienten und *HFE*-defizienten Mäusen ist der Heparinspiegel erniedrigt, und im 12-Fingerdarm wird zuviel Eisen aus dem Nahrungsbrei absorbiert. Vor kurzem durchgeführte weiterführende Untersuchungen belegen, dass die *HFE*-Funktion in der Leber - und nicht wie vormals postuliert - im 12-Fingerdarm von Bedeutung ist.

Diese Ergebnisse verbessern unser Verständnis der molekularen Mechanismen der *HFE*-Funktion. Außerdem ist *HFE* ein wichtiges Protein für die Heparinantwort in Folge von Infekten und Entzündungen. So erklären die Forschungsergebnisse die Verknüpfung von *HFE* mit dem Immunsystem und wie dies zur Pathogenese der Anämie bei chronischen Infekten, Entzündungen und malignen Tumoren führen kann.

Im nächsten Schritt wollen wir verstehen, wie die generellen Signalübertragungswege und die damit assoziierten Proteine die Expression von Heparin steuern. Die Forschungsgruppe stützt sich auf netzwerk-/systembasierte Analysen des Eisenstoffwechsels, wobei DNA-Mikroarrays, Mausmodelle und High-Throughput siRNA Screening-Verfahren zum Einsatz kommen. Das übergeordnete Ziel ist ein besseres Verständnis der regulatorischen Mechanismen, die der Eisenhomöostase zugrundeliegen, sowie die Identifizierung neuer Regulatoren des Eisenstoffwechsels.

Ausgewählte Verbundprojekte

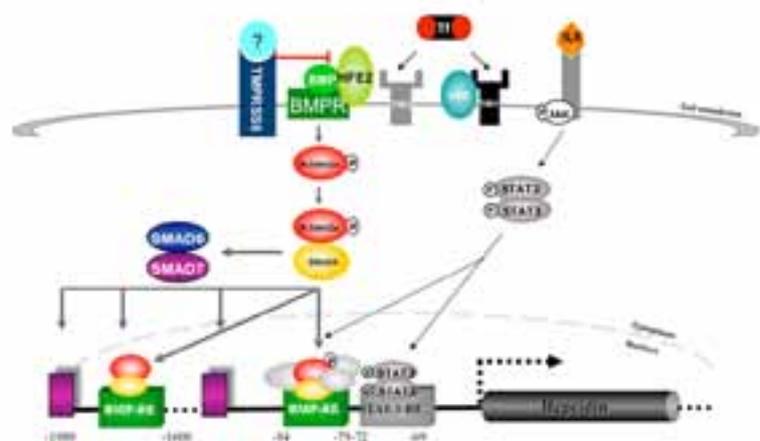
- Die Virtuelle Leber (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Klingmüller, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Legewie, Deutsches Krebsforschungszentrum / BioQuant-Center, Heidelberg
- Schwab/Zanger, Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 142(1):24-38 (2010).
- Mlecenko-Sanecka, K., Casanovas, G., Ragab, A., Breitkopf, K., Müller, A., Boutros, M., Dooley, S., Hentze, M.W., Muckenthaler, M.U. SMAD7 controls iron metabolism as a potent inhibitor of hepcidin expression. *Blood* 115(13):2657-65 (2010).
- Maja Vujic' Spasic', Judit Kiss, Thomas Herrmann, Bruno Galy, Stefanie Martinache, Jens Stolte, Hermann-Josef Gröne, Wolfgang Stremmel, Matthias W. Hentze, Martina U. Muckenthaler. *Hfe* acts in hepatocytes to prevent hemochromatosis. *Cell Metabolism* 7(2):173- 8 (2008).



Signalwege, die die Hfe-Expression regulieren.

PD. Dr. Wolfgang Müller

HITS, Heidelberg
Scientific Databases and Visualization

10 Mitarbeiter (Biologen und Informatiker)

Die Scientific Databases and Visualization (SDBV)-Gruppe am Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS, vormals EML Research) sieht sich als Dienstleister und als Forschungsgruppe. Die SDBV-Gruppe arbeitet an Werkzeugen und Datensammlungen, die Systembiologen bei ihrer Arbeit unterstützen.

Wenn man den Systembiologischen Modell-Hypothese-Experiment-Zyklus betrachtet, dann sind die Beiträge der SDBV als Beiträge zur Kommunikation innerhalb dieses Zyklus' zu sehen. Dies verdeutlicht ein Überblick über einige Projekte.

SABIO-RK und assoziierte Projekte:

Der Kern der Arbeit der SDBV-Gruppe ist die reaktionskinetische Datenbank SABIO-RK. SABIO-RK enthält Daten über metabolische Reaktionen, experimentelle Bedingungen und die resultierende Reaktionskinetik. Aus Entwicklung und Betrieb von SABIO-RK ergeben sich zwei Gruppen von Aufgaben, (1) Die Weiterentwicklung der Software. Diese betrifft z.B. das Nutzerinterface, die Datenmodellierung oder auch computerlinguistisch unterstütztes Matching von Molekülnamen. (2) ist die laufende Pflege der Datenbasis eine Vollzeitbeschäftigung für mehrere Mitarbeiter. Die SDBV-Gruppe ihre eigene Software gleichzeitig als Autor und als Nutzer, was der Entwicklung zugute kommt.

SABIO-RK wird zur Zeit durch zwei BMBF-finanzierte Projekte gefördert, eines im Rahmen von der transnationalen SysMO-Initiative (<http://www.sysmo.net>), eines im Rahmen des Virtuelle Leber Netzwerks (VLN, <http://www.virtuelle-leber.de>). Ein DFG-Projekt mit SABIO-RK-Beteiligung

wurde kürzlich bewilligt. Die langfristige Basisförderung wird durch die Klaus Tschira Stiftung geleistet.

SysMO-DB und assoziierte Projekte:

Ziel des transnationalen SysMO-DB-Projektes ist es, für die SysMO-Projekte ein föderiertes, gemeinsames Datenmanagement zu etablieren. Ziel ist, experimentelle Daten und Modelle in den Systemen der einzelnen SysMO-Projekte zu sammeln, dann automatisch mit Metadaten anzureichern und sie so für eine interaktive Suche sowie Verbreitung der Daten in andere Systeme vorzubereiten. Im Zentrum von SysMO-DB stehen die Nutzer und ein Agiler Software-Engineering-Ansatz. SysMO-DBs Kennzeichen ist ein konsequentes Requirements-Engineering, in dem durch Befragung einer Fokusgruppe (die SysMO-DB PALS) sowie durch Einzelgespräche und Besuche Anforderungen gesammelt werden. Im Rahmen des VLN wird SDBV die SysMO-DB-Software erweitern und für neue Nutzerkreise anpassen.

Was hat SDBV zu bieten, woran ist die SDBV interessiert:

Wie oben zu sehen, besteht die SDBV-Gruppe aus Informatikern, Computerlinguisten und Naturwissenschaftlern mit Erfahrungen aus dem Grenzgebiet zwischen Informatik und Biologie. Die SDBV-Gruppe ist einerseits an Forschungsk Kooperationen interessiert, andererseits ist die SDBV-Gruppe auch an Consulting/Produkt-(mit-)Entwicklung interessiert. Wichtige Expertise-Felder sind Datenmodellierung, Datenkuratierung, Systembiologie-Standards, explorative Suche, sowie konkrete Erfahrungen damit, wie man die Einstiegsschwelle für Systembiologie-Datenmanagementsoftware niedriger gestalten kann.

Über das Institut:

Das HITS (Heidelberger Institut für Theoretische Studien) ist ein privates, gemeinnütziges Forschungsinstitut. Es wurde im Jahre 2010 als Rechtsnachfolgerin der EML Research gGmbH gegründet. Die 1995 errichtete Klaus Tschira Stiftung stellt die Grundfinanzierung für HITS bereit. Geschäftsführer der HITS gGmbH sind Dr. h.c. Klaus Tschira und Prof. Dr.-Ing. Andreas Reuter.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Datenhaltung für Systembiologen, (Datenbanken, Information Retrieval, Natürlichsprachliche Datenverarbeitung, Biokuration)

Ausgewählte Verbundprojekte

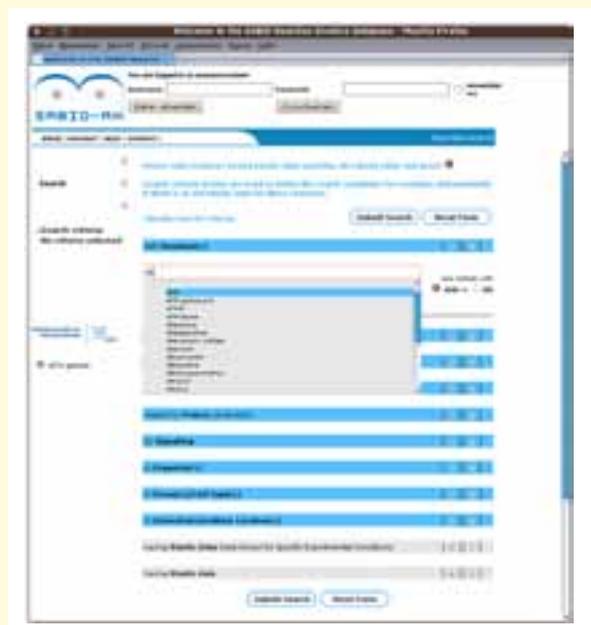
- SysMO (ERASysBio, BMBF)
- Virtual Liver (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. U. Kummer, BioQuant-Center, Universität Heidelberg
- Prof. H.-G. Holzhütter, Charité, Berlin
- Prof. C. Goble, Prof. P. Mendes, Manchester Centre for Integrated Systems Biology, University of Universität Manchester, UK
- Prof. A. Funahashi, Dept. of Biosciences and Informatics, Keio University, Japan

Ausgewählte Publikationen

- Doug Howe, Maria Costanzo, Petra Fey, Takashi Gojobori, Linda Hannick, Winston Hide, David P. Hill, Renate Kania, Mary Schaeer, Susan St. Pierre, Simon Twigger, Owen White, and Seung Yon Rhee Yon. Big data: The future of biocuration. *Nature*, (455):477-50, 2008.



- Andreas Weidemann, Stefan Richter, Matthias Stein, Sven Sahle, Ralph Gauges, Razif Gabdoulline, Irina Surovtsova, Nils Semmelrock, Bruno Besson, Isabel Rojas, Rebecca Wade, and Ursula Kummer. SYCAMORE - A SYstems biology Computational and Analysis MOdeling Research Environment. *Bioinformatics*, 24(12):1463-1464, 2008.
- Ulrike Wittig, Renate Kania, Martin Golebiewski, Olga Krebs, Saqib Mir, Andreas Weidemann, Henriette Engelken, and Isabel Rojas. Integration and Annotation of Kinetic Data of Biochemical Reactions in SABIO-RK. In Proceedings of the 3rd International Beilstein Workshop on "Experimental Standard Conditions of Enzyme Characterizations", Rudesheim am Rhein, Germany, 2008.



Dr. François Nédélec

EMBL, Heidelberg
Cell Biology and Biophysics Unit
Cellular Architecture Group

11 Mitarbeiter (Biochemiker, Physiker, Biologen und Biophysiker)

Die moderne Mikroskopie gestattet Einblicke in die dynamische Organisation biologischer Systeme. Die mitotische Kernteilungsspindel, zum Beispiel, ist eine sehr stabile und feste Struktur. In den jeweiligen Zelltypen ist sie durch eine präzise Symmetrie und sehr reproduzierbare Dimensionen gekennzeichnet. Dennoch unterliegen die Hauptbestandteile der Kernteilungsspindel, winzige als Mikrotubuli bezeichnete Proteinfilamente, einem schnellen Umbau. Sie wachsen, werden wieder kleiner und verschwinden in der Spindel innerhalb weniger Minuten, während der Spindelapparat selbst über Stunden stabil bleibt. Die Chromosomen und Mikrotubulis sind über Proteine miteinander verbunden, die kontinuierlich und stoachastisch binden und sich wieder lösen. Die daraus resultierende Struktur ist sehr dynamisch und sehr stabil und gleichzeitig außerordentlich genau. So wird die genaue Positionierung, Trennung und anschließende Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen ermöglicht. Somit ist die Kernteilungsspindel eine faszinierende Struktur, die eine der zentralen Fragestellungen der Biologie sehr gut verdeutlicht: wie können die unkoordinierten und daher zwangsläufig unvollständigen Aktionen von Proteinen und Molekülen eine Struktur hervorbringen, die ihre biologische Funktion mit höchster Genauigkeit erfüllt?

Offensichtlich ist das Verständnis des kollektiven Verhaltens der Proteine und Moleküle von zentraler Bedeutung, doch kann dieses nicht einfach aus dem statistischen Durchschnitt abgeleitet werden. Die Herausforderungen sind vielfältig:

1] Die Diversität der beteiligten molekularen Komponenten ist oft sehr hoch;

- 2] ihre Interaktionen sind meist sehr dynamisch und nicht im Gleichgewicht;
- 3] die Eigenschaften der Proteine sind im Laufe der natürlichen Evolution für eine bestimmte biologische Aufgabe selektiert worden.

Die Systembiologie, also das Verständnis biologischer Phänomene auf der Basis zahlreicher biologischer Komponenten, ist ein topaktuelles Forschungsgebiet. Die Forschungsgruppe um Dr. Nédélec beschäftigt sich mit derartigen Fragestellungen auf praktischer Ebene und entwickelt dabei *In-vitro*-Experimente sowie Modellierverfahren. *In-vitro*-Ansätze ermöglichen es, die Anzahl der beteiligten Komponenten eines biologischen Systems zu reduzieren: ein spezifisches Protein kann entweder entfernt werden oder Systeme können von Grund auf aus aufgereinigten Komponenten zusammengestellt werden. Modellierungen hingegen gestatten es den Forschern, Proteinorganisationsprozesse in einem Rahmen nachzustellen, in dem alle Interaktionen genau bekannt oder gezielt gesteuert werden können.

Die Forschungsgruppe hat bereits innovative numerische Verfahren entwickelt, mit denen das kollektive Verhalten zahlreicher polarer Spindelfasern und der mit ihnen verknüpften Proteine nachgestellt werden kann. Diese sind in Cytosim, einer Simulationssoftware, die auch der interessierten Öffentlichkeit zur Verfügung steht, integriert. Simulationen dienen vielfach dazu, bereits bestehende Konzepte zu validieren oder zu verwerfen. Die Nédélec Forschungsgruppe versucht, Simulationen in einer kreativeren Weise einzusetzen, indem sie

Moleküleigenschaften systematisch generiert und anschließend die Fähigkeit der Moleküle, stabile Strukturen auszubilden, getestet. Die Auswertung erfolgreicher Szenarien erlaubt es dann wiederum, neue Hypothesen zu formulieren.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Computergestützte Modellierung
- Moderne Hochleistungsrechnerinfrastruktur

Ausgewählte Verbundprojekte

- BIOMS

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

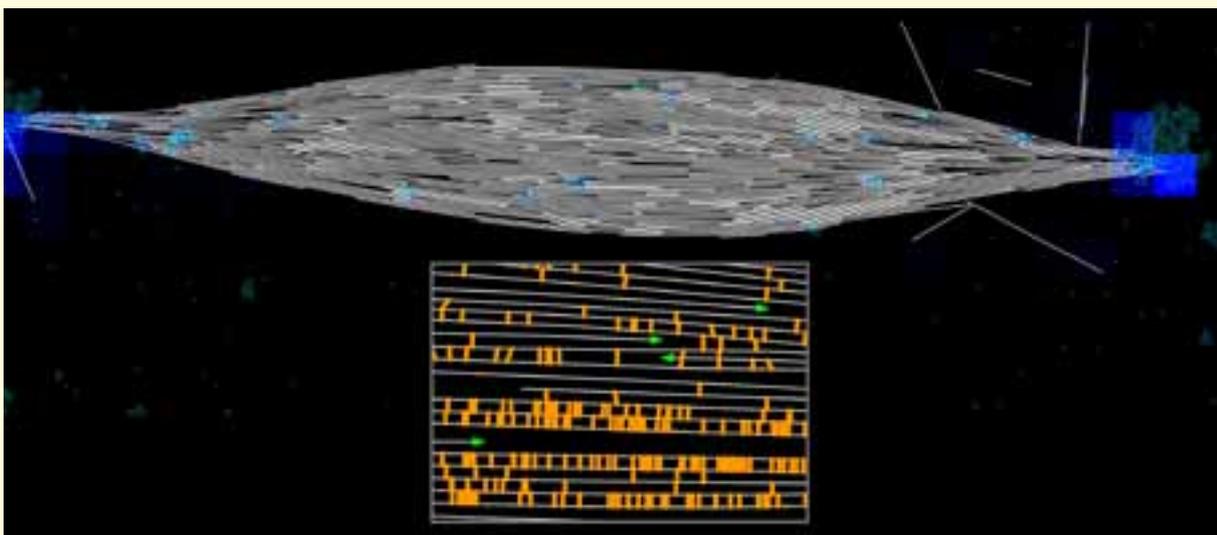
- Detlev Arendt, EMBL, Heidelberg
- Eric Karsenti, EMBL, Heidelberg
- Joachim Spatz, Max-Planck-Institut für Metallforschung,

Stuttgart

- Phong Tran, Institut Curie, Paris, France
- Zoher Gueroui, Ecole normale superieure, Paris, France

Ausgewählte Publikationen

- Brun L, Rupp B, Ward J, Nédélec F; A theory of microtubule catastrophes and their regulation. PNAS 106 (50) 21173-21178; Dec 2009.
- Dinarina A, Pugieux C, Mora Corral M, Loose M, Spatz J, Karsenti E, Nédélec F; Chromatin shapes the mitotic spindle. Cell 138 (3), 502-513, Aug 2009.
- Jekely G, Colombelli J, Hausen H, Guy K, Stelzer E, Nédélec F, Arendt D; Mechanism of phototaxis in marine zooplankton. Nature 456, 395-399, Nov 2008.



Momentaufnahme einer simulierten mitotischen Kernteilungsspindel. Die überlappenden mitotischen Spindelfasern definieren hier eine horizontale Achse, entlang derer die Chromosomen segregieren. Eine Detailansicht der zentralen Spindelregion ist in der Abbildung darunter gezeigt, wobei die Plusenden der Fasern in grün und die molekularen Motoren als orangefarbene Verbindungen zwischen benachbarten Fasern dargestellt sind. Diese Motoren bewegen sich hin zu den Plusenden der Fasern und drücken diese so auseinander.



PD. Dr. Karsten Rippe

**Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg / BioQuant-Center
Genomorganisation und -funktion**

15 Mitarbeiter (Biologen, Physiker, Chemiker)

Die Arbeitsgruppe "Genomorganisation und -funktion" am BioQuant und am Deutschen Krebsforschungszentrum ist ein interdisziplinäres Team, das Methoden der Molekular- und Zellbiologie mit denen der Physik kombiniert, um den Zusammenhang der dynamischen Organisation des Epigenoms mit Genexpressionsprogrammen und funktionellen Zellzuständen quantitativ zu beschreiben.

Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Konformation und den dynamischen Eigenschaften von Chromatin. Damit wird der Komplex bezeichnet, den die DNA mit Histonen und anderen chromosomalen Proteinen bildet. Sowohl die DNA als auch die Proteinkomponente des Chromatins unterliegen verschiedenen posttranslationalen Modifikationen. Dazu gehören DNA- und Histon-Methylierung sowie die Acetylierung und Phosphorylierung von Histonen. Diese so genannten epigenetischen Modifikationen bestimmen das Genexpressionsmuster der Zelle und können über Zellteilung weitergegeben werden. Das Verständnis epigenetischer Regulation wird für die Diagnose und Therapie von Krebs, Entwicklungsstörungen und anderer Krankheiten immer wichtiger. Diese Prozesse sind eng an die (Um)organisation des Chromatins gekoppelt, die wiederum von zentraler Bedeutung für den Zugang zur genetischen Information bei Transkription, Replikation und DNA-Reparatur ist.

Forschungsziel der Gruppe ist es, in einer integrierten Darstellung abzubilden, wie das dynamische Gleichgewicht einer Vielzahl aktivierender und inhibierender Prozesse die Stabilität und Plastizität epigenetischer Zustände bestimmt. Hierfür untersucht die

Arbeitsgruppe mit biophysikalischen Methoden wie der Fluoreszenzspektroskopie/-mikroskopie die dynamischen Eigenschaften von Chromatin in lebenden Zellen. Die Forschungsarbeit wird durch *In-vitro*-Studien ergänzt. Mithilfe der Rasterkraftmikroskopie und der analytischen Ultrazentrifugation wird der Fragestellung nachgegangen, wie die Organisation des Chromatins dessen Konformation, Dynamik und Zugänglichkeit kontrolliert.

Darüber hinaus konnte die Gruppe wesentliche Beiträge zur Simulation und der quantitativen Analyse der Chromatinanordnung, der Organisation der Chromatinfasern und der Mobilität nukleärer Komponenten sowie deren Interaktion mit dem Chromatin leisten. Die Ergebnisse der verschiedenen Forschungsansätze werden in einen systembiologischen Ansatz integriert, um epigenetische Netzwerke zu analysieren.

Die Arbeit der Forschungsgruppe ist für die translationale medizinische Forschung, der komplexen Effekte epigenetisch wirksamer Medikamente (z.B. Histon-Deacetylase- oder DNA-Methylase- Inhibitoren) in der Krebstherapie von Bedeutung.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Analyse von DNA/RNA- und Proteindynamik in lebenden Zellen
- Fluoreszenzmikroskopie/-spektroskopie
- Fluoreszenzmarkierung von Proteinen und Nucleinsäuren in Säugerzelllinien
- Genomweite Protein- und Nucleinsäureinteraktionsanalyse

- Synthetische Biologie (Chromatin)
- Analytische Ultrazentrifugation
- Simulation der molekularen Dynamik von Protein-DNA-Komplexen
- Monte-Carlo-Simulationen von Chromatinfasern
- Gittermodelle von DNA-Protein-Interaktionen

Ausgewählte Verbundprojekte

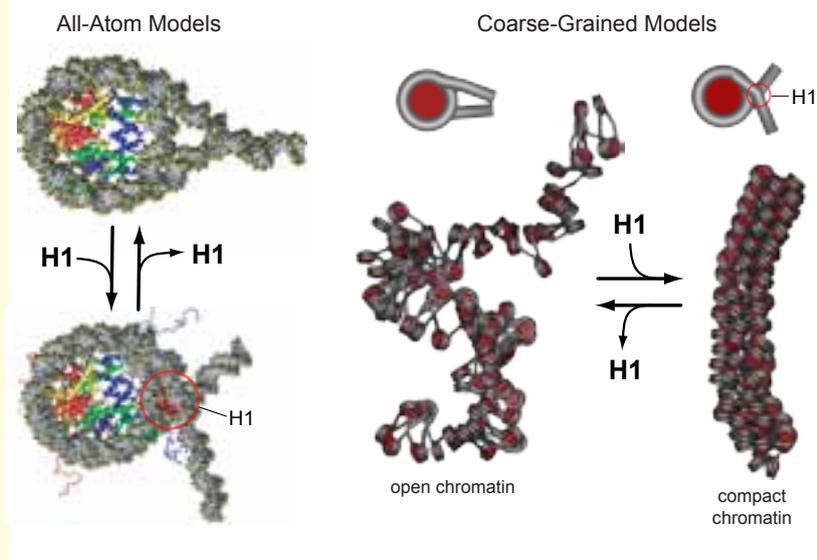
- SysTec (BMBF)
- EraSysBio Plus (EU)
- Systems Biology of Cancer (Helmholtz Gemeinschaft)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Dr. Peter Lichter, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Dr. Thomas Höfer, Deutsches Krebsforschungszentrum / BioQuant-Center, Universität Heidelberg
- Dr. Malte Wachsmuth, European Molecular Biology Laboratory, Heidelberg
- Prof. Dr. Gernot Längst, Universität Regensburg
- Dr. Katalin Fejes Tóth, California Institut of Technology, Pasadena, USA

Ausgewählte Publikationen

- Müller, K. P., Erdel, F., Caudron, M., Marth, C., Fodor, B. D., Richter, M., Scaranaro, M., Beoudoin, J., Wachsmuth, M. & Rippe, K. (2009). A multi-scale analysis of dynamics and interactions of heterochromatin protein 1 in the nucleus by fluorescence fluctuation microscopy, *Biophys. J.* 97, 2876-2885.
- Wachsmuth, M., Caudron-Herger, M. & Rippe, K. (2008). Genome organization: balancing stability and plasticity. *Biochim. Biophys. Acta* 1783, 2061-2079.



Modellhafte Darstellung einer komprimierten Chromatinfaser nach der Bindung des Histons H1 an die Linker-Abschnitte der DNA, welche die einzelnen Nucleosomen miteinander verbindet. Gesamtatommodelle eines Nucleosoms mit und ohne Linker-Histon H1 (Darstellung links) wurden zunächst dazu verwendet, grobkörnige Modelle dieser Strukturen zu entwerfen, um die Konformation einer DNA-Kette von 100 Nucleosomen (Darstellung rechts) in Computersimulationen zu untersuchen. Die Veränderung der DNA-Geometrie durch die Bindung von H1 an die DNA direkt neben den Nucleosomen führt zur Verdichtung der DNA-Packung, wodurch eine Chromatinfaser bis zu einem Durchmesser von 30 nm weiter komprimiert wird.

- Rippe, K., Schrader, A., Riede, P., Strohner, R., Lehmann, E. & Längst, G. (2007). DNA sequence- and conformation-directed positioning of nucleosomes by chromatin-remodeling complexes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 15635-15640.



Prof. Frank Rösl

Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
Virale Transformationsmechanismen

10 Mitarbeiter (Molekularbiologen, Biochemiker)

Typ1-Interferone (IFN) gehören zu den wichtigsten Komponenten der natürlichen Immunabwehr. Nach einer viralen Infektion werden sie freigesetzt und binden an Oberflächenrezeptoren benachbarter Zellen. Dadurch wird ein antiviraler Status eingeleitet und IFN-stimulierte Gene (ISG) über den sog. JAK/STAT-Signaltransduktionsweg aktiviert. ISGs besitzen eine Sequenz in ihrem Promoter, die als IFN-Stimulated-Response-Element (ISRE) bezeichnet wird. ISRE wird durch ISGF3 (IFN-stimulierter Genfaktor 3) aktiviert, einem heterotrimeren Komplex, der nach Bindung an den IFN-Rezeptor in den Zellkern gelangt. ISGF3 wird aus STAT1 und STAT2 und IRF-9 (Interferon-Regulatory Factor-9), einer spezifischen DNA-bindenden Komponente des ISGF3-Komplexes, gebildet. Hochrisiko-Typen des humanen Papillomvirus (z.B. HPV 16) haben während der Evolution Strategien entwickelt, den antiviralen Fähigkeiten der Interferone entgegenzuwirken. Durch die Hemmung des IFN-Signalweges kann HPV die basalen Keratinozyten des Gebärmutterhalses chronisch infizieren. Vor allem die viralen Onkogene E6 und E7 werden für die Hemmung der IFN-Signalübertragung verantwortlich gemacht und gelten heute als Ursache des Gebärmutterhalskrebses.

Im Gegensatz zu den bisher publizierten Daten beobachtete die Forschungsgruppe um Rösl in quantitativen Westernblot-Experimenten ein dynamisches Verhalten von IFN-aktiviertem IRF-9 in HPV-16 positiven Keratinozyten. Ein erster Aktivierungspike wurde bereits 10 Minuten nach Behandlung der Zellen mit IFN beobachtet. In Zusammenarbeit mit T. Maiwald (AG Kummer) wurde darauf hin ein *in silico* Modell erstellt,

wobei auch Daten von A. Schneider (AG Klingmüller) berücksichtigt wurden. Diese zeichnen sich durch eine langsamere Aktivierungsdynamik aus. Dadurch konnte IRF-9 als hemmender Faktor der IFN-Signal-Transduktion identifiziert werden.

In Übereinstimmung mit den Vorhersagen dieses Modells wiesen virus-positive Zellen sowie primäre Keratinozyten eine höhere Konzentration an IRF-9 Molekülen auf. Dabei kann der erhöhte IRF-9 Spiegel in den Keratinozyten möglicherweise durch die konstitutive Sekretion und autokrine Stimulation durch keratinozytenspezifisches IFN- κ erklärt werden. Die Forschungsgruppe konnte unlängst zeigen, dass diese beiden Mechanismen zur Erhöhung endogener IRF-9 Konzentrationen führen. Daten anderer Mitglieder der Rösl-Forschungsgruppe zeigten, dass die Produktion von IFN- κ in einer Reihe HPV16-positiver Gebärmutterhalslinien unterdrückt wird. Da die konstitutiv niedrige IFN- κ Expression in einer autokrinen Weise Keratinozyten so sensibilisiert, dass sie durch zusätzliches IFN- κ „priming“ stimuliert werden können, konzentrieren sich die Forschungen der Arbeitsgruppe nun auf die Analyse der Dynamik von phosphorylierten STAT1- und IRF-9 Signaltransduktionsmolekülen.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Dr. Ursula Klingmüller, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Ursula Kummer, Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Rincon-Orozco et al. 2009. Epigenetic silencing of interferon-kappa in human papillomavirus type 16-positive cells. *Cancer Research*, 69(22):8718-25.



Dr. Reinhard Schneider

EMBL, Heidelberg
Structural and Computational Biology Unit
Data Integration and Knowledge Management

5 Mitarbeiter (Pharmakologen, Physiker, Biologen und Informatiker)

Das wesentliche Ziel der von Reinhard Schneider geleiteten Forschungsgruppe ist die effiziente Erfassung und Zentralisierung der in den Lebenswissenschaften gewonnenen Erkenntnisse. Ein weiteres Ziel ist die verbesserte Organisation von Daten und die Entwicklung von Software, die das Durchsuchen und die Analyse großer Datenbestände vereinfacht und Wissenschaftler bei der Bearbeitung von Hypothese-basierten Forschungsansätzen unterstützt.

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit folgenden Themengebieten:

- Datenbankdesign und deren technische Umsetzung
- Annotation von experimentellen Daten durch Verknüpfung mit anderen Datenquellen
- Design und Implementierung von Web-Portalen für wissenschaftliche Daten
- Datenanalyse mit Hilfe von Datamining-Werkzeugen (z.B. Textmining)
- Automatische Datenanalyse-Pipelines
- Entwicklung von Visualisierungssoftware für die Systembiologie

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Hochleistungscomputer und Management umfangreicher Datenbestände

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Dr. H. Erfle, Universität Heidelberg
- Prof. K. Djabali, TU München
- Prof. B. Rost, TU München
- Dr. P. Bergsten, Upsalla University, Sweden
- Dr. G. Terstappen, Siena biotech, Italy (EU Project: TAMAHUD)

Ausgewählte Publikationen

- Gehlenborg, Nils; O'Donoghue, Sean; Baliga, Nitin S.; Goesmann, Alexander ; Hibbs, Matthew A; Kitano, Hiroaki; Kohlbacher, Oliver; Neuweger, Heiko ; Schneider, Reinhard; Tenenbaum, Dan; Gavin, Anne-Claude, Visualization of omics data for systems biology, Nature Methods, 2010, Nature Methods, 7, S56-68, 2010
- Bromberg, Y; Yachdav, G.; Ofran, Y; Schneider, R.; Rost, B., New in protein structure and function annotation: Hotspots, single nucleotide polymorphisms and the 'Deep Web', Current Opinion in Drug Discovery and Development, 2009, 12, 408-419
- Pafilis, E.; O'Donoghue, S.; Jensen, L.; Horn, H.; Kuhn, M.; Brown, N.P.; Schneider, R., Reflect: Augmented Browsing for the Life Scientist, Nature Biotechnology, 2009, 27, 508-510



Dr. Sven Sahle

Universität Heidelberg
BioQuant-Center
Methoden für die rechnerische Systembiologie

2 Mitarbeiter (Mathematiker und Physiker)

Dr. Sahles Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung numerischer Methoden zur Simulation und Analyse biochemischer Reaktionsnetzwerke, der Entwicklung von Software und der Standardisierung von Datenaustauschformaten in der Systembiologie.

Software-Entwicklung: Fortschritte in der Systembiologie hängen von der Entwicklung leistungsfähiger Modellierungswerkzeuge ab, die von den Anwendern, einschließlich solcher, die keine Experten im Umgang mit mathematischen Modellen sind, relativ einfach bedient werden können. Das Schwerpunktprojekt der Gruppe ist COPASI [2], eine Software für die Modellierung, Simulation und Analyse biochemischer Reaktionsnetzwerke, die in Zusammenarbeit mit internationalen Partnern entwickelt wird. COPASI wird häufig in Forschung und Lehre angewendet (mehrere 1000 Downloads). Das Software-Paket enthält moderne Algorithmen für deterministische und stochastische Simulation, Strukturanalyse, Stabilitätsanalyse, metabolische Kontrollanalyse, usw. COPASI stützt sich vor allem auf die leistungsfähige und flexible Implementation der Parameterschätzung. COPASI ist freie Software und steht unter www.copasi.org kostenfrei zur Verfügung. Es unterstützt alle gängigen Betriebssysteme.

Methodenentwicklung: Bei der Modellierung tritt häufig das Problem auf, dass viele, wenn nicht gar die meisten, Modellparameter unbekannt sind. Um diesem entgegenzuwirken, wird die Sensitivität von Modelleigenschaften analysiert, die Aufschluss darüber geben können, wie stark eine bestimmte

Modelleigenschaft von bestimmten Parametern abhängt. So kann abgeschätzt werden, welche der unbekannt Parameter wirklich für das Verhalten des Modells wichtig sind. Eine schwerwiegende Einschränkung dieses Ansatzes ist, dass die Sensitivitätsanalyse, so wie sie in der Systembiologie angewendet wird, nur lokale Information liefert, d.h. Information, die für einen bestimmten, wenn auch unbekannt Wert eines Parameters gültig ist. Um dies zu verbessern, hat die Arbeitsgruppe globale Optimierungsansätze untersucht. Hierbei werden eine Reihe globaler Optimisierungsalgorithmen zur Berechnung der oberen und unteren Sensitivitätsschwellen angewendet.

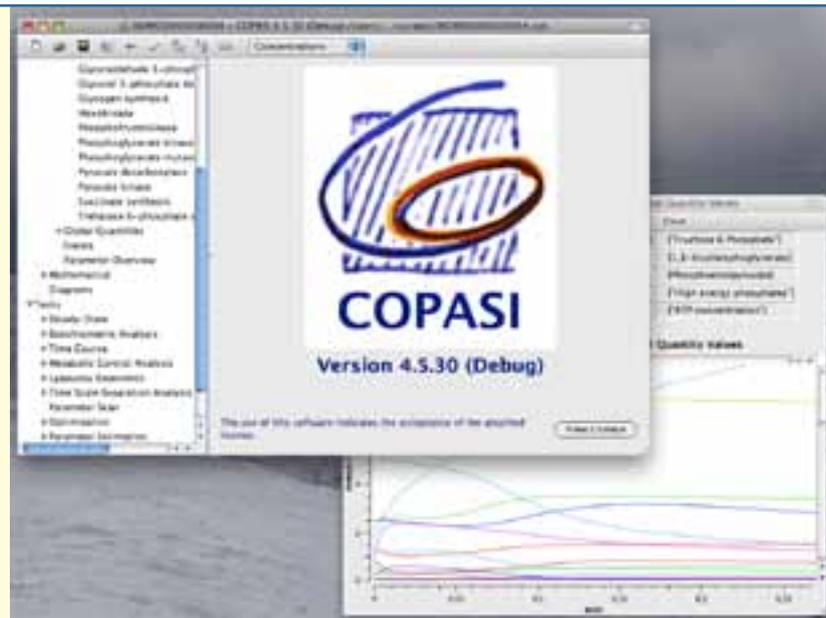
Standardisierung des Datenaustausches: Die Arbeitsgruppe ist an zahlreichen internationalen Projekten beteiligt, die sich mit der Standardisierung von Datenaustausch und der Speicherung biochemischer Modelle und Daten befassen. Das derzeit am häufigsten verwendete Datenaustauschformat zur Repräsentation biochemischer Modelle ist die Systems Biology Markup Language, kurz SBML. Dr. Sahles Arbeitsgruppe hat eine Erweiterung für SBML entwickelt, die es erlaubt, auch die grafische Repräsentation eines Modells in standardisierter Form abzuspeichern und auszutauschen[3]. Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich auch mit dem MIASE (Minimal Information About Simulations Experiments) Standard. Sven Sahle ist zurzeit einer der gewählten SBML-Editoren.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Pedro Mendes, Centre for Integrative Systems Biology, University of Manchester, UK
- Stefan Hoops, VBI, Virginia Tech, Blacksburg, VA, USA
- Akira Funahashi, Department of Biosciences and Informatics, Keio University, Yokohama, Japan

Ausgewählte Publikationen

- [1] Sahle, S., P. Mendes, S. Hoops, and U. Kummer (2008): „A new strategy for assessing sensitivities in biochemical models“; *Phil. Trans. R. Soc. A* 366, 3619–3631
- [2] Hoops, S., S. Sahle, R. Gauges, C. Lee, J. Pahle, N. Simus, M. Singhal, L. Xu, P. Mendes, and U. Kummer (2006): „COPASI -- a Complex Pathway Editor“; *Bioinformatics* 22(24), 3067–3074
- [3] Gauges, R., U. Rost, S. Sahle, and K. Wegner (2006): „A model diagram layout extension for SBML“; *Bioinformatics* 22(15), 1879--1885



Screenshot der Software COPASI zur Modellierung, Simulation und Analyse biochemischer Reaktionsnetzwerke.



PD Dr. Carsten Schultz

EMBL, Heidelberg
Cell Biology & Biophysics Unit
Forschungsgruppe Schultz

13 Mitarbeiter (Biologen und Chemiker)

Das Forschungsinteresse der Arbeitsgruppe Schultz gilt der Aufklärung von Signalnetzwerken, die der epithelialen Sekretion, der rezeptorvermittelten Endozytose und dem Recycling zugrundeliegen. Die Gruppe hat dafür genetisch kodierte oder niedermolekulare, fluoreszierende Reportermoleküle entwickelt (siehe Abbildung). Die Sonden basieren auf dem Prinzip des Förster-Resonanzenergietransfers (FRET) oder der Translokation und eignen sich für Darstellungen mit räumlicher und zeitlicher Auflösung. Die Gruppe verwendet sie bei der Multiparameter-Bildanalyse, bei der 5 - 6 zelluläre Ereignisse gleichzeitig verfolgt werden können (Piljic & Schultz, 2008a). Außerdem hat die Gruppe eine neue Methode entwickelt, mit der die Hierarchie von Proteinkomplexen in lebenden Zellen untersucht werden kann (Piljic & Schultz, ACS Chem. Biol. 2008b). Mit diesen Sensoren hofft sie, einerseits ein umfassenderes Bild über Signaltransduktionsnetzwerke zu gewinnen und andererseits Komponenten zur Entschlüsselung der grundlegenden Prinzipien der Signaltransduktion zu identifizieren, um letztendlich eine bessere Behandlung von Mukoviszidose-Patienten zu ermöglichen.

Gegenwärtig verwendet die Gruppe zur Entschlüsselung von Signalnetzwerken u. a. sogenannte Prodrug-Ansätze. Dabei wird die Konzentration einzelner Lipide (z.B. Phosphoinositide) in einer nicht-invasiven Weise erhöht (Laketa et al., 2009). Die Arbeitsgruppe Schultz entwickelte in 2009 eine neue Methode, die die Fluoreszenzmarkierung von Lipiden in fixierten und lebenden Zellen ermöglicht. Diese Arbeiten zur Identifizierung und spezifischen intrazellulären Manipulation von Proteinen und niedermolekularen

Molekülen werden durch neue Methoden der Modellierung intrazellulärer Signalübertragungsnetzwerke ergänzt. Die Kompetenz der Arbeitsgruppe in Bildgebungstechniken ist Voraussetzung, um die Modelle zu validieren und die systembiologischen Arbeiten am EMBL und in den Netzwerken SBCancer, TraPPS und dem neuen Transregio 83 voranzutreiben.

Als Mitglied der Molecular Medicine Partnership Unit [MMPU] des EMBL und der Universität Heidelberg kooperiert die Arbeitsgruppe mit Marcus Mall an der medizinischen Fakultät bei der Untersuchung von Wirkstoffen an Mukoviszidose-Mausmodellen. Niedermolekulare fluoreszierende FRET-Sonden werden zur Untersuchung intra- und extrazellulärer Enzymaktivitäten entwickelt, wobei der Schwerpunkt auf Phospholipasen und Proteasen liegt. So wurde z.B. eine Sonde entwickelt, um die Matrixmetalloproteinase 12 (MMP12)-Aktivität auf der Oberfläche von Makrophagen zu messen. MMP12 ist ein Enzym, das bei der Ausbildung von Lungenemphysemen eine wichtige Rolle spielt (Cobos-Correa et al., Nat. Chem. Biol. 2009).

Seit 2010 beschäftigt sich die Arbeitsgruppe hauptsächlich mit der lipidabhängigen Signaltransduktion sowie mit von Lipiden gesteuerten zellbiologischen Prozessen im Zusammenhang mit Mukoviszidose, Endozytose und Zellmigration. Um die Wirkung von Phospholipiden, d.h. Phosphoinositiden, auf die Endozytose zu untersuchen, entwickeln die Wissenschaftler membrangängige Phospholipide, die die zelluläre Phosphoinositidkonzentration kontinuierlich erhöhen können. Kürzlich gelang es ihnen, photoaktivierbare und membrangängige Derivate zu synthetisieren, mit denen

die Lipidkonzentrationen in lebenden Zellen spezifisch verändert werden konnten (Subramanian et al., 2010). Untersuchungen zu Vesikeltransport und Endozytose werden in Kooperation mit Rainer Pepperkok durchgeführt. Die Wissenschaftler interessieren sich zudem für die Reparatur der Plasmamembran nach Schädigung durch äußere Einflüsse. Für diese Untersuchungen werden fluoreszenzmikroskopische Analysen markierter Proteine mit elektronenmikroskopischen [korrelative Mikroskopie] Analysen kombiniert. Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen werden dabei in Zusammenarbeit mit Claude Antony durchgeführt.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

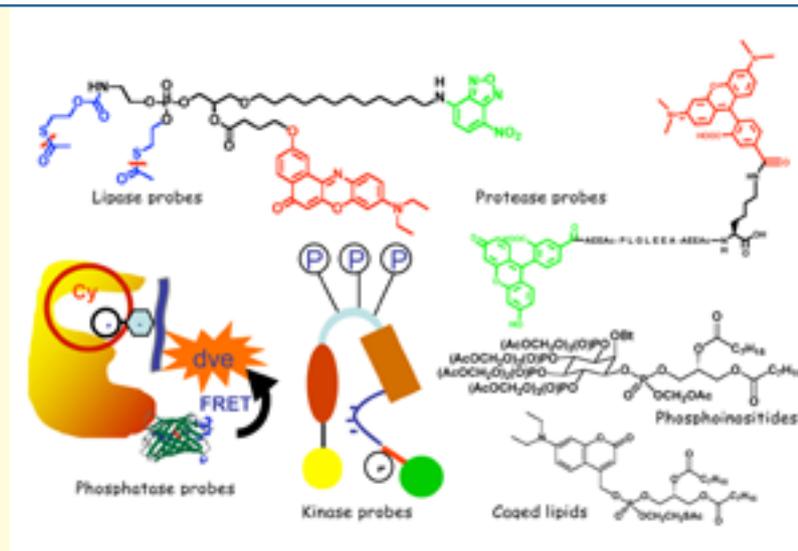
- Konfokale Fluoreszenzmikroskopie
- Chemische Biologie und Molekularbiologie
- Präparative organische Synthese
- Echtzeitimaging in lebenden Zellen

Ausgewählte Verbundprojekte

- LIVIMODE – Light-based functional in vivo monitoring of diseases related enzymes (EU)
- Systems Biology of Cancer (Helmholtzgemeinschaft)
- Transregio83 – Architecture of Lipid-Protein Assemblies (DFG)
- TraPPS – Tracking phospholipid signaling (ESF/DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Marcus Mall, Klinik für Kinderheilkunde III, Universitätsklinikum Heidelberg
- Prof. Philippe Bastiaens, Max-Planck-Institut für molekulare Physiologie, Dortmund
- Dr. Rainer Pepperkok, EMBL, Heidelberg
- PD Dr. Ana Martin-Villalba, DKFZ, Heidelberg



Zahlreiche Reporter- und Modulatormoleküle, die in der Arbeitsgruppe Schultz entwickelt wurden: niedermolekulare Sensoren für Lipasen und Proteasen, genetisch kodierte Reporter für Kinase- und Phosphataseaktivitäten, photoaktivierbare und membrangängige Lipidmoleküle.

- Prof. Dorus Gadella, Swammerdam-Institut University, Amsterdam, The Netherlands

Ausgewählte Publikationen

- Piljic, A., Schultz, C. Simultaneous recording of multiple cellular events by FRET. *ACS Chem. Biol.* 3, 156-160 (2008a).
- Laketa, V., Zorbakhsh, S., Mortier, E., Subramanian, D., Brumbaugh, J., Dinkel, C., Zimmermann, P., Pepperkok, R., Schultz, C. Membrane-permeant phosphoinositide derivatives as modulators of growth factor signaling and neurite outgrowth. *Chem. Biol.* 16, 1190-1196 (2009).
- Subramanian, D., Laketa, V., Müller, R., Tischer, C., Zorbakhsh, S., Pepperkok, R., Schultz, C. Activation of membrane-permeant caged PtdIns(3)P induces endosomal fusion in cells. *Nat. Chem. Biol.* 6, 324-326 (2010).



Prof. Ulrich Schwarz

Universität Heidelberg
Institut für Theoretische Physik / BioQuant-Center
Physik komplexer Biosysteme / Theoretische Biophysik

10 Mitarbeiter

Das langfristige Ziel der Arbeitsgruppe "Physik der komplexen Biosysteme/Theoretische Biophysik" ist das Verständnis der Zelladhäsion auf Systemebene. Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Fähigkeit einer Zelle ihre Umgebung abzutasten und so auf deren Steifigkeit und Adhäsion zu reagieren, an das Aktinzytoskelett gekoppelt ist.

Die Arbeitsgruppe untersucht das Zusammenspiel von Krafterzeugung der Myosinmotoren, Kraftweiterleitung über das Aktinzytoskelett, Mechanotransduktion an den Zell-Matrix-Übergängen und Signaltransduktion durch die GTPasen der Rho-Familie bei der zellulären Antwort auf extrazelluläre physikalische Stimuli. Hierzu werden Zellexperimente unter Verwendung von weichen und strukturierten Substraten sowie Modellierungen der Zellform und -mechanik durchgeführt. Für einen derart umfassenden Ansatz müssen Konzepte und Methoden unterschiedlicher Bereiche miteinander verknüpft werden, z.B. die Verwendung von Reaktions-Diffusions-Modellen zur Untersuchung der Signalweiterleitung, viskoelastische Modelle zur Untersuchung des Zytoskeletts und der extrazellulären Matrix, sowie nicht-lineare dynamische Modelle zur Untersuchung der Motorik.

Die auf der zellulären Ebene erzielten Ergebnisse führten die Arbeitsgruppe zu einem sogenannten Middle-Out-Ansatz, mit dem auf der molekularen und Gewebeebene ablaufende Prozesse untersucht werden können. Um die Strukturbildung von Geweben zu simulieren, wird die Antwort einzelner Zellen auf mechanische Stimuli in einen statistischen Rahmen zahlreicher kontraktiler

Komponenten, die über die extrazelluläre Matrix miteinander agieren, eingebettet. Um die stochastische Dynamik supramolekularer Komplexe zu untersuchen, werden Langevin-Gleichungen verwendet, die es im Gegensatz zur Molekular-Dynamik mit atomarer Auflösung erlauben, komplexe Systeme über lange Zeiträume hinweg zu untersuchen. So werden z.B. stochastische Modelle verwendet, um das Wachstum von Aktinnetzwerken und den von molekularen Motoren getriebenen Materialtransport entlang der Filamente des Zytoskeletts zu simulieren.

In der Arbeitsgruppe arbeiten theoretische und experimentell ausgerichtete Forscher eng zusammen. Die Verbindung von Zellexperimenten auf weichen elastischen Substraten, Bildverarbeitung und Elastizitätstheorie ermöglicht die Rekonstruktion der Kraftfelder einzelner Zellen, so z.B. bei wandernden Malariaparasiten. Bildverarbeitungsverfahren werden außerdem dazu verwendet, Änderungen im Aktinzytoskelett mittels Hochdurchsatzmikroskopie nachzuweisen, so z.B. nach erfolgter Virusinfektion. Unter Verwendung dynamischer Systemanalysen werden Daten zur Entspannung des Aktinzytoskeletts nach Laseroperationen ausgewertet. Erst kürzlich konnte die Arbeitsgruppe zeigen, dass die Zellform auf strukturierten Substraten für die Darstellung ihrer zellmechanischen Eigenschaften verwendet werden kann.

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS / ViroQuant (BMBF)
- SysTec (BMBF)

Ausgewählte Forschungskooperationen

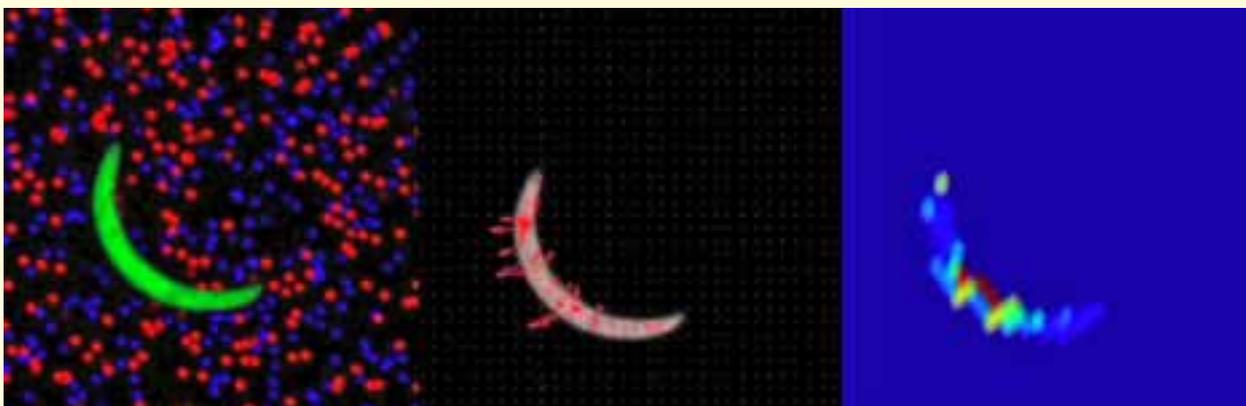
- Bastmeyer, Institut für Zoologie, Karlsruher Institut für Technologie
- Frischknecht, Department für Infektiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- Kräusslich, Department für Infektiologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- Merkel, Institut für Bio- and Nanosysteme, Forschungszentrum Jülich
- Gardel, Cellular Biophysics Lab, University of Chicago, USA

Ausgewählte Publikationen

- Sylvia Münter, Benedikt Sabass, Christine Selhuber-Unkel, Mikhail Kudryashev, Stephan Hegge, Ulrike Engel, Joachim P. Spatz, Kai Matuschewski, Ulrich

S. Schwarz and Friedrich Frischknecht. *Plasmodium sporozoite* motility is modulated by the turnover of discrete adhesion sites. *Cell Host Microbe*, 551-562, 2009.

- Julian Weichsel, Nikolas Herold, Maik J. Lehmann, Hans-Georg Kräusslich and Ulrich S. Schwarz. A quantitative measure for alterations in the actin cytoskeleton investigated with automated high-throughput microscopy. *Cytometry A*, 52-63, 2010.
- J. Colombelli, A. Besser, H. Kress, E.G. Reynaud, P. Girard, E. Caussin, U. Haselmann, J.V. Small, U. S. Schwarz, and E.H.K. Stelzer. Mechanosensing in actin stress fibers revealed by a close correlation between force and protein localization. *J. Cell Sci.*, 122:1665-79, 2009.



Zellkraftmikroskopie von Malaria Parasiten: Eine Zelle auf einem weichen elastischen Substrat mit zwei unterschiedlich gefärbten fluoreszierenden Marker-Beads, rekonstruiertes Kraft-Vektor-Feld und rekonstruierte Kraftgröße. Unsere Analyse zeigte, dass die Parasiten häufig durch Adhäsion ihrer Enden hängenbleiben. (Münter et al., *Cell Host Microbe* 2009)



Dr. Vytaute Starkuviene

Universität Heidelberg
BioQuant-Center
Screening of Cellular Networks

8 Mitarbeiter (7 Biologen und ein Physiker)

Der sekretorische Membrantransport stellt den Transport von Proteinen, Lipiden und Kohlenhydraten zu ihrem richtigen zellulären Bestimmungsort sicher, und ist somit verantwortlich für zelluläre Homöostase und Wachstum. Eine komplizierte molekulare Maschinerie steuert die räumliche und zeitliche Regulation der sekretorischen Schritte. Die zugrundeliegenden Prinzipien und die zentralen Komponenten der Proteinmaschinerie wurden in den letzten Jahrzehnten intensiv erforscht. Allerdings sind diese Kenntnisse noch unzureichend, um die Pathologie zahlreicher humaner Krankheiten, die auf Defekten des Proteintrafficking beruhen, zu verstehen, und um wirksame medikamentöse Therapien zu entwickeln.

Daher befasst sich die von Dr. Starkuviene geleitete Arbeitsgruppe mit der Regulation des sekretorischen Membrantrafficking einer Reihe krankheitsassoziiierter Proteine. Dabei werden RNAi- und cDNA-Überexpressionsassays verwendet, um die molekulare Maschinerie, die dem Trafficking von Prokollagen, Integrinen und GPI (Glycosylphosphatidylinositol)-verankerten Proteinen zugrunde liegt, zu untersuchen. Weiterhin beschäftigt sich die Gruppe mit der Identifizierung von Mechanismen, die diese Proteine bestimmten Transportwegen zuführen. Ein Schwerpunkt der Forschungsarbeiten zielt auf ein besseres Verständnis der regulatorischen Netzwerke von Rab GTPasen und Kinesinen ab.

Weitere Forschungsaktivitäten befassen sich mit dem sekretorischen Membrantransport als integriertem Bestandteil adaptiver zellulärer Antworten. Neben

Transkriptionsfaktoren, haben sich in der Zwischenzeit nichtkodierende RNA-Moleküle (ncRNA) als wichtige adaptive Regulatoren zahlreicher zellulärer Funktionen herausgestellt. Einige dieser nichtkodierenden RNA-Moleküle sind mikroRNAs (miRNAs), die gleichzeitig an hunderte von mRNAs binden und so zu fein abgestimmten Veränderungen in der Synthese zahlreicher Proteine als Antwort auf sich schnell verändernde zelluläre Situationen führen können.

Zurzeit untersucht die Gruppe miRNAs als potentielle Regulatoren des sekretorischen Membrantransports unter Verwendung von Hochdurchsatz- (HTS; High-Throughput Screening) und High-Content-Screening (HCS)-Verfahren. Diese Untersuchungen werden auch auf andere ncRNA-Klassen ausgedehnt, wobei die hochauflösende Mikroskopie auch dazu verwendet wird, deren biologische Rolle direkt in ihrer natürlichen Umgebung, also der Zelle, zu untersuchen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- RNA-Interferenz kodierender und nicht-kodierender RNAs
- Automatisierte High-Content-Mikroskopie

Ausgewählte Verbundprojekte

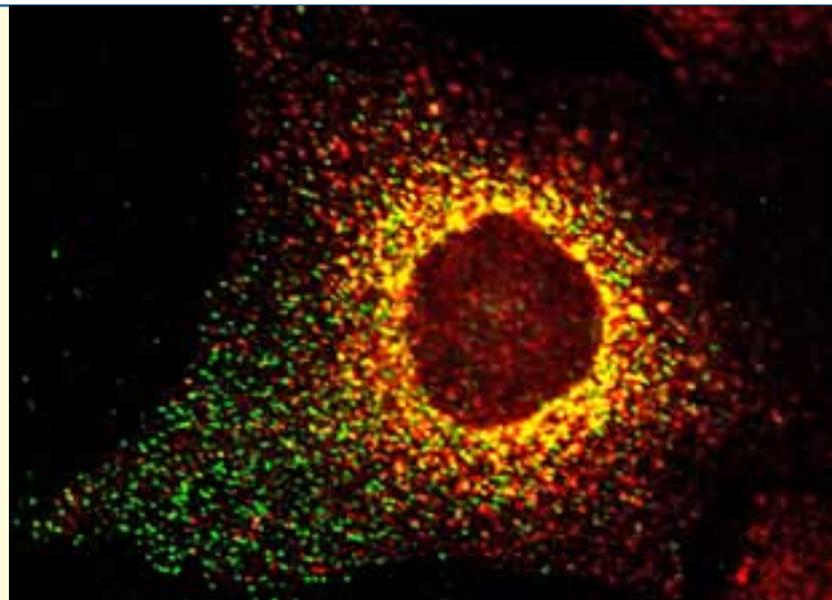
- FORSYS / ViroQuant
- SysTec (BMBF)

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Prof. U. Kummer, BioQuant / Institut für Zoologie, Universität Heidelberg
- Prof. K. Rohr, Institut für Pharmazie und Molekulare Biotechnologie, Universität Heidelberg and Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Dr. A. Mokhir, Anorganisch-Chemisches Institut, Universität Heidelberg
- Prof. B. Goud, Institute Curie, Paris, France
- Prof. B. Storie, University of Arkansas for Medical Sciences, USA

Ausgewählte Publikationen

- Erfle H, Lisauskas T, Reymann J and Starkuviene V. Cell arrays for the measurements of organelle dynamics in living cells, 2010 Methods in Molecular Biology, in press.
- Starkuviene V. and Pepperkok R. Differential requirements of the ts-O45-G and procollagen biosynthetic transport. 2007 Traffic, August 8, 1035-1051.
- Starkuviene V, Liebel U, Simpson JC, Erfle H, Poustka A, Wiemann S, Pepperkok R. High content screening microscopy identifies novel proteins with a putative role in secretory membrane traffic. 2004 Genome Research. October 14: 1948-1956.



Die Mannigfaltigkeit der sekretorischen Membrantransportwege illustriert an zwei internalisierten Frachtproteinen: Integrin (in grün) und Transferrin (in rot). Die Maßstabsleiste entspricht 20µm.



Dr. Lars Steinmetz

EMBL, Heidelberg
Genome Biology Unit
Systems genetics of complex traits

15 Mitarbeiter (Molekular- und Zellbiologen, Informatiker)

Die Genome unterschiedlicher Individuen unterscheiden sich an vielen tausend Positionen. Die komplexen Interaktionen dieser genetischen Unterschiede miteinander und mit ihrer Umgebung tragen zu einer erblichen phänotypischen Variabilität bei. Dies ist die Grundlage quantitativer Merkmale wie z.B. der Ausbruch und die Ausprägung von Krankheiten, und motiviert die Entwicklung der personalisierten Medizin.

Das Hauptziel der Forschungsgruppe Steinmetz liegt auf der Aufklärung wie genetische Variation zu komplexen Phänotypen beiträgt. Die Forscher verbinden experimentelle und computergestützte Ansätze, um auf unterschiedlichen Ebenen die molekularen Prozesse, die die Genotypen mit den Phänotypen verbinden, zu verfolgen. Besonderes Augenmerk liegt dabei auf Untersuchungen auf der Genom-, Transkriptom- und Proteomebene.

Die Gruppe verfolgt einen systembiologischen Ansatz zur Charakterisierung der Mitochondrien. Es wurde ein umfassendes funktionelles Netzwerk der mitochondrialen Proteine in der Hefe erstellt (Perocchi et al., PLoS Genetics, 2006), das bereits erfasste und vorhergesagte Funktionen miteinander verbindet, und so einen Überblick über mutierte Phänotypen, Genregulation, Evolution und Krankheitsprädisposition erlaubt. Das Netzwerk liefert umfangreiche Information über Gene, die an der Entwicklung menschlicher mitochondrialer Störungen beteiligt sind.

Die Forschungsgruppe ist besonders auf Transkriptionsprofilierung spezialisiert. Vor einigen Jahren entwickelte die Arbeitsgruppe zusammen mit der Firma Affymetrix einen Oligonukleotid-Tiling-Array hoher

Dichte, der die genomweite Kartierung der strangspezifischen Transkription in der Hefe erlaubt (David et al., PNAS, 2006, Perocchi et al., NAR, 2007).

Neben den erwarteten Transkripten fanden die Wissenschaftler auch mehrere Gene umfassende, und damit einem Operon ähnelnde Transkripte, Transkripte die bekannte Gene in Antisense-Orientierung umfassen, neue Transkripte in intergenen Regionen sowie Gene mit einem komplexen transkriptionellen Aufbau. Diese Daten zeigen eine unerwartet hohe transkriptionelle Komplexität eines so gut untersuchten Genoms wie das der Hefe. Zusammen mit Dr. Wolfgang Hubers Arbeitsgruppe entwickelte die Steinmetz Arbeitsgruppe computergestützte Anwendungen zur Identifizierung von Transkriptgrenzen (Huber et al., Bioinformatics, 2006) und zur Quantifizierung allelspezifischer Expression (Gagneur et al., Mol. Sys. Bio., 2009).

Weitere Projekte befassen sich auf Einzelallelebene mit der Aufklärung der genetischen Basis der Resistenz gegenüber Malariaparasiten in Mosquitos (Blandin et al., Science, 2009), dem Studium der Funktionen der pervasiven Transkription nichtkodierender RNAs und der Untersuchung der zugrundeliegenden Mechanismen (Xu et al., Nature, 2009; Neil et al., Nature, 2009), sowie der Genotypisierung von Einzelnukleotidpolymorphismen (single-nucleotide polymorphisms, SNPs) im Gesamthefergenom, um so die Verteilung der meiotischen Rekombinationsaktivität abzuleiten, die die Vererbung von Merkmalen definiert (Mancera et al., Nature, 2008).

Zurzeit entwickelt die Gruppe Methoden, um die phänotypischen Auswirkungen aller Sequenzvarianten zweier Genome in einem Schritt zu bestimmen. Das

Ziel hierbei ist die Entwicklung neuer Ansätze für die personalisierte und präventive Medizin, wobei Methoden der Genetik, Genomik, Systembiologie und rechnergestützter Modellierung mit Hochdurchsatzsequenzierung und Mikroarrays kombiniert eingesetzt werden.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

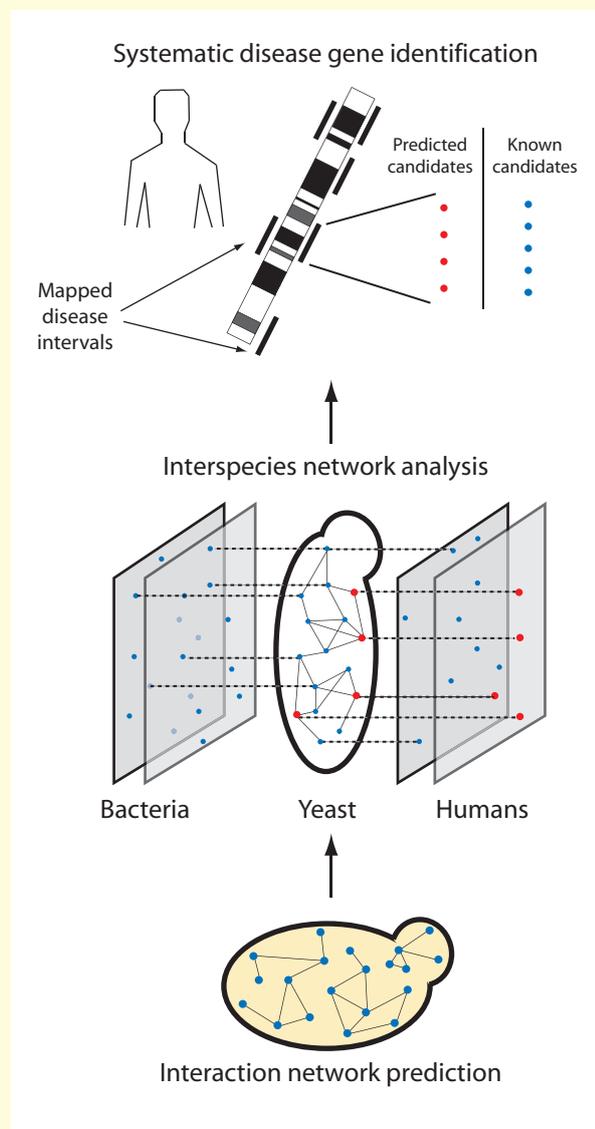
- Tiling Arrays
- Hochdurchsatzsequenzierung (Illumina)

Ausgewählte Verbundprojekte

- Wolfgang Huber, EMBL, Heidelberg
- Leroy Hood, Institute for Systems Biology, Seattle, USA
- Ronald Davis, Stanford Genome Technology Center, Palo Alto, USA
- Mike Snyder, Stanford University, Stanford, USA
- Elena Levashina, CNRS, Strasbourg, France

Ausgewählte Publikationen

- Dissecting the genetic basis of resistance to malaria parasites in *Anopheles gambiae*. Blandin, S.A., Wang-Sattler, R., Lamacchia, M., Gagneur, J., Lycett, G., Ning, Y., Levashina, E.A. & Steinmetz, L.M. *Science*. 2009 Oct 2;326(5949):147-50.
- Bidirectional promoters generate pervasive transcription in yeast. Xu, Z., Wei, W., Gagneur, J., Perocchi, F., Clauder-Munster, S., Camblong, J., Guffanti, E., Stutz, F., Huber, W. & Steinmetz, L.M. *Nature*. 2009 Feb 19;457(7232):1033-7. Epub 2009 Jan 25.
- High-resolution mapping of meiotic crossovers and non-crossovers in yeast. Mancera, E., Bourgon, R., Brozzi, A., Huber, W. & Steinmetz, L.M. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):479-85. Epub 2008 Jul 9



Perocchi et al., *Mol. Biosyst.* 2008



Prof. Angela Stevens

Universität Heidelberg
Institut für Angewandte Mathematik
Angewandte Analysis und Modellierung in Biologie und Medizin

10 Mitarbeiter

Die von Prof. Angela Stevens geleitete Forschungsgruppe interessiert sich für Struktur- und Funktionsbildung in entwicklungsbiologischen zellulären Systemen. Um ein Verständnis dieser Prozesse zu gewinnen, werden mathematische Modelle, mathematische Analysis und Simulationen entwickelt und angewendet.

Die Musterbildung und die Entwicklung von Strukturen in interagierenden zellulären Systemen sind nicht nur von prinzipiellem Interesse, sondern liefern wichtige Hinweise auf die zugrundeliegenden Funktionsmechanismen. Dies gilt insbesondere, wenn Mutantenpopulationen im Vergleich zu nicht mutierten Populationen deutliche Strukturveränderungen aufweisen und für Zellpopulationen, die bezüglich einer bestimmten zellulären Funktion variieren.

Ein wichtiges Ziel der Forschungsgruppe ist es, robuste Mechanismen zellulärer Interaktionen zu identifizieren und zu verstehen, welche der vielen und oft kleinskaligen biologischen Informationen tatsächlich zur korrekten Beschreibung der untersuchten makroskopischen Phänomene benötigt werden. So kann man die Auflösung mikroskopischer Strukturen und Prozesse da umgehen, wo sie tatsächlich nicht nötig ist.

Die von der Forschungsgruppe untersuchten biologischen Phänomene sind unter anderem die Selbstorganisation von Mikroorganismen wie z.B. Populationen von *Dictyostelium discoideum*, *Myxococcus xanthus* und *Escherichia coli*. In diesem Zusammenhang werden mikro-, meso- und makroskopische Modelle für Chemotaxis und für Musterbildung, die durch zelloberflächen gebundene Signale ausgelöst werden, untersucht. Weiter interessiert sich die Gruppe für Strukturbildung in neuronalen Geweben und die Dynamik

und Restrukturierung des zellulären Zytoskeletts. Neuere Projekte befassen sich mit Oszillationen in neuronalen Netzwerken im Hippocampus und mit Diffusion und Transport nuklearem Kalziums. Ein weiterer Fokus ist die Entwicklung geeigneter mathematischer Modelle für Zelldifferenzierung. Eine wichtige Fragestellung in diesem Zusammenhang ist, ob und wie die Variabilität von Zellen bezüglich einer spezifischen zellulären Funktion Prädifferenzierungsprozesse bedingen kann. Mathematisch befasst sich die Arbeitsgruppe mit nichtlinearen partiellen und Integro-Differentialgleichungen, interagierenden stochastischen Vielteilchensystemen und damit zusammenhängenden limitierenden Prozessen.

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- BBZ, Universität Leipzig
- MPI für Mathematik in den Naturwissenschaften, Leipzig
- Institut für Physiologie, Universität Heidelberg
- Institut für Neurobiologie, Universität Heidelberg
- BIOMS, Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- E.E. Espejo, A. Stevens, J.J.L. Velázquez: Simultaneous finite time blow-up in a two-species model for chemotaxis. *Analysis* (2009), Vol. 29, Issue 3, 317--338.
- J. Fuhrmann, J. Käs, A. Stevens: Initiation of cytoskeletal asymmetry for cell polarization and movement. *J. of Theoretical Biology* (2007), Vol. 249, 278--288.
- A. Stevens, L. Søgaard-Andersen: Making waves: pattern formation by a cell-surface-associated signal. *Trends Microbiol.* (2005), Vol. 13, No. 6, 249--252.



Dr. Rebecca Wade

HITS, Heidelberg Molecular and Cellular Modeling Group

14 Mitarbeiter (Physiker, Chemiker, Bioinformatiker, Biochemiker, Biologen, Pharmazeuten, Biotechnologen)

Wie erkennen Moleküle ihre Bindungspartner und unterscheiden sie voneinander? In welcher räumlichen Anordnung und wie eng binden sie sich? Wie arbeiten Moleküle in komplexen Zellnetzwerken zusammen? Dies sind nur einige der Fragen, denen am HITS die Forscher in der Gruppe Molecular and Cellular Modeling (MCM) mit computergestützten Methoden nachgehen. Dabei entwickeln sie Softwarewerkzeuge wie z.B. interaktive, internetbasierte Visualisierungswerkzeuge und Programme für die Durchführung von komplexen molekularen Simulationen.

Auf dem Gebiet der Systembiologie hat die Gruppe gemeinsam mit der Arbeitsgruppe "Scientific Databases and Visualization (SDBV)" am HITS und der Arbeitsgruppe "Modellierung biologischer Prozesse" von Ursula Kummer an der Universität Heidelberg die Software SYCAMORE entwickelt. SYCAMORE (SYstems biology Computational Analysis and MOdeling Research Environment <http://sycamore.h-its.org>) ist eine browserbasierte Anwendersoftware die die Konstruktion, Simulation und Analyse kinetischer Modelle in der Systembiologie vereinfacht. Die Funktionen beinhalten datenbankbasierte Modellierung, Überprüfung und Simulation des Models sowie die Bestimmung unbekannter kinetischer Parameter basierend auf Proteinstrukturen. Letztere Funktion basiert auf der PIPSA-Methode (Protein Interaction Property Similiarity Analysis), die auch webbasiert zur Verfügung steht ([webPIPSA http://pipsa.h-its.org](http://pipsa.h-its.org)).

Das HITS (Heidelberger Institut für Theoretische Studien) ist ein privates, gemeinnütziges Forschungsinstitut. Es

ging im Januar 2010 durch Umbenennung aus der EML Research gGmbH hervor. Die 1995 errichtete Klaus Tschira Stiftung stellt die Grundfinanzierung für HITS bereit. Geschäftsführer der HITS gGmbH sind Dr. h.c. Klaus Tschira und Prof. Dr.-Ing. Andreas Reuter.

Ausgewählte Verbundprojekte

- Virtuelle Leber (BMBF)
- SysMO (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Ursula Kummer, BioQuant-Center, Universität Heidelberg
- Wolfgang Müller, "Scientific Databases and Visualization group", HITS, Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Stein, M., Gabdoulline, R.R. and Wade, R.C. Cross-Species Analysis of the Glycolytic Pathway by Comparison of Molecular Interaction Fields, *Mol. BioSyst.*, (2010), 6, 162–174; doi:10.1039/b912398a
- Gabdoulline, R.R., Stein, M. and Wade, R.C. qPIPSA: Relating enzymatic kinetic parameters and interaction fields. *BMC Bioinformatics* (2007) 8, 373.
- Stein, M., Gabdoulline, R.R. and Wade, R.C. Bridging from molecular simulation to biochemical networks. *Curr. Op. Struct. Biol.* (2007) 17, 166-172.



Prof. Jürgen Wolfrum

Direktor BioQuant-Center

**Universität Heidelberg
BioQuant-Center**

Prof. Dr. Jürgen Wolfrum ist Seniorprofessor an der Universität Heidelberg, derzeit Geschäftsführender Direktor und einer der Gründungsdirektoren des systembiologischen Zentrums BioQuant.

Es sind die Grenzbereiche zwischen den Wissenschaftsdisziplinen, die Jürgen Wolfrum schon immer gereizt haben. Der mit vielen nationalen und internationalen Preisen ausgezeichnete Physiker ist ein Pionier der angewandten Laserspektroskopie, die er nicht nur erfolgreich zur Untersuchung von elementaren chemischen Reaktionen und Verbrennungsvorgängen in der Automobilindustrie, sondern auch in den Biowissenschaften zur Erforschung zellulärer Vorgänge einsetzt.

Wolfrum ist mittlerweile emeritierter Professor für Physikalische Chemie an der Universität Heidelberg. Der Physiker habilitierte in physikalischer Chemie und erhielt 1982 den Ruf auf den Lehrstuhl für Physikalische Chemie der Universität Heidelberg, wo er seit 30 Jahren forscht und lehrt. Was ihn besonders faszinierte, waren die mathematische Modellierung und die lasergestützte Erforschung von Verbrennungsvorgängen. Er begann gemeinsam mit seinen Studenten, für die Automobilindustrie Verfahren zu entwickeln, mit denen Verbrennungsprozesse in laufenden Motoren analysiert werden können. Zunächst wurde dies von den Ingenieuren milde belächelt, CO₂-Einsparung war damals noch nicht so wichtig. Viel später dann bekannte der ehemalige VW-Chef Ferdinand Piëch, dass ohne Laserdiagnostik und mathematische Modelle heutzutage kein moderner direkt einspritzender Verbrennungsmotor mehr konstruiert werden kann.

Die Arbeit mit seinen Studenten an den Verbrennungsanlagen empfindet Wolfrum als eines seiner spannendsten Projekte. Echte Pioniertaten, an denen unter anderen auch Wolfrums damaliger Postdoc Wolfgang Ketterle mitwirkte, der 2001 für den ersten Atomlaser mit dem Nobelpreis für Physik geehrt wurde. Der Erfolg der Lasertechnologie bei Verbrennungsvorgängen brachte den Physikprofessor auf die Idee, weitere Anwendungsfelder zu suchen – und er landete in der Biologie. Hier finden auf kleinstem Raum in der Zelle unzählige Wechselwirkungen statt, für deren Nachweis geeignete Verfahren benötigt werden. Vor 15 Jahren gelang es dem Wissenschaftler, einzelne Moleküle in der Zelle mit Hilfe von Diodenlasern nachzuweisen. Dazu markieren die Wissenschaftler DNA und andere Biomoleküle mit Farbstoffen, die dann mit Hilfe eines Laserstrahls detektiert werden können – heute eine alltägliche Technik in der Molekularbiologie.

Kurz vor seiner Emeritierung im Jahr 2005 nahm Wolfrum das Angebot der Universität Heidelberg an, eine neue fakultätsübergreifende Forschungseinrichtung mit aufzubauen und zu gestalten – das interdisziplinäre Forschungszentrum BioQuant. Bei BioQuant ist der Physiker für den Auf- und Ausbau der Technologieplattform verantwortlich, deren Aufgabe es ist, die Vorhersagen der mathematischen Modelle biologischer Systeme mit der Situation *in vivo* experimentell zu vergleichen. Hierfür ist die Entwicklung neuer quantitativer, berührungsfreier optischer Methoden unabdingbar.

Mit diesen optischen Verfahren ist es den Wissenschaftlern im BioQuant-Zentrum möglich, wichtige Vorgänge in

Zellen auf dem Niveau einzelner Moleküle zu studieren. Mit besonderem Interesse treibt Wolfrum am Zentrum die Weiterentwicklung der Mikroskopie mit höchster Auflösung und höchstem Durchsatz und deren computerunterstützten Kombination voran, die es ermöglicht, zelluläre Prozesse und ihre genomischen Ursachen im Nanometer-Bereich zu untersuchen.

Ein anderes aktuelles Projekt beschäftigt sich im BioQuant auch mit der Kombination von hochauflösender Lichtmikroskopie mit elektronenmikroskopischen Verfahren. Die gleichzeitige Anwendung von beiden Verfahren „korrelative Mikroskopie“ kompensiert dabei den „blinden Fleck“ jeder einzelnen Methode, also die Schwachstelle eines jeden einzelnen Verfahrens in einem bestimmten Wellenlängenbereich und ermöglicht so völlig neue Einblicke in lebende Systeme.

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS/ViroQuant (BMBF)
- Excellence Cluster CellNetworks

Ausgewählte Publikationen

- J. Wolfrum. Lasers in Combustion: From Basic Theory to Practical Devices. Proc. Comb. Inst. 27,1-42 (1998)
- Nicole Marmé, Jens-Peter Knemeyer, Jürgen Wolfrum, Markus Sauer. Highly Sensitive Protease Assay Using Fluorescence Quenching of Peptide Probes Based on Photoinduced Electron Transfer. Angew Chem Int Ed 43:3798-3801 (2004)
- Thomas Heinlein, Andreas Biebricher, Pia Schlüter, Christian Michael Roth, Dirk-Peter Herten, Jürgen Wolfrum, Mike Heilemann, Christian Müller, Philip Tinnefeld and Markus Sauer. High-Resolution Colocalization of Single Molecules within the Resolution Gap of Far-Field Microscopy. ChemPhysChem 6, 949-955 (2005)



Prof. Carsten Watzl

Universität Heidelberg
Institut für Immunologie
Forschergruppe Watzl

7 Mitarbeiter (Biologen und Biochemiker)

Als natürliche Killerzellen (NK) bezeichnet man eine Untergruppe der weißen Blutkörperchen, die einen wichtigen Bestandteil des menschlichen Immunsystems bilden und Krebszellen oder Virus-infizierte Zellen abtöten können. Die Aktivierung von NK-Zellen wird durch das Ausbalancieren von positiven (Abbildung, grüne Symbole) und negativen Signalen (Abbildung, rote Symbole) reguliert, die von verschiedenen Oberflächenrezeptoren vermittelt werden. Mit Hilfe von mathematischen Modellen erforscht die Arbeitsgruppe, wie NK-Zellen diese gegensätzlichen Signale einordnen und daraus eine verlässliche Tötungsentscheidung treffen.

Hierzu wurde ein 2-Kompartiment-modell konstruiert, das aus dem Kontaktbereich zwischen der NK-Zelle und der Zielzelle sowie aus dem Rest der NK-Zelle einschließlich bestimmter für die Aktivierung wichtiger Signalwege besteht. Dieses Modell deutete auf eine Schlüsselrolle des intrazellulären Vav1-proteins für die Aktivierung der NK-Zelle hin, was experimentell bestätigt werden konnte. Vav1 spielt somit eine zentrale Rolle im dem Entscheidungsprozess der NK-Zelle, und das Modell ermöglicht Einblicke in die Verarbeitung positiver und negativer Signale während der Lymphozytenaktivierung.

Ausgewählte Verbundprojekte

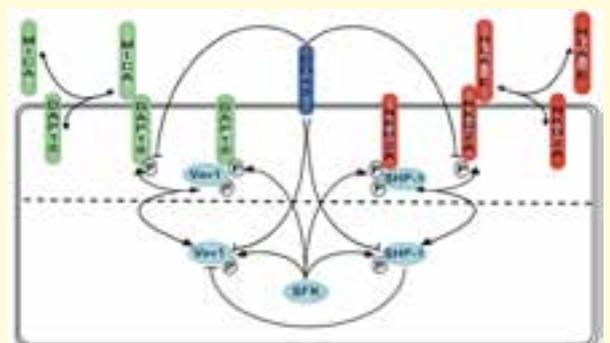
- Systems Biology of Cancer (Helmholtz Association)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Roland Eils, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Raemer, P., Kohl, K., and Watzl, C. (2009) Statins inhibit NK cell cytotoxicity by interfering with LFA-1-mediated conjugate formation. *Eur. J. Immunol.*, 39, 1456–1465.
- Jacobi, C., Claus, M., Wildemann, B., Wingert, S., Korporal, M., Römisch, J., Meuer, S., Watzl, C., Giese, T. (2009) Exposure of NK cells to intravenous immunoglobulin induces IFN release and degranulation but inhibits their cytotoxic activity. *Clin. Immunol.*, 133, 393-401.



Stuttgarter Arbeitsgruppen



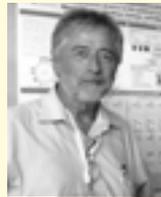
Dr. Christoph
Albermann S. 116



Prof. Frank
Allgöwer S. 118



Prof. Wolfgang
Ehlers S. 120



Prof. K.-H.
Engesser S. 122



Prof. Thomas
Ertl S. 124



Dr. Jan
Hansmann S. 126



Prof. Bernhard
Hauer S. 128



Dr. Angelika
Hausser S. 129



Prof. Rainer
Helmig S. 130



PD Dr. Wolfgang
Hilt S. 132



Prof. Dieter
Jendrossek S. 133



Prof. Roland
Kontermann S. 134



Prof. Ralf
Mattes S. 136



Dr. Monilola
Olayioye S. 138



Prof. Klaus
Pfizenmaier S. 140



Prof. Jürgen
Pleiss S. 142



Prof. Matthias
Reuss S. 143



Jun.-Prof. Nicole
Radde S. 144



Jun.-Prof. Oliver
Röhrle S. 146



PD Dr. Steffen
Rupp S. 148



Prof. Oliver
Sawodny S. 150



Prof. Peter
Scheurich S. 152



Prof. Georg
Sprenger S. 154



Prof. Christina
Surulescu S. 156



Prof. Ralf
Takors S. 158



Prof. Dieter H.
Wolf S. 160



Prof. Jörg
Wrachtrup S. 162



Prof. Ulrich M.
Zanger S. 164



Dr. Christoph Albermann

Universität Stuttgart
Institut für Mikrobiologie / CSB
Synthese von Feinchemikalien mit *E. coli*

4 Mitarbeiter (Biologen)

Der Schwerpunkt der Arbeitsgruppe „Synthese von Feinchemikalien mit *E. coli*“ liegt auf der Etablierung neuer Stoffwechselleistungen in Bakterien (Synthetische Biologie). *Escherichia coli* als das am besten untersuchte Bakterium dient hier als bevorzugter Wirtsorganismus. Auf Basis dieses Organismus konstruiert die Gruppe rekombinante Bakterienstämme, die ausgewählte Chemikalien oder Wirkstoffe in einer Ganzzellbiosynthese produzieren. Dies ist insbesondere dann interessant, wenn deren chemische bzw. enzymatische Darstellung schwierig bzw. bislang gar nicht möglich ist.

Für die Stoffumwandlung werden vorzugsweise nachwachsende Rohstoffe, wie z.B. Glukose, zeitgleich als Ausgangssubstrat sowie als Energiequelle genutzt. Um eine effiziente Produktbildung durch einen rekombinanten Organismus zu erreichen, bedarf es neben dem Einbringen neuer Stoffwechselleistungen auch einer gezielten Anpassung des heterologen Biosynthesewegs an den bakteriellen Stoffwechsel: Stoffflüsse des Zentralstoffwechsels müssen zum Produkt hin gelenkt werden; andererseits müssen adverse Effekte, bedingt durch den rekombinanten Stoffwechselweg, minimiert werden.

Derzeitige Arbeiten fokussieren sich auf die Synthese von Derivaten der Isoprenoid-, der Aromaten- bzw. der Kohlenhydratbiosynthese. Hierbei kommen vor allem molekularbiologische sowie analytische Techniken (Isolierung und Quantifizierung von Edukten, Intermediärmetaboliten und Produkten) als Methoden für die Konstruktion und Charakterisierung

von Bakterienstämmen zum Einsatz. Die Verwendung von Stoffwechselmodellen erlaubt eine genauere Charakterisierung der konstruierten Stämme sowie die Identifizierung von Schaltstellen, durch deren Modifikation höhere Produktivitäten und Selektivitäten erzielt werden können.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. U. Beifuß, Universität Hohenheim
- Dr. W. Armbruster, Universität Hohenheim
- Dr. K. Lemuth, Fraunhofer IGB, Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Albermann C, Trachtmann N, Sprenger GA. (2010). A fast and reliable method to conduct and monitor expression-cassettes integration into the *Escherichia coli* chromosome. *Biotech. J.*, 5, 32-38.
- Vallon T, Ghanegaonkar S, Vielhauer O, Müller A, Sprenger GA, Reuss M, Albermann C, Lemuth K. (2008). Quantification of the isoprenoid precursors geranyl-, farnesyl- and geranylgeranyl pyrophosphate in recombinant *Escherichia coli* strains. *Appl. Micro. Biotechnol.*, 81, 175-182.
- Albermann C, Ghanegaonkar S, Lemuth K, Vallon T, Reuss M, Armbruster W, Sprenger GA. (2008). Biosynthesis of the Vitamin E Compound delta-Tocotrienol in Recombinant *Escherichia coli* Cells, *ChemBioChem*, 9, 2524-2533.



Escherichia coli-Kolonien



Prof. Frank Allgöwer

Universität Stuttgart
Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik / CSB

25 Mitarbeiter (7 Systembiologen: Ingenieure, Systemwissenschaftler, Mathematiker und Physiker)

Der Forschungsschwerpunkt des Instituts für Systemtheorie und Regelungstechnik (IST) in der Systembiologie liegt auf der Entwicklung von Methoden zur Modellierung und Analyse biologischer Netzwerke auf der zellulären Ebene. Die verwendeten Ansätze stammen dabei in erster Linie aus dem Bereich der mathematischen Systemtheorie und der Regelungstechnik. Zur exemplarischen Anwendung der Methoden werden in Kooperation mit biologischen Arbeitsgruppen ausgewählte Netzwerke modelliert, die an wichtigen zellulären Vorgängen wie Zelltod oder Differenzierung beteiligt sind.

Dank der starken Verwurzelung in der mathematischen Systemtheorie ist es am IST möglich, aktuelle Forschungsergebnisse in diesem Bereich rasch aufzugreifen und für eine Anwendung auf biologische Fragestellungen weiterzuentwickeln. Die in der Regelungstechnik übliche abstrakte Behandlung dynamischer Prozesse wird dabei für die spezifischen Eigenschaften regulatorischer Systeme in der Biologie konkretisiert. Die am IST entwickelten Methoden beinhalten unter anderem Ansätze zur Parameteridentifikation für Modelle biochemischer Netzwerke, wobei hier besonders der Aspekt der Zell-Zell-Heterogenität in großen Zellpopulationen berücksichtigt wird. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Entwicklung von Methoden, die über die numerische Simulation des untersuchten Prozesses hinausgehen und damit Einsichten in die Funktionsweise der zugrunde liegenden Netzwerke ermöglichen. Dies beinhaltet etwa Methoden zur Sensitivitätsanalyse bei Modellunsicherheiten, sowie zur Robustheitsanalyse der biologischen Funktion gegenüber

verschiedenen Störungen, welche ein wichtiges Prinzip regulatorischer Netzwerke in der Biologie darstellt. In den letzten Jahren wurden dabei insbesondere die Eigenschaften von schaltendem Verhalten in biologischen Netzwerken untersucht, wobei hierfür das systemtheoretische Konzept der Bistabilität als geeigneter methodischer Ansatz verwendet wird. Zur einfacheren Konstruktion dynamischer Modelle für regulatorische Netzwerke wurde am IST eine Modellierungsmethode entwickelt, mit der eine qualitative Beschreibung des Netzwerkes direkt in ein mathematisches Modell umgesetzt werden kann. Zudem wurden verschiedene algorithmische Verfahren entwickelt, um aus einem solchen qualitativen Modell Aussagen über mögliche Zustände zu treffen, welche das Netzwerk einnehmen kann.

Mit Hilfe der am IST entwickelten mathematischen Analysemethoden werden sehr unterschiedliche biologische Systeme untersucht. Dies beinhaltet etwa intrazelluläre Prozesse wie biochemische Signalübertragung für den programmierten Zelltod oder die Zelldifferenzierung, aber auch Zell-Zell Interaktion in bestimmten Gewebetypen wie beispielsweise Tumore. Zudem werden auch Modelle auf physiologischer Ebene entwickelt, die Prozesse in den beteiligten Zellen mit berücksichtigen, beispielsweise für den Einfluss von Hormonspiegeln auf die Knochenremodellierung. Während die biologische Expertise in erster Linie von den jeweiligen Kooperationspartnern aus dem naturwissenschaftlichen Bereich bereitgestellt wird, werden die Modelle für die betrachteten Systeme meist von Mitarbeitern des IST entwickelt.

Die Bandbreite der untersuchten biologischen Systeme findet sich wieder in der Breite der Modellierungsansätze, die dafür eingesetzt werden. Für eine erste qualitative Analyse sind oft rein strukturelle Modelle, bei denen nur Information über die Netzwerkstruktur verwendet wird, ausreichend. Weitergehende Analysen werden mit Modellen auf der Basis von gewöhnlichen Differentialgleichungen durchgeführt, und für spezielle Fragestellungen kann dann die Formulierung stochastischer Modelle notwendig werden. Auf der Ebene von Zellpopulationen wird außerdem der Einsatz von Modellierungsansätzen untersucht, mit denen die Zell-Zell-Heterogenität geeignet abgebildet werden kann.

Zur Stärkung der Systembiologie als Forschungsrichtung legt das IST großen Wert auf ein adäquates Lehrangebot in diesem Bereich. Hierzu wurde bereits vor mehreren Jahren die Vertiefungsrichtung Systembiologie geschaffen, in der Studierende der Technischen Kybernetik mit systemtheoretischen Grundkenntnissen sich entsprechend spezialisieren können. Hierbei wird besonders auf die Vermittlung der für die Grundlagenforschung relevanten Kompetenzen geachtet. Die in diesem Bereich angebotenen Veranstaltungen werden auch regelmäßig von anderen Ingenieursstudenten sowie Studierenden der Technischen Biologie besucht. Zusätzlich engagiert sich das IST auf der Ebene der Doktorandenausbildung in der Systembiologie, etwa durch das Angebot entsprechender Vertiefungsseminare im Rahmen der Graduate School des Exzellenzclusters Simulation Technology.

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Peter Scheurich, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Klaus Pfizenmaier, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Angelika Hausser, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Fabian Theis, Institut für Bioinformatik und Systembiologie, Helmholtz Zentrum München
- Alfred Nordheim, Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen

Ausgewählte Publikationen

- T. Eissing, S. Waldherr, F. Allgöwer, P. Scheurich, E. Bullinger. Steady state and (bi-) stability evaluation of simple protease signalling networks. *BioSystems*, 90:591–601, 2007.
- M. Chaves, T. Eissing, F. Allgöwer. Bistable biological systems: A characterization through local compact input-to-state stability. *IEEE Trans. Automat. Control*, 53:87–100, 2008.
- S. Waldherr, F. Allgöwer. Searching bifurcations in high-dimensional parameter space via a feedback loop breaking approach. *Int. J. Syst. Sci.*, 40:769–782, 2009.



Prof. Wolfgang Ehlers

Universität Stuttgart
Institut für Mechanik / CSB

17 Mitarbeiter (vorwiegend Ingenieure)

Die Forschungsgruppe besitzt langjährige Erfahrung in der Modellierung von kontinuumsmechanischen Systemen im Rahmen der computerorientierten Mechanik. Die Forschung konzentriert sich hier besonders auf Multikomponenten- und Multiphysiken-Modelle, angefangen von der Beschreibung gekoppelter Phänomene in der Bodenmechanik (Interaktion zwischen festen und flüssigen Komponenten) bis hin zur Erforschung biomechanischer Systeme (Interaktion zwischen festen und flüssigen Komponenten einschließlich elektrochemischer Effekte).

Besonders große Erfahrung hat die Gruppe in der Biomechanik, etwa in der Entwicklung von mathematischen und computerbasierten Modellen für biologisches Weichgewebe wie z. B. Knorpel oder Bandscheiben. Dieses Forschungsgebiet beinhaltet auch die Beschreibung lokaler Inhomogenitäten und möglicher Anisotropien, die z. B. durch die Verteilung der Kollagenfasern hervorgerufen werden können. Frühere und zukünftige Forschungsarbeiten beschäftigen sich zudem mit Modellierungs- und Remodellierungseffekten sowie mit Wachstumsphänomenen. Numerische Ergebnisse werden mit der Finite-Elemente-Methode (FEM) erzielt, die auf Anfangsrandwertprobleme für geometrisch zweidimensionale und dreidimensionale Aufgabenstellungen angewandt wird. Bei diesen Berechnungen wird das Programmpaket PANDAS eingesetzt, ein FE-System zur Simulation von gekoppelten Problemen der Kontinuumsmechanik. PANDAS wurde von der Arbeitsgruppe entwickelt und über die letzten 15 Jahre ständig erweitert. Zur Lösung großer Probleme kann

PANDAS mit dem M++-Paket zu einem leistungsfähigen Many-Core-System erweitert werden (M++/PANDAS).

Wolfgang Ehlers ist Geschäftsführender Direktor des „Stuttgart Research Centre for Simulation Technology“ (SRC SimTech) und Koordinator des Exzellenzclusters „Simulation Technology“ (SimTech) an der Universität Stuttgart. Entsprechend dem Motto „von isolierten numerischen Ansätzen zu einer integrativen Systemwissenschaft“, deckt der Cluster eine große Bandbreite zukunftsorientierter wissenschaftlicher Felder ab (Research Areas A – F), die sich über die klassischen Kernkompetenzen der Universität Stuttgart in den Natur- und Ingenieurwissenschaften sowie in der Informatik erstrecken. Hinzu kommt eine Integrative Plattform der Reflexion und Evaluation (G).

- A. Die Molekular- und Partikelsimulationen dienen zur Simulation von Nano- und Mikrostrukturen und können in großskaligen Ansätzen als feinstrukturelle Informationen eingebettet werden.
- B. Die Moderne Mechanik von Mehrskalen- und Mehrfeldproblemen nimmt eine Schlüsselstellung für die Beschreibung komplex strukturierter Probleme in beinahe allen Feldern der simulationsbasierten Ingenieurwissenschaften ein, in der Strukturen auf unterschiedlichen Größenordnungen und unterschiedlichste physikalische, chemische und biologische Prozesse vereint werden.
- C. Die Systemanalyse und die Inversen Problemstellungen befassen sich mit Fragen der Modellvalidierung, Datenbeschaffung und Datenverarbeitung, der Modellreduktion sowie mit der Beschreibung

- dynamischer Systeme, der Regelungstechnik, der Autonomie und der Automatisierung von Systemen.
- D. Die Numerische Mathematik und das Wissenschaftliche Rechnen garantieren Fortschritte hin zur rechnerbasierten Simulation mehrskaliger, gekoppelter Prozesse unterschiedlichster physikalischer Natur und befassen sich mit der Bezifferung von Unsicherheiten in der Systembeschreibung, der mathematischen und rechnerischen Umsetzung bis hin zum Einfluss unsicherer Datengrundlagen.
- E. Das Integrierte Datenmanagement und die Interaktive Visualisierung bewältigen die Explosion von Informationsmengen in der Simulationstechnik durch die Gestaltung und Optimierung von Mensch-Maschine-Benutzeroberflächen mit besonderem Augenmerk auf Echtzeitsimulationen, Regelungstechnik, direkte Interaktion des Benutzers mit der graphischen Darstellung und durch die Auslegung von Sensor-Netzwerken für die Regelungstechnik in Echtzeit.
- F. Die Hybriden Höchstleistungsrechnersysteme und die Softwaretechnik zielen darauf ab, die Leistungsfähigkeit von Höchstleistungsrechnern und Simulations-Softwarepaketen für höchst aufwendige, rechnerbasierte Simulationen herausfordernder Problemstellungen optimal auszunutzen.
- G. Die integrative Plattform der Reflexion und der Bewertung bettet den gesamten Cluster in Fragestellungen aus der Wissenschaftstheorie, der Philosophie, der Techniksoziologie und der Ethik ein.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- PANDAS Simulationssoftware

- Beowolf Linux Computer Cluster, 102 CPU (440 GFlops Höchstleistung)

Ausgewählte Verbundprojekte

- Exzellenzcluster Simulation Technology (DFG)
- SysTec / MSC (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Klaus Pfizenmaier, Institut für Zellbiologie und Immunologie / Zentrales Labor für Mikroskopie und Bildanalyse, Universität Stuttgart
- Prof. Heike Walles, Abteilung Zellsysteme und Tissue Engineering, Fraunhofer IGB, Stuttgart
- Prof. Rolf Findeisen, Institut für Automatisierungstechnik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Frank Allgöwer, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart
- Prof. Joachim Spatz, Neue Materialien und Biosysteme, Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- W. Ehlers, N. Karajan, B. Markert: An extended biphasic model for charged hydrated tissues with application to the intervertebral disc. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology* 8 (2009), 233 – 251.
- W. Ehlers: Challenges of porous media models in geo- and biomechanical engineering including electro-chemically active polymers and gels. *International Journal of Advances in Engineering Sciences and Applied Mathematics* 1 (2009), 1 – 24.
- W. Ehlers, A. Acartürk, N. Karajan: Advances in modelling saturated biological soft tissues and chemically active gels. *Archive of Applied Mechanics* 80 (2010), 467 – 478.



Prof. Karl-Heinrich Engesser

Universität Stuttgart

Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft / CSB assoziiert
Biologische Abluftreinigung

4 Mitarbeiter (Biologen, Technische Biologen und Umweltschutzchemiker)

Die Abteilung „Biologische Abluftreinigung“ (ALR) am Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft beschäftigt sich im Schwerpunkt in folgenden Bereichen:

Biologische Degradation von Schadstoffen:

Die Suche nach und die Nutzung von degradativen Potentialen für xenobiotische Stoffe in der Natur ist eine Schlüsselkompetenz der Forschungsgruppe. Beispiele für durchgeführte Anreicherungen und Untersuchungen von Abbauwegen sind:

- Anreicherung, Untersuchung und umwelttechnischer Einsatz der Fluorbenzol und Toluol verwertenden Spezies *Burkholderia fungorum* FLU 100.
- Anreicherung, Untersuchung und umwelttechnischer Einsatz eines Butanon (MEK) verwertenden Bakterienstammes.
- Untersuchungen zum bakteriellen Abbau der Substrate Isophoron, 2-Chlortoluol, verschiedener Pharmazeutika und weiterer aromatischer Verbindungen.
- Anreicherung und Untersuchung von Bakterienstämmen, die Cyclohexan, n-Butan sowie 1,1-Dimethylpropylamin als alleinige Kohlenstoff- und Energiequelle verwerten können.
- Umfassende Arbeiten zum bakteriellen Abbau verschiedener aromatischer und aliphatischer Ether.
- Untersuchungen zum bakteriellen Abbau von Aceton und Propanol in gering belastetem Abwasser.

Biotransformation:

Die Nutzung biotransformatorischer Potentiale zur Darstellung von spezifischen Verbindungen ist ein weiterer

Schwerpunkt der Forschungsarbeiten. In angereicherten Bakterienstämmen werden Schlüsselenzyme identifiziert und im degradationsfreien Kontext kloniert. Sie stehen somit für die Produktion von Metaboliten zur Verfügung. Geplant ist auch der Einsatz von genetischen Methoden zur Verbesserung von Enzymen hinsichtlich ihrer Substrat- und Produktspezifität sowie ihrer Kinetik.

Biologische Abluftreinigung:

Die Abteilung ALR versteht sich auf die Optimierung der Abbauleistung biologischer Abluftreinigungsverfahren durch Zusatz von an das jeweilige Abluftproblem angepassten Mikroorganismen sowie die Entwicklung und Erprobung von Hochleistungsbiofiltern. Zum Einsatz kommen Membranfilter-, Tricking- und Biofilter- sowie Biowäschersysteme. Neben der Verfahrensauswahl und der Filterbiozönose werden auch Untersuchungen zur Packungsauswahl, Langzeitstabilität, Olfaktometrie und Dimensionierung durchgeführt. Beispiele für in letzter Zeit durchgeführte Untersuchungen sind:

- Modellierung eines Biofiltersystems zur Abreinigung von Benzylalkohol belasteter Abluft im Technikumsmaßstab. Regeneration und spätere Optimierung einer industriell betriebenen Abluftreinigungsanlage anhand der erzielten Ergebnisse.
- Untersuchung der biologischen Reinigung von Ablüften, die Chlorbenzol, Fluorbenzol und Toluol als Reinstoffe oder als Mischungen enthalten.
- Untersuchung von speziellen Biotricklingfiltersystemen mit mechanischem Biomasseaustrag zur Vermeidung von Cloggingphänomenen bei der Reinigung von Toluol belasteter Abluft.

- Untersuchung des Strippverhaltens von Mischungen aus Chlorbenzol und Toluol sowie der anschließenden Reinigung solchermaßen belasteten Ablüfte.
- Abbau von Butanon im Biotricklingfilter.
- Abbau von Cyclohexan im Biotricklingfilter.

Lehre und Ausbildung:

Zahlreiche Vorlesungen, Seminare und Praktika werden für die Studiengänge Umweltschutztechnik, technische Biologie, Bauingenieurwesen, WAREM und WASTE angeboten. Studenten werden Praktikumsplätze in der Industrie vermittelt. Studien-, Bachelor-, Master- und Diplomarbeiten sowie Dissertationen werden betreut.

Systembiologie:

Im zurzeit laufenden BMBF-Vorhaben "Systembiologie in *Pseudomonas* für die industrielle Biokatalyse" ist die Abteilung ALR mit dem Teilprojekt "Bakteriell-Enzymatische Produktion von 1,4-Butandiol, Caprolacton und 3-Amino-3,3-Dimethylpropanol als Schlüsselchemikalien" integriert. Im Rahmen des Teilprojektes werden Bakterienstämme angereichert, welche bestimmte, an die geforderte Biotransformationsleistung angepasste Substrate als alleinige Kohlenstoff- und Energiequelle verwerten können. Diese Bakterienstämme werden eingehend untersucht und die Schlüsselenzyme - zumeist Oxygenasen - der Abbauwege identifiziert. Die zugehörigen Gene werden kloniert, so dass die Genprodukte als neue Biokatalysatoren im degradationfreien Kontext für Optimierungen zur Verfügung stehen. Dabei ist an die Veränderung bzw. Verbesserung von Substrat- und Produktspezifitäten und die Reaktionskinetik gedacht.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Planung, Auslegung, Aufbau und Betrieb von biologischen Abluftreinigungsanlagen im Technikumsmaßstab
- Substrat- und Metabolitanalytik mittels IC, HPLC, GC und GCMS
- Etablierte Anreicherungstechniken für xenobiotikadegradierende Bakterienstämme
- Mikrobiologische, biochemische und genetische Methoden zur Aufklärung von Abbauwegen für Xenobiotika in Bakterien

Ausgewählte Verbundprojekte

- Systembiologie in *Pseudomonas* für die industrielle Biokatalyse (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Dr. D. Pieper, Helmholtzzentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

Ausgewählte Publikationen

- Kim YH, Cha CJ, Engesser KH, et al. Degradation of various alkyl ethers by alkyl ether-degrading Actinobacteria isolated from activated sludge of a mixed wastewater treatment. *Chemosphere* 2008, 73(9), 1442-1447.
- Onaca C, Kieninger M, Engesser KH, Altenbuchner J. Degradation of alkyl methyl ketones by *Pseudomonas veronii* MEK700. *Journal of Bacteriology* 2007, 189(10), 3759-3767.
- Kim YH, Engesser KH, Kim SJ. Physiological, numerical and molecular characterization of alkyl ether-utilizing rhodococci. *Environmental Microbiology* 2007, 9(6), 1497-1510.



Prof. Thomas Ertl

Universität Stuttgart
Visualisierungsinstitut der Universität Stuttgart / CSB assoziiert

40 Mitarbeiter (Informatiker, Mathematiker, Ingenieure und Naturwissenschaftler)

Thomas Ertl ist Leiter des Visualisierungsinstituts der Universität Stuttgart (VISUS) und des Instituts für Visualisierung und interaktive Systeme (VIS). In dieser Funktion betreut er Forschungsaktivitäten in den Gebieten medizinische Visualisierung, Strömungsvisualisierung, Visual Analytics und interaktive Systeme. Da Life Sciences in diesen Bereichen seit geraumer Zeit an Bedeutung gewinnen, wurde vor 3 Jahren die Arbeitsgruppe Visualisierung in der Systembiologie gebildet.

In der Systembiologie spielen Zusammenhänge generell eine große Rolle. Um diese sichtbar zu machen, sind Visualisierungen hervorragend geeignet. Die Forschungsschwerpunkte der Arbeitsgruppe liegen deshalb in der Visualisierung und der interaktiven Exploration von Daten aus diesem Umfeld. Im Vordergrund steht dabei die Entwicklung von Verfahren, welche auf Grafikprozessoren (engl. Graphics Processing Units, auch GPUs) ausgeführt werden. Durch den Einsatz aktueller Grafikhardware ist es beispielsweise möglich, Proteine, bestehend aus mehreren hunderttausend Atomen, qualitativ hochwertig und interaktiv darzustellen. Ebenso können auch Berechnungen durch die parallele Architektur von GPUs zum Teil erheblich beschleunigt werden. Es bestehen Projekte in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Systembiologie (CSB) und im Sonderforschungsbereich 716 „Dynamische Simulation von Systemen mit großen Teilchenzahlen“.

Das CSB-Projekt beschäftigt sich mit der Signalausbreitung innerhalb einer Zelle. Dabei werden insbesondere die Effekte des molekularen Crowdings, die gehinderte

Diffusion und der Transport mit Hilfe von Motorproteinen entlang der Filamente des Zytoskeletts untersucht. Hierzu wurde zusammen mit den Projektpartnern aus der Biologie ein vereinfachtes Zellmodell erstellt, auf dem teilchenbasierte stochastische Simulationen durchgeführt werden können. Im Gegensatz zu klassischen Ansätzen mittels Differentialgleichungen erlaubt die stochastische Modellierung Asymmetrien innerhalb der Zellarchitektur zu berücksichtigen. Die Visualisierung der Zelle ermöglicht die Validierung der Simulation und das Gewinnen neuer Einblicke. Für die nahe Zukunft ist geplant, das Zellmodell hinsichtlich der Zellform und des Zellskeletts basierend auf Experimentaldaten anpassbar zu machen. Ebenso sollen Simulation und Visualisierung zu einem interaktiven Explorationswerkzeug verschmolzen werden.

Das Teilprojekt D4 des SFB 716 beschäftigt sich mit der Visualisierung und den Analysemethoden für dynamische Protein-Lösungsmittel-Systeme. Da Lösungsmittel einen wichtigen Einfluss auf die Funktion von Proteinen haben, wird in diesem Projekt das Verhalten des Lösungsmittels analysiert. Dazu werden Pfade von Lösungsmittelmolekülen und die Clusterbildung innerhalb des Lösungsmittels untersucht. Zur Darstellung der Proteinstruktur werden verschiedene Techniken verwendet, darunter befinden sich atombasierte Moleküldarstellungen, Repräsentationen der Sekundärstrukturen und Oberflächendarstellungen (Solvent Excluded Surface). Eine aufschlussreiche Visualisierung wird auch hier durch die Verwendung von GPUs erreicht.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- 64-Knoten GPU-Cluster
- 100 Megapixel Stereorückprojektionswand

Ausgewählte Verbundprojekte

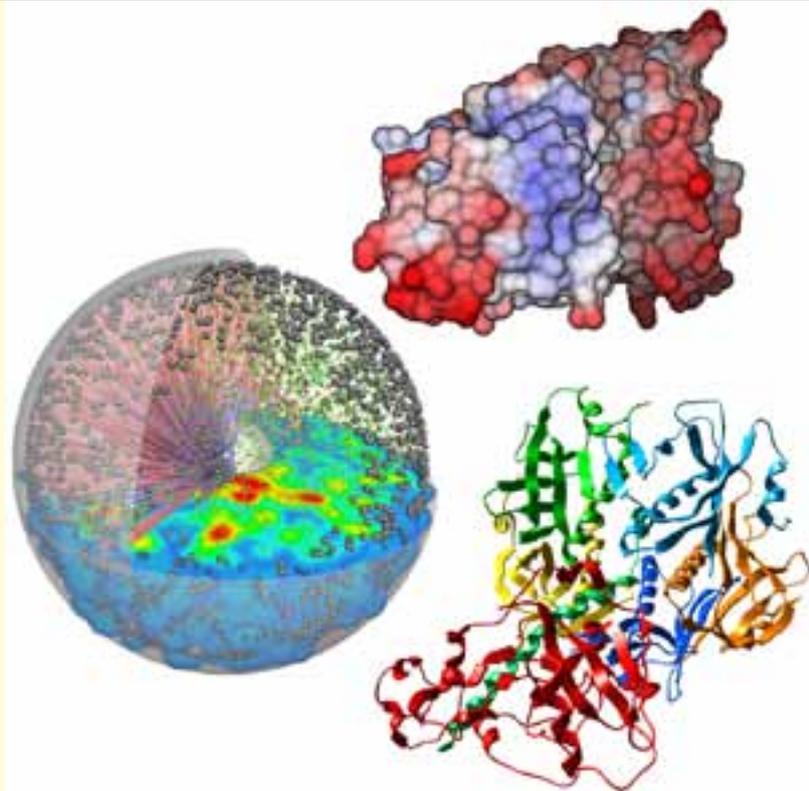
- Exzellenzcluster Simulation Technology (DFG)
- SFB 716: Dynamische Simulation von Systemen mit großen Teilchenzahlen (DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Matthias Reuss, CSB, Universität Stuttgart
- Prof. Jürgen Pleiss, Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart
- Prof. Ralf Takors, Institut für Bioverfahrenstechnik, Universität Stuttgart
- Dr. Marc Baaden, IBPC, Paris, France
- Dr. Pablo Chacon, CSIC, Madrid, Spain

Ausgewählte Publikationen

- M. Krone, K. Bidmon, T. Ertl. Interactive Visualization of Molecular Surface Dynamics. IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics (Proceedings Visualization / Information Visualization 2009), 15(6), 1391-1398, 2009.
- M. Falk, M. Klann, M. Reuss, T. Ertl. Visualization of Signal Transduction Processes in the Crowded Environment of the Cell. Proceedings of IEEE Pacific Visualization Symposium 2009 (PacificVis '09), 169-176, 2009.
- M. Falk, M. Klann, M. Reuss, T. Ertl. 3D Visualization of Concentrations from Stochastic Agent-based Signal Transduction Simulations. To appear in Proceedings of IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro (ISBI '10), 2010.





Dr. Jan Hansmann

**Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik, Stuttgart /
CSB assoziiert
Zellsysteme**

4 Mitarbeiter (Ingenieure, Biologen und Technische Assistenten)

Die beiden Themenschwerpunkte der Arbeitsgruppe von Dr. Hansmann, befassen sich mit der modellbasierten Untersuchung des Angiogeneseprozesses und der nicht invasiven zellulären Charakterisierung mittels der Raman-Spektroskopie.

Angiogenese beschreibt die Ausbildung neuer Blutgefäße aus bereits bestehenden Blutgefäßen. Von großem Interesse ist dieser Vorgang im Bereich der Regenerativen Medizin bzw. der Tumorforschung, da die Versorgung eines Tumors über das Blutgefäßsystem maßgebliche Bedingung für unkontrolliertes Wachstum und die Metastasierung ist. Anhand experimentell bestimmter Daten wie Migrationstrajektorien, Markerexpression und Botenstoffausschüttung erfolgt die Modellierung des Angiogeneseprozesses. Über die Modelle lassen sich dann wiederum Methoden bzw. Strategien identifizieren, Gefäßwachstum kontrolliert zu initiieren oder zu unterbinden.

Weiterhin werden für systembiologische Fragestellungen Bioreaktoren entwickelt, die neben der Evaluation biochemischer Einflüsse auch eine definierte mechanische Stimulation erlauben. Die kontrollierte Stimulation der Zellen ist Grundvoraussetzung zur Identifikation von intrazellulären Prozessen über die Messung der Antwort der Zelle auf den Reiz.

Die Raman Spektroskopie ist eine Laserspektroskopie, die chemische Informationen detektiert und auswertbar macht. Mit der Technik können, über den Vergleich der spektralen Daten, Einzelzellen von Pro- und Eukaryonten

untersucht und unterschieden werden. Daneben sind auch Untersuchungen von Vorgängen innerhalb der Zelle, wie bspw. Vitalität und Differenzierungsvorgänge durchführbar. Von besonderem Interesse sind diese Untersuchungen im Bereich des Tissue Engineering, für eine beschleunigte Untersuchung von biologischen Kontaminationen bei der Transplantatherstellung und bei der Qualitätskontrolle in der Herstellung autologer Transplantate. Die Untersuchung von Differenzierungsvorgängen wird derzeit an mesenchymalen Stammzellen untersucht, die in die adipogene, chondrogene und osteogene Richtung differenzieren können. Ziel ist es diese Differenzierung markerfrei und ohne Zerstörung der Probe nachzuweisen. Mit den so gewonnenen Daten kann anschließend eine Modellierung durchgeführt werden um den Differenzierungszustand unbekannter Proben vorherzusagen bzw. um unbekannte Proben zu klassifizieren. Diese Klassifizierung kann in ähnlicher Weise auch in der Beschreibung von unbekanntem Mikroorganismen und unterschiedlichen Säugerzellen angewandt werden.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Live-Cell-Imaging
- Bioreaktortechnologie
- Mikro-Raman Spektroskopie
- Multiphotonenmikroskopie

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Klaus Pfizenmaier, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Prof. Joachim Spatz, Neue Materialien und Biosysteme, Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart
- Prof. Rolf Findeisen, Institut für Automatisierungstechnik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Dr. Carsten Bolwien, Bioanalytik, Fraunhofer Institut für Physikalische Messtechnik, Freiburg
- CellTech Services, Seligenstadt

Ausgewählte Publikationen

- Mertsching H, Hansmann J. Bioreactor Technology in Cardiovascular Tissue Engineering. Adv Biochem Eng Biotechnol. 2008 Oct 1. [Epub ahead of print].
- Hansmann J. Induktion von Angiogenese in vitro durch modellbasierte Bioreaktortechnologie, Fraunhofer Verlag 2010, ISBN: 978-3-8396-0113-6.
- Koch S, Dreiling M, Gutekunst M, Bolwien C, Thielecke H, Mertsching H. Discrimination of microorganisms and cells in Tissue Engineering by Raman spectroscopy. Proceedings of SPIE, 7368-46, 2009.



Bioreaktorsysteme, die eine Kultur von Endothelzellen unter dynamischen Bedingungen ermöglichen und durch die Zugabe von Botenstoffen die Untersuchung von biochemischen Eigenschaften des Angiogeneseprozesses erlauben. Anhand von mit diesen Systemen gewonnenen Erkenntnissen lassen sich Modelle zur Abbildung des Angiogeneseprozesses entwickeln.



Prof. Bernhard Hauer

Universität Stuttgart
Institut für Technische Biochemie / CSB

30 Mitarbeiter (Technische Biologen und Chemiker)

Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe um Prof. Hauer ist die Bereitstellung von neuartigen Enzymen, die das Spektrum zugänglicher Reaktionen erweitern. Damit eröffnen sich innovative, selektive Syntheserouten, um chemische Produkte unter effizienter Nutzung der Ressourcen herstellen zu können.

Zum Design neuer Biokatalysatoren entwickelt die Arbeitsgruppe Proteinsequenz- und Strukturdatenbanken und modelliert Enzym-Eigenschaften durch molekulardynamische Simulationen. Mittels Protein-Engineering werden dann durch gerichtete Mutation, Gensynthese oder Zufallsbibliotheken die biochemischen Eigenschaften verbessert. Das Verständnis der molekularen Grundlagen der Eigenschaften von Proteinen wird zum einen in der weißen Biotechnologie eingesetzt, um rekombinante Enzyme durch Proteindesign zu verbessern. Zum anderen wird es in der Systembiologie und im "Metabolic Engineering" gebraucht, um kinetische Parameter vorherzusagen und Engpässe im Stofffluss zu beseitigen. Zusätzlich dient es in der synthetischen Biotechnologie, um neue Reaktionen zugänglich zu machen. Dazu ist der Aufbau von Analytiksystemen im Hochdurchsatz ein unverzichtbares Mittel. Für den Einsatz in der Synthese stellen die Wissenschaftler der Arbeitsgruppe Enzyme als rekombinante Proteine bereit oder entwickeln Ganzzell-Katalysatoren, indem mehrere Enzyme in neuen Stoffwechselwegen kombiniert werden.

Die Forscher arbeiten dabei eng mit der bioinformatisch orientierten Arbeitsgruppe von Prof. Pleiss am Institut für Technische Biochemie zusammen. Enge Kooperationen

bestehen auch mit den anderen Arbeitsgruppen des Zentrums für Bioverfahrenstechnik sowie mit biochemisch und systembiologisch orientierten Gruppen im In- und Ausland.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- 2 Rechencluster
- Graphische Workstations
- GC / MS
- HPLC / MS
- Automatisierte Screeningsysteme
- Arraytechnologie

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Pleiss, Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart





Dr. Angelika Hauser

Universität Stuttgart

Institut für Zellbiologie und Immunologie / CSB

Molekulare Charakterisierung und *in vivo* Funktion der Protein Kinase D

8 Mitarbeiter (Biologen)

Ziel dieses Projektes ist es, die multifunktionelle Rolle der Serin/Threonin spezifischen Proteinkinasen der PKD Familie (PKD1, 2 und 3) durch einen neuen, interdisziplinären Ansatz schrittweise aufzuklären. PKDs wird eine wichtige Funktion in grundlegenden, jedoch sehr verschiedenen zellbiologischen Prozessen zugeschrieben, u.a. vesikulärer Stofftransport an die Plasmamembran, Zellwanderung und Regulation der Genexpression, wobei die zugrunde liegenden Wirkmechanismen jeweils noch sehr unzureichend verstanden sind.

Um ein Verständnis dieser hochkomplexen Vorgänge zu erreichen, soll in einem innovativen Zugang methodisches know-how aus unterschiedlichen, experimentellen und theoretischen Fachdisziplinen vereint werden: Mit molekularbiologischen Methoden werden genetisch definierte, hinsichtlich PKD differente Zellsysteme etabliert, die am Proteom Centrum Tübingen einer ganzheitlichen Analyse des Phosphoproteoms unterzogen werden sollen, um Aussagen über PKD-kontrollierte Signalwege und Netzwerke zu erhalten. Darüber identifizierte Zielproteine sollen simultan mit den verschiedenen PKD-Varianten mit unterschiedlichen, neuen Verfahren der quantitativen Mikroskopie an lebenden Zellen untersucht werden und deren räumliche Verteilung (z.B. Golgi-Apparat, Zellkern, Plasmamembran) sowie dynamische, Kompartiment-spezifische Wechselwirkungen beschrieben werden. Mit den erhobenen Daten sollen erstmals in Zusammenarbeit mit dem Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik (IST) der Universität Stuttgart mathematische Modelle entwickelt werden, die die PKD-Funktion beschreiben, und so dazu beitragen, die Rolle dieser Kinasefamilie bei

den genannten grundlegenden biologischen Prozessen zu verstehen.

Ausgewählte Verbundprojekte

- Biomimetische Materialien (Universität Stuttgart / Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst)
- SysTec / MSC (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Boris Maček, Interfakultäres Institut für Zellbiologie / Proteom Centrum Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Alfred Nordheim, Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Frank Allgöwer, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart
- Juniorprofessorin Nicole Radde, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Breindl C, Waldherr S, Hauser A, Allgöwer F. (2009) Modeling cofilin mediated regulation of cell migration as a biochemical two-input switch. Proc. of the 3rd Foundations of Systems Biology in Engineering (FOSBE), pp. 60-63, Denver, Colorado.
- Peterburs P, Heering J, Link G, Pfizenmaier K, Olayioye MA, Hauser A. (2009) Protein Kinase D Regulates Cell Migration by Direct Phosphorylation of the Cofilin Phosphatase Slingshot 1 Like. Cancer Res 69(14):5634-8.
- Fuchs YF, Eisler SA, Link G, Schlicker O, Bunt G, Pfizenmaier K, Hauser A. (2009) A Golgi PKD activity reporter reveals a crucial role of PKD in nocodazole-induced Golgi dispersal. Traffic 10(7):858-67.



Prof. Rainer Helmig

Universität Stuttgart

Institut für Wasserbau / CSB

Modellierung von Strömungs- und Transportprozessen in biologischen Systemen

2 Mitarbeiter (Ingenieure)

Das Ziel der Arbeitsgruppe von Prof. Helmig ist die Entwicklung mathematischer und numerischer Modelle, die die Verteilung von Therapeutika in einem von einem Tumor befallenen, menschlichen Organ beschreiben. Um den Weg des Therapeutikums von der Injektion zu den Tumorzellen modellieren zu können, müssen der Transport der Wirkstoffmoleküle innerhalb der Blutgefäße, deren Fluss über die Gefäßwände in das umliegende Gewebe und der anschließende Transport durch das Gewebe zu den Tumorzellen dargestellt werden. Ab einer Tumorgröße von drei Millimetern, setzt die tumorinduzierte Angiogenese ein. Ein direkter Übergang der Wirkstoffmoleküle aus den Blutgefäßen zu den Tumorzellen wird möglich. Momentan forscht die Arbeitsgruppe in folgenden Projekten:

- Projekt 1: Verbundprojekt / FORSYS-Kooperation: Ein systembiologischer Ansatz zur prädiktiven Krebstherapie; Teilprojekt: Modellierung der räumlichen und zeitlichen Verteilung von Therapeutika in einem Tumor – ein Kontinuumsansatz (K. Erbertseder)
- Projekt 2: Im Rahmen des Projektnetzwerks “Coupled problems in biomechanics and systems biology” des Exzellenzclusters Simulation Technology an der Universität Stuttgart: Kopplung von Mikro- und Makromodellen für komplexe Fluss- und Transportprozesse in biologischen Geweben (K. Baber)

In Projekt 1 werden die zeitliche und räumliche Verteilung eines Arzneimittels im Kapillarbett der Lunge, die Austauschvorgänge zwischen den Lungenkapillaren und dem umliegenden Gewebe und die Fluss- und Transportprozesse im Lungengewebe selbst durch ein

Doppelkontinuumsmodell auf der Makroskala numerisch abgebildet. Dieser numerische Ansatz basiert auf zwei getrennten Kontinua, die durch Transferfunktionen miteinander gekoppelt werden. Das erste Kontinuum beschreibt die Fluss-, Transport- und Reaktionsprozesse im Lungengewebe. Das zweite Kontinuum stellt die Prozesse im Lungenkapillarbett als gemittelte Größe dar. Die Transferfunktionen spiegeln den Austausch der Wirkstoffmoleküle zwischen dem Lungengewebe und dem Kapillarbett wider. Für die Darstellung der räumlichen und zeitlichen Verteilung des Proteinwirkstoffs in der gesamten Lunge wird das Doppelkontinuumsmodell mit einem Röhrenmodell gekoppelt. Das Röhrenmodell beschreibt den Blutfluss vom rechten Herzventrikel zu den Kapillaren und den Rückfluss von den Kapillaren zum Herzen. Einer der letzten Arbeitsschritte innerhalb dieses Projektes wird die Implementierung eines Tumor-Wachstums-Modells sein.

In Projekt 2 werden die Austausch- und Transportprozesse zwischen Blutgefäßen und umliegendem Gewebe genauer untersucht, wobei der Fokus auf einer detaillierten Beschreibung des Aufbaus und des Einflusses der Kapillarwand liegt. In die Kapillarwand sind eine Reihe verschiedener, teilweise selektiver Pfade eingebettet, die es möglichst genau abzubilden gilt. Das Ziel ist die Entwicklung eines gekoppelten Mikro-Makromodells für Fluss und Transportprozesse in biologischen Geweben. In Bezug auf für Austauschprozesse hochaktive Regionen wie z.B. am Übergang zwischen Blutgefäß und Gewebe (Kapillarwand) werden Mikromodelle verwendet, während in weniger aktiven Regionen wie

dem Interstitium wesentlich schnellere Makromodelle angewendet werden. Die verschiedenen Modelle gilt es dann unter Berücksichtigung der relevanten Zeit- und Längenskalen zu koppeln. Weiterhin wird angestrebt, aus den dreidimensionalen Differentialgleichungen, die die auftretenden Prozesse auf der Mikroskala beschreiben, zunächst durch analytisches Hochskalieren eine zweidimensionale Grenzfläche mit den entsprechenden Gleichungen und Eigenschaften abzuleiten. Durch weitere Vereinfachungen sollen schließlich Kopplungsbedingungen abgeleitet werden, die in Projekt 1 verwendet werden können.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

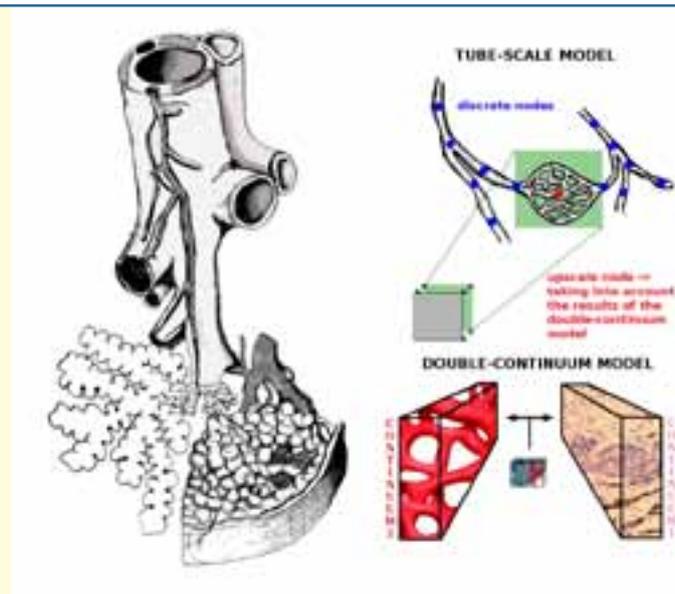
- DUMUX (ein Mehrskaligen und -phasen Simulationstool zur Beschreibung von Transportprozessen in porösen Medien; entwickelt an der Universität Stuttgart)
- BW-Grid Cluster (Parallelrechnercluster)

Ausgewählte Verbundprojekte

- Exzellenzcluster Simulation Technology (DFG)
- FORSYS (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Matthias Reuss, Institut für Bioverfahrenstechnik, Universität Stuttgart
- Prof. Bernd Pichler, Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung, Abteilung für Radiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Manfred Schwab, Dr. Margarete Fischer-Bosch - Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart
- Prof. Patrick Jenny, Institut für Fluidodynamik, ETH Zürich, Schweiz



Beschreibung von Fluss- und Transportprozessen in der Lunge mithilfe von Röhren- und Doppel-Kontinuum-Modellen.

- Prof. Frank Allgöwer, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Darcis M. Implementation of a numerical model for the convection-enhanced delivery of therapeutic agents into brain tumors. Master thesis, 2007.
- Niessner J., Helmig R. Multi-physics modeling of flow and transport in porous media using a downscaling approach. *Advances in Water Resources*, S. 845-850, 2009.
- Flemisch B., Fritz J., Helmig R., Niessner J., Wohlmuth B. DUMUX: a multi-scale multi-physics toolbox for flow and transport processes in porous media. *ECCOMAS Thematic Conference on Multi-scale Computational Methods for Solids and Fluids*, S. 82-87, 2007.



PD Dr. Wolfgang Hilt

Universität Stuttgart
Institut für Biochemie / CSB assoziiert
Zelluläre Netzwerke

4 Mitarbeiter (1 Biochemiker, 1 Ingenieur der Luft- und Raumfahrtwissenschaften und 2 Biologen)

Das Proteinnetzwerk der Hefe ist mit mehr als 200 000 Interaktionen das zurzeit bestuntersuchte Netzwerk in höheren Organismen (Eukaryonten). Die durch Hochdurchsatzverfahren sowie hypothesenbasierte Forschung generierten Daten stehen in der Datenbank "THE BIOGRID" zur Verfügung.

Ziel der Forschungsgruppe um Herrn PD Dr. Hilt ist die Untersuchung und Aufklärung von Funktionsbeziehungen im Proteinnetzwerk der Hefe. Dazu haben die Forscher eine als "Conjunction"-Analyse (CJ-Analyse) bezeichnete Methode entwickelt. Diese neuartige Data-mining-Technologie basiert auf dem Konzept, dass Gene mit stark ähnlichen genetischen Interaktionsprofilen mit hoher Wahrscheinlichkeit an identischen zellulären Funktionen beteiligt sind. Deren Genprodukte werden daher gemeinsam im selben Modul agieren oder als Teil zweier getrennter, aber redundant arbeitender Module wirken. Durch Vergleich genetischer Interaktionsprofile erlaubt die CJ-Methode unter Verwendung geeigneter Visualisierungstechniken (Krempel, 2005) die Identifizierung und Untersuchung von funktionellen Beziehungen für beliebig wählbare Zielgene (Targets).

Die Arbeitsgruppe hat ein spezielles JAVA-basiertes Plug-in für das Programm CYTOSCAPE entwickelt. CYTOSCAPE ist ein in der Systembiologie etabliertes Programm zur Netzwerkdarstellung und Analyse. Das Plug-in ermöglicht das direkte Einlesen von BIOGRID Interaktionsdaten und eine automatisierte Visualisierung funktioneller Beziehungen im Hefeproteinnetzwerk.

Zur Überprüfung und Weiterentwicklung wird das Konzept der CJ-Funktionsanalyse experimentell sowie anhand vorhandener Literaturdaten überprüft. Ein wichtiger Ansatzpunkt zur Validierung der CJ-Analyse sind in der Hefezelle existierende

Paralogenpaare d.h. Proteine mit gemeinsamem evolutionären Ursprung und daher mehr oder minder überlappender Funktion. Wichtige Anwendungsbeispiele sind bestimmte Multiuntereinheiten-Proteinkomplexe der Hefezelle (z.B. Ubiquitin-Ligasen, Regulationsfaktoren, Transportsysteme), definierte zelluläre "Pathways" und Programme (z.B. RAS-Pathway, metabolische Adaption, Zellzyklus, Apoptose) sowie Proteine mit bislang unbekannter Funktion.

Zusammenfassend belegen die Arbeiten der Forschungsgruppe die Leistungsfähigkeit der Conjunction-Analyse in der Aufschlüsselung neuer Funktionsbeziehungen der Zelle. Die in der Zukunft mögliche Anwendung dieser Analysemethode auf Datensets von menschlichen Zellen - die im Rahmen von siRNA Studien generiert werden können - birgt ein hohes Potenzial für eine netzwerkbasierte Aufklärung von Systemstörungen in krankhaft veränderten Zellen, sowie für die Entwicklung gezielter Multikomponenten-Therapien (Keith et al., 2005).

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Spezielle Computertechniken (multi-scale Graphen und Netzwerkanalyse)

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Dr. Stephan Rudolph, Institut für Statik und Dynamik der Luft- und Raumfahrtkonstruktionen, Universität Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Keith, C.T., Borisy, A.A., and Stockwell, B.R. (2005). Multicomponent therapeutics for networked systems. *Nat Rev Drug Discov* 4, 71-78.
- Krempel, L. (2005). Visualisierung komplexer Strukturen; Grundlagen der Darstellung mehrdimensionaler Netzwerke (Frankfurt, New YORK, Campus Verlag).



Prof. Dieter Jendrossek

**Universität Stuttgart
Institut für Mikrobiologie
Mikrobielle Biopolymere**

ca. 9 Mitarbeiter (Biologen)

In der Arbeitsgruppe werden der Metabolismus von Biopolymeren (zum Beispiel Polyhydroxyalkanoate, Kautschukverbindungen) in Mikroorganismen sowie der bakterielle Stoffwechsel von niedermolekularen zyklischen und azyklischen Terpenverbindungen mit biochemischen, molekularbiologischen und systembiologischen Methoden untersucht. Dabei werden die Konzentrationen und Aktivitäten von Enzymen, Nukleinsäuren sowie von Zellmetaboliten mit modernen bioanalytischen Methoden bestimmt und durch Vergleich von Wildtyp-Stämmen mit speziell hergestellten Mutanten Rückschlüsse auf qualitative und quantitative Stoffflüsse erhalten. Durch Bestimmung der Struktur ausgewählter Enzyme und gezielte Veränderung der Aminosäuresequenz mit molekularbiologischen Methoden können deren katalytische Eigenschaften modifiziert und optimiert werden.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- S2-Genlabor
- pH Stat Gerät zur Detektion der enzymatischen Freisetzung kleinster Säuremengen
- Fluoreszenzmikroskopie
- klassische Enzymreinigung

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Prof. Hauer, Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart
- Prof. Saito, Institute of Microbiology, Kanagawa University, Japan
- Dr. Papageorgiou, Turku Centre for Biotechnology, University of Turku and Åbo Akademi University, Finland



Biologischer Abbau von Poly(3-hydroxybuttersäure) (PHB) durch Klärschlamm mikroorganismen nach 0, 2, 4, 6, 8 und 10 Wochen.

- Prof. Einsle, Institut für Organische Chemie und Biochemie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. Breuer, BASF-SE, Ludwigshafen

Ausgewählte Publikationen

- Schmitt G., Seiffert G., Kroneck P.M., Braaz R., Jendrossek D. 2010. Spectroscopic properties of rubber oxygenase RoxA from *Xanthomonas* sp., a new type of diheme dioxygenase. *Microbiology* 156:2537-2548
- Förster-Fromme K., Höschle B., Mack C., Bott M., Armbruster W., Jendrossek D. 2006. Identification of genes and proteins necessary for catabolism of acyclic terpenes and leucine/isovalerate in *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Environ Microbiol.* 72:4819-28.
- Uchino K., Saito B., Gebauer B., Jendrossek D. 2007. Isolated poly(3-hydroxybutyrate) (PHB) granules are complex bacterial organelles catalyzing formation of PHB from acetyl-CoA and degradation of PHB to acetyl-CoA. *J. Bacteriol.* 189:8250-8256.



Prof. Roland Kontermann

Universität Stuttgart
Institut für Zellbiologie und Immunologie / CSB

ca. 20 Mitarbeiter (Biologen, Biotechnologen und Pharmazeutische Technologen)

Immuntherapeutische Ansätze mit rekombinanten Proteinwirkstoffen gelten als sehr aussichtsreiche Strategien zur wirksamen Bekämpfung von zur Zeit nicht oder nur ungenügend behandelbaren Erkrankungen. Proteintherapeutika haben dementsprechend einen exponentiell wachsenden Markt mit jährlichen Milliardenumsätzen.

Dutzende von neuen Proteinwirkstoffen befinden sich zur Zeit in der prä/klinischen Erprobung, wobei Voraussagen über grundsätzliche Wirksamkeit und optimale Behandlungsverfahren nicht gemacht werden können. Es ist das langfristige Ziel des Verbundprojektes „Ein systembiologischer Ansatz zu prädiaktiver Krebstherapie“, mit einem prädiktiven mathematischen Modell diesen Engpass zu beheben und dazu beizutragen, die klinische Erprobung neuer, potentiell tumorselektiver Proteintherapeutika zu verbessern und zu beschleunigen.

Nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen Tumor-Erkrankungen die wichtigste Todesursache in den westlichen Industrieländern dar. Immer noch werden praktisch alle Tumorkrankheiten chirurgisch und/oder chemo- bzw. strahlentherapeutisch behandelt. Für bestimmte maligne Erkrankungen, insbesondere einige Blutkrebsformen, haben sich Antikörpertherapien, typischerweise in Kombination mit Chemotherapie, als besonders wirksam herausgestellt. Diese immuntherapeutischen Ansätze mit tumorspezifischen rekombinanten Antikörpern werden ergänzt durch Therapiekonzepte mit Zytokinen und neuerdings von diesen beiden Wirkstoffgruppen abgeleiteten Derivaten bzw. synthetischen, bi- oder

multifunktionellen Molekülen, die sich meist noch in der präklinischen Erprobung befinden.

Eines der Hauptmerkmale neuer therapeutischer Ansätze ist eine zielgerichtete, selektive Wirkung des Therapeutikums unter weitgehender Vermeidung der oft Therapie-limitierenden, allgemeinen Toxizität konventioneller Therapieverfahren. Ein attraktives Prinzip ist die Applikation wachstumshemmender und/oder Zelltod (Apoptose) - induzierender Agenzien mit Wirkung direkt auf die Tumorzelle oder aber auf das einen soliden Tumor versorgende Blutgefäßsystem oder Stroma. Insgesamt lassen diese neuartigen, zielgerichteten Wirkstoffe auf weitere und breiter greifende Erfolge in der Tumorthherapie hoffen. Eine maximale antitumorale Wirkung bei minimalen Nebenwirkungen wird sich konzeptionell mit einem Agens erreichen lassen, welches alle Forderungen in einer günstigen Kombination erfüllt. Hinter diesen Forderungen stehen quantitative Parameter, wie Zirkulationszeit im Blutkreislauf, Degradation, Gewebsverteilung, Verteilung der Zielstrukturen in Tumor- und im Normalgewebe etc., deren umfassende Erhebung in klinischen Studien und experimentellen Modellen insbesondere für die neuen immuntherapeutischen Wirkstoffe sehr aufwändig ist. Aus Einzelbefunden bekannte Parameter erlauben nur begrenzt Aussagen über das optimale Wirkspektrum eines Therapeutikums.

Ziel des Verbundprojektes ist ein ganzheitliches, mathematisches Modell, welches das Verhalten eines Wirkstoffs im Körper von der Applikation bis hin zum molekularen Wirkmechanismus beschreibt und prädiktiven

Charakter besitzt. Damit kann es dazu beitragen, schneller eine gezielte Verbesserung des Therapeutikums bzw. der Behandlungsstrategie zu erreichen, was das Ziel des hier geplanten Vorhabens ist. Am Beispiel von neuen, gentechnisch hergestellten bifunktionellen Proteintherapeutika bzw. proteinfunktionalisierten Nanopartikeln mit zielgerichteter Wirkung soll in einem kombiniert experimentell-theoretischen Zugang ein prädiktives Modell entwickelt werden.

Innerhalb des Verbundprojekts beschäftigen sich die Arbeitsgruppen von Prof. Kontermann und Prof. Pfizenmaier mit der Entwicklung und Charakterisierung der bifunktionellen Proteintherapeutika sowie proteinfunktionalisierten Nanopartikeln. Dies beinhaltet die gentechnische Herstellung und Produktion der Proteinbausteine (Antikörperfragmente, TRAIL-Derivate, Fusionsproteine) sowie der Funktionalisierung der Partikel (Polystyrol-Nanopartikel, Liposomen, Kern-Schale-Komposit-Nanopartikel). Neben der physikochemischen und biochemischen Charakterisierung umfassen die Arbeiten auch die *in vitro* Analyse des Targetings und der zytotoxischen Wirkungen sowie die *in vivo* Evaluierung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen (Antitumor-Aktivität) Eigenschaften.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Geräte zur Partikelherstellung (z.B. Liposomen)
- Geräte zur physikochemischen Charakterisierung (z.B. Zetasizer Nano für die dynamische Lichtstreuung)
- Konfokale Mikroskopie

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS Partner (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Peter Scheurich, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Prof. Matthias Reuss, Institut für Bioverfahrenstechnik, Universität Stuttgart
- Prof. Manfred Schwab, Dr. Margarete Fischer-Bosch - Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart
- Prof. Pichler, Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung, Abteilung für Radiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Dr. Lippert, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen

Ausgewählte Publikationen

- Gerspach, J., Pfizenmaier, K. und Wajant H. (2009) Improving TNF as a cancer therapeutic: tailor-made TNF fusion proteins with conserved antitumor activity and reduced systemic side effects. *Biofactors* 35, 364-372.
- Messerschmidt, S.K.E., Musyanovich A., Altvater, M., Scheurich, P., Pfizenmaier, K., Landfester, K. und Kontermann, R.E. (2009) Targeted lipid-coated nanoparticles: delivery of tumor necrosis factor-functionlized particles to tumor cells. *J. Control. Release* 137, 69-77.
- Stork, R., Campigna E., Robert, B., Müller, D. und Kontermann, R.E. (2009) Biodistribution of a bispecific single-chain diabody and its half-life extended derivatives. *J. Biol. Chem.* 284, 25612-25619.



Prof. Ralf Mattes

Universität Stuttgart
Institut für Industrielle Genetik / CSB

25 Mitarbeiter (Biologen und Chemiker)

Die Ausstattung des Instituts für Industrielle Genetik erlaubt die Bearbeitung von biotechnologischen Fragestellungen mit Mikroorganismen und tierischen Zellen unter Verwendung molekulargenetischer und biochemischer Methoden.

Die Projekte sind grundlagenorientiert mit Bezug zu Anwendungsgebieten bei Kooperationspartnern aus der Universität und der Industrie. Schwerpunkte der Arbeit sind gezielte Verbesserungen von Biokatalysatoren in Enzym- oder Zellform. Die Methoden der genetischen Modifikation von Mikroorganismen sind daher nicht auf den Labor-Organismus *Escherichia coli* allein ausgerichtet, sondern zielen auf die Anwendung der Kenntnisse an industriell relevanten Organismen wie Streptomyceten, Bacillus-Arten und Pseudomonaden. Gezielte Deletion oder Insertion von Genen erlauben die Optimierung von Mikroorganismen für die Prozessführung bei der Kultivierung. Für die systembiologischen Untersuchungen von metabolischen Netzwerken können so definierte Schnittstellen des Stoffwechsels definiert und modifiziert werden.

Andere Schwerpunkte sind die Analyse und Konstruktion von genetischen Modulen zur strikt regulierten Genexpression in industriell genutzten Mikroorganismen. Die Bearbeitung von Fragestellungen aus der Industrie erfordert eine entsprechende instrumentelle Analytik für die Bereiche der enzymatischen Reaktionen und der Kohlenhydratanalytik. Mit Kooperationspartnern im CNRS Lyon werden strukturelle Grundlagen für die Produktspezifität von Saccharose-Isomerasen untersucht

und zur Modifikation der Enzyme verwendet. Erfahrungen bestehen mit der Bereitstellung von hochreinen Enzymen aus Kulturen von Mikroorganismen, ebenso bei der Validierung von Nukleinsäurekontaminationen in industriellen Prozessen und dem Einsatz von diversen Reporter genen zur Diagnostik.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. R. Takors, Institut für Bioverfahrenstechnik, Universität Stuttgart
- Prof. B. Hauer, Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- A. Wegerer, T. Sun, J. Altenbuchner. Optimization of an *E. coli* L-rhamnose-inducible expression vector: test of various genetic module combinations. BMC Biotechnol. 8:2, 2008.



GFP-exprimierende *E. coli* unter UV-Licht



Dr. Monilola Olayioye

Universität Stuttgart

Institut für Zellbiologie und Immunologie / CSB

**Physiological functions of START domain proteins:
From lipid transfer to tumor suppression**

8 Mitarbeiter (Biologen und Biochemiker)

Brustkrebs ist die häufigste tödliche Krebserkrankung bei Frauen. Die Forschungsgruppe befasst sich mit den Signaltransduktionswegen normaler epithelialer Differenzierung und deren möglichen Beitrag zur Zelltransformation. Im Mittelpunkt der Forschungen stehen die ErbB-Familie der Rezeptortyrosinkinasen und die DLC-Familie der RhoGAP-Proteine. Außerdem ist das Labor an dem Einfluss der Zusammensetzung zellulärer Membranen auf Signaltransduktionswege interessiert.

Mitglieder der ErbB-Rezeptoren werden bei Brustkrebs überexprimiert, was mit einer schlechten Prognose korreliert. Heute ist bekannt, dass diese Rezeptoren nicht nur alleine für sich Signale übertragen, sondern auch intensiv mit anderen Rezeptorklassen wie z.B. Integrinen interagieren. In Zusammenarbeit mit Prof. Joachim Spatz untersucht Dr. Olayioye wie die Topologie der extrazellulären Matrix mit den Wachstumsfaktoren interagiert, um Integrin und ErbB-Rezeptoren koordiniert zu aktivieren. Hier verwenden die Wissenschaftler eine neue nanolithographische Methode, die es erlaubt, adhäsive Liganden mit einer Genauigkeit von wenigen Nanometern zu positionieren und so die kontrollierte Zusammenlagerung von Integrinen zu steuern. Die DLC (Deleted in Liver Cancer) Proteine sind sogenannte Rho GTPase-aktivierende Proteine (GAP), die sich in jüngster Zeit als wichtige Tumorsuppressoren herausgestellt haben. Dr. Olayioyes Team konnte zeigen, dass die DLC-Proteine durch Modulation des Rho GTPase-Signalweges eine wichtige Rolle bei der Zellbeweglichkeit spielen können.

Zurzeit untersucht die Gruppe den Einfluss der DLC-Inaktivierung auf die zelluläre Transformation in

dreidimensionalen Zellkultursystemen, die die verschiedenen Aspekte epithelialer Differenzierung nachvollziehen. Durch ihre Multidomänenstruktur scheinen die DLC-Proteine zusätzliche GAP-unabhängige Funktionen zu erfüllen, die in gegenwärtigen Projekten weiter untersucht werden. Durch Proteinprofilierung mittels Antikörperarrays konnte gezeigt werden, dass der Verlust verschiedener DLC-Proteine zu einem spezifischen Fingerprint führt, der wiederum von der abnormalen Aktivierung bestimmter Gruppen zellulärer Signaltransduktionswege herrührt.

Dr. Olayioyes Team konnte unlängst zeigen, dass das Lipidtransferprotein CERT ausschlaggebend für die sekretorische Funktion des Golgi-Apparates ist. Diese Erkenntnisse wurden erfolgreich in biotechnologische Prozesse umgesetzt, die es nun erlauben, die Ausbeute an sekretierten therapeutischen Antikörpern aus Säugezellkulturen zu erhöhen. Gegenwärtige Projekte haben das Ziel, die Sekretionsleistung von Wirtszellen weiter zu erhöhen. Dies geschieht mit gentechnologischen Methoden in Kombination mit Modellen des molekularen Netzwerks einiger Schlüsselregulatoren des Golgi-Apparates (in Zusammenarbeit mit Prof. Nicole Radde und Dr. Angelika Hausser).

Die Lipidzusammensetzung zellulärer Membranen ist nicht nur für die Funktion von Organellen wichtig, sondern hat auch einen pleiotropen Effekt auf membran-nahe Signaltransduktionsereignisse. Das Ziel der Forschungsgruppe ist es daher, ein Verständnis der Effekte der Lipidhomeostase auf die Signaltransduktion und auf Prozesse in Verbindung mit zellulärer Transformation zu gewinnen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

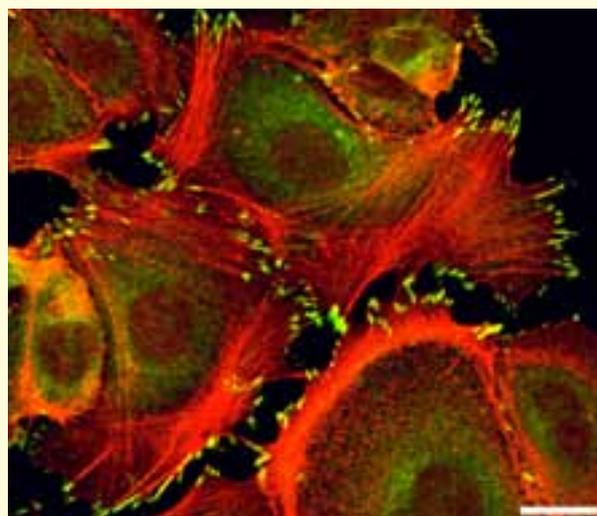
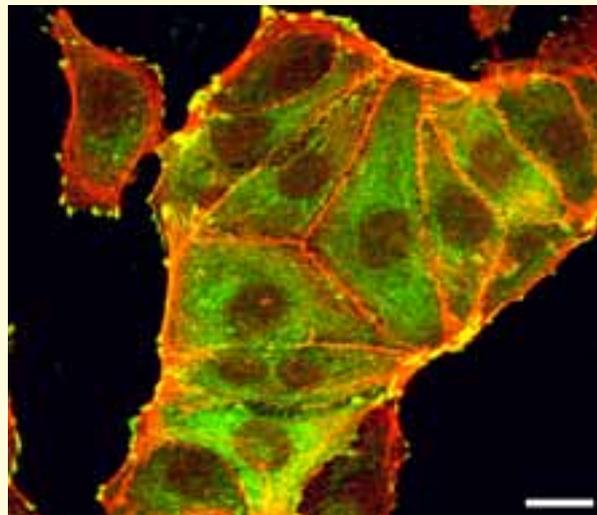
- Phosphorylierung
- Protein-Protein- und Protein-Lipid-Interaktionen
- Zellmigration
- 3D Zellkulturmodelle

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Dr. Angelika Hausser, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Dr. Tilman Brummer, ZBSA und Institut für Biologie III, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Nicole Radde, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart
- Prof. Joachim Spatz, Neue Materialien und Biosysteme, Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Erlmann P, Schmid S, Horenkamp FA, Geyer M, Pomorski TG, Olayioye MA. DLC1 activation requires lipid interaction through a polybasic region preceding the RhoGAP domain. *Mol Biol Cell*. 2009 Oct;20(20):4400-11. Epub 2009 Aug 26.
- Fugmann T, Hausser A, Schöffler P, Schmid S, Pfizenmaier K, Olayioye MA. Regulation of secretory transport by protein kinase D-mediated phosphorylation of the ceramide transfer protein. *J Cell Biol*. 2007 Jul 2;178(1):15-22. Epub 2007 Jun 25.
- Holeiter G, Heering J, Erlmann P, Schmid S, Jähne R, Olayioye MA. Deleted in liver cancer 1 controls cell migration through a Dia1-dependent signaling pathway. *Cancer Res*. 2008 Nov 1;68(21):8743-51.



Morphologische Veränderungen von MCF7- Brustepithelzellen, denen das Tumorsuppressorprotein DLC1 (unten) fehlt, dargestellt im Vergleich zu Kontrollzellen (oben). Immunofluoreszenzfärbungen des fokalen Adhäsionsproteins Paxillin (grün) und von filamentösem Aktin (rot).

Holeiter et al., *Cancer Research* 2008, 68: 8743-8751.



Prof. Klaus Pfizenmaier

Universität Stuttgart
Institut für Zellbiologie und Immunologie / CSB

ca. 25 Mitarbeiter (Biologen, Chemiker, Maschinenbauingenieure, Systemtheoretiker, Physiker, Kybernetiker und Mathematiker)

Das Projekt „Systembiologie für das “Tissue engineering” mesenchymaler Stammzellen: Integration neuer experimenteller Methoden und mathematischer Modelle“ wird von Prof. Klaus Pfizenmaier koordiniert. Co-Koordinator ist Prof. Joachim Spatz, dessen Forschungsgruppe dem CSB assoziiert ist.

Das interdisziplinäre Projekt befasst sich mit der Entwicklung neuer systemtheoretischer und experimenteller Methoden für ein verbessertes Verständnis grundlegender Mechanismen der Geweberegeneration und Anwendung dieser Erkenntnisse auf die Entwicklung von „Tissue Engineering“ Verfahren zur gezielten Züchtung und Differenzierung von menschlichen adulten mesenchymalen Stammzellen. Eine Besonderheit des Projektes ist die ganzheitliche Betrachtung und Berücksichtigung mechanischer, biochemischer und physikalischer Einflüsse der Zellumgebung (Matrix) auf die Stammzell- Vermehrung und Differenzierung in bestimmte Gewebetypen. Durch prädiktive mathematische Modelle der zugrunde liegenden komplexen Prozesse sollen die experimentellen Arbeiten beschleunigt und die Entwicklung von geeigneten, biomimetischen „Tissue engineering“ Systemen realisierbar werden.

Zur Erreichung der Projektziele werden unterschiedlichste neue Methoden und Technologien aus mehreren Fachdisziplinen, den Materialwissenschaften, der Molekularbiologie, der Gentechnik, der Medizintechnik, der Systemtheorie und der Mechanik, angewandt werden. Einerseits werden neue quantitative experimentelle Methoden entwickelt, insbesondere ein Mikroskopie-

basiertes Hochdurchsatz (HTS) Verfahren mit welchem umfassende Datensätze zur simultanen Identifizierung biochemischer und physikalischer Parameter der Matrixbeschaffenheit erstellt werden sollen. Andererseits werden theoretische Methoden, z.B. ODE basierte Verfahren zur Darstellung biochemischer Prozesse und Netzwerke, Kontinuums-Mechanik und molekulare Simulation, entwickelt und angewandt. Die theoretischen Ansätze beinhalten Erstellung mathematischer Modelle relevanter Signalwege, Kontinuums-Modelle über anisotrope Kraftverteilung und den Einfluss mechanischer Kräfte auf Zellproliferation bzw. Differenzierung. Als wichtiges experimentelles Teilziel wird ein Biochip aufgebaut, mit dem die extrazelluläre Umgebung von mesenchymalen Stammzellen hinsichtlich biologischer, chemischer und mechanischer Signale systematisch modifiziert und so physiologische Bedingungen identifiziert und nachgeahmt werden können, um eine reproduzierbare Stammzellenrenewal bzw. Differenzierung zu erlauben.

Die zu entwickelnden quantitativen experimentellen Verfahren und theoretischen Methoden werden über die hier untersuchten Zellsysteme, die mesenchymale Stammzelle und ihre chondrogenen bzw. osteogenen Abkömmlinge, hinaus große Bedeutung und breite Anwendbarkeit für die biomedizinische Forschung und die Systembiologie allgemein besitzen, da zu erwarten ist, dass mit den erarbeiteten Methoden grundlegende Fragen, z.B. über Mechanismen der Zelladhäsion und Differenzierung, auch in anderen Zellmodellen beantwortet werden können. Ein herausragendes Merkmal des Projektes ist die Entwicklung experimenteller und

theoretischer Methoden der Kontinuumsmechanik zur Analyse der Rolle mechanischer Kräfte auf zelluläres Verhalten. Durch die Verknüpfung dieser Erkenntnisse mit mathematischen Modellen der konventionellen, d.h. durch chemische oder biologische Liganden induzierten Prozesse, soll ein mehrskaliges, ganzheitliches Modell der Stammzelldifferenzierung entstehen, in dem die molekulare, subzelluläre und zelluläre Ebene abgebildet ist. Das langfristige Ziel des Projektes ist es, mit den erarbeiteten Erkenntnissen, theoretischen Methoden und technischen Systemen die Grundlagen zu schaffen für eine GMP konforme Herstellung von differenzierungsfähigen Vorläufern chondrogener und osteogener Zellen für den klinischen Einsatz (autologe Transplantation) in der regenerativen Medizin.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- HTS Mikroskopie
- Live imaging
- GMP Laboratorien für Stammzellzüchtung

Ausgewählte Verbundprojekte

- SysTec / MSC (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Joachim Spatz und Dr. Ralf Kemkemer, Neue Materialien und Biosysteme, Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart
- Prof. Heike Walles und Dipl. Ing. Jan Hansmann, Zellsysteme, Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik, Stuttgart
- Prof. Frank Allgöwer, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart

- Prof. Wolfgang Ehlers und Dr. Ing. Bernd Markert, Institut für Mechanik, Universität Stuttgart
- Prof. Rolf Findeisen, Institut für Automatisierungstechnik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Ausgewählte Publikationen

- S. Bryde, I. Grunwald, A. Hammer, A. Krippner-Heidenreich, T. Schiestel, H. Brunner, G.E. Tovar, K. Pfizenmaier, P. Scheurich. Tumor necrosis factor (TNF)-functionalized nanostructured particles for the stimulation of membrane TNF-specific cell responses. *Bioconjug Chem* 16(6):1459-67 (Nov-Dec 2005)
- M. Arnold, V.C. Jakubick, T. Lohmüller, P. Heil, J. Blümmel, E.A. Cavalcanti-Adam, M. López-García, P. Walther, H. Kessler, B. Geiger, J.P. Spatz. Induction of Cell Polarization and Migration by a Gradient of Nanoscale Variations in Adhesive Ligand Spacing. *Nano Lett* 8, 2063-2069 (2008)
- W. Ehlers, B. Markert. A linear viscoelastic biphasic model for soft tissues based on the Theory of Porous Media. *ASME Journal of Biomechanical Engineering* 123, 418 – 424 (2001)



Prof. Jürgen Pleiss

Universität Stuttgart
Institut für Technische Biochemie / CSB
Bioinformatik

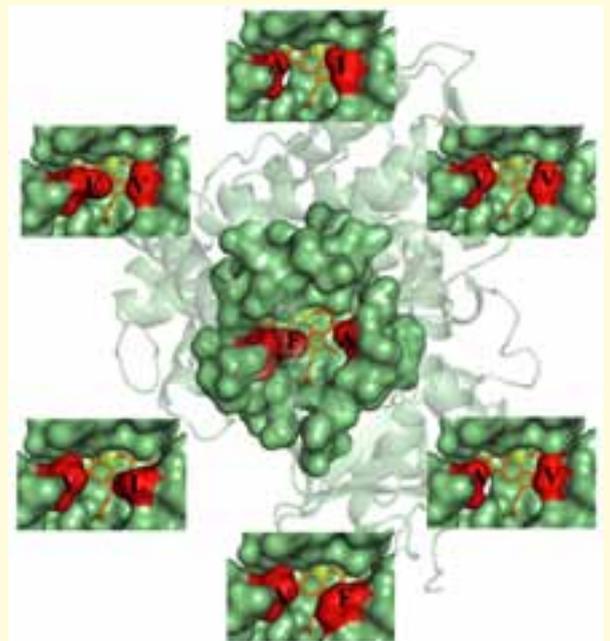
12 Mitarbeiter (Technische Biologen, Chemiker und Bioinformatiker)

Forschungsschwerpunkt der Arbeitsgruppe von Prof. Pleiss ist die Untersuchung der molekularen Grundlagen der Eigenschaften von Proteinen durch bioinformatische Methoden und molekulare Modellierung. Wie lässt sich die katalytische Aktivität aus der Sequenz eines Enzyms vorhersagen? Wie bestimmt die Struktur eines Enzyms seine Substratspezifität, Chemo-, Regio- und Stereoselektivität? Wie kann die Auswirkung des Lösungsmittels auf die Eigenschaften eines Proteins in Lösung erklärt werden?

Zur Beantwortung dieser Fragestellungen kombinieren die Forscher zwei unterschiedliche Ansätze: die systematische Analyse von Sequenzen und Strukturen großer Proteinfamilien durch Aufbau von familienspezifischen Datenbanken sowie die molekulare Modellierung von Proteinen und Proteinkomplexen durch molekulardynamische Simulationen. Das Verständnis der molekularen Grundlagen der Eigenschaften von Proteinen wird eingesetzt in der weißen Biotechnologie, um rekombinante Enzyme durch Proteindesign zu verbessern, weiterhin in der Systembiologie und im Metabolic Engineering, um kinetische Parameter vorherzusagen und Engpässe im Stofffluss zu beseitigen, sowie in der synthetischen Biotechnologie, um neue Reaktionen zugänglich zu machen. Die AG Pleiss ist eingebettet in die experimentell orientierte Umgebung des Instituts für Technische Biochemie und des Zentrums für Bioverfahrenstechnik an der Universität Stuttgart. Enge Kooperation bestehen mit biochemisch, biotechnologisch und systembiologisch orientierten Forschungsgruppen im In- und Ausland.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Durchführung von molekulardynamischen Simulationen auf zwei Rechenclustern
- Entwicklung von Proteinfamiliendatenbanken und Bereitstellung auf Datenbankserver



Design einer minimalen Enzybibliothek: Die Änderung des Zugangs zum katalytisch aktiven Häm (gelb) in einer bakteriellen Monooxygenase durch Mutation von zwei "Hotspots" (rot) führt zu Enzymvarianten mit hoher Selektivität.

Seifert A, Vomund S, Grohmann K, Kriening S, Urlacher VB, Laschat S, Pleiss J: Rational design of a minimal and highly enriched CYP102A1 mutant library with improved regio-, stereo- and chemoselectivity. *ChemBioChem*. 2009. 10: 853-861. Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. Reproduced with permission.



Prof. Matthias Reuss

Direktor CSB

Universität Stuttgart

CSB

Metabolic Engineering & Computational Biomedicine

7 Mitarbeiter (Mathematiker, Physiker, Verfahrenstechniker und Chemieingenieure)

Zusätzlich zu den Koordinationsaufgaben gibt es im Zentrum für Systembiologie die vom Geschäftsführenden Direktor betreute Arbeitsgruppe „Metabolic Engineering & Computational Biomedicine“, die sehr eng mit dem Institut für Bioverfahrenstechnik verzahnt ist.

Die Schwerpunkte der derzeit bearbeiteten Projekte liegen auf Fragen der stochastischen Modellierung und räumlich-zeitlichen Diffusionsprozessen in verschiedenen biologischen Systemen und unterschiedlichen Anwendungen. Besonderes Kennzeichen dieser Agenten basierten Modellierung ist der Versuch, zelluläre und suprazelluläre Architekturen bei der Analyse der reaktionsgekoppelten Diffusionsprozesse zu berücksichtigen. Die konkreten Fragestellungen betreffen die Analyse der behinderten Diffusion in zellulären Systemen, wobei zwischen dem als starr modellierten Cytoskeleton und den beweglichen Proteinmolekülen differenziert wird. Anwendungen umfassen diffusionsgekoppelte Prozesse der Signaltransduktion (MAP Kinasen, Steroid-Signalwege), der Endocytose (Modellierung der Vesikelbildung sowie ungeordneter und gerichteter Transportprozesse mit Hilfe von Motorproteinen) und schließlich im Rahmen des FORSYS Partner Projektes die stochastische Modellierung der Drugmolekültrajektorien im vaskulären System, des transvaskulären Transports, der Molekültrajektorien im Interstitium sowie die stochastische Modellierung der Reaktion von Drugmolekülen und Rezeptoren an der Oberfläche der Tumorzellen. Die modellmäßige Beschreibung dieser Vorgänge beinhaltet auch Fragen der Modellierung und Simulation der Angiogenese. In einem weiteren BMBF-geförderten Projekt im Rahmen der Medizinischen Systembiologie (MedSys) befasst sich die

Arbeitsgruppe mit Modellierungen und Simulationen der Wechselwirkungen zwischen dem pathogenen Organismus *Candida albicans* und Wirtszellen.

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS-Partner (BMBF)
- MedSys (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Pfizenmaier, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Prof. Findeisen, Institut für Automatisierungstechnik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Pichler, Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung, Abteilung für Radiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Dr. Lippert, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen
- Dr. Kel, BIOBASE GmbH, Wolfenbüttel

Ausgewählte Publikationen

- Hardiman T, Meinhold H, Hofmann J, Ewald JC, Siemann-Herzberg M, Reuss M. Prediction of kinetic parameters from DNA-binding site sequence for modeling global transcription dynamics in *Escherichia coli*. *Metab Eng.* 2009 Nov 4.
- Klann M, Lapin A, Reuss M. Stochastic simulation of signal transduction: impact of cellular architecture on diffusion. *Biophys J.* 2009 Jun 17;96(12):5122-9.
- Lapin A, Klann M, Reuss M. Multi-scale spatio-temporal modelling- lifelines of microorganisms in bioreactors and tracking molecules in cells. *Adv Biochem Eng Biotechnol.* 2010 Feb 6.



Juniorprofessorin Nicole Radde

Universität Stuttgart
Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik / CSB
Systemtheorie in der Systembiologie

4 Mitarbeiter (Physiker, Mikrosystemingenieur, Technischer Biologe und Technischer Kybernetiker)

Die noch relativ junge Arbeitsgruppe „Systemtheorie in der Systembiologie“ wurde im Rahmen des von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten Exzellenzclusters 'Simulation Technology' (EXC310) der Universität Stuttgart im Oktober 2008 gegründet. Die Forschungsgruppe beschäftigt sich mit der Modellierung und Analyse intrazellulärer Netzwerke und verwendet quantitative dynamische Modellierungsansätze zur Beschreibung von Regulationsmechanismen auf molekularer Ebene. Fokus liegt hierbei auf der Entwicklung von Analysemethoden für Rückkopplungsmechanismen sowie statistischen Methoden zur Netzwerkkennzeichnung mit wenigen verrauschten Daten und deren Anwendung auf biologische Systeme.

Rückkopplungsmechanismen spielen eine wichtige Rolle für die Komplexität und Anpassungsfähigkeit zellulärer Prozesse sowie die Robustheit überlebenswichtiger Funktionen gegenüber Störungen. Sie regulieren Entscheidungsprozesse, können periodisches Verhalten erzeugen oder zur Aufrechterhaltung eines physiologischen Gleichgewichts beitragen. Sobald sich zwei oder mehr Komponenten gegenseitig beeinflussen, ist das System oft nicht mehr durch Zerlegung in einzelne Komponenten zu verstehen, sondern muss als Gesamtheit betrachtet werden. Dieser ganzheitliche Gedanke liegt der Systembiologie zugrunde. Man betrachtet das biologische System als Netzwerk miteinander wechselwirkender Zellkomponenten. Von einfachen Rückkopplungsmechanismen erzeugte dynamische Phänomene sind bereits sehr gut untersucht. Komplexere Netzwerke mit mehreren miteinander verbundenen Rückkopplungsmechanismen werden hingegen oft heuristisch untersucht und spezielle

Analysemethoden gibt es bisher nur wenige. Die Forschungsgruppe von Frau Juniorprofessorin Radde beschäftigt sich mit der Entwicklung solcher Methoden auf Basis von allgemeinen, auf chemischer Reaktionskinetik beruhenden Modellklassen, die sich in den letzten Jahren als Standardansätze in der Systembiologie etabliert haben. Beispielsweise haben die Forscher die Robustheit biochemischer Oszillatoren oder effektive Methoden zur Berechnung der stationären Lösungen in Abhängigkeit der zugrunde liegenden Netzwerkstruktur untersucht.

Das inverse Problem der Parameterschätzung aus experimentellen Daten spielt bei allen Modellierungsansätzen eine Rolle. Für quantitative Modelle wie beispielsweise Differenzialgleichungssysteme, wie sie in der Arbeitsgruppe verwendet werden, reichen die vorhandenen Datensätze meist nicht aus um Parameterwerte eindeutig zu identifizieren. Man hat es mit schlecht gestellten inversen Problemen zu tun, für die Standardmethoden wie Kleinst-Quadrat oder Maximum-Likelihood Schätzer keine guten Ergebnisse liefern. Die Forscher verwenden statistische Bayessche Regularisierungsverfahren zur Stabilisierung der Lösung. Diese Methoden sind besonders geeignet für biologische Netzwerke, da sie beispielsweise mit nicht-beobachtbaren Größen umgehen oder Unsicherheiten und Messfehler berücksichtigen können. Allerdings sind sie auch sehr rechenintensiv, so dass die Laufzeit für die Anwendung auf größere Modelle meist einen limitierenden Faktor darstellt. Dies gilt besonders für nichtlineare Probleme, bei denen die Likelihood Funktion oft durch stochastische Simulation approximiert wird und Sampling Methoden zum Einsatz kommen, deren Konvergenzraten

unter bestimmten Bedingungen sehr langsam sein können. Ziel ist es deswegen, die Methoden und Algorithmen in dieser Hinsicht zu verbessern und speziell im Hinblick auf biologische Systeme weiterzuentwickeln. Hier kooperiert die Arbeitsgruppe Radde mit der Arbeitsgruppe von Prof. Kaltenbacher (Industrial Mathematics Institute, Johannes Kepler Universität, Linz), die sich mit Regularisierungsmethoden für inverse Probleme von der mathematischen Seite beschäftigt.

Die Arbeitsgruppe Radde hat mehrere Kooperationsprojekte mit experimentellen Partnern. In Zusammenarbeit mit den Arbeitsgruppen von Dr. Hausser und Dr. Olayioye vom Institut für Zellbiologie und Immunologie (Universität Stuttgart) wird beispielsweise die Rolle der Protein Kinase D (PKD) bei der Lipidhomöostase und deren Einfluss auf die Sekretion am trans-Golgi Netzwerk untersucht. Das System weist eine interessante Feedback-Struktur auf, in der PKD eine duale Funktion hat, die näher untersucht werden soll. Neben der Modellierung verwenden die Forscher der Gruppe Radde hier auch ihre Methoden zur Feedback-Analyse und zur Netzwerkidentifikation.

In einem zweiten Projekt zusammen mit der Gruppe von Prof. Nordheim (Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen) werden den Transkriptionsfaktor 'serum response factor' (SRF) stimulierende Signalwege und dessen Einfluss auf SRF-Targetgene betrachtet. Ziel ist es, die molekularen Mechanismen zur Aufrechterhaltung der Proteinhomöostase in Glattmuskelzellen besser zu verstehen und zuverlässige Vorhersagen über die Signalantwort der Zelle geben zu können.

Ausgewählte Verbundprojekte

- Exzellenzcluster Simulation Technology (DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Dr. Angelika Hausser, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Dr. Monilola Olayioye, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Prof. Alfred Nordheim, Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Barbara Kaltenbacher, Institut für Mathematik und wissenschaftliches Rechnen, Karl-Franzens-Universität Graz, Österreich
- Dr. Silke Hauf, Friedrich-Miescher-Laboratorium, Max-Planck-Campus Tübingen

Ausgewählte Publikationen

- Kramer A., Radde N., 2010. Optimal experimental design using a Bayesian framework for parameter identification in dynamic intracellular network models. Proc. of the International Conference on Computational Science (ICCS2010), to appear.
- Radde N., 2008. The impact of time-delays on the robustness of biological oscillators and the effect of bifurcations on the inverse problem. Eurasip Journal on Bioinformatics and Systems Biology, vol. 2009, article ID 327503, doi:10.1155/2009/327503.
- Radde N., Bar N.S., Banaji M., 2009. Graphical methods for analysing feedback in biological networks - A survey. Int. J. Syst. Sci., vol. 41, issue 1, 35.



Juniorprofessor Oliver Röhrle

Universität Stuttgart
Institut für Mechanik / CSB assoziiert
Continuum Biomechanics and Mechanobiology

3 Mitarbeiter (Mathematiker, Ingenieure der Umweltschutztechnik und Biomedizin)

Die Expertise und der Forschungsschwerpunkt der Nachwuchsforschergruppe „Continuum Biomechanics and Mechanobiology“ des Exzellenzclusters für Simulationstechnologie (SimTech) umfasst das Erstellen von mehrskaligen Modellen von biologischem Weichgewebe. Die große Herausforderung bei dieser Art von Forschung ist, wie in vielen anderen biomedizinischen Anwendungen, die Tatsache, dass es für physiologisch und anatomisch realistische Simulationen oft notwendig ist, Effekte auf verschiedenen örtlichen und zeitlichen Skalen zu berücksichtigen. Als Beispiel sei hier das Modellieren der mechanischen Eigenschaften von Skelettmuskeln genannt. In Skelettmuskeln beeinflusst ein Aktionspotential entlang einer Muskelfaser die mechanische Kontraktion eines einzelnen Sarkomers (eine Einheit innerhalb einer Muskelfaser welche sich zusammenziehen kann und damit Kraft produzieren kann) und beeinflusst so die mechanische Eigenschaft des ganzen Muskels. Während ein Sarkomer zirka $2.4 \mu\text{m}$ lang ist, kann eine einzelne Muskelfaser oder der ganze Muskel mehrere Zentimeter messen. Ein Modell, in welchem sich die Diskretisierung an der örtlichen Skala eines einzelnen Sarkomers orientieren würde, sprengt momentan die Rechenkapazitäten moderner Hochleistungsrechner. Homogenisierungs- und Mehrskalmethoden müssen daher entwickelt werden um kleinskalige Phänomene auf größeren Skalen richtig zu repräsentieren.

Das elektromechanische Skelettmuskelmodell, das von Juniorprofessor O. Röhrle entwickelt wurde, ist ein Beispiel wie verschiedene Skalen gekoppelt werden können. In dem Skelettmuskelmodell werden die elektrophysiologischen Eigenschaften eines einzelnen Sarkomers auf der

Zellebene mit einem biomechanischen Modell des ganzen Muskels gekoppelt. Die komplexen Zusammenhänge des biologischen Systems eines einzelnen Sarkomers werden dabei mit Werkzeugen der Systembiologie beschrieben. In dem Skelettmuskelmodell erfolgt die Kopplung durch das direkte Einbinden von homogenisierten zellulären Parametern, welche auf der Zellebene berechnet werden und mit kontrahierenden Eigenschaften der Sarkomere assoziiert sind, in das Konstitutivgesetz des Skelettmuskels auf der größeren Skala, der sogenannten Organebene. Die großen Vorteile der Systembiologie und deren Tools ist die Möglichkeit, dass zelluläre Modelle ausgetauscht oder an andere Gegebenheiten angepasst werden können, ohne dass der existierende Rahmen, der die biomechanische Eigenschaften beschreibt, groß abgeändert werden muss. Soll z.B. der Einfluss eines bestimmten Medikamentes oder einer bestimmte Krankheit auf die entwickelte Muskelkraft analysiert werden, so kann dies relativ einfach in Zusammenarbeit mit Systembiologen erreicht werden. Durch die Austauschbarkeit der Modelle müssen „nur“ die jeweiligen Zellmodelle so abgeändert werden, dass sie der neuen Gegebenheit entsprechen. Die Systembiologie bietet in solchen Simulationsmodellen Flexibilität für eine größere Anzahl an Anwendungsgebieten, genauere Simulationsergebnisse und bessere Vorhersagen.

Um existierende mehrskalige Modelle von biologischem (Weich-) Gewebe in Zukunft weiter zu verbessern, muss sich die zukünftige Forschung in diesem Gebiet auf die Schnittstelle zwischen der Systembiologie und biomechanischen Anwendungen konzentrieren. Von besonderem Interesse sollte dabei das Zusammenspiel von

groß- und kleinskaligen Phänomenen wie z.B. die Interaktion zwischen mechanischem Stimuli eines Zellnetzwerkes oder eines ganzen Organs mit der Signaltransduktion innerhalb der Zelle sein.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Multiskalen Modellierung
- Finite Element Softwareentwicklung
- Markup Languages

Ausgewählte Verbundprojekte

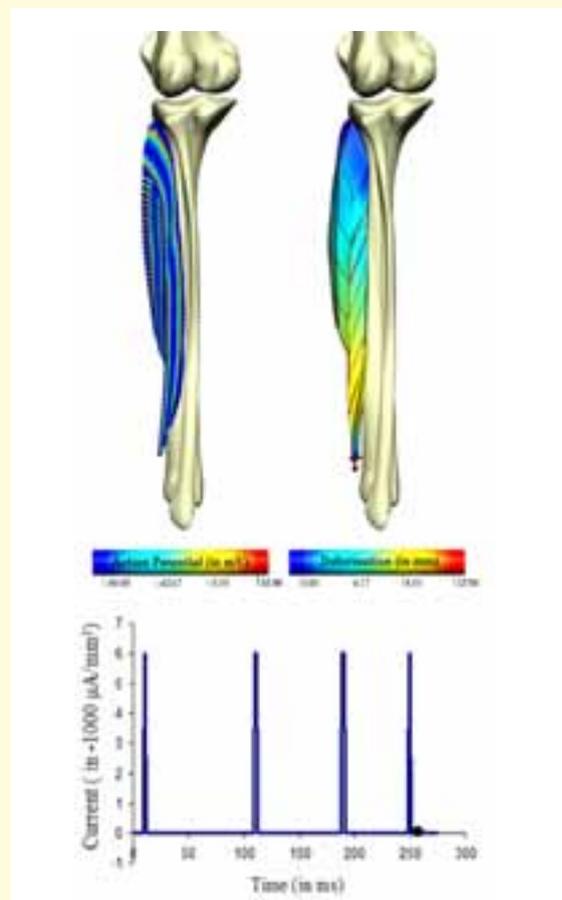
- Exzellenzcluster Simulation Technology (DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Juniorprofessorin Nicole Radde, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart
- Dr. Syn Schmitt, Institut für Sport- und Bewegungswissenschaft, Universität Stuttgart
- Prof. Peter Hunter, Auckland Bioengineering Institute, The University of Auckland, New Zealand
- Prof. Richard Hall, Institute of Medical and Biological Engineering, University of Leeds, UK
- Prof. Clayton Adam, Institute of Health and Biomedical Engineering, Queensland University of Technology, Australia

Ausgewählte Publikationen

- Röhrle O. Simulating the Electro-Mechanical Behavior of Skeletal Muscles. IEEE Computing in Science and Engineering, DOI 10.1109/MCSE. 2010.30.
- Röhrle O, Davidson JB and Pullan AJ. Bridging Scales: A Three-dimensional Electromechanical Finite Element Model of Skeletal Muscle. SIAM Journal on Scientific Computing, Volume 30 (6), 2008.



Oben (links): Verteilung des Aktionspotentials berechnet mithilfe des zellulären Modells in einem Computermodell des Musculus tibialis anterior. Der im unteren Bild dargestellte Strom wurde in jeden der Faserpunkte, die den neuromuskulären Knotenpunkten am nächsten liegen, eingebracht. Dies simuliert die gleichzeitige Aktivierung jeder Faser im Muskel. Oben (rechts): Die resultierende Deformation basierend auf Berechnungen auf der zellulären Ebene (z.B. der Verteilung des Aktionspotentials) ergibt und die daraus resultierende berechnete Muskelkraft (roter Pfeil).



PD Dr. Steffen Rupp

**Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik, Stuttgart /
CSB assoziiert
Molekulare Biotechnologie**

ca. 45 Mitarbeiter (Biologen, Chemiker und Bioinformatiker)

Die Abteilung Molekulare Biotechnologie des Fraunhofer IGB besitzt unter anderem umfassende Expertisen auf dem Gebiet der Virulenzmechanismen humanpathogener Pilze. Insbesondere die Interaktion zwischen Wirt und Pathogen bei Infektionen mit *Candida* spp (*C. albicans* und *C. glabrata*) stellt ein zentrales Forschungsgebiet der Arbeitsgruppe dar.

Mit Hilfe von *in vitro* Adhäsions- und Invasionsmodellen konnte die Adaptation des Pilzes an verschiedene Wirtsnischen untersucht werden (Sohn et al, 2006). Dabei wurden sowohl genomweite Transkriptions- wie auch Proteomanalysen zur Untersuchung der Wirt-Pathogen Interaktion durchgeführt. Es wurde gefunden, dass *C. albicans* in der Lage ist, sich sehr spezifisch an verschiedene Bedingungen wie zum Beispiel Wachstum auf unterschiedlichen Epithelien anzupassen. Die entsprechenden DNA-Microarrays zur Analyse der Genexpression in *C. albicans* wie auch für *C. glabrata* wurden am Fraunhofer IGB entwickelt und hergestellt (Hauser et al, 2009). Diese Arbeiten stellen eine wichtige Grundlage für die Durchführung und Analyse von Infektionsstudien mit Immunzellen dar.

Die umfassende Identifizierung und quantitative Analyse aller exprimierten Zelloberflächenproteine und sekretierten Faktoren in humanpathogenen Pilzen stehen ebenfalls im Mittelpunkt aktueller Arbeiten am Fraunhofer IGB. Dabei konnte mithilfe einer speziell für Pilze und Hefen entwickelten Probenvorbereitung für die Massenspektroskopie das Sekretom als auch das Zellwandproteom von *C. albicans* unter verschiedenen physiologischen Bedingungen bestimmt werden (Hiller et

al, 2007). Die entsprechende Methodik ist auch gut für die Analyse des Sekretoms von infizierten Epithelien geeignet.

Darüber hinaus entwickelt die Arbeitsgruppe universelle Methoden zur genomweiten Genexpressionsanalyse an beliebigen eukaryontischen Organismen. Diese Methoden basieren auf einer offenen Architektur und verwenden zweidimensionale DNA-Gelelektrophoresen bzw. „Next-Generation“ Parallelsequenzierung zur Analyse komplexer cDNA-Proben. Mithilfe dieser Methoden ist es somit erstmals möglich, hochsensitiv Transkriptionsprofile von humanpathogenen Pilzen und infizierten Wirtszellen simultan zu analysieren. Diese Methoden bilden so die Grundlage für globale Transkriptomstudien, der Wirt-Pathogen-Interaktion (Meta-Transkriptom).

Die Abteilung Molekulare Biotechnologie am Fraunhofer IGB ist an nationalen wie internationalen Projekten beteiligt, die sich mit Wirt-Pathogen Interaktion humanpathogener Hefen und Pilze befassen. Diese Projekte werden durch Förderprogramme der EU (insbesondere im Rahmen des FP6), des ERA-NET Pathogenomics, sowie des BMBF („Basisinnovationen in der genom-basierten Infektionsforschung“ und „Medizinische Systembiologie“) unterstützt. Zudem ist die Abteilung im Rahmen des DFG-Schwerpunktprogramms SPP1160 „Kolonisierung und Infektion mit humanpathogenen Pilzen“ mit zwei Teilanträgen vertreten. Im Rahmen des Förderprogramms Biotechnologie Baden-Württemberg ist die Abteilung an Projekten zur Etablierung neuer Technologie-Plattformen für die universelle Genexpressionsanalyse mit „Next-Generation-Sequenzierung“ beteiligt. Aufbauend auf diesem

know-how befassen sich die Forscher mit einem vor wenigen Jahren begonnenen Arbeitsgebiet des „metabolic engineering“ insbesondere von Pilzen für die industrielle Biotechnologie. Hier ist die Abteilung an Verbundprojekten zur Herstellung von Biotensiden und Grundbausteinen für Biopolymere beteiligt.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

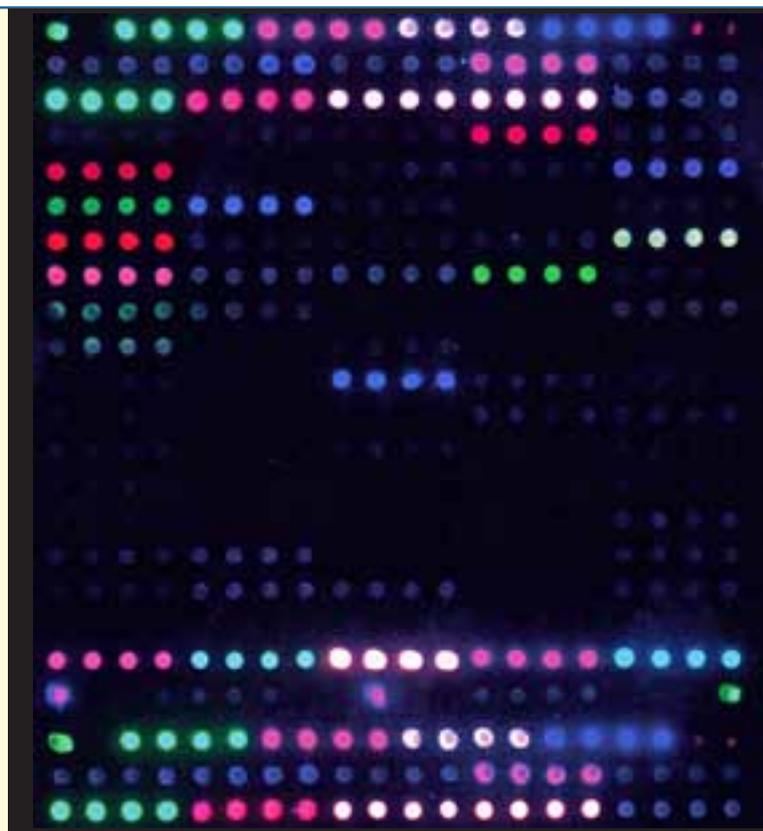
- Zellkultur- und Mikroarray-Facilities: Arrayer (Microgrid II, Biorobotics, GSM417), Array-Scanner (GenePix 4300A, GSM 418, ArrayWorx)
- LC-ESI-MS/MS
- MALDI-TOF/TOF
- Akkreditierte Analytik für Metabolom-Analysen
- GMP-Facilities zur kontrollierten Herstellung von humanen Zellsystemen und Geweben

Ausgewählte Verbundprojekte

- ERA-NET PathoGEnoMics: FunPath/Glycoshield (BMBF)
- MedSys (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Matthias Reuss, CSB, Universität Stuttgart
- Prof. Klaus Schröppel, Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Ursula Bilitewski, Target Identification, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
- Dr. Peter Pohl, GATC Biotech AG, Konstanz
- Prof. Karl Kuchler, Abteilung für Molekulare Genetik, Medizinische Universität Wien, Österreich



Ausgewählte Publikationen

- Hauser NC, Dukalska M, Fellenberg K, Rupp S. (2009). From experimental setup to data analysis in transcriptomics: copper metabolism in the human pathogen *Candida albicans*. *J Biophotonics*. 2(4):262-8.
- Hiller E, Heine S, Brunner H, Rupp S. (2007). *Candida albicans* Sun41p, a putative glycosidase, is involved in morphogenesis, cell wall biogenesis, and biofilm formation. *Eukaryot Cell* 6: 2056-2065.
- Sohn K, Senyürek I, Fertey J, Königsdofer A, Joffroy C, Hauser N, Zelt G, Brunner H, Rupp S. (2006). An *in vitro*-assay to study the transcriptional response during adherence of *Candida albicans* to different human epithelia. *FEMS Yeast Research*, 6:1085-93.



Prof. Oliver Sawodny

Universität Stuttgart
Institut für Systemdynamik / CSB

35 Mitarbeiter (7 Systembiologen: Ingenieure, Biologen, Bioingenieure,
Biomathematiker und Systemwissenschaftler)

Das Institut für Systemdynamik (ISYS) ist ein ingenieurwissenschaftliches Institut der Universität Stuttgart. Die systembiologische Forschungsgruppe am Institut leitet Herr Dr.-Ing. Michael Ederer. Das ISYS beschäftigt sich mit der Analyse der Dynamik von mechatronischen, prozesstechnischen und biologischen Systemen, sowie den Möglichkeiten ihrer Beeinflussung. Dadurch entsteht ein interdisziplinäres Umfeld, in dem Wissenschaften aller Art integriert werden. Das vereinende Element ist hierbei die mathematische Modellierung der untersuchten Systeme, die es erlaubt von der Physik des jeweiligen Systems zu abstrahieren und die Methoden der mathematischen System- und Regelungstheorie anzuwenden. Außerdem zielt die Philosophie des Instituts auf die Umsetzung der theoretischen Ergebnisse in praktischen Anwendungen.

Das ISYS versteht Systembiologie als die Anwendung und Entwicklung systemtheoretischer Methoden in der Biologie. Der Schwerpunkt liegt auf der mathematischen Modellierung, Modellreduktion und Modellanalyse von intrazellulären metabolischen, regulatorischen und signalübertragenden Netzwerken. Dazu führen die Forscher sowohl theoretische Untersuchungen als auch experimentelle Untersuchungen in einem Biolabor durch. In allen Projekten arbeitet die Forschungsgruppe Systembiologie des ISYS eng mit Partnern aus der Biologie und Medizin zusammen.

Die Biologie konfrontiert die ingenieurwissenschaftliche Forschung mit zwei Grundproblemen. Ähnlich wie technische Systeme beruhen biologische Systeme

auf komplexen Netzwerken und zeigen ein robustes funktionelles Verhalten. Ein Ziel der Systembiologiegruppe ist die Aufdeckung der Funktionsprinzipien, die komplexen biochemischen Netzwerken zugrunde liegen. Im systembiologischen Zyklus aus Experimenten, Modellbildung und Modellanalyse werden neue bisher nicht bekannte Aspekte des Systems, wie z.B. unbekannt regulatorische Wechselwirkungen, aufgedeckt.

Dem Analyseproblem steht ein entsprechendes Entwurfsproblem gegenüber: Wie muss ein biochemisches Netzwerk verändert werden damit es sein Verhalten in einer gewünschten Weise ändert? Solche Fragestellung treten im Bioingenieurwesen, in dem beispielsweise Mikroorganismen zur Produktion von Feinchemikalien optimiert werden, aber auch in der Medizin, die sich mit dem gezielten Eingriff in erkrankte Systeme beschäftigt, auf. Basierend auf einem mathematischen Modell werden Eingriffe wie z.B. genetische Modifikationen oder die Zugabe weiterer Stoffe geplant.

Zusammen mit Projektpartnern bearbeiten die Forscher die oben genannten Problemfelder anhand verschiedener Beispielsysteme. Bakterielle Systeme eignen sich aufgrund ihrer relativen Einfachheit besonders zur Entwicklung systembiologischer Methoden. Die Forscher betrachten den Stoffwechsel der Bakterien *Rhodospirillum rubrum* und *Escherichia coli* und forschen an Methoden um Stoffwechselnetzwerke und deren Regulation zu modellieren und gezielt zu beeinflussen um Produktionsstämme zu entwerfen. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Modellierung der Signalübertragung

in menschlichen Zellen. Hier ist die Systembiologiegruppe vor allem an der Regulation der Apoptose, des programmierten Zelltods, interessiert. Apoptose ist ein lebenswichtiger Prozess, bei dem kranke oder nicht mehr benötigte Zellen kontrolliert aus dem Körper entfernt werden. Die Entscheidung, ob eine Zelle in die Apoptose geht oder weiter lebt, wird von einem komplexen intrazellulären Netzwerk getroffen und wird vom Zustand etlicher anderer Signalwege beeinflusst. Störungen in der Regulation der Apoptose sind für viele Krankheiten verantwortlich. In den oben beschriebenen Anwendungsfeldern treten jeweils besondere Fragestellungen auf, denen die Arbeitsgruppe mit der Entwicklung entsprechender systembiologischer Methoden begegnet.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

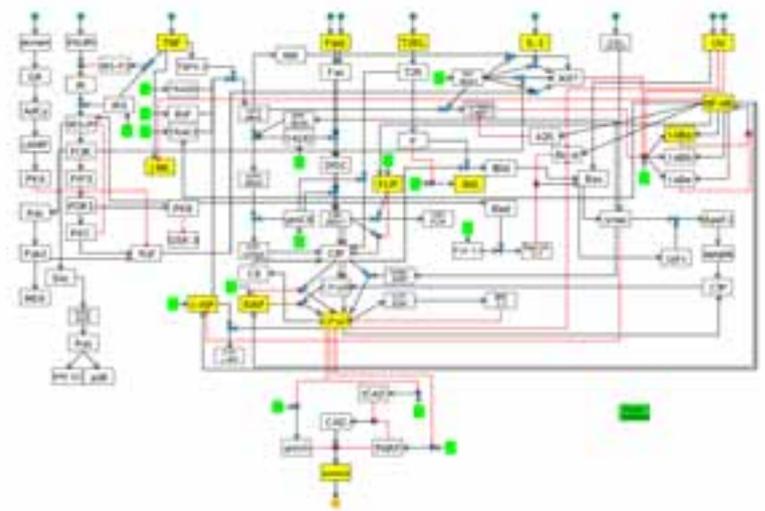
- Bioreaktoren und speicherprogrammierbare Steuerung
- HPLC, IC und MS
- Computer für rechenintensive Aufgaben

Ausgewählte Verbundprojekte

- DYNAMO (BMBF)
- FORSYS-Partner (BMBF)
- InKoMBio (DFG)
- SysMO (BMBF)
- Virtual Liver (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Sprenger, Institut für Mikrobiologie, Universität Stuttgart
- Prof. Gilles, Dr. Bettenbrock und Dr. Grammel, Max-Planck-Institut für Dynamik komplexer technischer Systeme, Magdeburg



Boolesches Modell der Apoptose. (Schlatte, et al. (2009) ON/OFF and Beyond - A Boolean Model of Apoptosis. PLoS Comput Biol 5(12): e1000595. doi:10.1371/journal.pcbi.1000595)

- Prof. Merfort, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Poole und Prof. Green, Molecular Biology and Biotechnology, University of Sheffield, UK
- Prof. Teixeira de Mattos, Swammerdam Institute for Life Sciences, University of Amsterdam, The Netherlands

Ausgewählte Publikationen

- Witt J, Barisic S, Schumann E, Allgöwer F, Sawodny O, Sauter T, Kulms D. Mechanism of PP2A-mediated IKK beta dephosphorylation: a systems biological approach. BMC Syst Biol. 2009 Jul 16;3:71.
- Schlatte R, Conzelmann H, Gilles ED, Sawodny O, Sauter T. Analysis of an apoptotic core model focused on experimental design using artificial data. IET Syst Biol. 2009 Jul;3(4):255-65.
- Schlatte R, Schmich K, Avalos Vizcarra I, Scheurich P, Sauter T, Borner C, Ederer M, Merfort I, Sawodny O. ON/OFF and beyond - a boolean model of apoptosis. PLoS Comput Biol. 2009 Dec;5(12):e1000595. Epub 2009 Dec 11.



Prof. Peter Scheurich

Universität Stuttgart
Institut für Zellbiologie und Immunologie / CSB
Molekulare Immunologie

8 Mitarbeiter (Biologen)

Im Zentrum der Arbeiten von Prof. Scheurich's Forschungsgruppe steht der Wunsch, Todesrezeptor-vermittelten Zelltod, das zelluläre Programm der Apoptose, quantitativ zu verstehen. Alle systemwissenschaftlichen Projekte der Forschergruppe sind Kooperationsprojekte mit Systemwissenschaftlern, wobei Teile der Modellierungsarbeiten auch in der AG Scheurich vorgenommen werden.

Ein erstes Projekt fokussiert auf ein minimalisiertes mathematisches Modell der apoptotischen Aktivierung der Caspase-Kaskade und dessen Analyse. Ein neueres Projekt zielt darauf ab, die Ausbildung großer TNF/TNF-Rezeptor Komplexe auf der Zellmembran quantitativ zu verstehen. Weitere Arbeiten befassen sich mit der Vernetzung der intrazellulären Signale, wie sie durch eine gemeinsame Stimulation der beiden unterschiedlichen Membranrezeptoren für TNF (TNFR1 und TNFR2) hervorgerufen wird. In diesem Projekt spielt bei dem molekularen crosstalk das zytoplasmatische Adapterprotein TRAF2 eine zentrale Rolle. Schließlich wurden auch mathematische Modelle der TNF-vermittelten Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B (Nukleärer Faktor kappa B) entwickelt, wie auch Modelle des sog. intrinsischen apoptotischen Signalpfades, bei dem die Mitochondrien der Zelle eine Schlüsselrolle spielen.

Ein zweiter Schwerpunkt der gegenwärtigen Arbeiten in der AG Scheurich liegt auf der mathematischen Modellierung des Verhaltens von Zellpopulationen. In jedem typischen zellbiologischen Assaysystem – und, sehr viel wichtiger, bei einer antitumoralen therapeutischen Behandlung

im Patienten – reagieren nicht alle Zellen gleich. So werden im Rahmen einer Tumorbehandlung in der Regel einige Tumorzellen überleben, die dann z.B. durch eine Immunantwort abgetötet werden können. Dieses Zellpopulationsverhalten wird über unterschiedliche Zugänge auf der Modellebene nachvollzogen. Einer der gewählten Zugänge ist die Erstellung eines Zell-Ensemble-Modells, in dem eine virtuelle Zellpopulation von z.B. 1000 Zellen simuliert werden kann. Dazu müssen sich die individuellen Zellen jedoch voneinander unterscheiden. Ein einfacher Ausgangspunkt dieser Unterschiedlichkeit auch zwischen Zellen einer klonalen Population ist die stochastische Genexpression, die typischerweise zu einer log-normalen Verteilung aller Proteinmengen in der Population führt. Eine solche Verteilung kann z.B. über Fluoreszenz-markierte Antikörper in einem Zytofluorographen direkt erfasst werden. Basierend auf solchen Daten wurde, wiederum unterstützt durch Sensitivitätsanalysen, einigen Schlüsselproteinen der im Modell erfassten Signalwege eine entsprechende log-normale Verteilung gegeben. Nach ersten Verifizierungen beschreibt das resultierende Populationsmodell z.B. sehr genau den im Experiment nur partiell eintretenden Zelltod innerhalb einer klonalen Zellpopulation nach Gabe von niedrigen Dosen der Apoptoseinduktoren TNF oder TRAIL (TNF related apoptosis inducing ligand).

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Live-Cell-Imaging
- Mikroinjektion

Ausgewählte Verbundprojekte

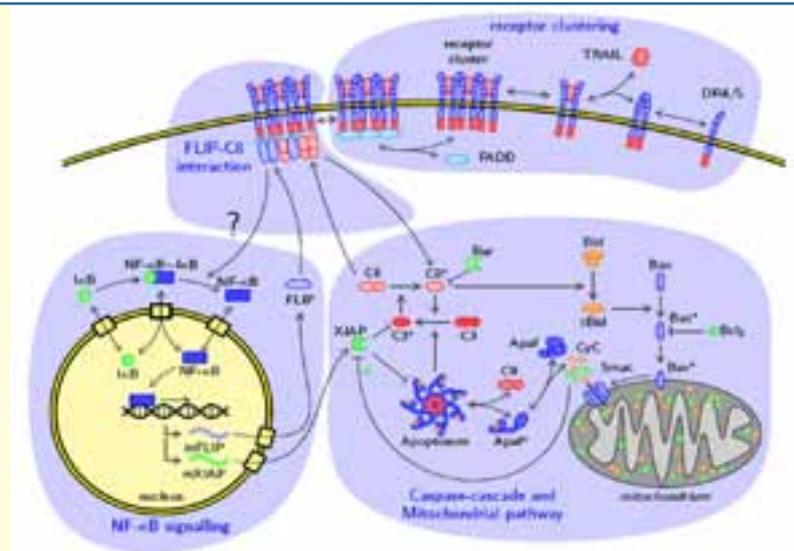
- Exzellenzcluster Simulation Technology (DFG)
- FORSYS Partner (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Frank Allgöwer, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart
- Prof. Christian Rhode und Dr. Christina Surulescu, Institut für Angewandte Analysis und Numerische Simulation, Universität Stuttgart
- Prof. Eric Bullinger, Institut Montefiore, University of Liège, Belgium
- Prof. Rolf Findeisen, Institut für Automatisierungstechnik, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
- Prof. Oliver Sawodny, Institut für Systemdynamik, Universität Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Eißing T, Conzelmann H, Gilles ED, Allgöwer F, Bullinger E, Scheurich P. Bistability analyses of a caspase activation model for receptor-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 279 (2004) 36892-36897.
- Schliemann M, Eißing T, Scheurich P, Bullinger E. Mathematical modelling of TNF- α induced apoptotic and anti-apoptotic signalling pathways in mammalian cells based on dynamic and quantitative experiments. 2nd Foundations of Systems Biology in Engineering FOSBE 2007, Stuttgart, Germany, 9-12 September 2007, pp. 213-218.



Todesrezeptor-vermittelte intrazelluläre Signalwege.

- Schlatter R, Schmich K, Avalos Vizcarra I, Scheurich P, Sauter T, Borner C, Ederer M, Merfort I, Sawodny O. ON/OFF and beyond - a boolean model of apoptosis. *PLoS Comput Biol.* 5 (2009): e1000595. Epub.



Prof. Georg Sprenger

Universität Stuttgart
Institut für Mikrobiologie / CSB

22 Mitarbeiter (Biologen, Mikrobiologen und Chemiker)

Das Institut für Mikrobiologie der Universität Stuttgart befasst sich im Allgemeinen mit den Stoffwechselleistungen mikrobieller Systeme, wobei Bakterien (*Escherichia coli*, *Pseudomonas*-Arten, Sphingomonaden, *Xanthomonas*) im Vordergrund stehen. Weiterhin werden bakterielle Enzyme aus peripheren und zentralen Stoffwechselwegen biochemisch und molekularbiologisch (Gerichtete Evolution) untersucht.

Neben dem Abbau von Substanzen wie Kautschuk, Geraniol oder PHB (Arbeitsgruppe Prof. Jendrossek) wird verstärkt die Gewinnung von Wertsstoffen wie Aminosäuren, Vitamine oder Feinchemikalien mit rekombinanten *Escherichia coli*-Zellen untersucht.

Während am Institut für Mikrobiologie selber keine Modellierer arbeiten, gab und gibt es Kooperationen mit systembiologisch arbeitenden Gruppen wie Prof. Dr.-Ing. Matthias Reuss, und seinem Nachfolger im IBVT, Prof. Dr.-Ing. Ralf Takors zur Modellierung von Stoffwechselwegen in rekombinanten *Escherichia coli*-Zellen.

Im Rahmen eines CSB-Projektes wird die evolutive Adaptation von *E. coli* - Pyruvat-Auxotrophen mikrobiologisch/genetisch und systembiologisch untersucht (Kooperation mit Prof. Dr. Ing. Oliver Sawodny, ISYS, Universität Stuttgart). Dieses Projekt wird künftig erweitert um die Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ing. Bossert (Universität Ulm) im Rahmen eines Gemeinschaftsprojektes zur Regulation von Stoffwechselwegen in *E. coli* (Neues DFG-Schwerpunktprojektprogramm „Informations- und Kommunikationstheorie in der Molekularbiologie“,

InKomBio). In einem BMBF-geförderten Projekt (Systembiologie in *Pseudomonas* für die industrielle Biokatalyse) soll künftig auch die Systembiologie von *Pseudomonas putida* zur Gewinnung von Wertstoffen untersucht werden.

Die Systembiologie soll allgemein zu einem besseren Verständnis der mikrobiellen Stoffwechselwege und Produktionsorganismen beitragen. Dazu sollen seitens des Instituts für Mikrobiologie Messdaten erfasst und in systembiologische Modelle eingespeist werden.

Das Institut verfügt über eine mikrobiologisch-molekularbiologische Standardausrüstung und darüber hinaus über HPLC, GC, Kleinfärmenter und UV/VIS-Spektrophotometer zur Datenerfassung und -auswertung.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- HPLC
- GC
- Kleinfermenter
- UV/VIS-Spektrophotometer

Ausgewählte Verbundprojekte

- InKoMBio (DFG)
- Systembiologie in *Pseudomonas* für die industrielle Biokatalyse (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Sawodny, Institut für Systemdynamik, Universität Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Vallon, T., Ghanegaonkar, S., Vielhauer, O., Müller, A., Albermann, C., Sprenger, G., Reuss, M., Lemuth, K. (2008) Quantitative analysis of isoprenoid diphosphate intermediates in recombinant and wild-type *Escherichia coli* strains. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 81: 175-182.
- Feuer, R., Ederer, M., Gilles, E.D., Sprenger, G.A., Sawodny, O., & Sauter, T. (2008) Analyse der evolutiven Adaptation am Beispiel einer pyruvat-auxotrophen *Escherichia coli*-Mutante. *at-Automatisierungstechnik*, 56: 257-268.





Prof. Christina Surulescu

Universität Stuttgart

**Institut für Angewandte Analysis und Numerische Simulation / CSB assoziiert
Biomathematik**

4 Mitarbeiter (Mathematiker)

Die Forschungsgruppe Biomathematik am Institut für Angewandte Analysis und Numerische Simulation untersucht verschiedene Fragestellungen in Zusammenhang mit biologischer Musterbildung, der Migration von Zellen und mit intrazellulären Signalwegen.

Das Ziel eines der Forschungsprojekte ist es, mathematische Modelle für biologische Prozesse zu entwickeln, zu analysieren, zu implementieren und zu testen, die durch zelluläre Signalausbreitungswege konditioniert werden. Hierbei wird der Fokus auf chemotaktische Phänomene und auf die Migration von Bakterien und Tumorzellen gelegt. Die Migration von Tumorzellen ist deutlich komplizierter als die von Bakterien, denn Tumorzellen interagieren mit dem umgebenden Gewebe, was unterschiedliche Migrationsarten bedingt: amöboide und mesenchymale. Intrazelluläre Faktoren wie die Produktion und Aktivität von HSP Hitzeschockproteinen spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Invasion von Tumorzellen, die zudem die Azidität der Zellumgebung beeinflusst aber auch von der Dichte der normalen Zellen konditioniert wird. Im Gegensatz zu vielen vorhandenen Modellen soll ein Mehrskalensatz betrachtet werden, da Zellmigration ein Prozess ist, der sowohl auf der subzellulären Ebene (Signalwege), als auch interzellulär und auf Populationsebene stattfindet. Hauptzielsetzung des Projektes ist es, Antworten auf eine schwierige Frage zu finden: wie können die Konsequenzen intrazellulärer Dynamik (mikroskopische Ebene) mathematisch auf das Verhalten der ganzen Zellpopulation (makroskopische Ebene) übertragen werden.

Auf dem subzellulären Level werden mithilfe von gewöhnlichen/stochastischen Differentialgleichungen mathematische Modelle aufgestellt, für welche verschiedene Parameterschätzmethoden angewandt und/oder verbessert werden, um anhand von Messungen Vorhersagen über die entsprechenden biochemischen Prozesse machen zu können.

Ein weiteres Forschungsprojekt untersucht die ersten Schritte in der TNF-induzierten Signalausbreitung. Der Fokus ist dabei auf dem Ansatz von Ligand/Rezeptor-Interaktion und die anschließende Entstehung von Signalkomplexen auf der Zellmembran, welche intrazelluläre Signalwege initiieren und letztendlich zum Zelltod führen. Zur Beschreibung der für diesen Prozess relevanten Mechanismen werden mathematische Modelle entwickelt und analysiert, von denen sich die Forschungsgruppe ein besseres Verständnis jener Bedingungen erhofft, welche das differenzierte Verhalten der zwei bekannten TNF-Rezeptoren beim Binden des TNF-Liganden regulieren. Das Projekt ist an der Schnittstelle zwischen angewandter Mathematik und Zellbiologie angesiedelt und wird in enger Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Peter Scheurich (IZI, Uni Stuttgart) durchgeführt. Dabei liefern die Partner aus der Biologie die nötigen Kenntnisse über die relevanten Prozesse und stellen verschiedene Hypothesen auf, welche mithilfe der mathematischen Modelle überprüft werden sollen. Darüber hinaus ist ihr Rat bei der Wahl geeigneter Parameter von unschätzbarem Wert. Letztendlich sollen die Modelle durch Vergleich mit den Experimenten validiert werden.

Ausgewählte Verbundprojekte

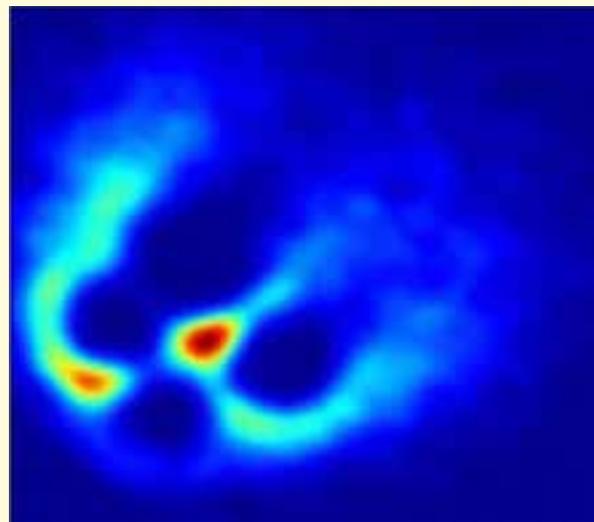
- Exzellenzcluster Simulation Technology (DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

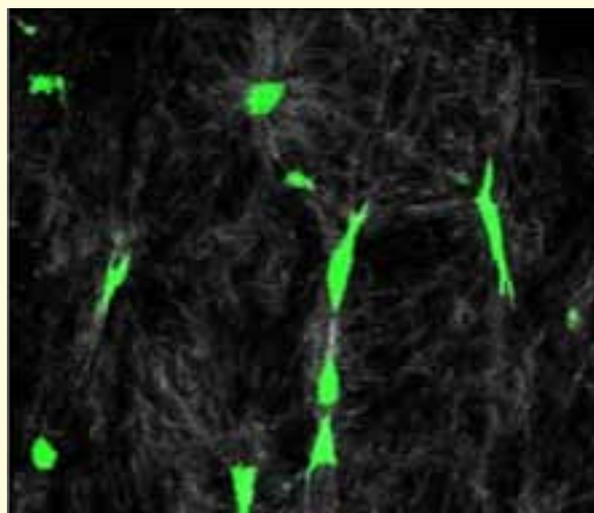
- Prof. Frank Allgöwer, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart
- Prof. Peter Scheurich, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Prof. Guido Schneider, Institut für Analysis, Dynamik und Modellierung, Universität Stuttgart
- Prof. Thomas Hillen, Department of Mathematical and Statistical Sciences, University of Alberta, Edmonton, Canada
- Prof. Mirosław Lachowicz, Institute of Applied Mathematics and Mechanics, University of Warsaw, Poland

Ausgewählte Publikationen

- C. Surulescu, N. Surulescu. A nonparametric approach to cell dispersal. *International J. of Biomathematics and Biostatistics* 1 (2010) 109-128.
- J. Kelkel, C. Surulescu. On a stochastic reaction diffusion system modeling pattern formation on seashells. *Journal of Mathematical Biology* 60 (2010) 765-796.
- J. Kelkel, C. Surulescu. A multiscale approach to cell migration in tissue networks. *IANS preprint* 3 (2010), submitted to *Math. Models and Methods in the Applied Sciences*.



Numerische Simulation der Dichte einer Bakterienpopulation, die sich um vier Hindernisse herum bewegt.



Tumorzellen, die sich im Gewebe bewegen.



Prof. Ralf Takors

Universität Stuttgart
Institut für Bioverfahrenstechnik / CSB

25 Mitarbeiter (Technische Biologen, Umwelt(-verfahrens-)techniker, Verfahrenstechniker, Bioinformatiker und Mathematiker)

Das Institut für Bioverfahrenstechnik (IBVT) der Universität Stuttgart entwickelt auf der Basis eines möglichst quantitativen Systemverständnisses neue Bioprozesse der „weißen“ (industriellen) und „roten“ (pharmazeutischen) Biotechnologie. Dazu werden entweder isolierte Enzyme, bakterielle Zellsysteme oder Säugetierzellen zur biotechnologischen Herstellung von Fein- oder Massenchemikalien und pharmazeutischen Wirkstoffen eingesetzt. Die Aufgabenstellungen umfassen die Optimierung bereits bestehender Prozesse, die Entwicklung alternativer Verfahren und/oder die Entwicklung vollkommen neuartiger Zugänge, etwa durch Anwendung synthetischer Biologie.

Grundlage einer effizienten Bioprozessentwicklung ist ein detailliertes Verständnis des zellulären Stoffwechsels und der damit eng verknüpften Regulation und Interaktion mit den Umgebungsbedingungen. Im Rahmen von systembiologischen Arbeiten wird dieses quantitative Zellverständnis erarbeitet und z.B. in genom-skaligen Modellen umgesetzt. Hierbei liegt ein besonderer Schwerpunkt auf der modell-gestützten Kopplung metabolischer und transkriptionaler Netzwerke, um dadurch ein möglichst umfassendes Zellmodell zu erlangen.

Traditionell besitzen die systembiologischen Untersuchungen an mikrobiellen Systemen eine gewisse Vorreiterrolle, da die vergleichsweise weniger komplexen Zellen zunächst häufig Gegenstand entsprechender Studien waren. Doch konnten wesentliche Werkzeuge der Systembiologie erfolgreich zur quantitativen

Untersuchung von komplexen Leberzellen am IBVT eingesetzt werden, weshalb die gleichzeitige Betrachtung von mikrobiellen und Säugetier- Zellsystemen im Rahmen von systembiologischen Studien auch zukünftig einen breiten Raum einnehmen wird.

Um auf eine möglichst umfassende Datenbasis zur Modellierung zurückgreifen zu können, werden am IBVT Fermentationen vom 100 mL bis in den 300 L Maßstab durchgeführt. Das Institut hat sich darauf spezialisiert, intrazelluläre Metabolite möglichst quantitativ und umfassend analytisch zu erfassen. Daher sind am Institut diverse massenspektrometrische Geräte wie z.B. GC-MS und LC-MS/MS etabliert und Gegenstand einer kontinuierlichen Methodenentwicklung. Dies schließt auch die Anwendung dieser Werkzeuge zur Analyse ^{13}C -markierter Metabolite mit ein. Hier gelang es z.B. einen neuartigen Ansatz zur Auswertung instationärer, d.h. zeitlich transienter ^{13}C -Markierungsmuster für die Stoffflussanalyse zu nutzen. Somit können intrazelluläre Stoffflussverteilungen biologischer Systeme durch verhältnismäßig kurze Markierungszeiträume ermittelt werden, was eine wertvolle Basis für systembiologische Untersuchungen darstellt.

Daneben fokussiert das IBVT ebenfalls auf die Durchführung von dynamischen Systemanalysen. Zellsysteme werden dabei derart geeignet angeregt, dass die dynamische Zellantwort Aufschluss über die metabolische und auch transkriptionale Regulation bietet. Selbstverständlich werden diese Daten für darauf aufbauende dynamische Modellierungsarbeiten eingesetzt.

Unabhängig davon werden am IBVT kontinuierlich neue modellierungstechnische Methoden zur Beschreibung biologischer Systeme erarbeitet. Aktuelle Beispiele sind die erfolgreiche Simulation der durch das *cra*-Modulon in *E. coli* ausgeübten Kontrolle von Zentralstoffwechselgenen durch Verwendung von Genomsequenzanalysen und die Etablierung neuartiger Ansätze zum reverse engineering von Regulationsnetzwerken auf der Basis zeitlich transientser Transkriptionsdatensätze.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Fermenter (100 ml – 300 l)
- Massenspektrometrische Geräte wie z.B. GC-MS und LC-MS/MS
- Analyse ¹³C-markierter Metabolite

Ausgewählte Verbundprojekte

- BaCell (BMBF)
- FORSYS-Partner (BMBF)
- MedSys (BMBF)
- SYSINBIO (EU)
- SysMO (BMBF): BaCell-SysMO, COSMIC, PSYSMO

Ausgewählte Publikationen

- Hardiman T, Meinhold H, Hofmann J, Ewald J, Siemann-Herzberg M, Reuss M. (2009): Prediction of kinetic parameters from DNA-binding site sequences for modeling global transcription dynamics in *Escherichia coli*. *Metab. Eng.* Doi:10.1016/j.ymben.2009.10.006.
- Schuhmacher T, Lemuth K, Vacun G, Hardiman T, Reuss M, Siemann-Herzberg M. (2009): Quantifying cytosolic mRNA concentrations in *Escherichia coli* using real-time PCR for a systems biology approach. *Anal. Biochem.* Doi: 10.1016/j.ab.2009.11.025.



Einer der 300-Liter Fermenter im Technikum des Instituts für Bioverfahrenstechnik.

- Maier K, Hofmann U, Bauer A, Niebel A, Vacun G, Reuss M, Mauch K. (2009): Quantification of statin effects on hepatic cholesterol synthesis by transient ¹³C -flux analysis. *Metabolic Engineering* 11 292-309.



Prof. Dieter H. Wolf

Universität Stuttgart
Institut für Biochemie
Ubiquitin Proteasom System

10 Mitarbeiter (Biologen und Chemiker)

Der selektive Abbau von Proteinen durch das Ubiquitin-Proteasom-System (UPS) hat sich als ein zentraler Regulationsmechanismus in höheren Zellen herausgestellt. Zwei solche UPS regulierten Prozesse interessieren die Forschungsgruppe besonders, (i) die Regulation des Zuckerstoffwechsels (Santt et al., 2008) und (ii) die Regulation der Proteinhomöostase sowie die Proteinqualitätskontrolle und Eliminierung fehlgefalteter Proteine (Proteinmüll) (Park et al., 2007; Stolz und Wolf, 2010). Die Fehlregulation beider Prozesse führt beim Menschen zu schwerwiegenden Erkrankungen. Eine Fehlregulation des Zuckerstoffwechsels führt zu Diabetes. Eine fehlerhafte Proteinhomöostase und Proteinqualitätskontrolle ist u.a. die Ursache von Krebs und neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer-, Parkinson- oder Creutzfeldt-Jakob-Krankheit.

Die molekularen Grundlagen der UPS gesteuerten Zuckerregulation sowie der zellulären Proteinqualitätskontrolle werden an dem eukaryonten Modellorganismus Hefe (*Saccharomyces cerevisiae*) untersucht, da dieser sehr einfach einer Vielzahl biologisch-, biochemisch- und physikalisch-basierter Methoden zugänglich ist. Er besitzt ferner das zur Zeit am besten untersuchte biologische Netzwerk eukaryonten (höherer) Zellen. Die in der Datenbank „BioGrid“ zur Verfügung stehenden Daten zu den untersuchten Prozessen werden in Kooperation mit PD Dr. Hilt weiter verfeinert und die sich daraus ergebenden Erkenntnisse werden in die zelluläre, praktische Forschung zur Aufklärung der regulatorischen Netzwerke der untersuchten Prozesse eingesetzt. Um Stoffwechselveränderungen in Zellen zu

erfassen, wird u.a. eine neuartige analytische Technologie, AquaSpec™, angewendet, die im mittleren infraroten Spektralbereich arbeitet. Letztendlich kann die Aufklärung der regulatorischen Netzwerke zur Entwicklung von Medikamenten zur Behandlung der menschlichen Erkrankungen dienen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

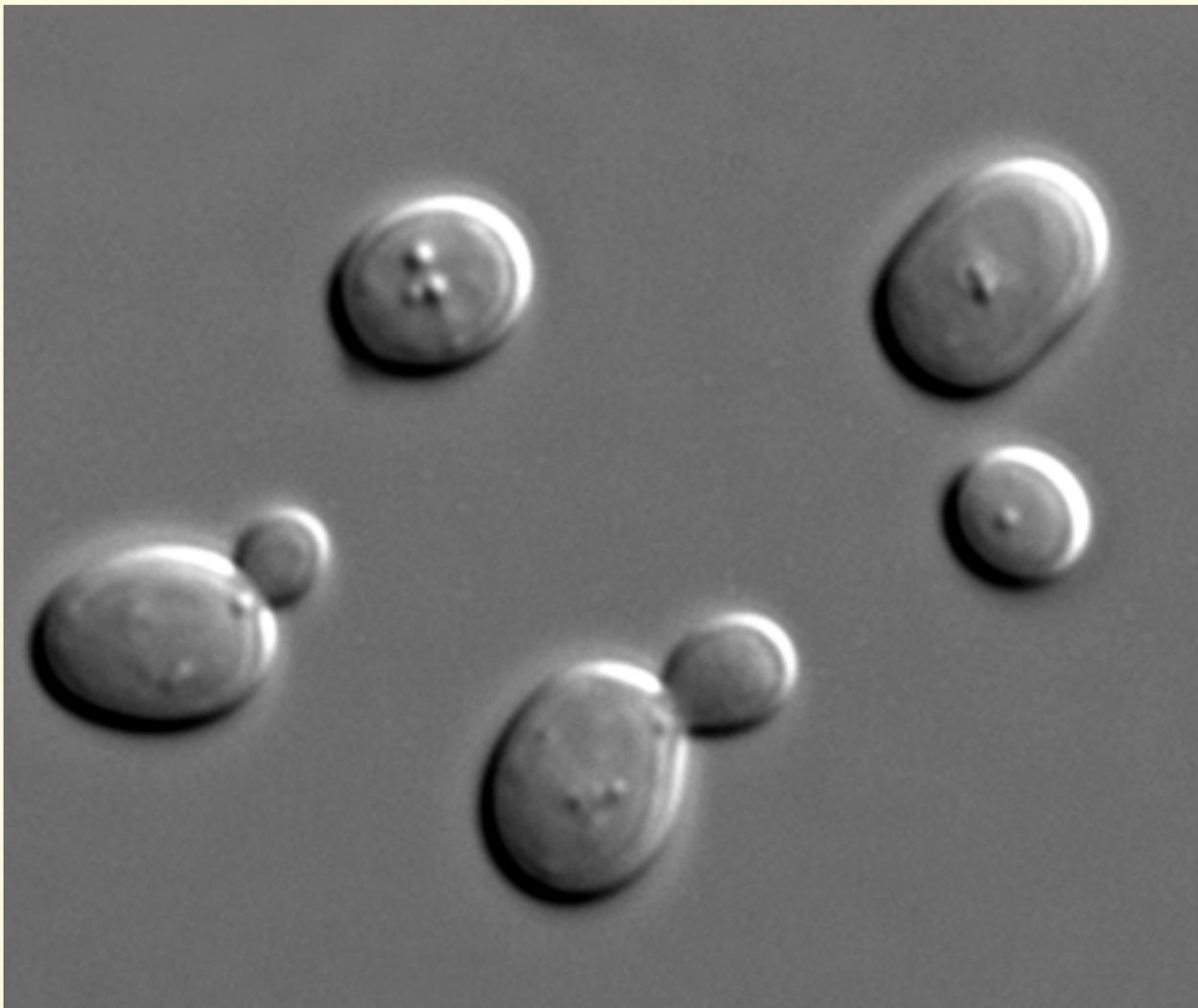
- Flüssigkeits-FTIR Spektroskopie
- Computer gestützte Analyse (AquaSpec™-Technologie; Fa. Micro-Biolytics)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- PD Dr. Wolfgang Hilt, Institut für Biochemie, Universität Stuttgart
- Micro-Biolytics GmbH, Esslingen am Neckar

Ausgewählte Publikationen

- Santt O, Pfirrmann T, Braun B, Juretschke J, Kimmig P, Scheel H, Hofmann K, Thumm M, Wolf DH. (2008) The yeast GID complex, a novel ubiquitin ligase (E3) involved in the regulation of carbohydrate metabolism. *Mol. Biol. Cell*, 19, 3323-3333.
- Stolz A, Wolf DH. (2010) Endoplasmic reticulum associated protein degradation: a chaperone assisted journey to hell. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res.*, 1803, 694-705.
- Park SH, Bolender N, Eisele F, Kostova Z, Takeuchi J, Coffino P, Wolf DH. (2007) The cytoplasmic Hsp70 chaperone machinery subjects misfolded and ER import incompetent proteins to degradation via the ubiquitin-proteasome system. *Mol. Biol. Cell* 18, 153-165.



Mikroskopische Aufnahme von *Saccharomyces cerevisiae*, einem Modellorganismus



Prof. Jörg Wrachtrup

Universität Stuttgart
3. Physikalisches Institut / CSB assoziiert
Arbeitsgruppe Biophysik

3 Mitarbeiter (1 Physiker, 1 Biologe und 1 Biochemiker)

Die Arbeitsgruppe Biophysik am 3. Physikalischen Institut der Universität Stuttgart untersucht biologische Systeme auf Einzelmolekülebene *in vivo*, *in vitro* und *in silico*. Besonderes Interesse gilt der Untersuchung der Wechselwirkung von Membranproteinen mit ihrer Lipidumgebung, der Identifizierung einzelner Schritte im Reaktionszyklus von Enzymen und der Struktur-Funktions-Beziehung von Proteinen und Proteinkomplexen. Die Untersuchungen beinhalten Messungen zur Kollokalisierung einzelner Proteine in membrangebundenen Komplexen und zur Bindung von zytoplasmatischen Botenstoffen an membrangebundene Proteine. Das Ziel ist es, quantitative Information über die Dynamik der untersuchten Prozesse zu erhalten. Von besonderem Interesse sind hierbei Stöchiometrie, Diffusionskonstanten, Assoziations- / Dissoziationsraten sowie die Identifizierung einzelner Schritte in den Reaktionszyklen von Proteinen und Proteinkomplexen.

Die gewonnenen Informationen können dann zur mathematischen Modellierung der intrazellulären Reaktionsnetzwerke verwendet werden. Dabei liefern die experimentellen Arbeiten quantitative Information über spezifische Schritte zellulärer Prozesse und sind somit eine wichtige Voraussetzung für ein detailliertes Verständnis der komplexen biologischen Reaktionswege.

Um quantitative Daten aus lebenden Zellen zu erhalten, ohne diese signifikant zu beeinflussen, verwendet die Arbeitsgruppe von Prof. Wrachtrup nicht-invasive optische Techniken. Moderne biochemische Methoden erlauben die spezifische Markierung eines zu untersuchenden

Proteins mit einem fluoreszierenden Marker. Die optischen Verfahren erlauben dann höchst sensitive Nachweise selbst einzelner Moleküle bei gleichzeitig hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung. Den Wissenschaftlern eröffnet sich so der Zugang zur Dynamik innerhalb von Zellen, indem die Signalwege oder die Interaktion eines Proteins mit anderen Molekülen verfolgt wird. Die Verwendung von konfokalen und Weitfeldmikroskopen erlaubt ein sogenanntes Single Particle Tracking einzelner Moleküle (SPT) sowie FRET (Fluoreszenz-Resonanzenergietransfer)-Analysen, FLIM-(Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy) und Fluoreszenzkorrelationsspektroskopie (FCS/FCCS). Die nachfolgende Auswertung liefert wichtige Informationen über die in lebenden Zellen ablaufenden Prozesse, so z.B. Diffusionskonstanten oder den Abstand und die Stöchiometrie von Proteinkomplexen.

Ein weiterer erfolgversprechender Forschungsbereich basiert auf Diamanten mit fluoreszierenden NV-Zentren. Da NV-Zentren sehr hell und photostabil sind, werden sie von den Wissenschaftlern für das Verfolgen von Biomolekülen mittels SPT in lebenden Zellen verwendet. Die MRT (Magnetresonanztomographie) erlaubt es, Nanodiamanten mit einer Auflösung von weniger als einem Nanometer zu lokalisieren, und ist somit eine wesentliche Weiterentwicklung klassischer Mikroskopietechniken. Außerdem kann die intrazelluläre Dynamik durch Molekulardynamik-Simulationen *in silico* modelliert werden. Die Verbindung etablierter und neuer experimenteller Ansätze mit numerischen Ansätzen bietet dabei ausgezeichnete Möglichkeiten die systembiologische Forschung weiter voranzutreiben.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

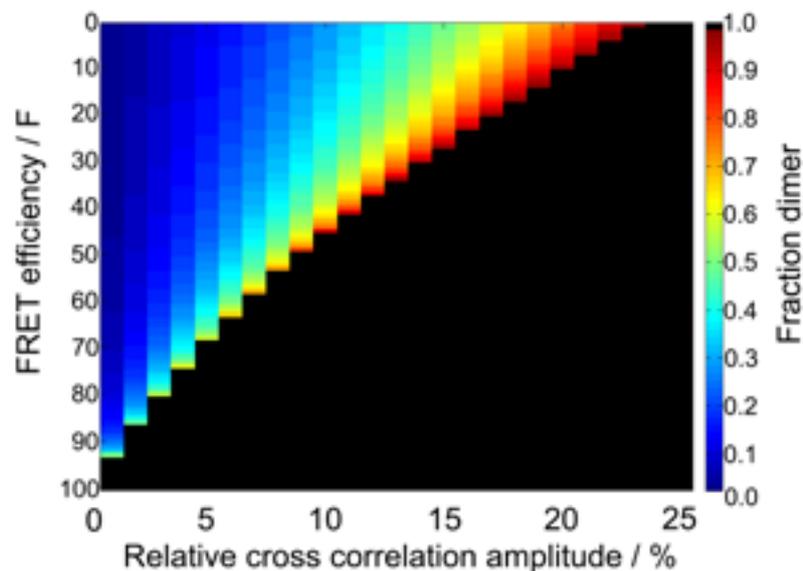
- FCS
- FCCS
- FRET
- FLIM
- SPT
- MRT

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Peter Scheurich, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart
- Prof. Frank Allgöwer, Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart
- Prof. Oliver Sawodny, Institut für Systemdynamik, Universität Stuttgart
- Dr. Birgit Singer-Krüger, Abteilung Biochemie, Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen
- Prof. Matthias Reuss, Institut für Bioverfahrenstechnik, Universität Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- M. Branschädel, A. Aird, A. Zappe, C. Tietz, A. Krippner-Heidenreich, P. Scheurich. Dual function of cysteine rich domain (CRD) 1 of TNF receptor type 1: Conformational stabilization of CRD2 and control of receptor responsiveness. *Cellular Signalling*, 22(3), 2010.
- F. Neugart, A. Zappe, D. M. Buka, I. Ziegler, S. Steinert, M. Schumacher, E. Schopf, R. Bessey, K. Wurster, C. Tietz, M. Börsch, J. Wrachtrup, L. Graeve. Detection of ligand-induced CNTF receptor dimers in living cells by fluorescence cross correlation spectroscopy. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 1788(9), 2009.



Anteile von CNTFR- und CNTF-Molekülen, die Teil eines Signal-komplexes sind, als Funktion der FRET-Effizienz (Doktorarbeit: Einzelmolekül-spektroskopie in lebenden Zellen: Untersuchung und Anwendung alternativer Fluoreszenzmarkierungen mit verbesserten photophysikalischen Eigenschaften).

- M. Gerken, A. Krippner-Heidenreich, S. Steinert, S. Willi, F. Neugart, A. Zappe, J. Wrachtrup, C. Tietz, P. Scheurich. Fluorescence correlation spectroscopy reveals topological segregation of the two tumor necrosis factor membrane receptors. *Biochimica et Biophysica Acta-Biomembranes*, 1798(6), 2010.



Prof. Ulrich M. Zanger

**Dr. Margarete Fischer-Bosch - Institut für Klinische Pharmakologie
Zell- und Molekularbiologie
Pharmakogenetik und -genomik**

11 Mitarbeiter (Biologen, Biochemiker, Pharmazeuten, Mediziner und Technische Assistenten)

Das Hauptinteresse der Arbeitsgruppe von Prof. Zanger richtet sich auf die Verstoffwechslung von Medikamenten, v.a. auf die Prozesse, an denen die Cytochrome P450 beteiligt sind, sowie auf die Pharmakogenetik. Das Ziel des translationalen Forschungskonzeptes ist es, Grundlagenforschung in die Klinik zu bringen um dadurch medikamentöse Therapien zu verbessern. Von besonderem Interesse sind zum einen die Faktoren, die zu den inter- und intraindividuellen Unterschieden in der Biotransformation von Medikamenten beitragen, und zum anderen die Identifizierung von Biomarkern wie z.B. genetische Signaturen zur Identifizierung von Patienten, bei denen Medikamente zu unerwünschten Nebenreaktionen führen können oder gar ohne Effekt bleiben. Rekombinante Enzyme, Gewebeproben, menschliche Hepatozyten, aber auch Patienten und freiwillige Probanden müssen hierfür untersucht werden, um die komplexen Vorgänge auf verschiedenen Ebenen von der molekularen Enzymkinetik bis zum klinischen Endpunkt, z.B. Toxizität, zu erfassen. Systembiologische Ansätze sind dabei notwendig, um diese Daten zu integrieren und zu Modellen zu gelangen, mit denen solche Vorgänge auch simuliert werden können.

Im Rahmen von interdisziplinären Kollaborationen hat die Arbeitsgruppe daher schon seit vielen Jahren biologische Gewebesammlungen aufgebaut, darunter chirurgisch entnommene Proben von Leber- und anderen Geweben, Serumproben, sowie Blut und Patienten-DNA aus klinischen Studien zu pharmakologischen Fragestellungen. Für die entsprechenden Proben werden zudem umfangreiche klinische Daten gesammelt und

ausgewertet. Die molekularbiologischen Analysen dieser klinischen Proben zielen auf die Expression und Funktion von Enzymen, die Populationsvariabilität, Genotyp-Phänotyp-Beziehungen, Mechanismen der Wechselwirkungen von Medikamenten, sowie auf die Rolle nukleärer Rezeptoren und mikroRNAs in der Genregulation ab.

Zu den wichtigsten Ergebnissen der letzten Jahre gehört die Aufklärung der molekularen Grundlagen genetischer Cytochrom P450 Enzym polymorphismen und die systematische Analyse der nicht-genetischen und genetischen Faktoren, die die interindividuelle Variabilität dieses Enzymsystems beeinflussen. So wurde u.a. eine Intronmutation im CYP2D6 Gen identifiziert, die bei etwa 10% der europäischen Bevölkerung zu einer drastischen Reduktion der Genexpression führt, da das mutierte Transkript zum Teil falsch gespleißt wird. Auch in einem anderen Fall spielt aberrantes Spleißen eine klinisch wichtige Rolle: ein zu einem Aminosäureaustausch führender „single nucleotide polymorphism“ (SNP) im CYP2B6 Gen führt ebenfalls zu geringerer Expression des Enzyms. In diesem Fall ist besonders ein Arzneimittel der AIDS Therapie betroffen, das Efavirenz. Patienten, die den Polymorphismus homozygot tragen haben erheblich höhere Plasmaspiegel des Medikaments und entwickeln häufiger neurologische Nebenwirkungen.

Gemeinschaftlich bearbeitete Projekte im Bereich Systembiologie befassen sich sowohl mit sogenannten Top-Down- als auch mit Bottom-Up-Ansätzen. So werden zur Zeit genomweite Untersuchungen an Leberproben

durchgeführt mit dem Ziel, einen systemischen Überblick über die bestehenden genetischen Einflüsse an diesem für Arzneimittelmetabolismus wichtigsten Organ zu erarbeiten. Aus diesen entwickelt die Arbeitsgruppe diagnostische Nachweisverfahren, um die klinische Aussagekraft grundlegender Erkenntnisse zu bewerten und die personalisierte Medizin voranzutreiben.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Quantitative Real-Time PCR, Sequenzierung
- Denaturierende HPLC
- MALDI-TOF-Genotypisierung, MALDI-TOF-/LC-MS/MS-Identifikation von Proteinen,
- Laser Mikrodisektion
- Zahlreiche Zellkulturräume und ein S2-Labor

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Dr. J. Lippert, Bayer Technology Services GmbH, Leverkusen
- K. Mauch, Insilico Biotechnology AG, Stuttgart
- Prof. J. Pleiss, Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart
- Prof. D. Waxman, Department of Biochemistry, Boston University School of Medicine, USA
- Prof. A. Zell, Zentrum für Bioinformatik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen

Ausgewählte Publikationen

- Klein K, Winter S, Turpeinen M, Schwab M, Zanger UM (2010): Pathway-targeted pharmacogenomics of CYP1A2 in human liver. *Frontiers in Pharmacology* 1:129. doi: 10.3389/fphar.2010.00129.
- Schwab M, Zanger UM, Marx C, Schaeffeler E, Klein K, Dippon J, Kerb R, Bliedernicht J, Fischer J,



Hofmann U, Bokemeyer C, Eichelbaum M; German 5-FU Toxicity Study Group (2008): Role of genetic and nongenetic factors for fluorouracil treatment-related severe toxicity: a prospective clinical trial by the German 5-FU Toxicity Study Group. *J Clin Oncol* 26:2131-2138.

- Saussele T, Burk O, Bliedernicht JK, Klein K, Nussler AK, Nussler N, Hengstler JG, Eichelbaum M, Schwab M, Zanger UM (2007): Selective Induction of Human Hepatic Cytochromes P450 2B6 and 3A4 by Metamizole. *Clin Pharmacol Ther* 82:265-274.

Freiburger Arbeitsgruppen



Prof. Rolf Backofen S. 168



Dr. M. Bartolomé Rodríguez S. 170



Prof. Ralf Baumeister S. 172



Prof. Anke Becker S. 174



Prof. Christoph Borner S. 176



Dr. Tilman Brummer S. 178



Dr. Hauke Busch S. 180



Dr. Joern Dengjel S. 182



Prof. Wolfgang Driever S. 184



Dr. Christian Fleck S. 186



PD Dr. Wolfgang Frank S. 188



Dr. Britta Hartmann S. 190



Prof. Wolfgang R. Hess S. 192



PD Dr. Dirk Lebiedz S. 193



PD Dr. Gerhard Leubner S. 194



Prof. Irmgard Merfort S. 196



Prof. Peter Pfaffelhuber S. 198



Prof. (apl.) Stefan A. Rensing S. 200



Prof. Ralf Reski S. 202



Prof. Wolfgang Schamel S. 204



Dr. Enrico Schmidt S. 206



Prof. Matias Simons S. 208



Prof. Jens Timmer S. 210



Prof. Wilfried Weber S. 212



Prof. Rolf Backofen

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Lehrstuhl für Bioinformatik / ZBSA

14 Mitarbeiter

Zahlreiche experimentelle Erkenntnisse machen deutlich, dass RNAs eine entscheidende Rolle bei der Genexpression zukommt. Beispiele hierfür sind regulatorische kleine RNAs in Bakterien und mikroRNAs (miRNAs) in Eukaryonten. Wie auch bei Proteinen sind diese Funktionen oft mit evolutionär konservierten Motiven, die spezielle Sequenzen und Strukturen aufweisen, verbunden. In enger Zusammenarbeit mit experimentell arbeitenden Forschungsgruppen, beschäftigt sich die Gruppe um Prof. Dr. Rolf Backofen mit zahlreichen Aspekten zur Systembiologie von RNA.

Ein Aspekt befasst sich mit dem Nachweis regulatorischer oder funktioneller RNA-Motive, über die die RNAs an ihre Zielgene durch Basenpaarung binden. Die Identifizierung funktioneller RNA-Motive basiert auf dem Vergleich zwischen Sequenz und Struktur, was infolge der komplexen rechnerischen Anforderungen zurzeit noch nicht systemübergreifend durchgeführt werden kann. Die Arbeitsgruppe um Rolf Backofen hat zahlreiche Methoden entwickelt, die zurzeit führend bei der vergleichenden Analyse von RNA-Sequenzen sind.

Der zweite Aspekt befasst sich mit der Entwicklung effizienter Algorithmen zur Vorhersage von Interaktionen zwischen regulatorischen RNAs und ihren Zielgenen (RNA/RNA-Basenpaarung). Computertechnisch stellt auch die Lösung dieser Fragestellungen sehr hohe Anforderungen. Die heute am weitesten entwickelten Methoden zur Vorhersage von Interaktionen zwischen regulatorischen RNAs wurden in der Arbeitsgruppe von Professor Backofen entwickelt. Diese Methoden

werden von zahlreichen experimentell arbeitenden Gruppen zur Vorhersage von potenziellen Zielgenen verwendet. So werden sie bereits routinemäßig bei einem Schwerpunktthema, das sich mit "sensorischen und regulatorischen RNAs in Prokaryonten" beschäftigt, eingesetzt.

Außerdem hat Prof. Backofens Forschungsteam große Erfahrung in der Analyse von alternativen Spleißvorgängen, die neben den posttranslationalen Modifikationen ebenfalls die Vielfalt möglicher Strukturen erhöhen. Hier kommen Methoden zur rechnergestützten Vorhersage alternativer Spleißformen auf der Basis unterschiedlicher Informationen zum Einsatz. Diese Vorhersagemethoden wurden bereits erfolgreich von einer Reihe experimentell arbeitender Gruppen getestet.

Ausgewählte Verbundprojekte

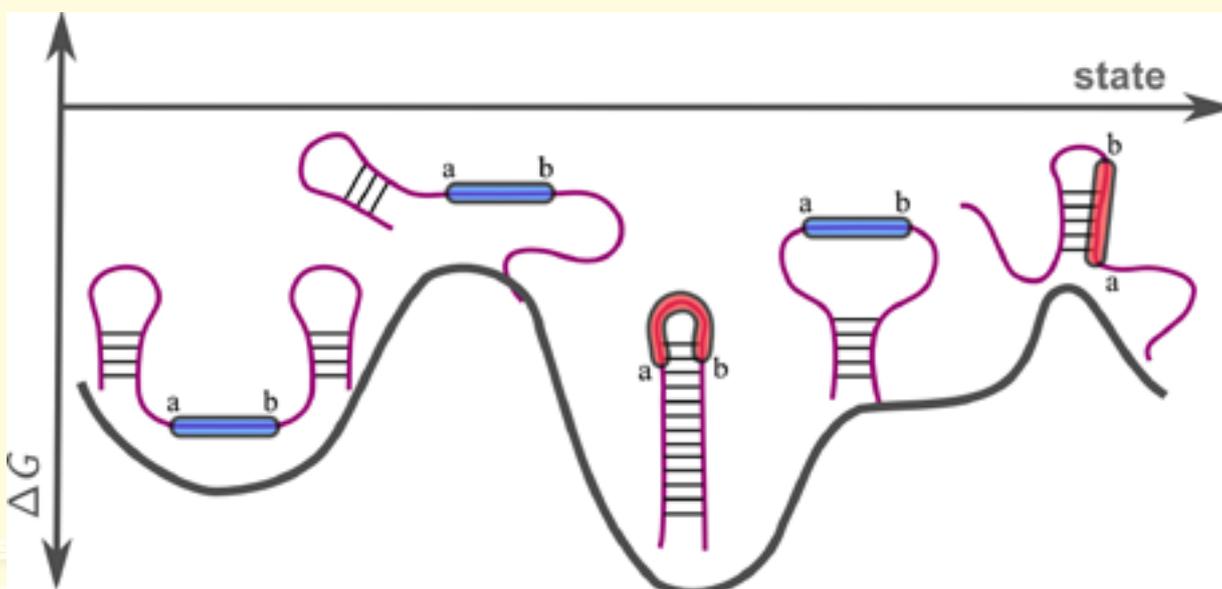
- BIOS
- FORSYS/ FRISYS (BMBF)
- InkoMBio (DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Wolfgang Hess, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Peter Stadler, Universität Leipzig
- Prof. Bonny Berger, Massachusetts Institute of Technology (MIT), Cambridge, USA
- Prof. Cenk Sahinalp, Simon Fraser University, Vancouver, Canada
- Prof. Gad Landau, University of Haifa, Israel

Ausgewählte Publikationen

- Hamidreza Chitsaz, Raheleh Salari, S. Cenk Sahinalp, and Rolf Backofen. A partition function algorithm for interacting nucleic acid strands. *Bioinformatics*, 25 no. 12 pp. i365-73, 2009.
- Matthias Platzer, Michael Hiller, Karol Szafranski, Niels Jahn, Jochen Hampe, Stefan Schreiber, Rolf Backofen, and Klaus Huse. Sequencing errors or SNPs at splice-acceptor guanines in dbSNP?. *Nat Biotechnol*, 24 no. 9 pp. 1068-70, 2006.
- Sebastian Will, Kristin Reiche, Ivo L. Hofacker, Peter F. Stadler, and Rolf Backofen. Inferring non-coding RNA families and classes by means of genome-scale structure-based clustering. *PLOS Computational Biology*, 3 no. 4 pp. e65, 2007.



Computergestützte Vorhersage von sRNAs und ihrer Targets in Bakterien. (*RNA Biol.* 2010 Jan 13;7(1). [Epub ahead of print] Computational prediction of sRNAs and their targets in bacteria. Backofen R, Hess WR.)



Dr. María Matilde Bartolomé Rodríguez

Universitätsklinikum Freiburg

Innere Medizin II

Modellierung der insulininduzierten Signaltransduktion in der Leberzelle

6 Mitarbeiter (Biologen, Mediziner, Physiker, MTAs)

Durch die Induktion von metabolischen, proliferativen und anti-apoptischen Vorgängen spielt Insulin eine entscheidende Rolle in der Regeneration der Leber. Die Beteiligung von Insulin an diesen Prozessen wird bei Patienten mit Insulinresistenz oder gar Diabetes deutlich. Deren Leber kann sich nach einer Schädigung nur bedingt regenerieren.

Durch das Verständnis der Wechselwirkungen zwischen Insulin und anderen Signalmolekülen werden Prozesse wie Insulinresistenz, Hyperglykämie und Adipositas besser verstanden. Damit sollen entsprechende zielgerichtete Therapien gegen Steatohepatitis, NAFLD, Leberzirrhose und das daraus folgende hepatozelluläre Karzinom möglich werden.

Die Komplexität der hier geschilderten Prozesse benötigt nicht nur genaue Kenntnisse über die molekularen Eigenschaften von Einzelkomponenten. Vielmehr ist die Determinierung der Dynamik zwischen einzelnen Komponenten des Systems und ihrer Wechselwirkungen erforderlich. Für den Erfolg dieser Aufgabe ist weniger die Größe der eigenen Gruppe Voraussetzung, vielmehr ist eine enge und komplexe Vernetzung mit Gruppen aus verschiedenen Disziplinen ausschlaggebend.

Die Arbeitsgruppe von Dr. M. Bartolomé untersucht die Aufrechterhaltung der metabolischen Funktionen in der Leber selbst in Grenzsituationen wie der induzierten Hyperplasie, der „Organ-Regeneration“ nach der Entfernung von bis 2/3 der Leber. Hierfür wird ein mathematisches Modell, basierend auf zu diesem Zweck erhaltenen experimentellen Daten, entwickelt.

Experimentelle Daten müssen für die Modellentwicklung nutzbar sein. Kritische Aspekte der Datengewinnung sind deren Qualität und Reproduzierbarkeit. Daher sind Standards erforderlich, die sich sowohl auf die eingesetzte Methodik als auch auf die gewünschte Qualität der Daten erstrecken. Ein weiterer Aspekt ist die Benutzung von frisch isolierten Zellen. Zwar ist die Heterogenität der Zellpräparationen höher als bei Zelllinien, diese entsprechen aber eher der tatsächlichen Situation *in vivo*.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Bartolomé befasst sich insbesondere mit diesen Themen.

Es existieren Standards für die Isolierung und Kultivierung von Hepatozyten aus der Leber von Mensch und Maus, die auch für andere Arbeitsgruppen angewandt werden. In der Gruppe werden wichtige Merkmale wie die notwendigen Randomisierung der Proben für die statistische Auswertung besonders berücksichtigt. Die Gruppe konzentriert sich zusätzlich auf die Analyse der Heterogenität der isolierten Zellen. Mittels der durch Immunoblotting gewonnenen experimentellen Daten über Phosphorylierungsvorgänge nach Insulinzugabe in frisch isolierten Kulturen von Hepatozyten konnte in Kooperation mit Clemens Kreutz aus der J. Timmer-Gruppe ein statistisches Modell für die Analyse und Korrektur von Fehlern entwickelt werden. Das Modell ist gleichzeitig in der Lage, die Qualität der Daten innerhalb einer Hepatozyten-Kultur zu überprüfen sowie die Heterogenität von verschiedenen Kulturen (die aus anderen Tieren hergestellt werden) zu berücksichtigen. Derzeit werden Fehler-Modelle für die Daten-Gewinnung auf Einzel-Zellebene entwickelt und erweitert (Durchflusszytometrie, Konfokale Mikroskopie).

Aus der experimentellen Überprüfung der ersten mathematischen Modelle wurde die Notwendigkeit erkannt, bestimmte Schlüsselprozesse genauer zu untersuchen.

In den nächsten Jahren soll daher die komplexe Wechselwirkung zwischen Insulin und dessen Rezeptor auf Einzelzellebene quantitativ untersucht werden.

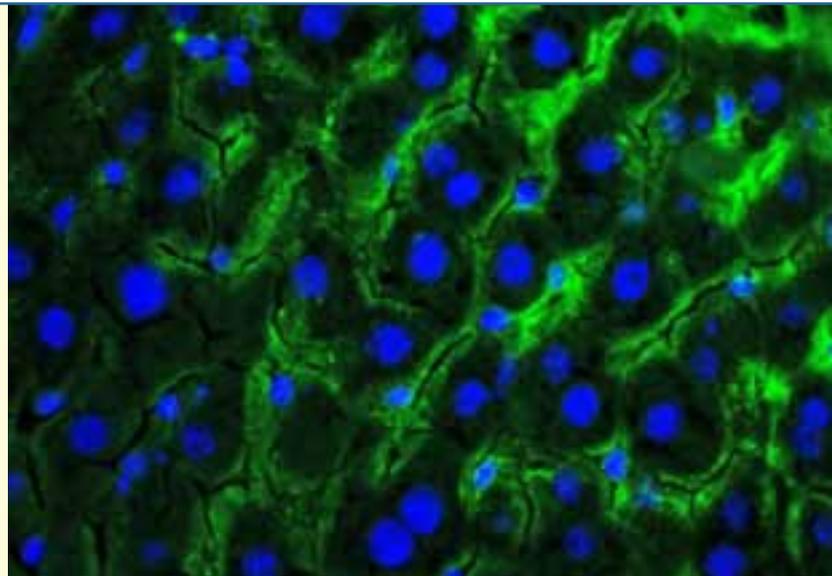
Die Endozytose des Insulinrezeptors und die damit verbundene Insulinbeseitigung aus der Blutbahn sind wichtige Schwerpunkte sowie wichtige Crosstalks bezüglich der proliferativen versus metabolischen Eigenschaften von Insulin. Hier sollen Crosslinks mit inflammatorischen Signalwegen integriert werden, insbesondere die Einbindung des Wnt/ β -Catenin Signalweges. Ferner versucht die Gruppe die komplexen Wechselwirkungen von Insulin in und zwischen den wichtigen Zielorganen Fettgewebe, Muskel und Leber im Hinblick auf die Diabetes-Entstehung zu entschlüsseln. Das Ziel wird durch eine enge Kooperation auf europäischer Ebene verfolgt.

Ausgewählte Verbundprojekte

- Virtual Liver (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Jens Timmer, Institut für Physik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Holger Conzelmann, Max-Planck-Institut, Magdeburg
- Rolf Gebhardt, Biochemisches Institut, med. Fakultät der Universität Leipzig
- Ursula Klingmüller, Systembiologie der Signaltransduktion, DKFZ, Heidelberg
- Gunnar Cedersund, Department of Clinical & Experimental Medicine, Linköping University, Sweden



Verbreitung von Insulin in der Leber: Leberschnitt nach *in vivo* Zugabe von Insulin-FITC (markiert mit Fluoreszeinmolekülen, grün). In blau sind die Zellkerne der Hepatozyten zu sehen.

Ausgewählte Publikationen

- Mohr L., Banerjee K., Tanaka S., Kleinschmidt M., Bartolomé Rodríguez M. M., Wands J. R.: Transgenic overexpression of Insulin Receptor Substrate 1 in hepatocytes enhances hepatocellular proliferation in young mice only. *Hepatology Research*. 2008. 38(12):1233.
- Bartolomé Rodríguez M. M., Ryu SM., Qian C., Geissler M., Grimm C., Prieto J., Blum H. E., Mohr L.: Immunotherapy of murine hepatocellular carcinoma by alpha Fetoprotein DNA vaccination combined with adenovirusmediated chemokine and cytokine expression. *Human Gene Therapy*. 2008.19:753.
- Bartolomé Rodríguez M. M., Kreutz C., Maiwald T., Seidl M., Blum H. E., Mohr L., Timmer J.: An error model for protein quantification. *Bioinformatics*. 2007. 2320: 2747.



Prof. Ralf Baumeister

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
FRIAS LIFENET / ZBSA
Bioinformatik und Molekulare Genetik

28 Mitarbeiter (Biologen, Molekulare Mediziner, Bioinformatiker und Bioingenieur)

Professor Baumeisters Arbeitsgruppe untersucht die funktionellen Netzwerke humaner Krankheitsgene einschließlich der von ihnen kodierten Proteine im Modellorganismus *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*). *C. elegans* eignet sich besonders für genom- und proteomweite Untersuchungen, in denen viele quantitative Methoden (genomweite RNA-Interferenz, Substanz-Screening, Genotyp-Phänotyp-Karten, Proteom- und Metabolom-Studien, Aufklärung von Signalwegen) zur Anwendung kommen. *C. elegans* war das erste Tier, dessen Genom vollständig sequenziert wurde. Zu ungefähr 65% aller humanen Krankheitsgene finden sich homologe Gene in diesem Wurm.

Die Entwicklung des gesamten Zellstammbaums und das Verschaltungsmuster aller 302 Neuronen sind bekannt, und eine Phänotypisierung der Mutanten (Morphologie, Verhalten) ist daher leicht und schnell durchzuführen. Trotz seiner scheinbar einfachen Struktur können in *C. elegans* sowohl die Organentwicklung als auch komplexes neuronal gesteuertes Verhalten (z.B. assoziatives Lernen und Antwort auf noxische Reize) untersucht und die Funktion einzelner Nervenzellen molekularbiologisch, genetisch und biochemisch analysiert werden. So können Proteininteraktionen und Modulatoren identifiziert werden.

Die Wissenschaftler der Arbeitsgruppe Baumeister beschäftigen sich vorrangig mit den folgenden Projekten: Systembiologie von Alterung und Stressantwort: Der Insulin-/IGF-Signalweg zur Regulation des Transkriptionsfaktors FOXO ist Teil eines komplexen funktionellen Netzwerks und eng mit Kinasesignalkaskaden

und Transkriptionsfaktornetzwerken verflochten. FOXO spielt eine wichtige Rolle bei der Kontrolle von Zellwachstum und Zellantworten wie z.B. der Resistenz gegenüber eindringenden Pathogenen, zahlreichen zellulären Stresssignalen, programmiertem Zelltod, sowie metabolischen und entwicklungsbezogenen Funktionen. Außerdem ist dieser Signalweg bei der Steuerung von Alterungsvorgängen der Zellen in allen bisher in dieser Hinsicht untersuchten Tiermodellen beteiligt.

Die zentrale Rolle des Insulin-/IGF-Signalweges bei der Steuerung von zahlreichen zellulären Prozessen zeigt sich in dessen Zusammenspiel mit weiteren Signalkaskaden wie z.B. den JNK-, MAPK-, ras/RAF-, TGF β - und Apoptose-Signalwegen. Dieses spielt ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Krebs, koronaren Herzkrankheiten und neurodegenerativen Erkrankungen (v.a. Alzheimer und Parkinson) und ist in allen Tieren stark konserviert.

Funktionelle Netzwerke von Genen/Proteinen, die erblichen neurodegenerativen Krankheiten im Menschen zugrunde liegen: Die Arbeitsgruppe Baumeister hat eine Plattform für die experimentelle Analyse und Modellierung der an der Pathogenese neurodegenerativer Krankheiten beteiligten Signalwegen und funktionellen Netzwerken entwickelt. Diese Plattform schließt Screeningmethoden für Proteininteraktionen, Methoden zur Validierung von Gen- und Proteininteraktionen in Hochdurchsatzverfahren, aber auch zahlreiche hochparallelierte genetische Screeningtechnologien ein.

Ausgehend von einem menschlichen Krankheitsgen wurde ein reiterativer Prozess etabliert, bei dem experimentelle

Netzwerkanalysen mit der Modellierung von Interaktionen und potentiellen Partnern kombiniert wurden. Dieser Prozess nutzt den hohen Homologiegrad zwischen Genen und Signalwegen von *C. elegans* und dem Menschen aus. Außerdem lassen sich die Gene und Signalwege in *C. elegans* durch Transgenese, Mutanten und RNA- Interferenz relativ einfach modifizieren. Hochparallelisierte Metabolomik- und Proteomik-Untersuchungen sowie die Entwicklung von Mikrochips und optischen Methoden tragen zu einer multidisziplinären Forschungsplattform bei, mit der in diesem Organismus auch Untersuchungen komplexer Antworten auf Veränderungen wie z.B. Verhaltensanalysen möglich sind.

Ziel dieser Untersuchungen ist es, mithilfe eines ganzheitlichen Ansatzes ein Verständnis des Einflusses von Faktoren wie Umweltbedingungen, Genetik und Proteinausstattung auf die Antwort eines ganzen Organismus zu erlangen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Genetische und pharmakologische Hochdurchsatz-Screens
- Screening-Plattform zur Untersuchung von Proteininteraktionen
- Konfokales Nikon A1 CLEM
- COPAS Partikelsortierer
- Hochdurchsatz-Automatisierungs-Plattform
- Genomweite RNA-Interferenz-Untersuchungen

Ausgewählte Verbundprojekte

- BLOSS
- FRIAS LIFENET
- FRISYS / FORSYS (BMBF)

- LIFENET (EU)
- MEMOSAD (EU)
- SFB592, SFB746, SFB780, SFB850 (DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Anke Becker, Institut für Biologie III, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Gerd Walz, Innere Medizin IV, Universitätsklinikum Freiburg
- Prof. T. Keith Blackwell, Joslin Diabetes Center, Harvard Medical School, Boston, USA
- Prof. Stig Omholt, CiGene, Norwegian University of Life Sciences, Aas, Norway
- Prof. Tom Kirkwood, CISBAN, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, UK

Ausgewählte Publikationen

- Sämman J., Hegermann J., Gromoff E.V., Eimer S., Baumeister R.*, Schmidt E. (2009) Caenorhabditis elegans LRK-1 and PINK-1 act antagonistically in stress response and neurite outgrowth. *J Biol Chem.* 284(24): 16482-91. *corresp. author
- Neumann-Haefelin E., Qi W., Finkbeiner E., Walz G., Baumeister R.*, Hertweck M. (2008) SHC-1/p52Shc targets the insulin/IGF-1 and JNK signaling pathways to modulate life span and stress response in *C. elegans*. *Genes Dev.* 22(19):2721-35, *corresp. Author
- Tullet J.M.A., Hertweck M.T., An J.H., Baker J., Hwang J.Y., Liu S., Oliveira R.P., Baumeister R., and Blackwell T.K. (2008) Direct Inhibition of the Longevity-Promoting Factor SKN-1 by Insulin-like Signaling in *C. elegans*. *Cell*, 132, 1025-1038.



Prof. Anke Becker

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Biologie III / ZBSA
Molekulargenetik und Systembiologie von Prokaryonten

12 Mitarbeiter (Biologen, Biotechnologen)

Die Gruppe von Professor Becker beschäftigt sich mit der systembiologischen Untersuchung prokaryontischer regulatorischer Netzwerken, so z.B. mit der Verarbeitung und Integration von externen und internen Stimuli. Zeitaufgelöste, quantitative Daten werden durch die Kombination molekulargenetischer Ansätze mit Hochdurchsatzmethoden erhoben. Solche Datensätze sind Voraussetzung für das Verständnis prokaryontischer Zellen aus einer systembiologischen Perspektive.

Neben den üblichen molekulargenetischen und biochemischen Methoden, basieren die in unserer Forschung verwendeten Ansätze vorwiegend auf sogenannten "omics-Methoden", d.h. Transkriptomik, Proteomik und Metabolomik, komplementiert durch biophysikalische Methoden und bioinformatische Ansätze.

Die Forschung der Arbeitsgruppe konzentriert sich auf die molekularen Aspekte symbiontischer Interaktionen zwischen Pflanzen und Mikroben, und hierbei besonders auf Signaltransduktions- und Zelldifferenzierungsprozesse, die zur Entwicklung der Symbiose führen. Die Gruppe ist zudem an den Interaktionen zwischen bakteriellen Phytopathogenen und ihren Wirtspflanzen interessiert. Ein wichtiger Ansatz für diese Fragestellungen ist die Entwicklung mathematischer Modelle für die Vorhersage von Regulationsmodulen in solchen Systemen. Die Modelle werden in Zusammenarbeit mit der AG Paffelhuber und der AG Fleck am ZBSA entwickelt.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Automatisierungsplattform

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS/ FRISYS (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Dr. Peter Paffelhuber, Dr. Christian Fleck, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. Enrico Schmidt, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Dr. Wolfgang Hess, Institut für Biologie III, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Rolf Backofen, Institut für Informatik / ZBSA, Universität Freiburg
- Dr. Eva Kondorosi, Dr. Peter Mergaert, CNRS, Gif-sur-Yvette, France

Ausgewählte Publikationen

- M. McIntosh, S. Meyer, A. Becker (2009) Novel *Sinorhizobium meliloti* quorum sensing positive and negative regulatory feedback mechanisms respond to phosphate availability. *Mol Microbiol* 74(5): 1238-1256
- A. Becker, M. J. Barnett, D. Capela, M. Dondrup, P. B. Kamp, E. Krol, B. Linke, S. Rüberg, K. J. Runte, B. K. Schroeder, S. Weidner, S. N. Yurgel, J. Batut, S. R. Long, A. Pühler, A. Goesmann (2009) A portal for rhizobial genomes: RhizoGATE integrates a *Sinorhizobium meliloti* genome annotation update with postgenome data. *J Biotechnol* 140(1-2): 45-50



Laborautomationsanlage am Zentrum für Biosystemanalyse (Albert-Ludwigs-Universität Freiburg). Diese Robotikplattform wird für molekularbiologische Screens und kombinatorische Experimente im Hochdurchsatz eingesetzt.



Prof. Christoph Borner

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Molekulare Medizin
Arbeitsgruppe Borner

2 Mitarbeiter (Biologen)

Fragestellung und Systembiologischer Ansatz:

Akute und chronische Leberschädigung ist häufig auf einen übermäßigen Hepatozyten-Zelltod zurückzuführen, der durch das Zusammenspiel von Zytokinen der TNF Familie wie TNF α und FasL zustande kommt.

Die Arbeitsgruppe von Prof. Borner konnte zeigen, dass FasL je nach Dosis und Kostimulation mit weiteren extrazellulären Matrix- und Wachstumsfaktoren über zwei verschiedene Signalwege Hepatozyten Apoptose oder Proliferation induzieren kann.

Interessanterweise verändert sich das FasL-induzierte Signalverhalten von frisch isolierten, auf Kollagen plattierten Maushepatozyten im Vergleich zu ihrer Situation *in vivo*. Im Umfeld der Leber benötigt FasL den mitochondrialen Signalweg (sogenannter Typ II Weg), um die Todesproteasen (Caspasen) zu aktivieren und in den Hepatozyten Apoptose zu bewirken. Dies bleibt erhalten, wenn die isolierten Hepatozyten für kurze Zeit nach der Isolation in Suspension gehalten werden. Sobald sie aber auf Kollagen plattiert werden, d.h. ein extrazelluläre Matrix/Integrin Verbindung eingehen, aktiviert FasL die Caspasen direkt, ohne Beteiligung der Mitochondrien (Typ I Weg). Der Kollagen/Integrin Signalweg interferiert also offenbar mit demjenigen von FasL. Um die Interaktionspunkte zwischen den beiden Signalwegen herauszufinden bedient sich die Gruppe mathematischer Modelle vom Typ Boolean und ODE. Sie konnte dabei bereits zeigen, dass die Caspase Aktivierung entlang des direkten, Typ I Weges nicht „positiv feedback“ reguliert ist, daher keine Bistabilität aufweist.

Zudem erarbeitet die Gruppe von Prof. Borner ein Literatur basiertes Boolean Model der Typ I und II Signalwege und Signalwege, welche mit ihnen kooperieren (z.B. UV-B Bestrahlung, IL-1, insulin). Die Kohärenz des Modelles wurde experimentell validiert und zeigte zum ersten Mal einen UV-B Dosis Effekt auf isolierten Maus Hepatozyten. Dabei waren die Signalwege hochvernetzt und beinhalteten etliche Feedback Loops, von denen einer total neuartig war.

Schließlich wurden verschiedene bioinformatische Techniken verwendet, um Kooperationen zwischen Zelltod und Überlebenssignalwegen, wie z.B. zwischen FasL und Integrin, besser zu verstehen. Dies wurde wiederum in ein Boolean Netzwerk übersetzt. Das Testen von verschiedenen Signalinteraktionsmöglichkeiten mit der Software SQUAD ergab 4 stabile System Zustände, 2 für Überleben und je einen für den Typ I und Typ II Zelltod. Auch hier wurde das Model mit experimentellen Daten validiert. Diese Boolean Modelle werden der Arbeitsgruppe nun in weiteren Studien dazu dienen, die Mechanismen aufzuklären, warum sich der FasL-induzierte Todessignalweg durch Kollagenplattierung ändert und warum bei niedriger FasL Dosis gar das Umgekehrte passiert, nämlich dass sich Hepatozyten beginnen zu teilen (proliferieren). Durch ein besseres Verständnis der molekularen Zusammenhänge dieser Prozesse erhofft sich die Gruppe Borner zielgerichtete Therapien zu entwickeln, um Leberschädigungen wie Hepatitis und Leberkrebs besser zu kontrollieren und die Leberregeneration nach Schädigung zu fördern.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Kultivieren von primären Hepatozyten
- FACS Analyse
- Transfektion von cDNA und siRNA (Lipofektion und Nucleofektion)
- Quantifizierung der Western Blot Banden über Chemilumineszenz (LumiImager)
- Immunfluoreszenz
- Caspase Aktivitätsassays
- Apoptose Assays (Morphologie, MTT Survival Assay, Kernfragmentierung, etc.)
- Phasenkontrast und Fluoreszenz Mikroskopie

Ausgewählte Verbundprojekte

- HepatoSys (BMBF)

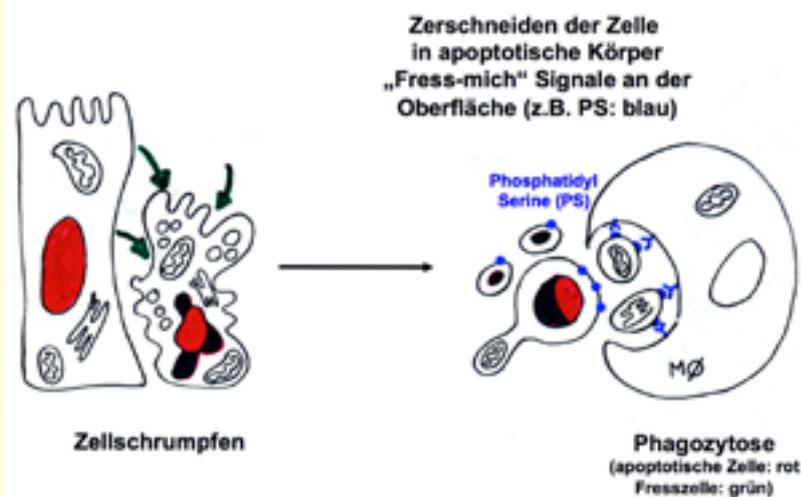
Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Dr. Irmgard Merfort, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Universität Freiburg
- Prof. Dr. Oliver Sawodny, Institut für System Dynamik, Universität Stuttgart
- Prof. Dr. Thomas Dandkar, Biozentrum, Universität Würzburg

Ausgewählte Publikationen

- Walter D, Schmich K, Vogel S, Pick R, Kaufmann T, Hochmuth FC, Haber A, Neubert K, McNelly S, von Weizsäcker F, Merfort I, Maurer U, Strasser A, Borner C. Switch from type II to Fas/CD95 death signaling on in vitro culturing of primary hepatocytes. *Hepatology* 2008; 48:1042-1953.
- Schlatter R, Walter D, Bury L, Bogyo M, Sawodny O, Sauter T, Borner C. Apoptosis does not need bistability. Manuscript in preparation

Ablauf der Apoptose



Morphologische, zelluläre und biochemische Veränderungen einer apoptotischen Zelle.

- Schlatter, R., Schmich, K., Avalos Vizcarra, I., Scheurich, P., Sauter, T., Borner C., Ederer, M., Merfort, I. & Sawodny O. (2009). ON/OFF and beyond – a Boolean model of apoptosis. *PLoS Comp. Biol.* 5(12), e1000595. Epub.



Dr. Tilman Brummer

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

ZBSA

Arbeitsgruppe Brummer / MAPK Modulation

9 Mitarbeiter (Biologen, molekulare Mediziner)

Die Arbeitsgruppe Brummer arbeitet an der Aufklärung der Mechanismen, mit denen Zellen die Information extrazellulärer Signale in intrazelluläre Information umwandeln, sowie an der Steuerung dieser zellulären Prozesse. Die Arbeitsgruppe ist besonders an den Mechanismen interessiert, die der Feinsteuerung der MAPK- (Mitogen aktivierten Proteinkinase) und PI-3K- (Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase) Signalwege zugrunde liegen. Diese Signalwege spielen eine bedeutende Rolle bei der Regulation von Wachstum und Differenzierung und sind bei zahlreichen humanen Krankheiten gestört.

Obwohl die wichtigsten Komponenten dieser Signalwege bekannt sind, sind wir noch weit von einem detaillierten Verständnis der Feinregulation dieser Signalelemente entfernt. Systembiologische Ansätze haben gezeigt, dass diese Komponenten auf der posttranslationalen Ebene durch eine Vielzahl fehlerhafter Protein-Protein-Interaktionen, Rückkopplungsschleifen und Crosstalk-Ereignisse beeinflusst und reguliert werden. Für die Systembiologie ist es nun eine besondere Herausforderung, diese Ereignisse zu identifizieren, sie quantitativ und räumlich-zeitlich zu beschreiben und letztendlich zu modellieren.

Die Verbesserung massenspektrometrischer (MS) Methoden führt fortlaufend zur Identifizierung neuer Phosphorylierungsstellen. Da aber die Methoden für die Identifizierung der entsprechenden Kinasen und Phosphatasen noch nicht so weit entwickelt sind, können MS-Daten bisher nur unzureichend in Netzwerke übersetzt werden. Daher entwickelt die Forschungsgruppe Screening-Plattformen, die es ihnen

ermöglichen, Beziehungen zwischen Substraten und Kinasen zu identifizieren. Diese Arbeiten werden in enger Zusammenarbeit mit Enrico Schmidt und Anke Becker (beide am ZBSA) durchgeführt.

In ihren Projekten verfolgt die Arbeitsgruppe einen sogenannten Bottom-Up-Ansatz, in dem für wichtige Elemente dieser Signalwege die Phosphorylierungs- und Protein-Protein-Interaktionsereignisse räumlich und zeitlich zugeordnet und funktionell beschrieben werden. Ein besonderer Schwerpunkt der Untersuchungen sind diejenigen Proteine, die zwischen die Rezeptoren und nachfolgenden Signalkaskaden geschaltet sind, z.B. Docking-Proteine und Kinasen.

Die Wissenschaftler erwarten, dass diese Untersuchungen zu einem besseren Verständnis der Regulation dieser Signalwege führen, und die Lebenswissenschaften vor allem in zweierlei Hinsicht beeinflussen werden: Zum einen erlauben die Ergebnisse das genauere Modellieren von Signalwegen, die bereits bei anderen Modellentwicklungen in der Systembiologie eine Rolle spielen.

Zum anderen ist die Kenntnis der räumlich und zeitlichen Regulation von Signalnetzwerken von wachsender Bedeutung für zahlreiche klinische Disziplinen; so z.B. dem Verständnis der Pathomechanismen von Krankheiten, dem Erfolg oder Misserfolg von Medikamententherapien, der Identifizierung von Angriffspunkten neuer Medikamente und diagnostischer Proteine oder für die Steuerung des Zellverhaltens in der regenerativen Medizin.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Analyse von Signaltransduktionsereignissen in dreidimensionaler Zellkultur
- Induzierbare Genexpression und Knock-out-/Knock-in-Systeme
- Identifizierung neuer Substrat/Kinase-Interaktionen unter Verwendung von Hochdurchsatzsystemen (in Zusammenarbeit mit Prof. Anke Becker und Dr. Enrico Schmidt am ZBSA)

Ausgewählte Verbundprojekte

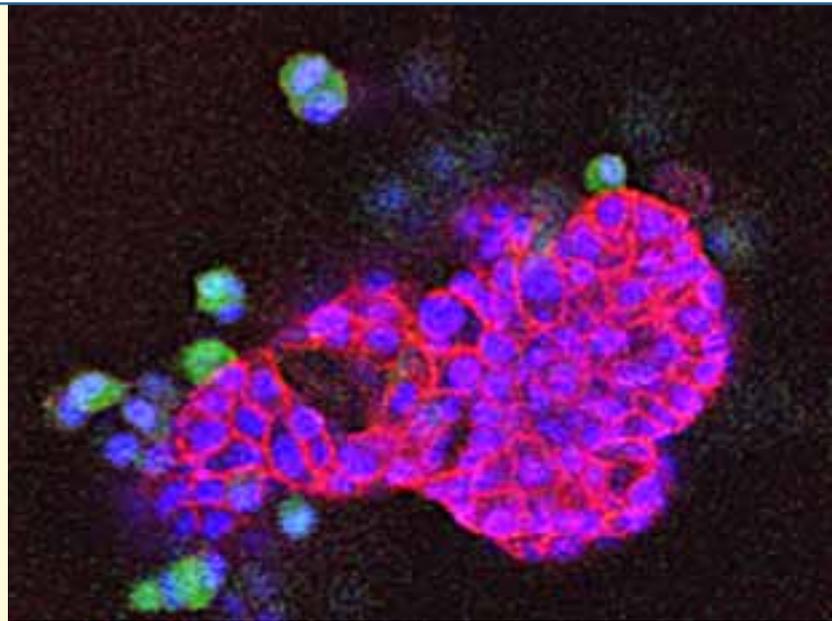
- EXC 294 BIOSS (DFG)
- SFB 850 (DFG)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Dr. E. Schmidt, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. J. Dengjel, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. A. Schlosser, Core Facility Proteomics, ZBSA, Freiburg
- Prof. R. Daly, Garvan Institute of Medical Research, Sydney, Australia

Ausgewählte Publikationen

- Brummer T, Larance M, Herrera Abreu MT, Lyons RJ, Timpson P, Emmerich CH, Fleuren ED, Lehrbach GM, Schramek D, Guilhaus M, James DE, Daly RJ. (2008). Phosphorylation-dependent binding of 14-3-3 terminates signalling by the Gab2 docking protein. *EMBO Journal*. 3;27(17):2305-16.
- Jeffrey KL, Brummer T, Rolph MS, Liu SM, Callejas NA, Grumont RJ, Gillieron C, Mackay F, Grey S, Camps M, Rommel C, Gerondakis SD, Mackay CR.



(2006). Positive regulation of immune cell function and inflammatory responses by phosphatase PAC-1. *Nature Immunology*. 7:274-83.

- Brummer T, Martin P, Herzog S, Misawa Y, Daly RJ, Reth M.(2006). Functional analysis of the regulatory requirements of B-Raf and the B-Raf(V600E) oncoprotein. *Oncogene*. 25:6262-76.



Dr. Hauke Busch

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Freiburg Institute for Advanced Studies / ZBSA
Group of Cell Control and Communication

7 Mitarbeiter (Physiker, Mediziner, Chemiker und Biologen)

Die Arbeitsgruppe von Dr. Hauke Busch kombiniert in einem systembiologischen Ansatz die experimentelle Erforschung der Zell-Zell-Kommunikation mit der Entwicklung von Multiskalenmodellen, die diese vom initialen Stimulus bis hin zum finalen Phänotyp erfassen. So sollen die molekularen Regulatoren identifiziert werden, die für die kontextabhängige Proliferation, Differenzierung oder Migration der Zellen wichtig sind.

Um geeignete dynamische Modelle zur Entschlüsselung der Entscheidungsprozesse für zelluläres Verhalten zu entwickeln, verwendet die Arbeitsgruppe Konzepte und Ideen der nichtlinearen Dynamik und komplexer Systeme. So zeigen systemtheoretische Überlegungen, dass die am langsamsten evolvierenden Systemvariablen das langfristige Verhalten eines Systems bestimmen. In einer menschlichen oder tierischen Zelle basiert das Zellverhalten ebenso auf verschiedenen, zeitlich abgestimmten Signalen und Feedback-Prozessen zwischen schnell schaltenden Proteinsignalwegen und langsam regulierter Genexpression. Systemtheoretisch betrachtet sollten in einem biologischen Kontext also die Änderungen der Genexpression die langfristige, makroskopische Entscheidung einer Zelle kontrollieren und widerspiegeln.

Die Umsetzung dieses Ansatzes in dynamische Modelle ermöglicht der Forschungsgruppe die Rekonstruktion zellulärer Entscheidungsprozesse mittels neuronaler Netzwerkmodelle. Dazu werden im Labor unter genau definierten Zellkultur- und kontextabhängigen Bedingungen die Zellantworten auf Gen- und Proteinebene

quantitativ ermittelt und mittels der Computermodelle analysiert.

Biologische Daten werden auf der Zellpopulationsebene gesammelt. Hierbei kommen DNA-Mikroarrays und qRT-PCR (Bio-Rad Laboratories CFX96 qRT-PCR-System & Agilent Bioanalyzer für die Qualitätsüberprüfung von RNA) zum Einsatz. Auf Einzelzellebene werden die Daten mit Hilfe der Time-Lapse Mikroskopie (Nikon TI-E Mikroskop ausgerüstet mit ibidi GmbH Klimakammer) gewonnen.

Die systemtheoretischen Ansätze zur Erforschung der Zell-Zellkommunikation können unabhängig von Zellart und Stimulus verwendet werden. So entwickelt die Arbeitsgruppe in Zusammenarbeit mit Partnern aus ganz Deutschland weitere Experimente und Computersimulationen, um die Auswirkungen bestimmter Stimuli auf Zellproliferation, Differenzierung, Migration und auch Zellalterung in verschiedenen Zelltypen und Modellorganismen - in Mensch, Maus, Ratte und Pflanze - zu erforschen.

Ausgewählte Verbundprojekte

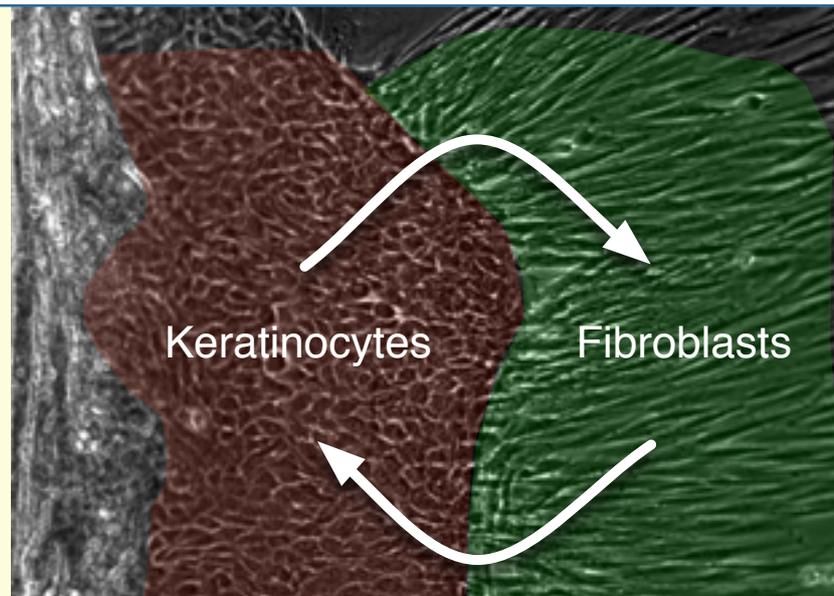
- Gerontosys (BMBF)
- MedSys (BMBF)

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Prof. Leena Bruckner Tuderman, Abteilung Dermatologie und Venerologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Stefan Rensing, Institut für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Margareta Müller, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Ursula Klingmüller, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Fabian Theis, Helmholtz Zentrum München

Ausgewählte Publikationen

- A.Riehl, T. Bauer, B., Brors, H. Busch, R Mark, J Németh, C Gebhardt, A. Bierhaus, P. Nawroth, R. König, P. Angel and J. Hess Identification of the Rage-dependent gene regulatory network in a mouse model of skin inflammation. BMC Genomics. 11:537 (2010)
- H. Busch, D. Camacho, Z. Rogon, K. Breuhahn, P. Angel, R. Eils and A. Szabowski, Gene Network Dynamics controlling Keratinocyte Migration, Mol Syst Biol, 4, 199 (2008).
- H. Busch, W. Sandmann and V. Wolf, A numerical aggregation algorithm for the enzyme-catalyzed substrate conversion, in Lecture Notes in Computer Science 4210, 298 (2006).





Dr. Joern Dengjel

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Freiburg Institute for Advanced Studies / ZBSA
Arbeitsgruppe Proteindynamik

6 Mitarbeiter (Biologen, Biochemiker, Chemiker)

Zellen verfügen über zwei Proteinabbauwege – das Ubiquitin-/Proteasom- und das autophagosomale/lysosomale-System. Autophagie ist ein evolutionär konservierter Prozess, in dem die benötigte Energie produziert wird, die das Überleben der Zelle bei Nahrungsmangel sichert. Autophagie wird durch die Bildung einer flachen Membranzisterne eingeleitet, die Teile des Zytoplasmas umschließt. Dadurch werden sogenannte Autophagosomen mit einer charakteristischen Doppelmembran abgesondert. Diese Autophagosomen reifen in einem schrittweisen Prozess heran und fusionieren mit Lysosomen zu Autolysosomen, in denen der Inhalt verdaut wird.

Autophagie wird als wichtiger Prozess bei der Verstoffwechslung von Organellen oder Proteine angesehen. Eine anhaltende Autophagie kann zu programmiertem Typ II Zelltod führen. Viele Aspekte der Autophagie sind im Detail noch nicht verstanden. Am bisher besten untersuchten inhibitorischen Signaltransduktionsweg sind mTOR und Klasse I PI3K-Kinasen beteiligt. Hingegen werden Klasse III PI3K-Kinasen für die Aktivierung des Autophagieprozesses benötigt. Autophagie wird mit zahlreichen Krankheiten wie z.B. Krebs und neurodegenerativen Krankheiten in Verbindung gebracht.

Autophagie wird als ein unspezifischer Abbauweg angesehen. Allerdings konnten wir unlängst zeigen, dass die subzelluläre Lokalisierung der Proteine einen Einfluss auf deren Abbaudynamik hat. Proteine wurden in einer bestimmten Abfolge verdaut: zytosolische und an der Translation beteiligte Proteine wurden zuerst abgebaut,

gefolgt von Multiproteinkomplexen und Proteinen aus Organellen. Bei näherer Betrachtung der proteasomalen und lysosomalen Abbauwege wurde deutlich, dass diese beiden Abbauwege miteinander kommunizieren. Unsere Daten zeigen, dass der Proteinabbau bei der durch Aminosäuremangel induzierten Autophagie eher nicht unspezifisch ist und sprechen für eine effiziente Steuerung dieses Prozesses.

Die Protein Dynamics-Gruppe befasst sich mit zahlreichen Autophagie-relevanten Projekten. Hierbei werden eine Reihe unterschiedlicher Methoden verwendet, so z.B. quantitative Massenspektroskopie (MS)-basierte Proteomik, konfokale Bildgebung und RNAi (RNA Interferenz)-basierte Screens. Zurzeit arbeitet die Gruppe an der Charakterisierung des Autophagosoms. Ein weiteres Interesse der Gruppe liegt auf der globalen Proteindynamik während eines längerfristig andauernden Aminosäuremangels. Hierbei soll der Einfluss unterschiedlicher Formen der Autophagie auf das zelluläre Proteom untersucht werden. Dengjels Gruppe verwendet außerdem einen Phosphoproteomik-Ansatz für den Vergleich von Signaltransduktionsereignissen bei der Autophagie mit denen der Apoptose, die teilweise überlappen. Räumlich und zeitlich aufgelöste Proteomikdaten werden für die Simulation der am Aufbau von Organellen und Signaltransduktionsereignissen beteiligten zellulären Entscheidungen herangezogen. Diese Modelle werden anschließend experimentell überprüft und wichtige Knotenpunkte der Signaltransduktion im Detail untersucht.

Um neue Komponenten in den untersuchten Organellen

und Signaltransduktionsnetzwerken zu identifizieren, wird MS-basierte Proteomik in Kombination mit der sogenannten SILAC-Methode angewendet. SILAC ist eine quantitative Methode, bei der das gesamte Proteom durch metabolischen Einbau von schweren Isotopen markiert wird, so dass es mittels MS aufgelöst werden kann. Da jedes Protein der Zelle markiert ist, können die Zellpopulationen gemischt und mittels MS untersucht werden. Dies erlaubt die Quantifizierung von Proteinen unterschiedlicher zellulärer Stadien. Mit entsprechenden Modifikationen kann die Methode sowohl zur Darstellung eines Organellenproteoms als auch bei der Verfolgung von ortsspezifischen Phosphorylierungsänderungen in Signaltransduktionswegen eingesetzt werden. Modernste Massenspektrometer erlauben dabei das spezifische und routinemäßige Screenen von Phosphopeptiden. Bei einer Sensitivität im Subfemtomolar-Bereich, ist es möglich, systemische Analysen mit nur 10^7 Zellen durchzuführen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

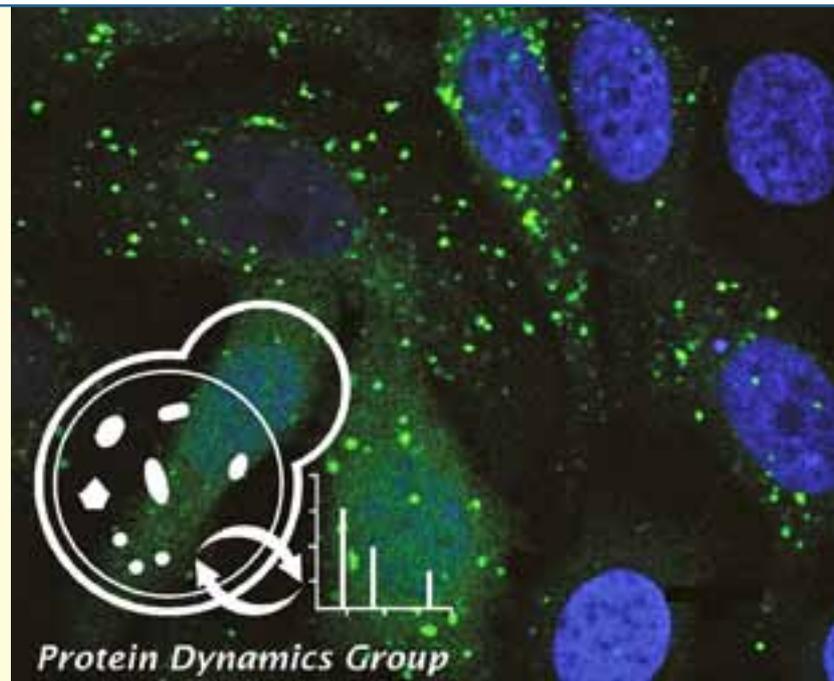
- MS-basierte Proteomik in Kombination mit der SILAC-Methode (Stable Isotope Labeling by Amino Acids in Cell Culture/ Ersatz einer Aminosäure durch eine isotopmarkierte, schwere Variante)

Ausgewählte Verbundprojekte

- BIOS
- FRIAS

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Leena Bruckner-Tuderman, Universitätsklinikum, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Hauke Busch, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Christian Münz, Universität Zürich, Schweiz



Autophagosomen unter Rapamycinbehandlung (markiert mit eGFP-LC3-II).

- Jens Andersen, University of Southern Denmark, Odense, Denmark
- Marja Jäättelä, Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

Ausgewählte Publikationen

- Dengjel, J., Kratchmarova, I., Blagoev, B., Receptor tyrosine kinase signaling: a view from quantitative proteomics. *Mol. Biosystems*, 2009, 5:1112-21.
- Kristensen, A.R., Gade, S., Hoyer-Hansen, M., Jaattela, M., Dengjel, J.*, Andersen, J.S.*, Ordered organelle degradation during starvation-induced autophagy. *Mol Cell Proteomics*, 2008, 7:2419-28.
- Dengjel, J.*, Akimov, V.*, Olsen, J.V., Bunkenborg, J., Mann, M., Blagoev, B., and Andersen, J.S., Quantitative proteomic assessment of very early cellular signaling events. *Nat Biotechnol.* 2007, 25:566-8.



Prof. Wolfgang Driever

Direktor ZBSA

**Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Biologie I / ZBSA
AG Prof. Wolfgang Driever**

11 Mitarbeiter (Biologen)

Die Arbeitsgruppe Driever untersucht grundlegende Entwicklungskontrollmechanismen bei Wirbeltieren. Als Modellsystem wird der Zebrafisch (*Danio rerio*) verwendet, in dem sich ideal quantitative Daten verschiedener Klassen (Transkriptom, Proteom, Phenotyp, Zellverhalten - 3D und 4D Life Imaging) erheben lassen, da sich die Embryonen synchron entwickeln und ihre Transparenz auch *in vivo* Untersuchungen mit Einzelzell-Auflösung ermöglichen.

Der Schwerpunkt liegt auf folgenden beiden Projektbereichen:

Pou5f1/Oct4 - abhängige Mechanismen der Kontrolle von embryonaler Pluripotenz, Differenzierung und Musterbildung. Pou5f1/Oct4 ist einer der wichtigsten Stammzellfaktoren pluripotenter Zellen in Säugern. Die Arbeiten im Labor Driever zielen darauf, die Funktionsweise im Embryo selber zu analysieren und konzentrieren sich auf das Verständnis der Struktur und Regulationseigenschaften der Transkriptionsnetzwerke "downstream" von Pou5f1/Oct4. Die Gruppe untersucht vier Hauptaspekte:

- (1) Identifizierung und Funktionsanalyse von Downstream Transkriptionsknotenpunkten - hier werden gegenwärtig KLFs, FOXD3 und Her3 im Detail untersucht.
- (2) Rolle der SOXB Familie Proteine bei der Kontrolle der Pou5f1 Aktivität und der Zielgenaktivierung.
- (3) Mechanismen der zeitlichen Kontrolle der Entwicklung basierend auf den Regulationseigenschaften des Pou5f1 Downstream Netzwerkes.
- (4) Regulation des Zellverhaltens (Adhäsion, Motilität) in Abhängigkeit von Pou5f1.

Methodisch werden mit hoher zeitlicher und räumlicher Auflösung Transkriptionsdaten erhoben (Microarray-

Serien, quantitative RT-PCR, Deep Sequencing) und mit Interaktionsassays an Genkontrollregionen (ChIP-Seq, EMSA) Interaktionen identifiziert. Auf dieser Datenbasis werden Netzwerkmodelle erstellt und ihre Eigenschaften in dynamischer Modellierung untersucht. Das Modell Zebrafisch eignet sich hervorragend zur gezielten und systematischen Störung der Regelsysteme in Gain-of-Function und Loss-of-Function Experimenten, so dass die dynamischen Netzwerkmodelle verifiziert und erweitert werden können.

Ziel der systembiologischen Modellierung ist es, prädiktive Modelle zur Steuerung der Differenzierung embryonaler Stammzellen in neurale, mesodermale und endodermale Derivate zu entwickeln. Langfristig sollte dieses Wissen neue Impulse für die regenerative Medizin liefern.

In einem weiteren Forschungsbereich der Arbeitsgruppe wird das Netzwerk der Signal- und Transkriptionsfaktoren untersucht, welches die Differenzierung dopaminergere Neurone im Nervensystem steuert. Durch die rasche Entwicklung des Zebrafisches ist es möglich, neurale Vorläuferzellen bis zur Differenzierung von Neuronen wie auch der axonalen Verknüpfung zu neuronalen Netzwerken *in vivo* zu beobachten. Die systematische Untersuchung der Transkriptome hat zur Identifizierung transkriptioneller Codes für die meisten dopaminergen Subtypen geführt. Mit neu entwickelten multicistronischen Vektoren werden Kombination von Transkriptionsfaktoren in neuronalen Vorläuferzellen exprimiert. Ziel ist es hier ein rationales Konzept für die gesteuerte Differenzierung dopaminergere Neurone zu entwickeln.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Genetik und Genomik im Modellorganismus
Zebrafisch
- Quantitative Mikroskopie und 3D/4D Visualisierung
- Transkriptomanalyse

Ausgewählte Verbundprojekte

- DOPAMINET (EU)
- FRISYS / FORSYS (BMBF)
- mdNEURODEV(EU)
- SFB592 (DFG)
- SFB 850 (DFG)
- ZF-HEALTH (EU)

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Prof. Jens Timmer, ZBSA und Institut für Physik,
Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. Tom Michoel, Freiburg Institute for Advanced
Studies, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. Elias Stupka, Cancer Institute, University College
London, UK
- Dr. Verdon Taylor, Biomedical Sciences, University of
Sheffield, UK
- Prof. Harold Bugess, National Institute of Child Health
and Human Development, NIH, Bethesda, USA

Ausgewählte Publikationen

- Lunde, K., Belting, H.-G., and Driever, W. (2004).
Zebrafish *pou5f1/pou2*, homolog of mammalian Oct4,
functions in the endoderm specification cascade.
Current Biology: 14, 48-55.
- Daria Onichtchouk, Florian Geier, Bozena Polok,
Daniel M. Messerschmidt, Rebecca Mössner, Björn
Wendik, Sungmin Song, Verdon Taylor, Jens Timmer,
and Wolfgang Driever (2010). Zebrafish Pou5f1-



dependent transcriptional networks in temporal control of early development. *Molecular Systems Biology* 6,354 (pp 1-18).

- Heiko Löhr, Soojin Ryu, and Wolfgang Driever (2009). Zebrafish diencephalic A11 related dopaminergic neurons share a conserved transcriptional network with neuroendocrine cell lineages. *Development* 136, 1007-1017.



Dr. Christian Fleck

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
ZBSA
Developmental Systems Biology

7 Mitarbeiter (Physiker, Biologen, Mathematiker)

Die Arbeitsgruppe von Dr. Fleck beschäftigt sich vorrangig mit Fragestellungen aus der Pflanzenentwicklungsbiologie. Dabei ist sie bestrebt, stets sehr eng mit dem jeweiligen experimentellen Partner zusammenzuarbeiten. Aber auch eher theoretische oder biophysikalische Fragestellungen werden bearbeitet. Die dabei angewandten Methoden sind sehr vielfältig und reichen von analytischen mathematischen Techniken über statistische Methoden zu Computersimulationen. Obwohl die einzelnen Projekte häufig ein sehr detailliertes

Verständnis auch Erweiterung/Veränderung der verwendeten Techniken erfordern, steht bei allem stets die biologische Fragestellung im Vordergrund.

Ausgewählte Verbundprojekte

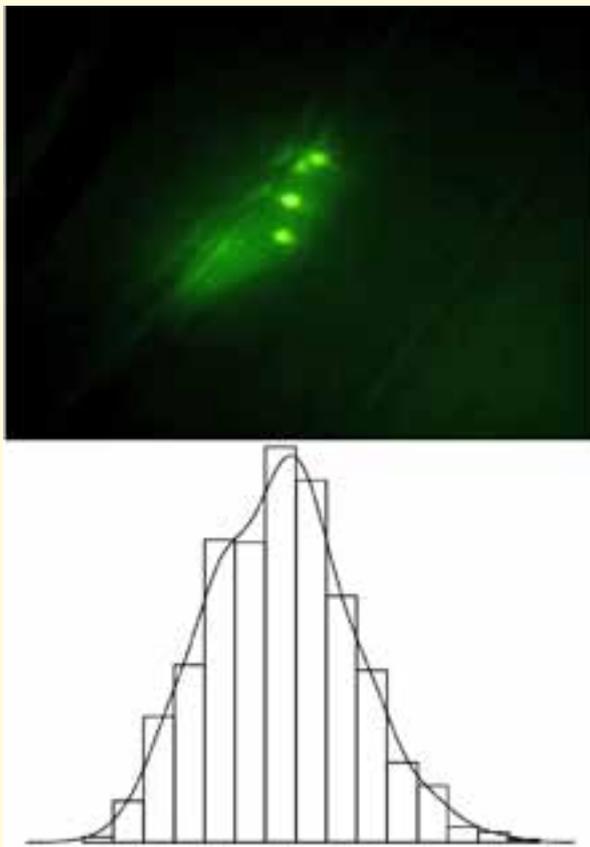
- FORSYS / FRISYS (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Kircher, Institut für Biologie II, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Palme, Institut für Biologie II, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Hiltbrunner, Zentrum für Molekularbiologie der Pflanzen, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Hülskamp, Botanisches Institut, Universität zu Köln
- Millar, Institute of Molecular Plant Sciences, University of Edinburgh, UK

Ausgewählte Publikationen

- Rausenberger, J.; Fleck, C.; Timmer, J.; Kollmann, M. (2009) Induction Level Determines Signature of Gene Expression Noise in Cellular Systems. *Progress in Biophysics and Molecular Biology* 100, 57–66
- Digiuni, S., Schellmann, S., Geier, F., Greese, B., Pesch, M., Wester, K., Dartan, B., Mach, V., Srinivas, B. P., Timmer, J., Fleck, C., Hulskamp, M. (2008) A competitive complex formation mechanism underlies trichome patterning on *Arabidopsis* leaves. *Molecular Systems Biology* 4, 217(1-11).
- Geier, F., Lohmann, J., Gerstung, M., Maier, A. Timmer, J., Fleck, C. (2008) A quantitative and dynamic model for plant stem cell regulation. *PLoS ONE* 3, 10, e3553(1-10).





Arabidopsis thaliana, ein Modellorganismus der Pflanzengenetik.



PD Dr. Wolfgang Frank

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Biologie II
Pflanzenbiotechnologie- Abiotischer Stress und RNA-Interferenz

10 Mitarbeiter (Biologen)

Kleine, nicht-codierende RNAs (sRNAs) spielen eine wichtige Rolle bei der Steuerung der transkriptionellen und posttranskriptionellen Genregulation. Sie binden an komplementäre RNA-Moleküle, und führen dadurch zu deren Spaltung oder zur translationellen Inhibition dieser RNA. Außerdem können sRNAs epigenetische DNA-Modifikationen herbeiführen. Dies geschieht entweder durch die Interaktion mit der DNA unter Beteiligung von Helferproteinen oder durch die Bildung von sRNA-RNA-Duplexmolekülen, die an komplementäre DNA-Zielsequenzen binden. Das feine Gleichgewicht zwischen an- und ausgeschalteten Genen unterscheidet sich zwischen Organen, dem Entwicklungsstand oder auch unter unterschiedlichen Umweltbedingungen. Wird dieses Gleichgewicht gestört, so kommt es zu Missbildungen und Krankheiten wie z.B. Krebs. Im Vergleich zu Tieren findet sich bei Pflanzen ein überraschend komplexes Netzwerk unterschiedlicher sRNA-Interaktionswege.

Die Gruppe von Dr. Frank ist besonders an einem Verständnis dieser Komplexität und der Entschlüsselung von sRNA-Interaktionen im Kleinen Blasenmützenmoos *Physcomitrella patens* interessiert. Die wichtige biologische Rolle einer bestimmten Klasse kleiner RNAs, den sogenannten microRNAs (miRNAs), zeigt sich besonders darin, dass sie vorwiegend die Expression der für Transkriptionsfaktoren kodierende mRNAs steuern.

Warum werden diese Regulatoren von miRNAs gesteuert? Es wird angenommen, dass sRNAs zahlreiche Vorteile gegenüber „normalen“ regulatorischen Prozessen, wie sie z. B. von der Aktivierung der Gentranskription her bekannt sind, haben.

Welche regulatorischen Prozesse, an denen sRNAs beteiligt sind, können nun identifiziert werden? Genomweite Expressionsanalysen proteinkodierender Gene und nicht-codierender RNAs in *Physcomitrella patens* führten zur Entdeckung regulatorischer Netzwerke, die von unterschiedlichen Klassen kleiner nicht-codierender RNAs gesteuert werden. Die Forschung der Arbeitsgruppe konzentriert sich auf sRNA-basierte regulatorische Regelkreise und Transkriptionsfaktoren, die durch eine Reihe unterschiedlicher Phytohormone und bei ungünstigen Umweltbedingungen aktiviert werden.

Die Forschungsgruppe befasst sich neben der Kontrolle der Genexpression auf der posttranskriptionellen Ebene auch mit der Rolle der sRNAs bei der Steuerung epigenetischer Modifikationen, die die Genexpression auf



Elektronenmikroskopische Aufnahme eines *Physcomitrella patens* Wildtyp-Exemplars.

der transkriptionellen Ebene beeinflussen. Die Dynamik der sRNA-vermittelten Regulation auf diesen unterschiedlichen Ebenen wird mittels der Herstellung bestimmter *P. patens*-Mutanten untersucht. Die eingefügten Mutationen führen zu bestimmten Störungen der regulatorischen Netzwerke. Zurzeit werden diese Mutanten dazu verwendet, experimentelle Daten zu gewinnen und mit diesen anschließend mathematische Modelle zu miRNA-gesteuerten regulatorischen Netzwerken zu erstellen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Herstellung spezifischer Gen-Knockout-Linien in *Physcomitrella patens*
- Design und Expression artifizierender microRNAs für Gen-Funktionsanalysen im mittleren und großen Maßstab
- Analysemethoden für kleine, nicht-codierende RNAs
- Analyse von DNA-Methylierung, Epigenetik

Ausgewählte Verbundprojekte

- Signal Systems in Plant Model Organisms (GRK1305 International Graduate School, DFG)
- FORSYS/FRISYS (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Dr. Ralf Reski, Pflanzenbiotechnologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Wolfgang R. Hess, Genetik und Experimentelle Bioinformatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Dr. Jens Timmer, Institut für Physik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Dr. D. Weigel, Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen
- Dr. Michael J. Axtell, Biology Department, Pennsylvania State University, USA



Elektronenmikroskopische Aufnahme einer *Physcomitrella patens* Mutante mit einem defekten sRNA-Interaktionsweg.

Ausgewählte Publikationen

- Khraiwesh, B., Arif, M.A., Seumel, G.I., Ossowski, S., Weigel, D., Reski, R., Frank, W. (2010) Transcriptional control of gene expression by microRNAs. *Cell* 140, 111-122.
- Qudeimat, E., Faltusz, A.M.C., Wheeler, G., Lang, D., Brownlee, C., Reski, R., Frank, W. (2008) A P_{11B} -type Ca^{2+} -ATPase is essential for stress adaptation in *Physcomitrella patens*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 19555-19560.
- Khraiwesh, B., Ossowski, S., Weigel, D., Reski, R., Frank, W. (2008) Specific gene silencing by artificial microRNAs in *Physcomitrella patens*: An alternative for targeted gene knockouts. *Plant Physiology* 148, 684-693.



Dr. Britta Hartmann

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Zentrum für biologische Signalstudien / ZBSA
Regulation alternativer Spleißprozesse durch zelluläre Netzwerke

1 Mitarbeiter

Alternatives Spleißen betrifft mehr als 95% aller menschlicher Gene. Im Durchschnitt gibt es von jedem Gen mehr als sieben Spleißvarianten, so dass aus relativ wenig Genen ein außerordentlich komplexes Transkriptom entsteht. Fehler in der Regulation des alternativen Spleißens werden mit einer wachsenden Anzahl von Krankheiten in Verbindung gebracht, wodurch dieses neue Forschungsfeld zusätzlich an Bedeutung gewinnt (Wang et al. Science 2008; Pan et al. Nature Genetics 2008). Es ist daher außerordentlich wichtig, die Rolle des alternativen Spleißens in den unterschiedlichen zellulären Programmen zu untersuchen. Mithilfe von speziellen Microarrays können alternative Spleißvorgänge, die in unterschiedlichen zellulären Kontexten reguliert werden, identifiziert werden. Anschließend kann *Drosophila* als Modellorganismus für die Untersuchung der biologischen Rolle dieser alternativen Isoformen herangezogen werden.

Intrazelluläre Signaltransduktion ist für die Entwicklung und das Leben von Organismen besonders wichtig. Ihr Einfluss auf die Regulation der Transkription wurde bereits intensiv untersucht. Überraschenderweise ist aber bisher noch kaum etwas über die Auswirkungen der Signaltransduktion auf posttranskriptionale Prozesse wie das alternative Spleißen bekannt.

Unter Verwendung von genomweiten, anwendungsspezifischen Microarrays zur Untersuchung von Spleißvorgängen fanden die Forscher heraus, dass zwei vollständig unterschiedliche Signaltransduktionswege (Wingless und Insulin) eine Vielzahl von alternativen Spleißvorgängen regulieren (Hartmann et al. 2009). Die gegenwärtigen Untersuchungen befassen sich

mit den molekularen Mechanismen, mit denen die Signalübertragungswege alternative Spleißvorgänge steuern, sowie mit der Untersuchung der biologischen Funktionen einiger dieser Spleißereignisse *in vivo*.

Die Geschlechtsentwicklung in *Drosophila* ist ein Paradebeispiel für ein alternatives Spleißnetzwerk: alternatives Spleißen von nur wenigen Genen bestimmt die Geschlechtsentwicklung durch die Aktivierung eines transkriptionellen Programms. Mithilfe der sogenannten Splice-Microarrays konnten von der Arbeitsgruppe hunderte Gene identifiziert werden, deren Isoformen sich stark in den beiden Geschlechtern adulter Fliegen unterscheiden. Die Analyse des alternativen Spleißmusters von mehr als 40 potenziellen Genen in unterschiedlichen Geweben sowie in embryonalen Zelllinien führte zur Identifizierung von gewebe- und geschlechtsspezifischen Programmen von alternativen Spleißprozessen. Weitere Analysen enthüllten universelle wie auch auf bestimmte Gewebe beschränkte Regulationsmechanismen des alternativen Spleißens, was darauf hinweist, dass unabhängig von den klassischen, durch SXL und TRA kontrollierten Wegen, posttranskriptionale Programme existieren.

Tatsächlich wurden geschlechtsspezifische Unterschiede im alternativen Spleißverhalten von Genen, die für RNA-Bindeproteine und Spleiß-Faktoren kodieren, beobachtet. Dieses Konzept wird derzeit von der Arbeitsgruppe weiter untersucht.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Identifizierung alternativer Spleißstellen mit Microarrays
- Deep Sequencing
- Real-time PCR

Ausgewählte Verbundprojekte

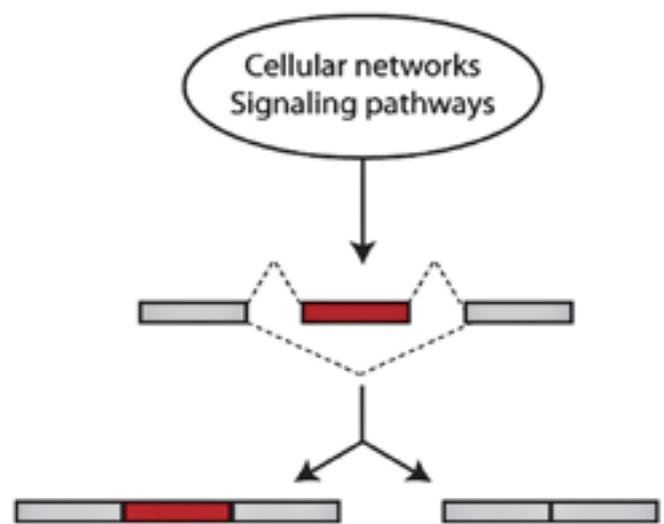
- BIOS

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Dr. Pyrowolakis, Institut für Biologie I, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- M. Blanchette, PhD, Stowers Institute for Medical Research, Kansas City, USA

Ausgewählte Publikationen

- Global analysis of alternative splicing regulation by insulin and wingless signaling in *Drosophila* cells. Hartmann B, Castelo R, Blanchette M, Boue S, Rio DC, Valcárcel J. *Genome Biol.* 2009;10(1):R11. Epub 2009 Jan 29.



Regulation des alternativen Spleißens



Prof. Wolfgang R. Hess

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Biologie III
Genetik und Experimentelle Bioinformatik

20 Mitarbeiter (Biologen, Bioinformatiker, Biochemiker)

Die Arbeitsgruppe „Genetik und Experimentelle Bioinformatik“ befasst sich mit der funktionellen und komparativen Analyse mikrobieller Genome, mit einem besonderen Fokus auf der Gruppe der Cyanobakterien.

Diese sind die einzige Bakteriengruppe mit der Fähigkeit zur direkten Umwandlung von Sonnenenergie in organische Verbindungen (oxygen Photosynthese). Dieser Prozess ist von besonderem Interesse, da dabei das schädliche Klimagas CO₂ gebunden wird und einige der entstehenden Verbindungen als Bio-Treibstoffe der 3. Generation direkt nutzbar sind. Die Arbeitsgruppe besitzt besondere Expertise in der Identifikation geeigneter Organismen, deren systematischer Analyse und systembiologischer Optimierung, welche in mehreren Verbundprojekten zum Einsatz kommt (FORSYS-Partner-Projekt, EU-FP7 Projekt DirectFuel).

Ein besonderer Arbeitsschwerpunkt besteht auf dem Gebiet der Systembiologie regulatorischer RNA-Moleküle. Diese sind vielfältig in die Regulation von Stress-Antworten, Zelldifferenzierungs- und Entwicklungsprozesse, sowie die biologische Signalverarbeitung eingebunden. Aufgrund ihrer großen Heterogenität ist diese Molekülklasse jedoch immer noch wenig untersucht und grundlegende Wirkmechanismen sind nur teilweise aufgeklärt. Die Arbeitsgruppe hat Methoden entwickelt, um Gene regulatorischer RNA-Moleküle aufgrund vergleichender Genomanalysen vorherzusagen und nutzt intensiv diverse Transkriptomanalysetechniken, um die Funktionen regulatorischer RNA zu charakterisieren.

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS / FRISYS (BMBF)
- FORSYS-Partner (BMBF)
- DirectFuel (EU FP7)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Rolf Backofen, Institut für Informatik / ZBSA, Universität Freiburg
- Prof. Anke Becker, Institut für Biologie III / ZBSA, Universität Freiburg
- Prof. Peter Pfaffelhuber, ZBSA, Universität Freiburg
- Prof. Sallie W. Chisholm, Department of Civil and Environmental Engineering, MIT, Cambridge, USA
- Dr. Debbie Lindell, Technion - Israel Institute of Technology, Haifa, Israel

Ausgewählte Publikationen

- Backofen R., Hess W.R. (2010) Computational prediction of sRNAs and their targets in bacteria. *RNA Biology* 7, 1-10. (Special Focus Review).
- Georg J., Voss B., Scholz I., Mitschke J., Wilde A., Hess W.R. (2009): Evidence for a major role of antisense RNAs in cyanobacterial gene regulation. *Mol. Sys. Biol.* 5, 305. (Faculty of 1000 selected).
- Steglich C., Futschik M., Lindell D., Voss B., Chisholm S.W., Hess W.R. (2008): The challenge of regulation in a minimal phototroph: Non-coding RNAs in *Prochlorococcus*. *PLoS Genet.* 4, e1000173.



PD Dr. Dirk Lebiedz

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
ZBSA
Modellierung und Wissenschaftliches Rechnen

8 Mitarbeiter (Mathematiker, Physiker)

Die AG Lebiedz beschäftigt sich mit der Entwicklung und Anwendung von Methoden des Wissenschaftlichen Rechnens und der numerischen Mathematik auf naturwissenschaftliche Fragestellungen. Schwerpunkte mit Anwendungen in der Systembiologie sind

- Optimierung und Optimale Steuerung dynamischer Systeme
- Optimale Versuchsplanung und Modelldiskriminierung
- Multi-Skalen Modellierung und Simulation
- Modell- und Komplexitätsreduktion hochdimensionaler Reaktionsnetzwerken
- Reaktions-Transport-Systeme und reaktive Strömungen
- High-Performance Computing und Parallelisierung

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Numerische Methoden des Wissenschaftlichen Rechnens

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS / FRISYS (BMBF)
- Helmholtz-Allianz Systembiologie

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Jens Timmer, Physikalisches Institut, Albert-Ludwigs- Universität Freiburg
- Ursula Klingmüller, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Peter Beyer, Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Gerald Illerhaus, Innere Medizin I, Universitätsklinikum Freiburg
- Sebastian Sager, Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen, Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Shaik, O. S., Sager, S., Slaby, O., Lebiedz, D. Phase tracking and restoration of circadian rhythms by model-based optimal control. IET Syst. Biol. 2, 16 (2008)
- Skanda, D., Lebiedz, D. An optimal experimental design approach to model discrimination in dynamic biochemical systems. Bioinformatics 26, 939 (2010)
- Engelhart, M., Lebiedz, D., Sager, S. Optimal control of selected chemotherapy ODE models: A View on the potential of optimal schedules and choice of objective function. Math. Biosci. 2011 (accepted)



PD Dr. Gerhard Leubner

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institute für Biologie II
Seed Biology Group Leubner

8 Mitarbeiter (Biologen, Biomechaniker, Biotechnologen)

Was passiert im Inneren von Pflanzensamen, während sie keimen? Das untersuchen die Forscher um Privatdozent Dr. Gerhard Leubner ("The Seed Biology Place"-www.seedbiology.de) und sechs andere internationale Forschungsgruppen des Konsortiums „virtual Seed (vSEED)“ in Zukunft gemeinsam. Das Besondere: Die Wissenschaftler wollen molekulare, physiologische und mechanische Vorgänge in Pflanzensamen in ihrer Gesamtheit erfassen und diese verschiedenen Ebenen in mathematischen Modellen zusammenbringen.

Für die nächsten drei Jahre stellt sich das Konsortium aus vier europäischen Partnern die Aufgabe, eine mathematische Beschreibung der dynamischen Prozesse rund um die Keimung von Samen der beiden nah verwandten Pflanzen Ackerschmalwand (*Arabidopsis thaliana*) und Gartenkresse (*Lepidium sativum*) zu liefern. Mit ihrem Konzept haben die Forscher im Wettbewerb des European Research Area-Net Plant Genomics (ERA-Net PG) den ersten Platz belegt und damit 53 andere Bewerber ausgestochen. Das Netzwerk der Wissenschaftler unter der Leitung von Prof. Dr. Michael Holdsworth von der Universität Nottingham (Großbritannien) erhält für die nächsten drei Jahre 1,7 Millionen Euro für insgesamt vier Labore und mehrere Postdoc-Stellen.

Ausgangspunkt für die interdisziplinäre Forschung ist zunächst die Biomechanik. Leubners Team hat in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Technik des Instituts für Biologie II in Freiburg eine Apparatur entwickelt, mit der sich die mechanischen Veränderungen in den Hüllgeweben messen lassen, während der Samen keimt.

Indem sie präparierte Hüllhäute in eine Halterung spannen und einen Metallstab mit einer kontrollierten Menge an Kraft dagegen drücken, messen die Forscher, wann die Wurzelspitze die Hülle durchstoßen kann.

Leubners Gruppe untersucht aber auch die molekularen Voraussetzungen. Zum Teil wird der Keimvorgang möglich, weil die Hüllgewebe aufweichen. Dafür sorgen zum Beispiel Enzyme, die die Zellwände der Hüllen abbauen. Wichtig sind aber auch Wechselwirkungen zwischen Pflanzenhormonen. Neben den im Rahmen von vSEED geförderten Projekten arbeiten in Leubners Gruppe auch durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), die Alexander-von-Humboldt-Stiftung und die Saatgutindustrie geförderte Postdocs und Doktoranden an der Rolle der Hormone und an den Zellwandveränderungen während der Keimung.

Aus anderen Versuchen wissen Leubner und sein Team außerdem, dass Umwelteinflüsse wie etwa die Temperatur eine entscheidende Rolle bei der Keimung spielen. Molekulare Signalnetzwerke müssen die Umweltinformationen integrieren. Um diese Netzwerke zu finden und zu verstehen, wollen die Wissenschaftler Transkriptom-Analysen sowie moderne bildgebende Verfahren nutzen. Mit ihrer Hilfe können sie die Gesamtheit aller Gene erfassen, die in den verschiedenen Geweben keimender Pflanzensamen aktiviert werden und den Keimprozess vermitteln. Neben den Freiburger Forschungsgruppen steuern Teams von der Universität Nottingham, der Universität Leeds (Großbritannien) und der Universitäten Wageningen und Utrecht

(Niederlande) molekulargenetisches, biochemisches und materialwissenschaftliches Know-how bei.

Für die statistischen Analysen und das Modellieren sind zwei weitere Nottinghamer Teams zuständig. Weiterhin wird Leubners Team mit dem Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA) in Freiburg zusammenarbeiten. Das Projekt vSEED ist der erste Versuch, die Biologie keimender Pflanzensamen als Gesamtprozess zu erfassen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Gewebespezifische Transkriptomanalyse von Samen
- Biomechanik-Gerät zur Analyse des Endosperm weakenings während der Samenkeimung

Ausgewählte Verbundprojekte

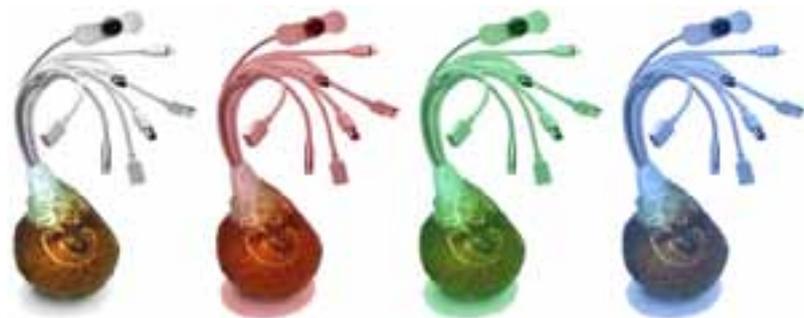
- ERA-NET Plant Genomics vSEED ('virtual seed') project

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Thomas Speck, Botanischer Garten, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Mike Holdsworth, Division of Plant and Crop Sciences, The University of Nottingham, UK
- John King, Andy Wood, School of Mathematical Sciences, The University of Nottingham, UK
- Leonie Bentsink, Plant Sciences, Utrecht and Wageningen University, The Netherlands
- Paul Knox, Institute of Integrative and Comparative Biology, University of Leeds, UK

Ausgewählte Publikationen

- Linkies A, Müller K, Morris K, Turecková V, Wenk M, Cadman CSC, Corbineau F, Strnad M, Lynn JR, Finch-Savage WE, Leubner-Metzger G Ethylene interacts with abscisic acid to regulate endosperm rupture during



ERA-NET Plant Genomics - www.vseed.eu

germination: a comparative approach using *Lepidium sativum* and *Arabidopsis thaliana* Plant Cell 21:3803-3822 (2009)

- Müller K, Tintnot S, Leubner-Metzger G (2006). Endosperm-limited Brassicaceae seed germination: Abscisic acid inhibits embryo-induced endosperm weakening of *Lepidium sativum* (cress) and endosperm rupture of cress and *Arabidopsis thaliana*. Plant and Cell Physiology 47:864-877
- Finch-Savage WE, Leubner-Metzger G (2006). Seed dormancy and the control of germination. Tansley review: New Phytologist 171:501-523



Prof. Irmgard Merfort

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften
Arbeitsgruppe Merfort

10 Mitarbeiter (Pharmazeuten, Chemiker, Biologen)

Im Rahmen des vom BMBF geförderten Projektes „Virtuelle Leber“ soll die Physiologie und Funktion der Leber in einem systembiologischen Ansatz erforscht werden. Es soll ein Modell erstellt werden, das zelluläre metabolische Vorgänge und deren Regulation, Signalverarbeitung, Hepatozytenproliferation und Endozytose einschließt. Dieses Projekt soll einen Weg eröffnen, Antworten auf komplexe Fragen, die sich im Zusammenhang von Leberfunktion und Lebererkrankungen ergeben, zu ermöglichen.

Das Teilprojekt der Arbeitsgruppe Merfort befasst sich in Zusammenarbeit mit den Freiburger Arbeitsgruppen um Borner und Timmer, der Düsseldorfer Gruppe um Bode und der Stuttgarter Gruppe um Sawodny mit der Regulation der pro-apoptotischen und anti-apoptotischen Antworten in primären Hepatozyten der Maus. Hierbei untersucht die Arbeitsgruppe Merfort im Speziellen im Wechselspiel zwischen mathematischen Modellvorhersagen und der Erhebung experimenteller Daten den Mechanismus, warum der Tumornekrosefaktor (TNF-alpha) ein potenter Sensibilisierungsfaktor für die FasL-induzierte Apoptose in primären murinen Hepatozyten ist und ob auch andere Zytokine dieses Sensibilisierungsvermögen aufweisen.

Desweiteren soll die Rolle von JNK in der durch TNF-alpha/Actinomycin D induzierten Apoptose durch Kombination von Modellierung und Experiment erforscht werden und in andere Modelle des Projektes integriert werden. TNF-alpha und FasL sind beides Zytokine der TNF-Familie und als solche an akuten und chronischen Leberschädigungen, die mit übermäßigem Zelltod

einhergehen, beteiligt. Ein besseres Verständnis der molekularen Zusammenhänge dieser Prozesse könnte letztlich zur Entwicklung zielgerichteter Therapien und damit zu einer verbesserten Kontrolle von Leberschädigungen, wie Hepatitis und Leberkrebs, führen.

Ausgewählte Verbundprojekte

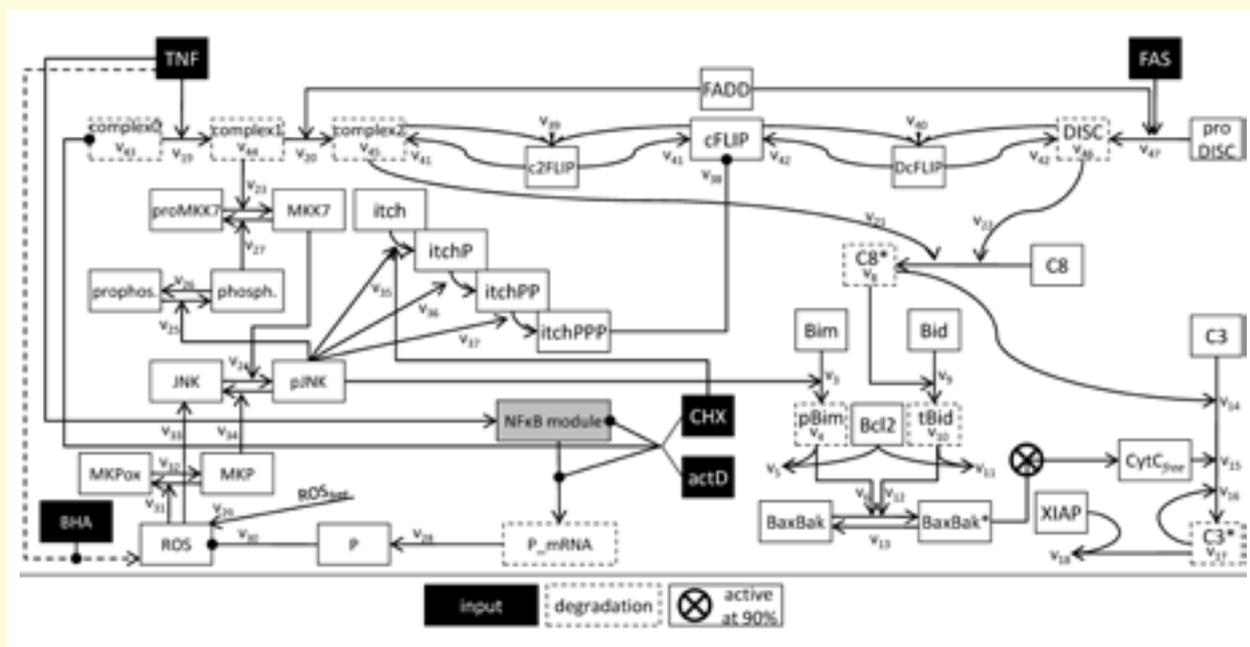
- HEPATOSYS (BMBF)
- Virtual Liver (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Christoph Borner, Institut für Molekulare Medizin und Zellforschung, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. Johannes Bode, Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf
- Prof. Oliver Sawodny, Institut für Systemdynamik, Universität Stuttgart
- Prof. Jens Timmer, Institut für Physik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Ausgewählte Publikationen

- Sparna, T., Rétey, J., Schmich, K., Albrecht, U., Naumann, K., Gretz, N., Fischer, H.P., Bode, J.G., Merfort, I. (2010) Genome-wide comparison between IL-17 and combined TNF-alpha/ IL-17 induced genes in primary murine hepatocytes, BMC Genomics 11:226
- Schlatter, R., Schmich, K., Avalos Vizcarra, I., Scheurich P., Sauter, T., Borner, C., Ederer, M., Merfort, I., Sawodny O. (2009) On/off and beyond – a Boolean model of apoptosis, PloS Computational Biology 5, e1000595



Modeling the TNF α -induced Apoptosis Pathway in Hepatocytes. Rebekka Schlatter, Kathrin Schmich, Anna Lutz, Judith Trefzger, Oliver Sawodny, Michael Ederer, Irmgard Merfort PloS ONE accepted 2011



Prof. Peter Pfaffelhuber

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

ZBSA

Stochastische Modelle in der Systembiologie

4 Mitarbeiter (Mathematiker)

Zelluläre Prozesse sind der Hauptfokus der Systembiologie. Die Arbeitsgruppe "Stochastische Modelle in der Systembiologie" konzentriert sich auf die Modellierung biochemischer oder biophysikalischer Prozesse. Dabei legt sie besonderen Wert auf natürliche Fluktuationen und damit auf eine probabilistische Beschreibung der biologischen Systeme. Sie bearbeitet folgende Fragestellungen:

Zelluläre chemische Reaktionsnetzwerke:

Die mathematische Theorie von Reaktionsnetzwerke erhält heute durch die zellulären Prozesse, die in der Systembiologie studiert werden, neue Aufmerksamkeit. Dabei ist wichtig, dass es von manchen chemischen Substanzen, etwa RNA, nur einige, wenige Kopien pro Zelle gibt und damit stochastische Fluktuationen beteiligter Stoffe auftreten. Die Arbeitsgruppe betrachtet generische Situationen solcher Netzwerke, etwa den Einfluss von Konformationsänderungen von Enzymen in der Michaelis-Menten Kinetik.

Modellierung von Quorum Sensing:

„Quorum Sensing“ ist das Populationsdichte-abhängige Verhalten von Bakterien. Die molekularen Ursachen hierfür stellen Autoinduktor-Moleküle dar, die zwischen den Zellen ausgetauscht werden. Dieses System beschreibt die Arbeitsgruppe durch ein raum-zeitliches Multi-Skalen-Modell, wobei sowohl die Zelle als auch das Medium zwei dieser Skalen darstellen. In den Zellen ablaufende Reaktionsmechanismen bestehen hierbei aus einem positiven Feedback, der die Produktion der Autoinduktoren anregt, falls wenig Bakterien in der

Umgebung sind, und einem negativen Feedback, falls die Populationsdichte hoch ist. Dieses System bearbeitet die Arbeitsgruppe von Prof. Pfaffelhuber in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Anke Becker, die mit *Sinrhizobium meliloti* ein gut manipulierbares biologisches System studiert, das die Validierung des mathematischen Ansatzes erlaubt.

Evolutionäre Aspekte der Systembiologie:

Der Einfluss von evolutionären Kräften wie Mutation und Selektion auf biologische Systeme ist auch für die Systembiologie von großer Relevanz. Um dies zu studieren, verwendet die Arbeitsgruppe klassische probabilistische Modelle aus der Populationsgenetik. „Genetic Hitchhiking“ beschreibt die Reduktion von natürlicher Diversität durch starke Selektion. Die daraus resultierenden populationsweiten Schwankungen spielen auch in der zuverlässigen Beschreibung von Signaltransduktionswegen und metabolischen Netzwerken eine große Rolle. Die neutrale Diversität, die in Bakteriengenomen gefunden wird, untersucht die Arbeitsgruppe anhand von An- und Abwesenheit von Genen. Daraus lässt sich auf die evolutionäre Bedeutung einiger Gene schließen.

Ausgewählte Verbundprojekte

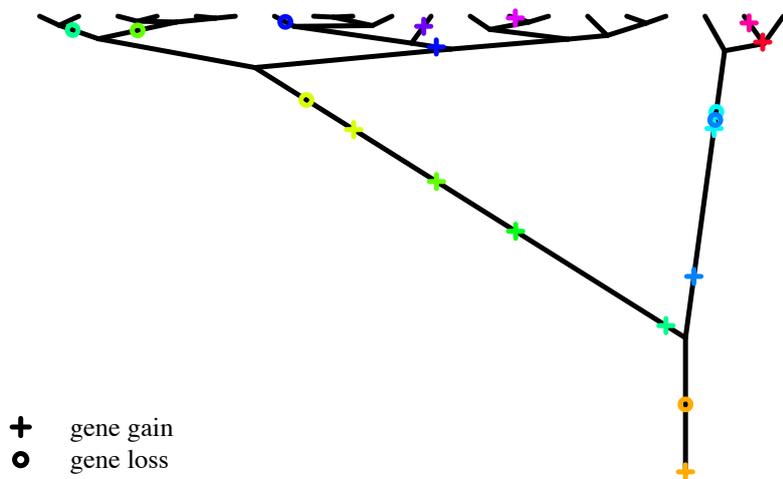
- FORSYS/ FRISYS (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Wolfgang Hess, Institut für Biologie III, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Wolfgang Stephan, Abteilung Evolutionsbiologie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Planegg
- Anke Becker, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Ausgewählte Publikationen

- Baumdicker, F., W. R. Hess and P. Pfaffelhuber. The diversity of a distributed genome in bacterial populations, *Annals of Applied Probability*, 20(5), 1567-1606, 2010
- Depperschmidt, A. and P. Pfaffelhuber. Asymptotics of a Brownian ratchet for Protein Translocation, *Stochastic Processes and their Applications*, 120, 901-925, 2010
- Hermisson, J. and P. Pfaffelhuber. The pattern of genetic hitchhiking under recurrent mutation, *Electronic Journal of Probability*, 13(68), 2069-2106, 2008



Das "unendlich-viele-Gene-Modell" der Populationsgenomik von Bakterien geht von einer gemeinsamen Genealogie einer Stichprobe aus. Entlang der Stichprobe können Gene durch Aufnahme aus der Umwelt aufgenommen werden. Außerdem gehen Gene kaputt und werden dadurch auch wieder verloren.



Prof. (apl.) Stefan A. Rensing

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Fakultät für Biologie
Arbeitsgruppe Rensing

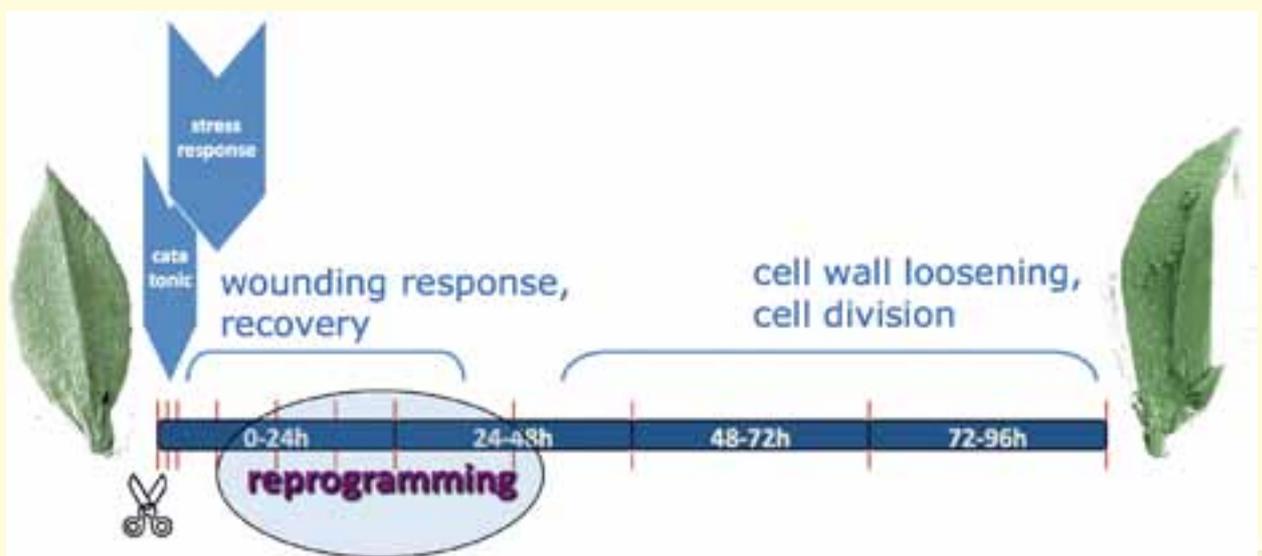
12 Mitarbeiter (Biologen, Bioinformatiker)

Die von Prof. (apl.) Stefan Rensing geleitete Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Evolution von Pflanzen, von den Landpflanzen bis hin zu den Algen. Systembiologische Fragestellungen der Arbeitsgruppe richten sich auf genregulatorische Netzwerke, die im Laufe der Evolution konserviert wurden. Für die Untersuchungen werden moderne Hochdurchsatzmethoden wie z.B. Genexpressionsanalyse mit Mikroarrays und Next-Generation Sequencing verwendet.

Die experimentellen Daten werden mit phylogenetischen und bioinformatischen Methoden evaluiert. Mathematische Modellierungen der evolutionären Fixierungswahrscheinlichkeiten nachteiliger bzw. krankhafter Mutationen von Organellen und deren

Kompensation durch Kernmutationen werden in Zusammenarbeit mit Peter Pfaffelhuber (ZBSA, Freiburg) durchgeführt.

In Zusammenarbeit mit Hauke Busch (FRIAS, Freiburg) verwendet die Arbeitsgruppe zeitaufgelöste Mikroarraydaten, um Hotspots in transkriptionellen regulatorischen Netzwerken zu identifizieren. Dafür wurde das Laubmoos *Physcomitrella patens* aufgrund seiner interessanten phylogenetischen Position und der Möglichkeit, das Moos durch reverse Genetik zu modifizieren, als Modellorganismus ausgewählt. Das Labor ist zudem maßgeblich an der internationaler Zusammenarbeit durchgeführten Erstellung des *Physcomitrella*-Referenzgenoms beteiligt. Hier arbeitet die



Darstellung des Reaktionszeitrahmens nach der Blattabtrennung bei *P. patens*, der letztendlich zur Bildung zahlreicher pluripotenter apikaler Stammzellen führt.

Arbeitsgruppe um Dr. Rensing eng mit der Arbeitsgruppe von Prof. Ralf Reski (Biologie, Freiburg) zusammen. Aber auch an anderen Genomprojekten photosynthetischer Eukaryoten, so z.B. dem Keulenmoos *Selaginella moellendorffii*, dem Moos *Ceratodon purpureus*, der vielzelligen Braunalge *Ectocarpus siliculosus* oder den Algen *Volvox carteri* und *Emiliana huxleyi* ist die Gruppe aktiv beteiligt.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Hochdurchsatztranskriptomanalysen unter Verwendung von Next-Generation Sequencing und mikroarraybasierter Genexpressionsanalyse
- Molekulare Phylogenie, Phylogenomik und vergleichende Genomik

Ausgewählte Verbundprojekte

- BIOS cluster of excellence
- FORSYS/ FRISYS (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- R. Backofen, Institut für Informatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- H. Busch, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- P. Pfaffelhuber, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- R. Reski, Institut für Biologie II, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Joint Genome Institute, *Physcomitrella* genome consortium, USA

Ausgewählte Publikationen

- Rensing et al., (2008) The genome of the moss *Physcomitrella patens* reveals evolutionary insights into the conquest of land by plants. *Science* 319:64-69

- Wolf L., Rizzini L., Stracke R., Ulm R., Rensing S.A. (2010) The molecular and physiological response of *Physcomitrella patens* to UV-B. *Plant Physiology* 153:1123
- Lang D., Weiche B., Timmerhaus G., Richardt S., Riano-Pachon D.M., Correa L.G.G., Reski R., Mueller-Roeber B., Rensing S.A. (2010) Genome-wide phylogenetic comparative analysis of plant transcriptional regulation: a timeline of loss, gain, expansion and correlation with complexity. *Genome Biology and Evolution* 2:488



Prof. Ralf Reski

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Biologie II
Pflanzenbiotechnologie

35 Mitarbeiter (Biologen)

Die von Prof. Ralf Reski geleitete Arbeitsgruppe Pflanzenbiotechnologie hat das Moos *Physcomitrella patens* zu einem Modellsystem der Systembiologie und der Synthetischen Biologie entwickelt.

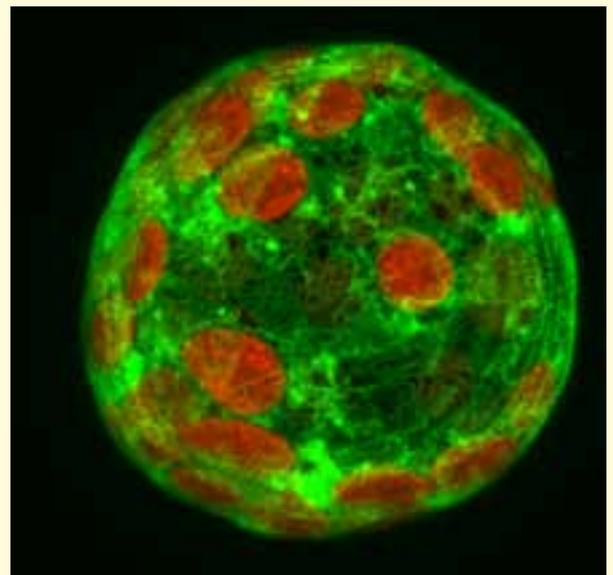
Das Moos ist gekennzeichnet durch eine einfache Morphologie und die Fähigkeit, hoch standardisiert in reinen mineralischen Medien zu wachsen. Sein komplettes Genom hat die Arbeitsgruppe Pflanzenbiotechnologie zusammen mit dem Joint Genome Institute (JGI) des US Department of Energy und einem internationalen Konsortium entschlüsselt.

Ähnlich effizient wie in Hefe oder in embryonalen Stammzellen der Maus können nukleäre Gene von *Physcomitrella* durch effizientes Gene Targeting verändert werden. Durch die so hergestellten Knockout-Moose können in einem als Reverse Genetik bekannten Verfahren Genfunktionen entschlüsselt werden. In Kooperation mit der BASF AG wurde die Methode des Gene Targeting optimiert und so das Moos der funktionellen Genomanalyse im Hochdurchsatzverfahren, dem sogenannten Functional Genomics, zugänglich gemacht.

Im Fokus des Interesses der Gruppe liegen die Regelkreise, die dem Moos seine hohe Toleranz gegen abiotische Stressfaktoren wie Salz und Trockenheit verleihen, aber auch die Gene, die für hoch ungesättigte Fettsäuren (PUFAs) kodieren. Ferner untersucht sie, wieso *Physcomitrella* im Gegensatz zu Höheren Pflanzen eine so hohe Rate an Homologer Rekombination in seinem Genom hat. Wenn man diesen Mechanismus aufklären

und auf Samenpflanzen übertragen könnte, hätte dies einen sehr positiven Effekt auf die Grüne Biotechnologie insgesamt.

Zusammen mit der Firma greenovation Biotech GmbH werden transgene Moose mit humanisiertem Glykosilierungsmuster im Moosbioreaktor genutzt, um komplexe Biopharmazeutika, wie z.B. Antikörper für Therapie und Diagnose, zu produzieren. Dieses als Molecular Farming bekannte Verfahren wird dadurch erleichtert, dass *Physcomitrella*-Gene keinen besonderen Codon Bias haben und so relativ einfach z.B. humane Gene exprimieren. Zudem können eine Vielzahl genetischer



Aufnahme einer einzelnen Mooszelle (Protoplast) mit dem konfokalen Laserscanning-Mikroskop. Chloroplasten sind rot markiert, das Endoplasmatische Retikulum (ER) ist grün markiert.

Kontrollelemente aus tierischen Zellen oder aus Viren für die Expression genutzt werden. Das Downstream Processing wird dadurch erleichtert, dass die produzierten Proteine in das wenig komplexe Medium sezerniert werden.

Die Arbeitsgruppe Pflanzenbiotechnologie arbeitet unter anderem mit in der durch das BMBF geförderte Freiburger Initiative Systembiologie (FRISYS) und den aus der Exzellenzinitiative von Bund und Ländern geförderten Zentrum für Biologische Signalstudien (BIOSS) und der Spemann Graduiertenschule für Biologie und Medizin (SGBM). Ferner ist sie Mitglied im BMBF-geförderten Verbund GABI-PRECISE. Mit der trinationalen École supérieure de biotechnologie Strasbourg (ESBS) ist sie assoziiert.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Bioreaktoren
- Microarrays
- Proteomics
- Life Cell Imaging
- Bioinformatik
- Gene Targeting, funktionelle Genomik

Ausgewählte Verbundprojekte

- FORSYS/ FRISYS (BMBF)
- BIOSS

Ausgewählte Publikationen

- Khraiwesh, B., M.A. Arif, G.I. Seumel, S. Ossowski, D. Weigel, R. Reski, W. Frank (2010): Transcriptional control of gene expression by microRNAs. *Cell* 140, 111-122.



Photobioreaktor mit Mooskulturen für die Produktion komplexer Biopharmazeutika (Molecular Farming).

- Martin, A., D. Lang, S.T. Hanke, S.J.X. Mueller, E. Sarnighausen, M. Vervliet-Scheebaum, R. Reski (2009): Targeted gene knockouts reveal overlapping functions of the five *Physcomitrella patens* FtsZ isoforms in chloroplast division, chloroplast shaping, cell patterning, plant development, and gravity sensing. *Molecular Plant* 2, 1359-1372.
- Rensing et al., (2008): The *Physcomitrella* genome reveals insights into the conquest of land by plants. *Science* 319, 64-69.



Prof. Wolfgang Schamel

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Biologie III
Systems Immunology

11 Mitarbeiter (Biologen, Chemiker, Biochemiker)

Das Immunsystem bekämpft Krankheitserreger, wie z.B. Influenzaviren oder HIV, und Tumore, wie z.B. Brust- oder Prostatakrebs. Andererseits kann es bei Überaktivierung Autoimmunkrankheiten, wie z.B. Diabetes oder Rheuma, und Allergien auslösen. Deshalb spielt das Immunsystem eine zentrale Rolle für die Gesundheit der Menschen. Entscheidend für die Funktionen des Immunsystems ist die Aktivierung der Immunzellen, als Haupttypen zählen die T-Zellen und die B-Zellen.

Die Aktivierung dieser Zellen ist ein äußerst komplizierter Vorgang, der auf verschiedenen Ebenen streng kontrollierter Signalproteine beruht. Diese Moleküle bilden ein komplexes und dynamisches intrazelluläres Netzwerk, das die Reaktion der Zellen auf Stimuli, wie z.B. Tumorspezifische Moleküle, Antigene der Krankheitserreger oder Selbstantigene, steuert. Funktioniert das Netzwerk der Signaltransduktionsproteine nicht optimal, kann es zu den oben genannten Krankheiten kommen. Deshalb ist es wichtig die Eigenschaften dieses Netzwerks zu verstehen.

Mit großem finanziellen Aufwand wurden die Genome von Mensch und Maus sequenziert. Das ist eine wichtige Voraussetzung für die Identifizierung der Transkriptome und Proteome der Immunzellen, die momentan mit Hochdurchsatzmethoden vollzogen wird. Zur Zeit geht man davon aus, dass die Signaltransduktionsnetzwerke dieser Zellen mindestens 150 verschiedene Proteine umfassen, die in unterschiedlichster Art und Weise miteinander kommunizieren.

Klassischerweise werden Signaltransduktionsereignisse

mittels Immunopräzipitationen und Western Blotting untersucht. Das gilt sowohl für die reversiblen und dynamischen post-translationalen Modifikationen wie z.B. Phosphorylierungen, als auch für konstitutive und Stimulus-induzierbare Protein-Protein Interaktionen. Mit diesen Methoden hat man seit den 90er Jahren viele aktivierende und inhibierende Wechselwirkungen innerhalb des Netzwerks entdeckt. Durch Fleißarbeit konnte man eine große Zahl von Signaltransduktionsereignissen in den Immunzellen entdecken. Für viele Proteine wurde eine erste Funktionsbeschreibung geliefert.

Diese Daten wurden mit nicht-standardisierten Methoden gewonnen und sind fast immer weder quantitativ noch multi-dimensional. Deshalb kann das Zusammenspiel der Signalproteine mit diesen herkömmlichen Methoden nicht beschrieben werden. Man benötigt innovative, leistungsstarke Technologien, die es erlauben dieses Netzwerk als Gesamtsystem - und nicht nur wie bisher in seinen einzelnen Teilen - zu studieren und zu begreifen. Erst wenn man komplexe Systeme als Ganzes versteht, kann man Vorhersagen treffen, wie sie zu perturbieren sind, um bestimmte Eigenschaften zu verstärken und andere zu unterdrücken. Bei den Immunzell-Netzwerken ist das besonders wichtig, um bei verschiedensten Krankheiten regulatorisch eingreifen zu können.

Ein Schwerpunkt der Arbeitsgruppe Schamel ist die Neuentwicklung und Verbesserung von biochemischen Methoden, um Signal-Netzwerke zu studieren. Mit diesen Techniken wurden wichtige Arbeiten zur Funktion des T-Zell Antigen Rezeptors und des T-Zell

Signaltransduktionsnetzwerks publiziert (Minguet und Schamel, Trends Biochem Sci 2008, 33: 51-57; Minguet et al., Immunity 2007, 26:43-54; Siegers et al., J Exp Med 2007, 204: 2537-2544; Gil et al., Cell 2002, 109:901-912).

Momentan generiert die Arbeitsgruppe quantitative Daten, um die sehr frühen Module des T Zell Netzwerks zu verstehen. Die Modellierung erfolgt in Kooperation mit Thomas Höfer, Heidelberg. Weiterhin ist Wolfgang Schamel Koordinator des großen EU Netzwerks SYBILLA (Systems biology of T-cell activation, www.sybilla-t-cell.de).

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- IP-FCM (immunoprecipitation by flow cytometry) zur Generierung exakter Proteindaten

Ausgewählte Verbundprojekte

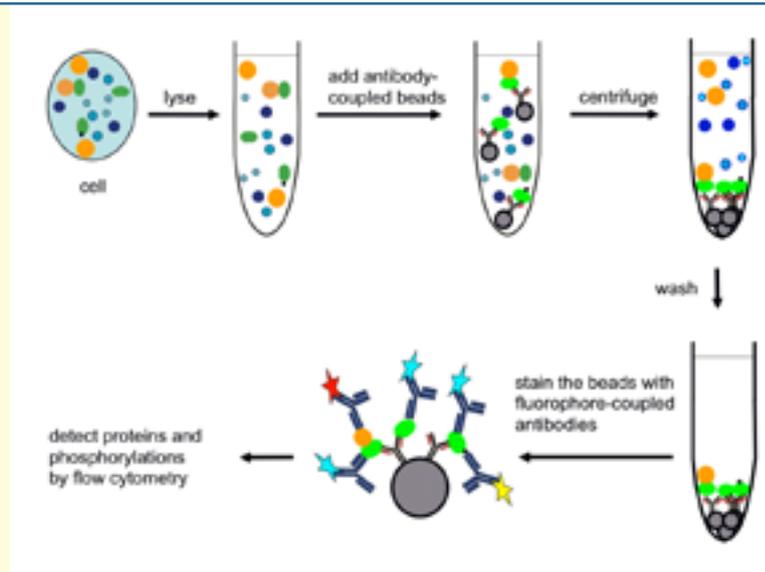
- BIOS
- CCI
- FORSYS/FRISYS (BMBF)
- SYBILLA (EU FP7)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Thomas Höfer, DKFZ / BioQuant, Universität Heidelberg
- Prof. Burkhard Schraven, Institut für Molekulare und Klinische Immunologie, Universität Magdeburg
- Prof. Jens Timmer, Institut für Physik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. Matthias Gstaiger, Institut für Systembiologie, ETH Zürich

Ausgewählte Publikationen

- A conformation- and avidity-based proofreading mechanism for the TCR-CD3 complex. Schamel WW,



Immunoprecipitation measured by flow cytometry (IP-FCM).

Bei dieser extrem quantitativen Methode wird zunächst eine klassische Immunoprecipitation durchgeführt. Anstatt dann jedoch die Proteine im SDS-Gel aufzutrennen und im Western Blotting sichtbar zu machen, werden hier die an den beads gebundenen Proteine mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern angefärbt. Die Fluoreszenzintensität lässt sich dann mit der Durchflußzytometrie, auch im Hochdurchsatz, bestimmen. Man kann damit Proteinmengen, Protein-Protein Interaktionen und posttranslationale Modifikationen sehr genau bestimmen und mit Hilfe von Kalibrierungsbeads auch absolute Werte, statt relativer Werte, erhalten.

Risueño RM, Minguet S, Ortíz AR, Alarcón B. Trends Immunol. 2006, 176-82.

- High-sensitivity detection and quantitative analysis of native protein-protein interactions and multiprotein complexes by flow cytometry. Schrum AG, Gil D, Dopfer EP, Wiest DL, Turka LA, Schamel WW, Palmer E. Sci STKE. 2007, pl2.
- Das Immunsystem besser verstehen lernen. Höfer T, Lindquist J, Schraven B, Schamel WW. systembiologie.de, 2010, 51-55.



Dr. Enrico Schmidt

**Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Biologie III / ZBSA
Regulatorische Netzwerke**

10-12 Mitarbeiter (Biologen, Mediziner und Bioinformatiker)

Das Verständnis komplexer biologischer Mechanismen erfordert die Erfassung von Information über den funktionellen Zustand von Zellen. Die Hauptaufgabe der Systembiologie ist die Identifizierung biologisch relevanter funktioneller Zustände unter Verwendung experimenteller und theoretischer Methoden.

Zur Vorhersage verschiedener zellulärer Zustände ist eine umfassende und robuste Kartierung genetischer und physikalischer Interaktionen notwendig. Das gegenwärtig verfügbare Wissen über die funktionellen Wechselwirkungen zwischen Genen und molekularen Signalwegen in bekannten Netzwerken ist alles andere als vollständig. Um die Machbarkeit eines generell anwendbaren Verfahrens zu zeigen, untersuchte die Arbeitsgruppe die funktionellen Beziehungen zwischen Genen, die an der Pathogenese von Morbus Parkinson beteiligt sind.

Genmutationen, die bei der Entstehung der Parkinson-Krankheit eine Rolle spielen, stehen in engem Zusammenhang mit zahlreichen zellulären Prozessen wie z.B. mitochondrialen Funktionen, oxidative Stressantworten und solche des endoplasmatischen Retikulums (ER). Allerdings ist über die physiologische Funktion und Mechanismen der zur Pathogenese führenden Faktoren wenig bekannt. Um derartige Antworten zu finden, untersuchte die von Dr. Schmidt geleitete Arbeitsgruppe entsprechende Faktoren im Fadenwurm *C. elegans*, der hierfür ein geeignetes Modellsystem darstellt. Basierend auf der Annahme, dass bestimmte krankheitsrelevante Gene an den gleichen physiologischen Signalwegen

beteiligt sind, führte die Gruppe ein genetisches Pilotprojekt durch, um diese Hypothese zu testen.

Die Induktion von ER- und oxidativem Stress zeigte, dass zwei an der Pathogenese von Parkinson beteiligte Kinasen (PINK-1 und LRK-1) antagonistisch wirken (Sämann et al., 2009). Zur Identifizierung der Proteine, die diese beiden Kinasen miteinander verbinden, wurden Protein-Protein-Interaktionsstudien mit dem Split-Ubiquitin-System durchgeführt. Im Vergleich zum klassischen Y2H-System benötigt die oben genannte Methode keine Translokation der Interaktionspartner in den Zellkern. Somit können die Protein-Wechselwirkungen an deren natürlicher Lokalisation, also der Plasmamembran und in zellulären Organellen, untersucht und Transkriptionsfaktoren als Köderproteine verwendet werden.

Mithilfe des Split-Ubiquitin-Systems konnte die Forschungsgruppe ungefähr 70 potentielle Interaktionspartner der beiden Kinasen identifizieren. Um herauszufinden wie die Signalwege miteinander verbunden sind, wurde eine systematische Suche nach gemeinsamen Substraten und Regulatoren der Interaktionspartner durchgeführt. Dieser Ansatz unterscheidet sich von den sonst üblichen auf Intuition basierten Ansätzen. Die Signalwege wurden anhand ihrer Relevanz für die Bindung der PINK-1- und LRK-1-Kinasen untersucht und klassifiziert. Die Gruppe konnte so eine mögliche Verbindung zwischen den beiden Kinasen über den Rho-Signalweg postulieren. Um diese Annahme experimentell zu bestätigen, wurden Mutanten der wichtigsten Komponenten des Rho-Signalwegs mit

Mutanten ohne funktionelle PINK-1- und LRK-1-Kinasen miteinander kombiniert. Die genetische Analyse ergab, dass PINK-1 and LRK-1 wie erwartet über den Rho-Signaltransduktionsweg miteinander verbunden sind. Diese funktionelle Verbindung konnte von der Gruppe auch in Säugerzellen bestätigt werden.

Mit diesem Ansatz lässt sich eine funktionellen Verbindung unterschiedlicher Proteine besonders gut nachweisen. Jedoch kann die Analyse nur auf eine geringe Anzahl an Proteinen innerhalb eines genetischen Netzwerks angewendet werden. Um dies zu verbessern, ging die Arbeitsgruppe Kooperationen mit theoretisch arbeitenden Gruppen an den Universitäten Freiburg (P. Pfaffelhuber) und Magdeburg (U. Haus) ein, bei denen mathematische Modelle eingesetzt werden, um große genetische Netzwerke auf der Basis umfangreicher genetischer Epistasis-Daten zu modellieren und zu verstehen.

Im oben genannten Projekt konnte die Gruppe zeigen, dass die Kombination physikalischer und genetischer Interaktionskarten mit theoretischer Modellierung ein leistungsfähiger Ansatz bei der Analyse der Quervernetzung zwischen Proteinen, die den funktionellen Zustand einer Zelle unter spezifischen Bedingungen definieren, ist. Um weitere aussagekräftige Daten zur Interaktion von Proteinen zu bekommen, etabliert die Forschungsgruppe in Zusammenarbeit mit A. Becker (Freiburg) zurzeit eine automatische Plattform zur Generierung von Protein-Protein Interaktionsdaten, die durch biochemische Analysen validiert werden. Diese Plattform soll auch zur Erforschung anderer krankheitsbezogener funktioneller Netzwerke verwendet werden.

Ausgewählte Verbundprojekte

- BIOSS
- FRIAS
- SFB 850

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Pfaffelhuber, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. Brummer, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Anke Becker, Institut für Biologie III, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Core Facilities ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Ausgewählte Publikationen

- Springer, W., Hoppe, T., Schmidt, E., Baumeister, R. *A Caenorhabditis elegans* Parkin mutant with altered solubility couples alpha-synuclein aggregation to neurotoxicity. *Hum. Mol. Genet.* 2005 Oct 4
- Raphael Bluem#, Enrico Schmidt#, Carsten Corvey, Michael Karas, Andrea Schlicksupp, Joachim Kirsch and Jochen Kuhse. Components of the translational machinery are associated with juvenile glycine receptors and are redistributed to the cytoskeleton upon aging and synaptic activity (# these authors contributed equally to this work) *J. Biol. Chem.* 2007 Oct 26.
- *Caenorhabditis elegans* LRK-1 and PINK-1 Act Antagonistically in Stress Response and Neurite Outgrowth. Sämann J, Hegermann J, von Gromoff E, Eimer S, Baumeister R, Schmidt E. *J Biol Chem.* 2009 Jun 12;284(24):16482-91.



Prof. Matias Simons

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg und Universitätsklinikum Freiburg
ZBSA
Arbeitsgruppe Simons

6 Mitarbeiter (Biologen und Mediziner)

Die Polarität einer Zelle ist ein wesentliches Merkmal der Entwicklung, und von zentraler Bedeutung für die Funktion von Organen. Die gut untersuchte apikal-basale Polarität ermöglicht den zielgerichteten Transport von bestimmten Substanzen in Organen und Geweben, so z.B. den Transport von Flüssigkeiten oder die gerichtete Sekretion spezifischer Substanzen. Die meisten Epithelgewebe benötigen zusätzlich noch eine zweite Polaritätsachse in der Ebene des Epithels, die allgemein als planare Zellpolarität (engl. planar cell polarity, PCP) bezeichnet wird. Der PCP-Signalweg trägt zur Bildung und Aufrechterhaltung von Epithelgeweben sowohl während der Embryonalentwicklung als auch in adulten Geweben bei. In jüngster Zeit wurden PCP-Faktoren auch mit Krankheiten, insbesondere genetischen, die mit Ziliarfunktionen assoziiert sind, in Verbindung gebracht.

In allen Geweben kann die PCP-Bildung in drei Schritte unterteilt werden: 1) Definition der Quelle eines polarisierenden Signals, 2) Empfang und Umsetzung des Signals in einzelnen oder Gruppen von Zellen, und 3) die Organisation der Zellen als Antwort auf ein solches Signal. Obwohl so gut wie gar nichts über den ersten Schritt bekannt ist, konnte bereits ein Modell des Fz/PCP-Signalweges und dessen Regulation durch einige andere PCP-Gene entwickelt werden. Dieser Signalweg konnte vor allem durch genetische Untersuchungen an *Drosophila* identifiziert werden. Diese Arbeiten zeigten, dass die Richtung der PCP-Signalübermittlung durch den sogenannten „Frizzled“ (Fz)-Gradienten bestimmt wird. Daher nimmt das Modell an, dass das Transmembranprotein Strabismus (Stbm oder Vang) auf den Fz-Spiegel

reagiert. Dies führt zu der Ausbildung eines aus Stbm und Pk bestehenden Komplexes an der Zelloberfläche. Die Interaktion von Stbm und Pk hat einen negativen Effekt auf die Proteine Dishevelled (Dsh) und Fz, was möglicherweise mit der Rekrutierung des zytoplasmatischen Phosphoproteins Dsh an die Zellmembran zusammenhängt. Die sich gegenseitig ausschließenden Interaktionen führen zu einer asymmetrischen Verteilung der PCP-Proteine an der Plasmamembran.

Mithilfe eines genomweiten RNAi-Screenings konnte kürzlich eine überraschende Verbindung zwischen lokalem pH bzw. Ladungsbedingungen der Membran und der subzellulären Verteilung der PCP-Proteine aufgezeigt werden. Die Arbeitsgruppe hat sich seither hauptsächlich mit den Effekten elektrochemischer Signale auf den Aufbau von PCP-Signalkomplexen an der Plasmamembran beschäftigt. Dabei zeigte sich, dass die zelluläre Verteilung des PCP-Proteins Dsh von der Aktivität eines Natriumionenaustauschers (Nhe2) an der Plasmamembran abhängt (Simons et al, Nature Cell Biology, 2009). Die Verteilung von Dsh in der Zelle wird durch die elektrostatische Bindung von Dsh an negativ geladene Lipide bestimmt. Außerdem bindet Dsh direkt an Fz. Neben Nhe2 fand die Arbeitsgruppe auch andere an der PCP-Signalübertragung bei *Drosophila* beteiligte Ionentransporter wie z.B. die Protonen pumpende V-ATPase. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Ionenflüsse, vor allem solche, an denen Protonen beteiligt sind, eine wichtige Rolle bei der PCP-Signalübertragung spielen (Hermle et al, Current Biology 2010).

Desweiteren versucht die Arbeitsgruppe ein besseres Verständnis zwischen Ionentransport und PCP durch *in vitro* Studien zu gewinnen. Dabei wird das migratorische Zellverhalten im elektrischen Feld (EF) untersucht. Es ist schon seit längerem bekannt, dass zahlreiche Zelllinien in einem elektrischen Feld eine orientierte Zellmigration und Zellteilung zeigen. Deshalb soll nun die Rolle der PCP-Proteine bei der EF-induzierten Zellmigration mit RNAi und GFP-basierten Bildgebungstechniken an lebenden Zellen untersucht werden. Der systembiologische Ansatz beinhaltet zudem eine mathematische Beschreibung des Zellverhaltens in einem elektrischen Feld sowie die zeitlich und räumliche aufgelöste Analyse der Verteilung von PCP-Proteinen während der geordneten Zellmigration. Bei diesem Projekt arbeitet die Gruppe eng mit der Arbeitsgruppe von Hauke Busch am ZBSA und FRISYS zusammen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Drosophilagenetik
- Elektrotaxis

Ausgewählte Verbundprojekte

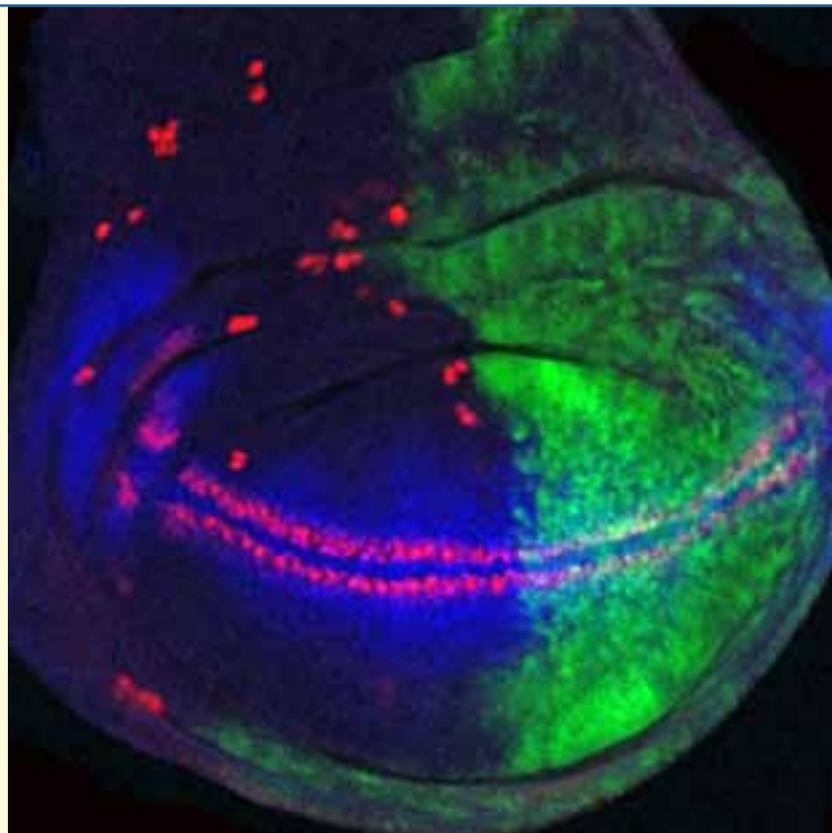
- FORSYS / FRISYS (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Busch, ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Walz, Medizinische Klinik IV, Renal Division, Universitätsklinikum Freiburg

Ausgewählte Publikationen

- Hermle T, Saltukoglu D, Grünewald J, Walz G, Simons M (2010): Regulation of Frizzled-dependent planar polarity signaling by a V-ATPase subunit, *Current Biology* 20:1269-76.



Räumliche Expression der Wingless Zielgene Senseless (rot) und Distalless (blue) in der Flügelimaginalscheibe von *Drosophila*. Der hintere Teil der Flügelscheibe ist mit GFP (grün) markiert.

- Simons M et al (2009): Electrochemical cues regulate the assembly of the Fz/Dsh complex at the plasma membrane during planar epithelial polarization, *Nature Cell Biology* 11:286-94.
- Simons M et al (2005): Inversin, the nephronophthisis type II gene product, functions as a switch molecule between Wnt signaling pathways, *Nature Genetics* 37:537-43.



Prof. Jens Timmer

Stellvertretender Direktor ZBSA

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Institut für Physik / ZBSA

Data Analysis and Modeling of Dynamic Processes in the Life Sciences

35 Mitarbeiter (Physiker, Biologen, Mathematiker, Informatiker)

Die Arbeitsgruppe entwickelt mathematische Methoden zur Modellierung und Systemanalyse von dynamischen Modellen in der Zellbiologie und wendet diese in interdisziplinären Projekten an. Die Schwerpunkte der biologischen Anwendungen liegen in den Bereichen Signaltransduktion, Genregulation und Musterbildung.

Der systembiologische Ansatz der Gruppe besteht darin, in Kooperation mit den biologischen Partnern mathematische Modelle der biologischen Prozesse zu erstellen, um basierend auf diesen Modellen die biologischen Systeme besser zu verstehen. Das vertiefte Verständnis, das sich durch die mathematische Modellierung gewinnen lässt, ermöglicht die Einsicht in Designprinzipien der Systeme und eröffnet gezielte Eingriffsmöglichkeiten.

Die Arbeitsgruppe hat zahlreiche Methoden zur datenbasierten Modellierung biologischer Systeme entwickelt. Diese reichen von Methoden der experimentellen Versuchsplanung über Parameterschätzung und Identifizierbarkeitsanalysen bis hin zur Systemanalyse.

Zu Beginn eines neuen Projektes arbeiten die Theoretiker der Arbeitsgruppe Timmer sich in die jeweilige Biologie ein und vermitteln anschließend den biologischen Kooperationspartnern ein Gespür für die mathematische Modellierung. Im Anschluss planen die Partner gemeinsam die Experimente. Basierend auf den experimentellen Daten entwickelt die Gruppe Timmer in Kooperation mit den biologischen Partnern mathematische Modelle.

Diese Modelle weisen anfangs meist darauf hin, welche zusätzlichen Daten erhoben werden müssen, um zu

validen mathematischen Modellen zu gelangen.

In einem iterativen Zyklus zwischen Modell-gestütztem Experimentieren und Daten-gestützter Modellierung wird das Ziel verfolgt, zu einem validierten mathematischem Modell des betrachteten Systems zu gelangen. Die biologischen Implikationen des Modells werden dann gemeinsam mit den experimentellen Partnern ermittelt.

Ausgewählte Verbundprojekte

- FRIAS
- Graduate College 1305 "Signalling systems in plant model organisms" (DFG)
- HepatoSys (BMBF)
- MedsysBio-Projekte: LungSys, BreastSys, SARA (BMBF)
- SBCancer (Helmholtz Allianz)
- STREP CancerSys (EU: FP 7)
- Virtual Liver (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- PD Dr. Ursula Klingmüller, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Dr. Wolfgang Driever, Institut für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Dr. Maria Bartholome, Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg
- Prof. Dr Ralf Reski Institut für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Dr. Wolfgang Hess, Institut für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Ausgewählte Publikationen

- D. Onichtchouk, F. Geier, B. Polok, D. Messerschmidt, R. Mössner, B. Wendik, S. Song, V. Taylor, J. Timmer, W. Driever. Zebrafish Oct4/Pou5f1-dependent transcriptional networks in temporal control of early development. *Molecular Systems Biology* 6, 2010, 354
- V. Becker, M. Schilling, J. Bachmann, U. Baumann, A. Raue, T. Maiwald, J. Timmer, U. Klingmüller. Covering a broad dynamic range: Information processing at the erythropoietin receptor. *Science* 328, 2010, 1404-1408

- A. Raue, C. Kreutz, T. Maiwald, J. Bachmann, M. Schilling, U. Klingmüller, J. Timmer. Structural and practical identifiability analysis of partially observed dynamical models by exploiting the profile likelihood. *Bioinformatics* 25, 2009, 1923-1929



Prof. Wilfried Weber

Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
Institut für Biologie II
Arbeitsgruppe Synthetische Biologie

12 Mitarbeiter (Biologen, Chemiker, Ingenieure und Biochemiker)

Basierend auf signalabhängigen DNA-Protein und Protein-Protein Interaktionen konzentriert sich die Arbeitsgruppe Synthetische Biologie auf die Konstruktion von synthetischen genetischen Netzwerken in tierischen Zellen, auf die Entdeckung neuer Wirkstoffe gegen antibiotikaresistente Bakterien und auf die Synthese von signalgesteuerten Biomaterialien.

Ihr systembiologischer Ansatz ist daher eher synthetischer als analytischer Natur: durch das Design, das mathematische Modellieren und durch die Konstruktion von biologischen Systemen zielt die Gruppe darauf ab, Designprinzipien und generell anwendbare Strategien herauszufinden, dank denen komplexe biologische Systeme mit maßgeschneiderten Eigenschaften vorhersehbar implementiert werden können.

Beispielhaft für diesen Ansatz konstruierten die Forscher synthetische Ökosysteme um die Interaktionen von Organismen aus unterschiedlichen Arten zu untersuchen und um Einblicke in molekulare Werkzeuge und Designprinzipien zu erlangen, die es ihnen ermöglichen, synthetische Kommunikationssysteme zwischen verschiedenen Organismen zu etablieren.

Basierend auf dieser Arbeit implementierten sie ein synthetisches Ökosystem, das die komplexen Interaktionen zwischen Räuber- und Beuteorganismen nachbildet. Mit diesem Modellsystem konnten sie kritische Parameter untersuchen, die bestimmen, wie sich die Populationsdichten beider Spieler verhalten und wer am Ende die Überhand gewinnt.

Basierend auf den molekularen Werkzeugen und Designprinzipien die die Gruppe in diesen Studien entwickelt hat, implementierten die Forscher von *Mycobacterium tuberculosis* abgeleitete synthetische genetische Netzwerke in menschlichen Zellen. Diese Netzwerke ermöglichten die Entdeckung von neuen Wirkstoffen, die die Antibiotikaresistenz in bakteriellen Krankheitserregern ausschalten. Dies erlaubte, antibiotikaresistente Erreger der Tuberkulose wieder mit bewährten Antibiotika in niedrigen Konzentrationen abzutöten.

In einem interdisziplinären Ansatz verwendet die Arbeitsgruppe die signalgesteuerten Proteine aus ihren synthetischen biologischen Systemen in den Materialwissenschaften zur Synthese von Hydrogelen. Diese Biomaterialien sind in der Lage, externe Signale zu empfangen und darauf zu reagieren, z.B. durch die induzierte Freisetzung eines therapeutischen Wachstumsfaktors. Das Ziel dieser Arbeiten ist die Synthese von implantierbaren Materialien, die ein krankhaftes Signal im Körper wahrnehmen (z.B. eine krankhafte Metabolitenkonzentration) und autonom korrektiv eingreifen, indem sie z.B. eine therapeutische Substanz in der geeigneten Konzentration freisetzen.

Um diese multidisziplinären Arbeiten durchzuführen ist das Labor der Arbeitsgruppe für Molekular- und Zellbiologie sowie für die Synthese und Charakterisierung von chemischen Polymeren ausgestattet. Die Gruppe unterhält mehrere Kooperationen zu Partnern in der Biologie, den Ingenieurwissenschaften, der Physik und den Materialwissenschaften um gemeinsam die

multidisziplinären Herausforderungen in ihrer aktuellen und zukünftigen Forschung anzugehen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Ausstattung für Molekular- und Zellbiologie sowie organische Chemie.

Ausgewählte Verbundprojekte

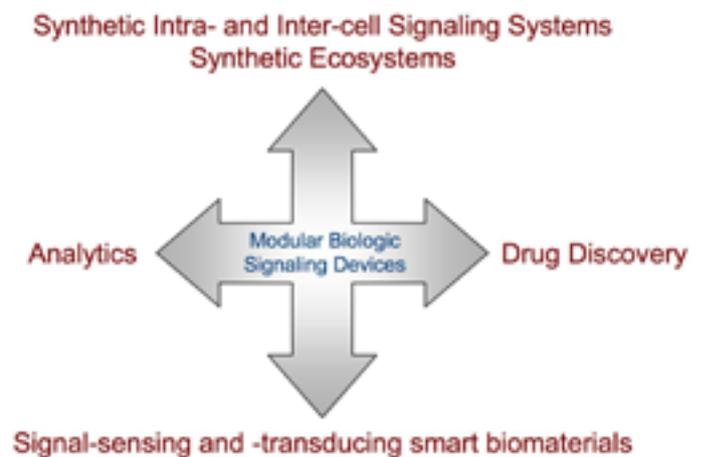
- BIOS

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Dr. Nediljko Budisa, Molekulare Biotechnologie, Max Planck Institut für Biochemie, München
- Dr. Martin Ehrbar, Departement für Frauenheilkunde, Universitätsspital Zürich, Schweiz
- Prof. Martin Fussenegger, Molekulare Biotechnologie, ETH Zürich, Schweiz
- Prof. Dr. Matthias Lütolf, Laboratory of Stem Cell Bioengineering, EPFL Lausanne, Schweiz
- Prof. Dr. Andreas Herrmann, Polymer Chemistry and Bioengineering, University of Groningen, The Netherlands

Ausgewählte Publikationen

- Ehrbar M, Schoenmakers R, Christen EH, Fussenegger M, Weber W (2008). Drug-sensing hydrogels for the inducible release of biopharmaceuticals. *Nature Materials* 7, 800-804
- Weber W, Schoenmakers R, Keller B, Gitzinger M, Grau T, Daoud-El Baba M, Sander P, Fussenegger M (2008). A synthetic mammalian gene circuit reveals anti-tuberculosis compounds. *PNAS* 105, 9994-9998
- Weber W, Daoud-El Baba M, Fussenegger M (2007). Synthetic ecosystems based on airborne inter- and intrakingdom communication. *PNAS* 104, 10435-10440



Forschungsgebiete der Arbeitsgruppe von Prof. Weber: Die Arbeitsgruppe konstruiert neue Signaltransduktionssysteme in tierischen Zellen zur Anwendung in der Arzneimittelforschung, der Analytik, der Ökologie und den Materialwissenschaften.

Weitere Arbeitsgruppen in Baden-Württemberg



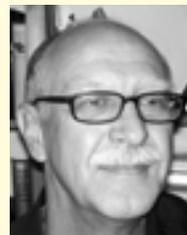
Dr. Michael
Bonin S. 216



Dr. Karsten
Borgwardt S. 217



Dr. Gary
Davidson S. 218



Prof. Gerd
Döring S. 220



Prof. Peter
Dürre S. 222



Dr. Hans A.
Kestler S. 224



Prof. Oliver
Kohlbacher S. 226



Dr. Urban
Liebel S. 228



PD Dr. Daniel
Mertens S. 230



PD Dr. Ralf
Mikut S. 232



Dr. Kay
Nieselt S. 234



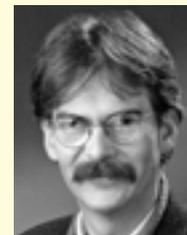
Prof. Bernd
Pichler S. 236



PD Dr. Klaus
Schröppel S. 238



Prof. Mathias
Seeliger S. 240



Prof. Uwe
Strähle S. 242



Prof. Katja
Wegner S. 244



PD Dr. Carsten
Weiss S. 246



Dr. Michael Bonin

**Universitätsklinikum Tübingen
Institut für Humangenetik
AG Transcriptomics**

13 Mitarbeiter (5 Biologen, 2 Mediziner, 2 Bioinformatiker und 4 Technische Assistenten)

Die Arbeitsgruppe Transcriptomics des Instituts für Humangenetik kann auf eine langjährige Erfahrung in der systembiologischen Analyse von Transkriptionsprofilen sowie auf neurotranskriptionelle Charakterisierungen von Tier- und Zellkulturmodellen neurodegenerativer Erkrankungen zurückblicken. Michael Bonin hat darüber hinaus in den letzten Jahren sehr erfolgreich im Rahmen von europäischen Projekten an neurodegenerativen Erkrankungen gearbeitet (EUROSCA, GENEPARK).

Hervorzuheben ist dabei das GENEPARK Projekt, welches sich zum Ziel gesetzt hat Biomarker auf Basis des Blutes für den Morbus Parkinson und seine genetischen Formen zu definieren. Dafür wird die weltweit größte Vollblut Probenbank (PAXGENE-Tubes, BD) in Tübingen mit mehr als 1000 Parkinsonpatienten etabliert und es werden gemeinsam mit den Partnern im Konsortium unter standardisierten Bedingungen Expressionsprofile erhoben. Aufgrund seiner langjährigen Erfahrung mikroarray-basierter Analysen systembiologischer Prozesse verfügt er über ein dichtes Netz von Kooperationspartnern (Ulrich Zanger, Matthias Schwab, Marius Üffing, Andreas Zell), die eine optimierte Bearbeitung ganzheitlicher systembiologischer Fragestellungen erlaubt.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Microarray Applikationen mit drei unabhängigen Mikroarray Plattformen: Affymetrix, Illumina, Agilent
- Expressionsanalysen, Genotyping Analysen, SNP-Arrays, Copy-Number Analysen

Ausgewählte Verbundprojekte

- SysMO (BMBF)
- Klinische Forschungsgruppe Erblicher Netzhauterkrankungen (DFG)
- MEFOPA (EU)
- Individual Liver (BMBF)

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Dr. Kay Nieselt, Zentrum für Bioinformatik Tübingen, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Andreas Zell, Wilhelm-Schickard-Institut für Informatik, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Ulrich Zanger und Prof. Matthias Schwab, Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart

Ausgewählte Publikationen

- Nieselt K, et al. The dynamic architecture of the metabolic switch in *Streptomyces coelicolor*. BMC Genomics. 2010 Jan 6; 11(1):10.
- Simón-Sánchez J, et al. Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease. Nat Genet. 2009 Dec; 41(12):1308-12.
- Berkel S, Marshall CR, Weiss B, Howe J, Roeth R, Moog U, Endris V, Roberts W, Szatmari P, Pinto D, Bonin M, Riess A, Engels H, Sprengel R, Scherer SW, Rappold GA. Mutations in the SHANK2 synaptic scaffolding gene in autism spectrum disorder and mental retardation. Nat Genet. 2010 Jun;42(6):489-91.



Dr. Karsten Borgwardt

Max-Planck-Campus Tübingen
MPI für biologische Kybernetik und MPI für Entwicklungsbiologie
Maschinelles Lernen in der Biologie

8 Mitarbeiter (4 Bioinformatiker, 2 Informatiker, 1 Physiker und 1 Mathematiker)

Die Arbeitsgruppe für „Maschinelles Lernen in der Biologie“ an den Max-Planck-Instituten in Tübingen arbeitet im Bereich der algorithmischen Systembiologie. Die Forschung reicht tief in die Systembiologie, die Bioinformatik und die statistische Genetik einerseits und das Maschinelle Lernen, das Data Mining und das wissenschaftliche Rechnen andererseits. Die Forscher entwickeln Algorithmen und statistische Tests, um die Auswirkungen einzelner Gene auf ein biologisches System untersuchen zu können. Die Verfahren, an denen sie arbeiten, gehören zum Themengebiet des Maschinellen Lernens. Unter dem Maschinellen Lernen versteht man computergestützte statistische Verfahren, die nach Mustern und statistischen Zusammenhängen in Datenbeständen suchen.

Die Arbeitsgruppe entwickelt solche Verfahren, um die Funktion eines Gens oder eines Moleküls vorhersagen zu können. Dabei sind graphbasierte Verfahren von besonderer Bedeutung, da man sowohl das Zusammenspiel von Genen und von Proteinen als auch die Struktur von Molekülen als Graph oder Netzwerk darstellen kann. Aus diesem Grund beschäftigen sich die Forscher intensiv mit dem Thema des Maschinellen Lernens auf Graphen und Netzwerken.

Des Weiteren arbeitet die AG an Verfahren des Maschinellen Lernens für genomweite Assoziationsstudien. Hier wird untersucht, ob Sequenzunterschiede in den Genomen von Individuen zu veränderten Phänotypen führen. Mit Prof. Dr. Detlef Weigels Abteilung am Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie in Tübingen analysieren die Forscher, welche genetischen Faktoren Unterschiede in

der Blühzeit von *Arabidopsis thaliana* erklären können. Mit dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München geht die Forschungsgruppe der Frage nach, ob man vorhersagen kann, ob ein depressiver Patient positiv auf die Einnahme von Antidepressiva reagieren wird.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Maschinelles Lernen in der Systembiologie

Ausgewählte Verbundprojekte

- Microsoft Research Cambridge

Ausgewählte Kooperationen

- Prof. Bertram Müller-Myhsok, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München
- Prof. Alexander Smola, Yahoo! Research, Santa Clara, USA
- Prof. Zoubin Ghahramani, University of Cambridge, UK

Ausgewählte Publikationen

- Shervashidze, N., Borgwardt, K. M.: Fast subtree kernels on graphs. *Advances in Neural Information Processing Systems 22: Proceedings of the 2009 Conference (NIPS 2009)*, 1660-1668. (Eds.) Bengio, Y., Schuurmans, D., Lafferty, J., Williams, C., Culotta, A. (01 2010).
- Stegle, O., Denby, K., Wild, D.L., McHattie, S., Mead, A., Ghahramani, Z., Borgwardt, K.M.: A robust Bayesian two-sample test for detecting intervals of differential gene expression in microarray time series. *Journal of Computational Biology*, 2010, 17(3):355-367.
- Lippert, C., Ghahramani, Z., Borgwardt, K.M.: Gene function prediction from synthetic lethality networks via ranking on demand. *Bioinformatics*, 2010, 26(7):912-918.



Dr. Gary Davidson

**Karlsruher Institut für Technologie
Institut für Toxikologie und Genetik
Systembiochemie der Signaltransduktion**

3 Mitarbeiter (Biologen)

Die Signaltransduktion wird durch komplexe Proteinnetzwerke, die Information innerhalb und zwischen Zellen übertragen, vermittelt. Sie ist ein grundlegender Mechanismus, der sowohl die Funktion als auch das Verhalten der Zellen bestimmt. In vielzelligen Organismen koordinieren Signaltransduktionswege die zahlreichen Kommunikationsmöglichkeiten zwischen den Zellen. Ein eindrucksvolles Beispiel für Zell-Zell-Kommunikation ist die embryonale Entwicklung, wo sich Zellen in einer sehr komplexen und dynamischen Umgebung fehlerfrei einordnen müssen. Überraschenderweise wurden bisher aber nur wenige für die embryonale Entwicklung wichtige Signaltransduktionswege identifiziert. Dennoch ist die Komplexität innerhalb und zwischen Signalübertragungswegen sehr hoch.

Generell werden entwicklungsrelevante Signaltransduktionswege durch die Bindung extrazellulärer Signalmoleküle (Liganden) an Transmembranrezeptorproteine auf der Zelloberfläche aktiviert. Dadurch wird eine Kaskade molekularer Ereignisse ausgelöst, über die Informationen in die Zelle weitergeleitet werden. Die Signalweiterleitung basiert vorwiegend auf der regulatorischen Modifizierung beteiligter Komponenten, wobei die wichtigsten Komponenten der entwicklungsbedingten Signaltransduktionswege bekannt sind. Nun geht es darum, diejenigen Faktoren zu identifizieren, die diese Komponenten über posttranslationale Modifizierung steuern.

Expressionsanalyse für die Identifizierung von Modifikationen:

Die Expressionsanalyse von Säugetierzellen wird verwendet, um posttranslationale Modifikationen von Signalkomponenten zu identifizieren. Dr. Davidsons Arbeitsgruppe überexprimiert zu diesem Zweck gleichzeitig die Signalkomponenten und cDNA-Bibliotheksklone und untersucht anschließend mittels SDS-PAGE/Immunoblot (siehe Abbildung) die Fähigkeit der cDNA-Klone, ausgewählte Signalproteine zu modifizieren. Die Wissenschaftler können so ohne Sensitivitätsverlust mehrere cDNA-Klone zusammen transfizieren. Tatsächlich konnte das Hochschalten (eine häufige Modifizierung, die mit SDS-PAGE/Western Blot gezeigt werden kann) des Wnt-Rezeptors LRP6, das durch CK1 γ hervorgerufen wird, durch dessen Überexpression in 96 cDNA-Klonen deutlich gezeigt werden. Die gleichzeitige gemeinsame Analyse mehrerer Klone reduziert dabei deutlich die Analysezeit und die damit verbundenen Kosten. Das einfache Design und der reduktionistische Ansatz der Screening-Strategie erlaubt nicht nur die Identifizierung neuer, an der Signalmodifikation beteiligter regulatorischer Faktoren, sondern auch die Identifizierung der betreffenden Signalkomponenten. Dies vereinfacht zudem den Prozess der kritischen Evaluierung potentieller Kandidaten und ist ein wichtiger Aspekt in der Identifizierung von Artefakten in Verbindung mit der Überexpression. Die evolutionäre Konservierung von entwicklungsbezogenen Signaltransduktionswegen erlaubt die Verwendung von Bibliotheken einer Art und Signalkomponenten einer anderen Art, ohne Beeinträchtigung der Funktion.

Die Arbeitsgruppe hat modifizierende Faktoren in *Xenopus*- und *Drosophila*-Bibliotheken identifiziert, die mit menschlichen Signalkomponenten überexprimiert wurden. Die Arbeitsgruppe nutzt also die Konservierung der Signalkomponenten in vollem Umfang aus und verwendet Bibliotheken und Arten, die am besten für die jeweilige Fragestellung geeignet sind.

Hoch-Durchsatz-Detektion posttranslationaler Modifikationen in zellulären Signaltransduktionsnetzwerken mit Hilfe einer auf Mikrofluidik basierenden Biosensorplattform:

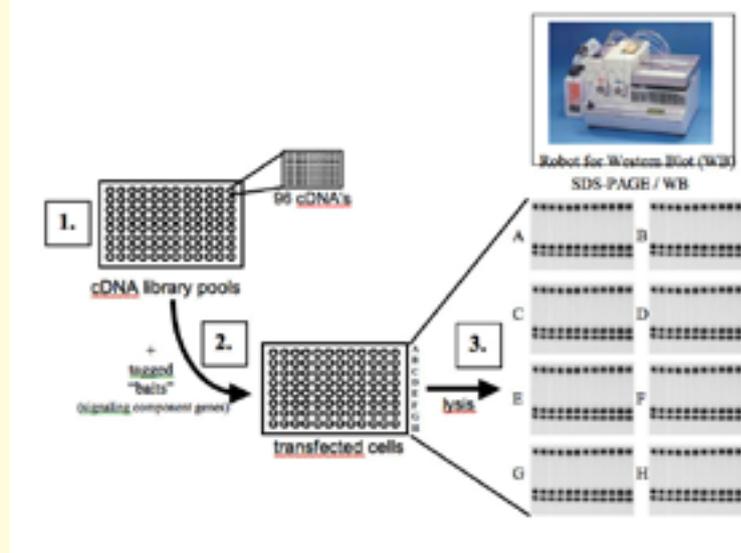
Die von der Arbeitsgruppe häufig angewandte Methode der Polyacrylamidgelelektrophorese mit nachfolgendem Western Blot (SDS-PAGE/WB), ist, obwohl sehr robust, für einen sehr hohen Probendurchsatz ungeeignet. In Kooperation mit der Gruppe von Bastian Rapp am Institut für Mikrostrukturtechnik (IMT) am Karlsruher Institut für Technologie entwickelt Dr. Davidsons Gruppe eine integrierte Detektionsplattform unter Verwendung von SAW (Surface Acoustic Wave)-Biosensorchips mit Antikörpern, die Signalkomponenten oder deren spezifische Modifikation erkennen können. Diese Biosensoren können Proteine in komplexen wässrigen Lösungen wie z.B. Zellysaten detektieren.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Automatische Roboter für die Hochdurchsatzanalyse von Western Blots (16 Miniblots gleichzeitig)

Ausgewählte Verbundprojekte

- BioGrenzflächen Twinning Projekt (Helmholtz-Gemeinschaft)



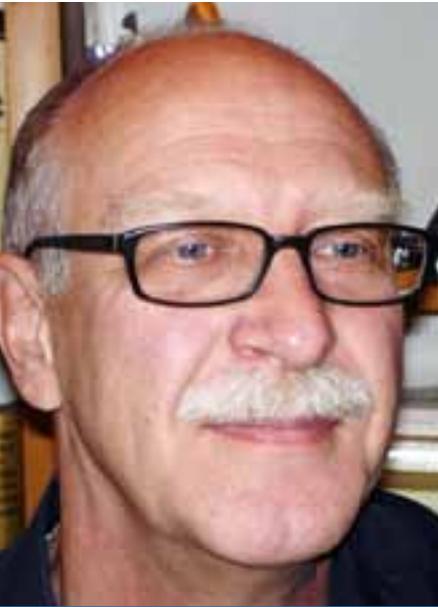
Schematische Darstellung einer Analyseplattform, mit der neue modifizierende Faktoren identifiziert werden können.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Dr. Bastian Rapp, Institut für Mikrostrukturtechnik, Karlsruher Institut für Technologie

Ausgewählte Publikationen

- Davidson G., Shen J., Huang Y.L., Yi S., Karaluanov E., Bartscherer K., Hassler C., Boutros M., Niehrs C. (2009) Cell cycle control of Wnt receptor activation. *Dev Cell*. Dec 17(6):788-99.
- Davidson G., Wu W., Shen J., Bilic J., Fenger U., Stanek P., Glinka A., Niehrs C. (2005) Casein kinase 1 gamma couples Wnt receptor activation to cytoplasmic signal transduction. *Nature* 438, 867-72.
- Bilic J., Huang Y.L., Davidson G., Zimmermann T., Cruciat C.M., Bierns M., Niehrs C. (2007) Wnt induces LRP6 signalosomes and promotes dishevelled-dependent LRP6 phosphorylation. *Science*. Jun 15;316(5831).



Prof. Gerd Döring

Eberhard Karls Universität Tübingen
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Mukoviszidose

ca. 8 Mitarbeiter (Biologen, Mediziner und Pharmazeuten)

Mukoviszidose (Zystische Fibrose, engl. Cystic fibrosis, CF) ist eine der häufigsten genetisch bedingten, autosomal-rezessiven, Stoffwechselerkrankungen hellhäutiger Menschen (Kaukasier). CF ist bislang nicht heilbar. Ursache ist ein Gen, das für das CFTR-(Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) Protein kodiert. Mutationen im CFTR führen zu einem abnormalen Transport von Chlorid- und Natrium-Ionen und Wasser, was pathophysiologische Folgen hat. Dies gilt vor allem für Sekrete der Atemwege, des Magen-Darmbereichs und der Geschlechtsorgane, sowie Sekrete der Bauchspeicheldrüse. Durch den zähflüssigen Schleim in den Bronchien kommt es zu chronischen Lungeninfekten und Entzündungen. *Pseudomonas aeruginosa* ist der bei Mukoviszidose-Patienten am häufigsten auftretende Erreger solcher Infekte.

Prof. Dörings Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit zahlreichen Themengebieten im Zusammenhang mit Mukoviszidose:

1. Mechanismen der Kolonisation, Adaptation und Virulenz von Mukoviszidose-assoziierten Erregern in den erkrankten Atemwegen
2. Mechanismen der Entzündung und daraus resultierender Gewebeumbau in chronisch infizierten CF-Atemwegen
3. Antibiotikatherapien gegen Mukoviszidose-assoziierte Erreger
4. Impfung und Immunotherapie gegen *P. aeruginosa*
5. Tyrosinnitrierung von eosinophilen Granulozyten

1. Mechanismen der Kolonisation, Adaptation und Virulenz von Mukoviszidose-assoziierten Erregern in den erkrankten Atemwegen:

Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass Bakterien, die

die Lunge eines Mukoviszidose-Patienten besiedeln, in der Schleimschicht oberhalb der Atemwegsepithelzellen festgehalten werden, wo sie mikroaerophile oder anaerobe Wachstumsbedingungen vorfinden. Die Arbeitsgruppe konnte weiterhin zeigen, dass diese Bedingungen bei *P. aeruginosa* und *S. aureus* zu einer Umwandlung von nicht-mucoiden zu mucoiden Zelltypen führen. In Zusammenarbeit mit Erich Gulbins von der Universität Essen-Duisburg beschrieb Prof. Dörings Arbeitsgruppe die Anhäufung von Ceramid in den Lungen von *cftr*-defizienten Mäusen und in den Epithelzellen von Mukoviszidose-Patienten. Als Folge davon stieg die Anzahl abgestorbener Epithelzellen in den Atemwegen nicht-infizierter CF-Mäuse an. Außerdem bildeten sich DNA-Ablagerungen auf dem Atemwegsepithel, was wiederum die bakterielle Infektion begünstigte. Tiermodelle wurden entwickelt, um die Virulenz von CF-assoziierten bakteriellen Erregern zu untersuchen. Erst kürzlich wurde die Virulenz von strikt anaeroben Bakterien in CF-Atemwegen untersucht.

2. Mechanismen der Entzündung und daraus resultierender Gewebeumbau in chronisch infizierten CF-Atemwegen:

Die Arbeitsgruppe hat die Rolle der neutrophilen Elastase als regulatorisches Enzym bei chronischen Entzündungen, z.B. deren Effekte auf Opsonophagozytose, Immunglobuline und Zellrezeptoren, untersucht. Laufende Arbeiten befassen sich mit der Rolle von NKT-Zellen bei Mukoviszidose-Patienten.

3. Antibiotikatherapien:

Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eine früh ansetzende Antibiotikatherapie zum Absterben von *P. aeruginosa* führt.

Gegenwärtig testen die Wissenschaftler die *in vitro*-Aktivität zahlreicher Antibiotika und anderer antimikrobieller Substanzen gegen CF-spezifische Erreger, die als Biofilme *in vitro* und in Tiermodellen gezüchtet werden.

4. Impfung und Immuntherapie gegen *P. aeruginosa*:

Prof. Dörings Arbeitsgruppe hat eine Placebo-kontrollierte, randomisierte, doppel-blinde multizentrische Studie an 483 Mukoviszidose-Patienten ohne *P. aeruginosa*-assoziierte Lungeninfekte durchgeführt, um die Wirksamkeit eines bivalenten Flagellenimpfstoffes zu untersuchen. Der Schutz gegenüber einer *P. aeruginosa*-Infektion betrug 34 %; ein Wert, der aus dem relativen Risiko berechnet wurde.

5. Tyrosinnitrierung von eosinophilen Granulozyten:

Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass eosinophile Granulozyten Nitrotyrosin-positive Proteine in spezifischen Granula enthalten. Weiterhin konnten die Forscher die nitrosylierten Tyrosinreste in diesen Proteinen nachweisen und den Mechanismus, der zur Nitrosylierung von Tyrosin führt, aufklären.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Tiermodelle
- Zellkultur
- Serologie

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Prof. Burkhard Tümmler, Medizinische Hochschule Hannover
- Dr. Thomas Eiwegger, Swiss Institute of Allergy and Asthma Research, Davos Platz, Switzerland

- Prof. Soeren Molin, Technical University of Denmark, Lyngby, Denmark
- Stephen Lory, Harvard Medical School, Boston, USA
- Dr. Mark L. Barr, University of Southern California, Los Angeles, USA

Ausgewählte Publikationen

- Bragonzi A, Paroni M, Nonis A, Cramer N, Montanari A, Rejman J, Di Serio C, Döring G, Tümmler B. *Pseudomonas aeruginosa* microevolution during cystic fibrosis lung infection establishes clones with adapted virulence. *Am J Respir Crit Care Dis*, 2009;180:138-45.
- Ulrich M, Petre A, Youhnovski N, Prömm F, Schirle M, Schumm M, Pero RS, Doyle A, Checkel J, Kita H, Thiagarajan N, Acharya KR, Schmid-Grendelmeier P, Simon H-U, Schwarz H, Tsutsui M, Shimokawa H, Bellon G, Lee JJ, Przybylski M, Döring G. Post-translational tyrosine nitration of eosinophil granule toxins mediated by eosinophil peroxidase. *J Biol Chem* 2008;243:28629-40.
- Teichgräber V, Ulrich M, Riethmüller J, Grassme H, Wilker B, De Oliveira-Munding CC, van Heeckeren AM, Barr M, von Kürthy G, Schmid KW, Weller M, Tümmler B, Lang F, Döring G, Gulbins E. Ceramide accumulation mediates inflammation, cell death and infection susceptibility in cystic fibrosis. *Nat Med* 2008;14:382-91.



Prof. Peter Dürre

Universität Ulm
Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie

25 Mitarbeiter

Clostridium acetobutylicum ist ein anaerobes Bakterium, das ausschließlich in Abwesenheit von Sauerstoff wächst. Es betreibt einen fermentativen Stoffwechsel, bei dem es Zucker (z.B. Glucose) in Butter- und Essigsäure umsetzt. Die Anhäufung der ausgeschiedenen Säuren in der Umgebung stellt jedoch eine lebensbedrohliche Gefahr für das Bakterium dar. Um dieser Situation zu entgehen, beginnt es, die Säuren wieder aufzunehmen und sie zu Aceton und Butanol umzusetzen – und kann so das Überleben für einige weitere Vermehrungszyklen und die Bildung von Überdauerungsformen (Endosporen) sichern. Dieser Stoffwechselweg stellt für *C. acetobutylicum* aber letztlich eine Sackgasse dar, da höhere Konzentrationen von Butanol toxisch sind.

Für die Wirtschaft ist das Bakterium und seine Fähigkeit, Aceton und Butanol zu produzieren, von großem Interesse: Beide Lösungsmittel finden in der chemischen Industrie Verwendung. Butanol ist zudem als alternativer und nachwachsender Biokraftstoff(zusatz) interessant. Es lässt sich in jeder Konzentration mit Benzin mischen, ohne den Motor zu beeinträchtigen. Butanol ist dabei weniger korrosiv als Ethanol, das zu diesem Zweck bereits eingesetzt wird, besser handhabbar und hat zudem günstigere Verbrauchswerte.

Aceton und Butanol wurden bis ca. 1950 in großem Maßstab mit Hilfe biotechnologischer Methoden hergestellt. Tatsächlich handelte es sich weltweit um das bislang wichtigste und größte industrielle Fermentationsverfahren. Dann aber stellte Rohöl das erheblich kostengünstigere Ausgangsmaterial dar, was zur Aufgabe der biotechnologischen Produktion führte.

Die dramatischen Steigerungen des Ölpreises sowie die schwindenden Erdölreserven haben die fermentative Herstellung von Aceton und Butanol wieder interessant

gemacht. Neue methodische Entwicklungen in der Molekularbiologie – die so genannten "omics"-Technologien sowie systembiologische Ansätze – lassen sich für die gezielte und effektive Konstruktion maßgeschneiderter Produktionsstämme nutzen. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, Aceton und Butanol als Ausgangsstoffe für chemische Synthesen kostengünstiger und zudem CO₂-neutral zu erhalten.

Ziel unseres Projekts ist es, die Mechanismen, die im Stoffwechsel von *C. acetobutylicum* zum Umschalten von Säure- auf Lösungsmittelbildung führen, auf molekularer und zellulärer Ebene zu modellieren und zu verstehen. Die Einzelprozesse in der Zelle – also die Stoffwechselwege vom Zuckersubstrat bis zu den Endprodukten Essig- und Buttersäure beziehungsweise Butanol und Aceton – sind bekannt. Auf dieser Grundlage werden Computermodelle erstellt, mit denen sich Voraussagen für metabolische Abläufe unter bestimmten Bedingungen machen lassen. Dabei wird auch der Einfluss von anderen Zellen in der Umgebung berücksichtigt, also der Kommunikation zwischen Bakterien (quorum sensing), der Glykosylierung von Proteinen in der Zelle, von Substraten unterschiedlicher Oxidationsstufen und von äußeren Stressfaktoren wie Hitze oder dem Produkt Butanol.

Als Ausgangspunkt für die Untersuchungen dienen Transkriptionsanalysen mit DNA-Microarrays. Diese Technik ermöglicht das quantitative Erfassen der Transkription aller Gene eines Genoms. Mit Hilfe von Proteomik und Metabolomik wird ermittelt, welche Transkripte tatsächlich zu funktionalen Proteinen umgesetzt werden und wie aktiv diese

sind. Um zunächst die beiden Extrempunkte im Stoffwechsel zu untersuchen, wird *C. acetobutylicum* unter definierten Bedingungen in einer kontinuierlichen Kultur angezogen. So erreicht man zum einen eine anhaltende Säure-Bildung und zum anderen eine dauerhafte Produktion von Lösungsmitteln. Nach der Identifikation der Gene, die während Säure- oder Lösungsmittelstoffwechsel unterschiedlich exprimiert werden, gilt es, gezielt nach den Mechanismen des Umschaltvorgangs zu suchen. Dazu werden der pH-Wert in den Kulturen verändert – sowohl in distinkten Stufen als auch dynamisch –, Proben entnommen und Transkriptionsanalysen durchgeführt.

Aus den experimentell ermittelten Daten wird schließlich ein quantitatives Modell erstellt, das es erlaubt, die Vorgänge beim Umschalten von Säure- auf Lösungsmittelproduktion zu simulieren. Wir hoffen so, die zentralen Sensoren und Schalter zwischen den beiden alternativen Stoffwechselwegen zu identifizieren. Außerdem erlaubt ein geeignetes Modell Vorhersagen für die Produktion unter veränderten Bedingungen und erhöht damit die Flexibilität für eine großtechnische Anwendung, bei der etwa alternative Substrate zum Einsatz kommen oder Endprodukte während des Fermentationsprozesses permanent abgeführt werden. Diese Erkenntnis soll dazu beitragen, die biotechnologische Herstellung von Aceton und Butanol zu verbessern – durch das Schaffen idealer Kulturbedingungen, möglicherweise aber auch durch Manipulation der entsprechenden Schlüsselproteine in der Zelle.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Anaerobentechnik

Ausgewählte Verbundprojekte

- SysMO (Systembiologie von Mikroorganismen)/SysMO2 (BMBF)

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Hubert Bahl/Ralf-Jörg Fischer/Olaf Wolkenhauer/Thomas Millat, Universität Rostock
- Armin Ehrenreich, Technische Universität München
- Matthias Reuss/Peter Götz, Universität Stuttgart/Beuth Hochschule Berlin
- Nigel Minton/Klaus Winzer/John King/Sara Jabbari, University of Nottingham, UK
- Willem de Vos/Servé Kengen, Wageningen University, The Netherlands

Ausgewählte Publikationen

- Dürre P, Ehrenreich A (2008) *Clostridium acetobutylicum* - a response to dwindling crude oil reserves. In: Reinberger S (ed) Systems Biology. Results, Progress and Innovations from BMBF Funding, Forschungszentrum Jülich GmbH, Jülich, pp. 56-57.
- Dürre P (2009) Metabolic networks in *Clostridium acetobutylicum*: interaction of sporulation, solventogenesis and toxin formation. In: Brüggemann H, Gottschalk G (eds) Clostridia. Molecular Biology in the Post-genomic Era, Caister Academic Press, Norfolk, UK, pp. 215-227.
- Dürre P (2009) Biotech Genomics - Genome-based Analysis of Biotechnologically Relevant Prokaryotes (ed) *J Mol Microbiol Biotechnol* 16: issue 1-2.



Dr. Hans A. Kestler

Universität Ulm
Institut für Neuroinformatik
Arbeitsgruppe Bioinformatik & Systembiologie

6 Mitarbeiter (Informatiker und Biologen)

Biologische Forschung wird sich in Zukunft nicht nur mit den lokalen Wechselbeziehungen von DNA, RNA und Proteinen beschäftigen, sondern zunehmend auch mit gesamten biologischen Systemen. Das grundlegende Konzept eines systembiologischen Ansatzes basiert auf dem Verständnis der Biologie als einer informatischen Wissenschaft. Dieser Ansatz umfasst sowohl quantitative und globale Messungen sowie deren Integration, bezieht aber auch dynamische Wechselwirkungen mit ein. Wir meinen daher, dass die Systembiologie sowohl die Biologie als auch die Medizin revolutionieren wird. Diese Entwicklung wird bereits heute deutlich, denn es ist ja bereits bekannt, dass die Fehlsteuerung bestimmter Signalwege zu einer Vielzahl von Krankheiten, darunter auch Krebs, führen kann.

Die Arbeitsgruppe Kestler modelliert die Signaltransduktion und Genregulation auf der Basis verfügbarer Informationen mit ganz unterschiedlichem Abstraktionsgrad. Ziel ist es, neue Hypothesen abzuleiten und diese von experimentell arbeitenden Forschungsgruppen verifizieren zu lassen.

Der systembiologische Ansatz in der Molekularbiologie erfordert die Generierung und Formalisierung von Wissen auf unterschiedlichen Ebenen. Dies schließt die Zusammenhänge zwischen Genen und Zellstatus, die Charakterisierung koregulierter Gene oder die Assoziation von Genveränderungen mit Signalwegen oder Netzwerken ein. Die dabei verwendeten Methoden stammen größtenteils aus dem Bereich des maschinellen Lernens. Erst kürzlich konnte die Arbeitsgruppe generalisierte Fehlergrenzen ableiten, die für die Auswahl von Modellen

und für die Verknüpfung von Boole'schen Variablen bei der Klassifikation wichtig sind. Die Wissenschaftler beschäftigen sich derzeit intensiv mit diesem Thema unter Einbeziehung sogenannter Partikel Schwarm Algorithmen. Ein weiteres Projekt befasst sich mit der Frage, wie diese Boole'schen Variablen bestimmt werden, d.h. wie Genexpressionsdaten in eindeutiger Weise in binäre Daten übersetzt werden können. Dieser Ansatz steht in direktem Zusammenhang mit der Simulation von Signaltransduktion und Genregulation mittels Boole'scher Funktionen unter Verwendung von Reverse Engineering Daten.

Weitere Forschungsarbeiten befassen sich mit auf Differentialgleichungen beruhenden Modellen, die viele Parameter einbeziehen, die nicht alle aus experimentellen Daten abgeleitet werden können, sondern die Einbeziehung eines umfassenderen Verständnisses erfordern. Hier konnte die Arbeitsgruppe ein Modell des Wnt/-Catenin-Signalweges unter Verwendung von Differentialgleichungen mit Zeitverzögerung entwickeln, und das prinzipielle Verhalten der Modelle mit einer erweiterten Robustheitsanalyse untermauern. Zurzeit wird dieses Modell durch Einbeziehung der Rezeptorkomplexbildung und die Entwicklung eines abstrakteren regelbasierten Modells der kanonischen Wnt/b-Catenin-, Wnt/Calcium- und der Wnt/JNK-Signalwege weiterentwickelt.

Die Assoziation von Genen mit funktionellen Kategorien und nicht zuletzt mit Signalwegen ist ein wichtiger Schritt bei der Identifizierung von Interaktionspartnern. Die Arbeitsgruppe konnte bereits eine Methode entwickeln, die diese komplexe Aufgabe erleichtert, indem wichtige

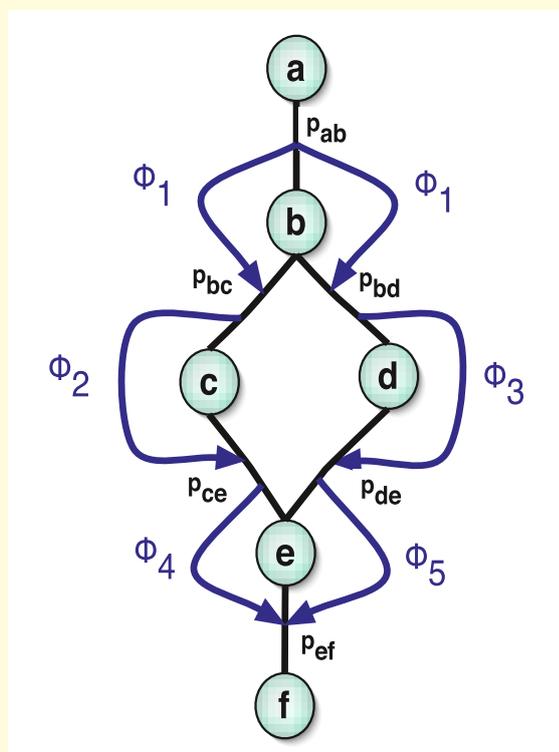
funktionelle Kategorien auf der Basis eines Genexpressions-Microarray-Experiments mithilfe von Euler/Venn-Diagrammen identifiziert werden können.

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Michael Kühl, Institut für Biochemie und Molekulare Biologie, Universitätsklinikum Ulm
- K. Lenhard Rudolph, Institut für Molekulare Medizin, Universität Ulm
- Thomas M. Gress, Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum Giessen und Marburg
- Luc de Raedt, Department of Computer Science, Katholieke Universiteit Leuven, Belgium

Ausgewählte Publikationen

- Meyer LH*, Eckhoff SM*, Queudeville M, Kraus JM, Giordan M, Stursberg J, Zangrando A, Vendramini E, Moericke A, Zimmermann M, Schrauder A, Lahr G, Holzmann K, Schrappe M, Basso G, Stahnke K*, Kestler HA*, te Kronnie G*, Debatin KM. Early Relapse in Pediatric ALL is identified by Time To Leukemia in NOD/SCID mice and is characterized by a gene signature involving survival pathways. *Cancer Cell*, 19(2):206-17, 2011. * equal contribution
- Kestler HA, Müller A, Kraus JM, Buchholz M, Gress TM, Liu H, Kane DW, Zeeberg BR, Weinstein JN. VennMaster: Area-proportional Euler diagrams for functional GO analysis of microarrays. *BMC Bioinformatics*, 9(1):67, 2008.
- Wawra C, Kühl M, Kestler HA. Extended analyses of the Wnt/beta-catenin pathway: Robustness and oscillatory behaviour. *FEBS Lett*, 581/21:4043-4048, 2007.



Regelbasiertes Zufallsgraph-Modell zur Modellierung qualitativer Interaktionen in Signalnetzwerken. Die Knotenwahrscheinlichkeiten (p_t) repräsentieren Interaktionswahrscheinlichkeiten (im weitesten Sinne) und werden anschließend mit den Regeln (Φ) auf der Basis des vorliegenden Knotenzustands des Graphen (liegt eine Interaktion vor oder nicht) und der vorliegenden Wahrscheinlichkeitsverteilung modifiziert.



Prof. Oliver Kohlbacher

**Eberhard Karls Universität Tübingen
Zentrum für Bioinformatik Tübingen
Simulation Biologischer Systeme**

ca. 20 Mitarbeiter (Bioinformatiker, Informatiker, Chemiker, Biochemiker und Biotechnologen)

Die von Oliver Kohlbacher geleitete Arbeitsgruppe beschäftigt sich mit der Analyse von ‚Omik‘-Daten (besonders Proteomik- und Metabolomik-Daten), der Integration dieser Daten und der Interpretation dieser Daten im Kontext von biologischen Netzwerken. Die Arbeitsgruppe ist eine der führenden im Bereich der Analyse von massenspektrometrischen Daten und hat ein umfassendes Open-Source-Softwarepaket (OpenMS/TOPP) zur Datenanalyse entwickelt. Dieses Paket wird bereits von vielen akademischen Arbeitsgruppen verwendet.

Die Integration von Omik-Daten im Kontext biologischer Netzwerke erlaubt die Identifizierung der zugrundeliegenden Prozesse sowie deregulierter oder modifizierter Unternetzwerke. In Zusammenarbeit mit zahlreichen anderen Arbeitsgruppen hat Prof. Kohlbachers Forschungsgruppe ein umfangreiches Softwarepaket zur Datenintegration entwickelt. Dieses Softwarepaket, BN++, erlaubt die vollständige semantische Integration großer biologischer Datensätze. Für die interaktive bildliche Darstellung dieser Daten verwendet die Arbeitsgruppe Netzwerkvisualisierungs- und automatische Analysetechniken. Diese erlauben die Identifizierung wichtiger Teile der Netzwerke und die Erstellung von Hypothesen über die diesen Netzwerken zugrundeliegenden biologischen Prozesse. Diese Methoden werden zur Lösung zahlreicher Fragestellungen in der Biomedizin und der Bioverfahrenstechnik angewendet. Die Arbeitsgruppe befasst sich vorwiegend mit der Analyse von Daten im Hinblick auf Krebsentstehung, generellen immunologischen Daten und Daten im Zusammenhang mit Diabetes.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

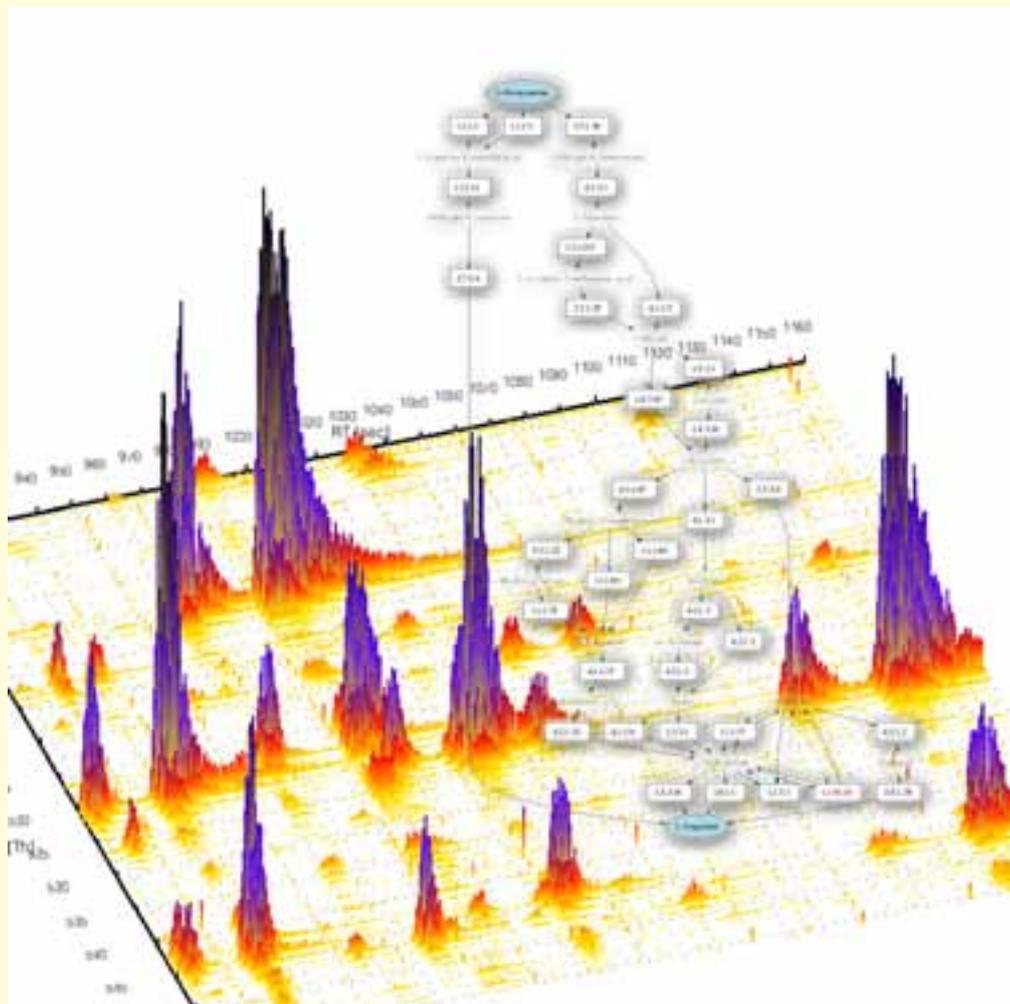
- Mehrere große Computercluster
- Analyse und Interpretation von Hochdurchsatz-Transkriptomik-, Metabolomik- und Proteomik-Daten
- Simulation biologischer Netzwerke
- Computergestützte Immunomik
- Strukturelle Bioinformatik

Ausgewählte Forschungs Kooperationen

- Prof. Knut Reinert, Freie Universität Berlin
- Prof. Albert Sickmann, Leibniz-Institut für Analytische Wissenschaften, Dortmund
- Prof. Christian Huber, Universität Salzburg, Österreich
- Prof. Hans-Peter Lenhof, Universität des Saarlandes, Saarbrücken
- Prof. Jens Timmer, FRIAS, Freiburg

Ausgewählte Publikationen

- Gehlenborg, N, O'Donoghue, SI, Baliga, NS, Goesmann, A, Hibbs, MA, Kitano, H, Kohlbacher, O, Neuweger, H, Schneider, R, Tenenbaum, D, Gavin, A (2010). Visualization of omics data for systems biology. *Nat. Methods*, Mar;7(3 Suppl):S56-68.
- Blum, T, Kohlbacher, O (2008). MetaRoute - fast search for relevant metabolic routes for interactive network navigation and visualization. *Bioinformatics*, 24(18):2108-2109.
- Kohlbacher, O, Reinert, K, Gröpl, C, Lange, E, Pfeifer, N, Schulz-Trieglaff, O, Sturm, M (2007). TOPP - The OpenMS Proteomics Pipeline. *Bioinformatics*, 23(2):e191-e197.



"Moderne massenspektrometrische Techniken erzeugen sehr umfangreiche und komplexe Daten, deren automatische Auswertung detaillierte Einblicke in die Dynamik biologischer Netzwerke liefert"



Dr. Urban Liebel

**Karlsruher Institut für Technologie
Institut für Toxikologie und Genetik**

High content screening, image processing and bioinformatic information harvesting

9 Mitarbeiter (Biologen, Ingenieure, Bioinformatiker, Informatiker und Software Entwickler)

Die Forschungsgruppe beschäftigt sich mit der Entwicklung leistungsfähiger High Content Screening Plattformen (vollautomatische Mikroskope). Dies beinhaltet fünf Kerndisziplinen.

- a) Entwicklung und Anpassung biologischer Fragestellungen an automatische Analysensysteme (in Kooperation mit Dr. Grabher, Prof. Strähle und Prof. Wittbrodt)
- b) Robotik und Probenvorbereitung biologischer Präparate (in Kooperation mit Dr. Schulz)
- c) Entwicklung neuer vollautomatischer Mikroskope (in Kooperation mit Olympus Europa, Leica Microsystems und Dr. Schulz)
- d) Entwicklung leistungsfähiger Speichersysteme und Bildverarbeitungsmethoden (in Kooperation mit Jos van Wezel, Dr. Reischl und Dr. Mikut)
- e) Entwicklung neuartiger Suchmaschinentechnologien, welche die gewonnenen Daten weltweit integrieren und durchsuchen können (z.B. Bioinformatik Harvester und Sciencenet)

Hochgeschwindigkeitsmikroskope oder sog. High Content Screening Plattformen erlauben es bis zu 200.000 Bilder am Tag vollautomatisch aufzunehmen. Die untersuchten Proben reichen dabei von fluoreszenzmarkierten Zellkulturen mit Strukturen im 500nm Bereich bis zu Zebrafischen im cm Bereich. Die Arbeitsgruppe entwickelt Mikroskopsteuersoftware und Automatisierungslösungen mit der graphischen Programmiersprache LabView (National Instruments), welche es auch nicht-Informatikern erlaubt schnellstens die jeweiligen Module zu verwenden.

Nur durch komplexe Automatisierung können ganze Genome untersucht werden oder die Wirkung von Tausenden von Chemikalien überprüft werden. Oft werden dabei Millionen von Bildern erzeugt. Eine unmittelbare Konsequenz der schnellen Bildaufnahme sind die Ansprüche an schnelle Datenspeicher und Bildverarbeitungssysteme. Dank der Large Scale Data Facility des KIT und einer direkten Glasfaseranbindung des Screening Labors von Dr. Liebel können die Speicher effektiv genutzt werden. Gemeinsam wird an schnellen Bildverarbeitungssystemen gearbeitet, welche direkt an die Mikroskope angeschlossen werden und mindestens 10x höheren Durchsatz erlauben.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Hochgeschwindigkeits-Mikroskope
- Intelligente Mikroskope, welche interessante Strukturen selbständig identifizieren
- Schnelle Bildverarbeitung und Bildverarbeitungscluster
- Verteilte wissenschaftliche Suchmaschine für 1.000.000.000 Dokumente
- Bioinformatik Suchmaschine für Echtzeitsuche über 50 Datenbanken

Ausgewählte Verbundprojekte

- BioGrenzflächen (Helmholtz-Gemeinschaft)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Uwe Strähle und Clemens Grabher, Institut für Toxikologie und Genetik, Karlsruher Institut für Technologie
- Markus Reischl, Stefan Schulz und Ralf Mikut, Institut für Angewandte Informatik, Karlsruher Institut für Technologie
- Stefan Bräse, Institut für Organische Chemie, Karlsruher Institut für Technologie
- Jos van Wezel, Steinbuch Centre for Computing, Karlsruher Institut für Technologie
- Joachim Wittbrodt, Institut für Zoologie, Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Gehrig J, Reischl M, Kalmar E, Ferg M, Hadzhiev Y, Zaucker A, Song C, Schindler S, Liebel U, Müller F. Automated High Throughput Mapping of Promoter-Enhancer Interactions in Zebrafish Embryos. *Nature Methods*, 6, S. 911-916; 2009.
- Neumann B, Walter T, Hériché JK, Bulkescher J, Erfle H, Conrad C, Rogers P, Poser I, Held M, Liebel U,



Cetin C, Sieckmann F, Pau G, Kabbe R, Wünsche A, Satagopam V, Schmitz MH, Chapuis C, Gerlich DW, Schneider R, Eils R, Huber W, Peters JM, Hyman AA, Durbin R, Pepperkok R, Ellenberg J. Phenotypic profiling of the human genome by time-lapse microscopy reveals cell division genes. *Nature*. 2010 Apr 1;464(7289):684-5.

- Neumann B et al. Phenotypic profiling of the human genome by time-lapse microscopy reveals cell division genes. *Nature* 464, 721-727 (1 April 2010).



PD Dr. Daniel Mertens

Universitätsklinik Ulm
Abteilung Innere Medizin III
DKFZ-Kooperationsgruppe „Mechanismen der Leukämogenese“

7 Mitarbeiter

Bei der Entstehung von Leukämie spielen sowohl genetische und epigenetische Regulationsmechanismen als auch die wechselseitigen Interaktionen von Tumorzellen mit den sie umgebenden nicht malignen Zellen eine Rolle.

Die chronische lymphatische Leukämie (CLL), bei der es zu einer klonalen Vermehrung von reifen aber funktionslosen B-Lymphozyten kommt, ist ein ausgezeichnetes Modellsystem, um die Interaktionen der intrazellulären Pathomechanismen mit der Mikroumgebung leukämischer Zellen zu untersuchen. Obwohl CLL die am häufigsten vorkommende Leukämieform in der westlichen Welt ist, sind die der Krankheit zugrundeliegenden Pathomechanismen noch weitgehend ungeklärt. Neben intrazellulären Defekten kommt der Mikroumgebung bei der Proliferation und dem Überleben der Tumorzellen eine bedeutende Rolle zu. Zwischen den malignen und nicht malignen Zellen bestehen wechselseitige Interaktionen. Die CLL-Zellen induzieren die Nischenbildung, was eine essentielle Voraussetzung bei der Entstehung von Leukämie darstellt. Dass das Überleben von CLL-Zellen von ihrer Mikroumgebung abhängt, zeigt sich besonders in der Induktion der Apoptose in primären CLL-Zellen, die ohne entsprechende stimulatorische Faktoren kultiviert werden.

Die Arbeitsgruppe von Dr. Mertens konzentriert sich bei der Untersuchung der Tumorzellen-Stimulation durch die Mikroumgebung auf sorgfältig ausgewählte Gene. Dabei werden die Interaktion von überlebensfördernden Liganden-Rezeptor-Paaren und die Dosis-Wirkungskurven der Liganden-Rezeptor-Paare daraufhin untersucht, wie sie

zum Überleben primärer CLL-Zellen beitragen. Weiterhin werden Kombinationen von Ligandenpaaren auf ihren synergetischen Einfluss auf das Überleben primärer CLL-Zellen hin getestet. Die Abhängigkeit der Effektoren zeigt unterschiedliche Sättigungskurven, was auf deutliche Unterschiede in der Interaktion von Liganden und Rezeptoren hinweist. Diese Unterschiede werden hinsichtlich der Gleichgewichtsbindkonstanten und Kooperationsparameter quantifiziert. Außerdem werden hochauflösende Fluoreszenzmikroskopanalysen über die räumliche Organisation der Rezeptoren in malignen Tumorzellen und Kontroll-B-Zellen durchgeführt.

Um die Veränderungen des transkriptionellen Netzwerks durch überlebensfördernde Stimuli der CLL-Zellen zu charakterisieren, werden Transkriptomanalysen mit systembiologischen Modellierungen kombiniert. Erste Ergebnisse weisen auf eine große Anzahl transkriptioneller Veränderungen in CLL-Zellen hin, die in Kokultivierungsexperimenten innerhalb weniger Minuten induziert werden. Dagegen kann eine Veränderung in der Transkription nichtstimulierter CLL-Zellen erst nach vielen Stunden beobachtet werden, und zwar erst kurz bevor die Apoptose eintritt. Mithilfe von Genranking sowie Filter- und kinetischer Klassifikation werden zur Zeit diejenigen Gene identifiziert, die als Antwort auf die Stimulation durch die Mikroumgebung dereguliert sind.

Mittels einer inversen Simulation der Expression dieser Gene mit rekurrenten neuronalen Netzwerken kann ein abstraktes dynamisches Modell des regulatorischen Gennetzwerks erstellt werden. In diesen Netzwerken

können die Schlüsselgene identifiziert werden, also Gene, die für das Überleben primärer CLL-Zellen, aber nicht für das Überleben sortierter B-Zellen aus gesunden Spendern unabdingbar sind.

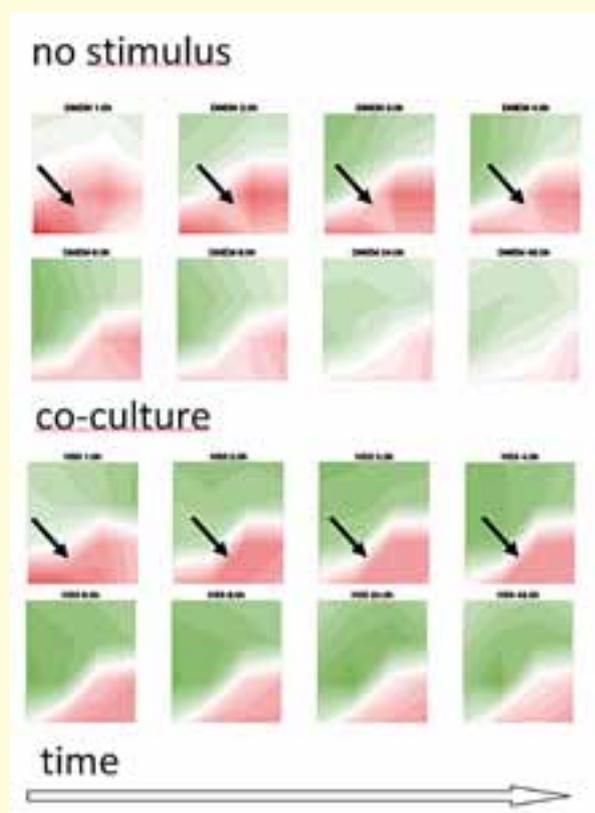
Nach der funktionellen Validierung der Funktion dieser Gene mit Knock-down und Überexpressionsexperimenten in Patienten und gesunden Probanden, können sich diese antiapoptotischen Gene als interessante Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Bekämpfung der malignen Zellen erweisen.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Peter Lichter, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Christoph Plass, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Dr. Hauke Busch, Freiburg Institute of Advanced Studies
- Dr. Karsten Rippe, BioQuant-Center, Universität Heidelberg

Ausgewählte Publikationen

- Nupur Bhattacharya, Antonio Sarno, Irina Idler, Maria Nothing, Thorsten Zenz, Hartmut Döhner, Stephan Stilgenbauer, Daniel Mertens, "High-throughput detection of NF- κ B activity using a robust and sensitive oligo-based chemiluminescent ELISA", International Journal of Cancer, 127, 404-411
- Zenz, T., D. Mertens, R. Kupperts, H. Döhner and S. Stilgenbauer (2010). From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia. Nat Rev Cancer 10(1): 37-50.



Analyse einer selbstorganisierenden Karte (engl. self-organising map (SOM)): Die Bewertung der GO-Termini zeigt z. B. ein mit der antiapoptotischen Signaltransduktion (Pfeile) assoziiertes Gencluster, das in Kokultur mit stimulatorischen Faktoren (Pfeile, untere Reihen, erste 4 Messzeitpunkte) aber nicht in Abwesenheit von stimulatorischen Faktoren (Pfeile, obere Reihen, erste 4 Messzeitpunkte) induziert wird.

- Mertens, D., S. Wolf, C. Tschuch, C. Mund, D. Kienle, S. Ohl, P. Schroeter, F. Lyko, H. Döhner, S. Stilgenbauer and P. Lichter (2006). Allelic silencing at the tumor-suppressor locus 13q14.3 suggests an epigenetic tumor-suppressor mechanism Proc Natl Acad Sci U S A 103(20): 7741-6.



PD Dr. Ralf Mikut

**Karlsruher Institut für Technologie
Institut für Angewandte Informatik
Biosignalanalyse**

6 Mitarbeiter (Ingenieure und Informatiker)

Arbeitsschwerpunkt der Arbeitsgruppe Biosignalanalyse ist die computerunterstützte Auswertung von Biosignalen im Hinblick auf biologische, biochemische und klinische Anwendungen im Programm BioGrenzflächen der Helmholtz-Gemeinschaft. Die Arbeitsgruppe wird gemeinsam von PD Dr. Ralf Mikut und Dr. Markus Reischl geleitet.

Gemeinsam mit den Arbeitsgruppen Liebel, Rudolf und Strähle aus dem Institut für Toxikologie und Genetik (ITG) des KIT analysieren die Forscher Mikroskopie-Daten aus Hochdurchsatz-Experimenten. Die Larve des Zebrafischs bietet die einmalige Möglichkeit, Hochdurchsatz-Verfahren am komplizierten Organismus des Wirbeltiers für eine Bandbreite phänotypischer Rasterversuche durchzuführen. Moderne Hochdurchsatz-Mikroskope liefern hierfür die notwendige Aufnahmegeschwindigkeit von mehreren tausend Larven pro Tag. Um die riesigen Datenmengen zu verarbeiten, bedarf es allerdings einer automatisierten Bildauswerterroutine. Die Forscher entwickeln Methoden, die Gewebe und Gewebsaktivitäten in der Zebrafischlarve erkennen und quantifizieren. Eingesetzt werden diese Verfahren in genetischen, pharmazeutischen und toxikologischen Hochdurchsatz-Experimenten. Beurteilt wird die Gewebsaktivität anhand eines zweidimensionalen Larvenmodells, welches aus Informationen von Tausenden von Larven zusammengesetzt wurde. Die Quantifizierung weist den Larven Eigenschaften zu, die schließlich von einem Klassifikator in eine Zustandsbeschreibung der Larve übersetzt werden. Alle Bildverarbeitungs- und Klassifikationsroutinen sind so in einer grafischen Benutzerschnittstelle integriert, dass sie leicht auf

verwandte Probleme angewendet werden können. Gezeigt werden konnte dies bereits anhand der automatischen Auswertung neuromuskulärer Strukturen im Maus-Modell.

Antibakterielle Peptide bilden eine viel versprechende Klasse von Substanzen zur Bekämpfung von Bakterien mit Resistenzen gegenüber herkömmlichen Antibiotika. In der AG Hilpert des Instituts für Funktionelle Grenzflächen des KIT werden Hochdurchsatz-Verfahren zur Analyse der Wirksamkeit von Peptiden mit kurzen Aminosäure-Sequenzen durchgeführt. Die Verfahren basieren auf Lumineszenz-Untersuchungen, welche die Aktivität von Bakterien nach Einwirkung unterschiedlicher Peptide mit unterschiedlichen Konzentrationen anzeigen. Die Analyse dieser Daten basiert auf Verfahren zur Quantitativen Struktur-Aktivitäts-Analyse (engl. QSAR: quantitative structure-activity relationship). Herkömmliche QSAR-Modelle tendieren zu einem wenig interpretierbaren Black-Box-Verhalten, was das Verständnis der zugrunde liegenden Zusammenhänge erschwert. Deswegen werden in der AG Mikut regelbasierte und somit interpretierbare QSAR-Modelle entwickelt, die auf molekularen Deskriptoren und Fuzzy-Termen basieren. Mit einer umfassenden statistisch basierten Merkmalsselektion ist es möglich, die Relevanz der Merkmale aufzuzeigen und eine kleine Gruppe relevanter Merkmale auszuwählen. Das mittelfristige Ziel besteht darin, den Anteil aktiver Peptide in neuen synthetisierten Bibliotheken zu erhöhen und somit viel versprechende Substanzen für die Medikamentenentwicklung zu finden.

Genutzt wird auch die Large Scale Data Facility (LSDF) des Steinbuch Centre for Computing (SCC) am

KIT. Gemeinsam mit dem SCC und dem Institut für Prozessdatenverarbeitung und Elektronik entwickelt die Arbeitsgruppe Mikut innovative Algorithmen und Konzepte zum verteilten Rechnen und zur Datenspeicherung. Zudem wird die freie MATLAB-Toolbox Gait-CAD für Data-Mining-Analysen von Einzelmerkmalen und Zeitreihen entwickelt. Im Rahmen dieser Arbeiten bestehen Kooperationen mit der Orthopädischen Uniklinik in Heidelberg für die Auswertung von Bewegungsdaten bei neurologischen Störungen.

Im Rahmen des DFG-finanzierten SFB Humanoide Roboter im KIT überträgt die Arbeitsgruppe Mikut menschliche Algorithmen zur Ausführung, Regelung, Steuerung und Überwachung von Bewegungen auf technische Anwendungen.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

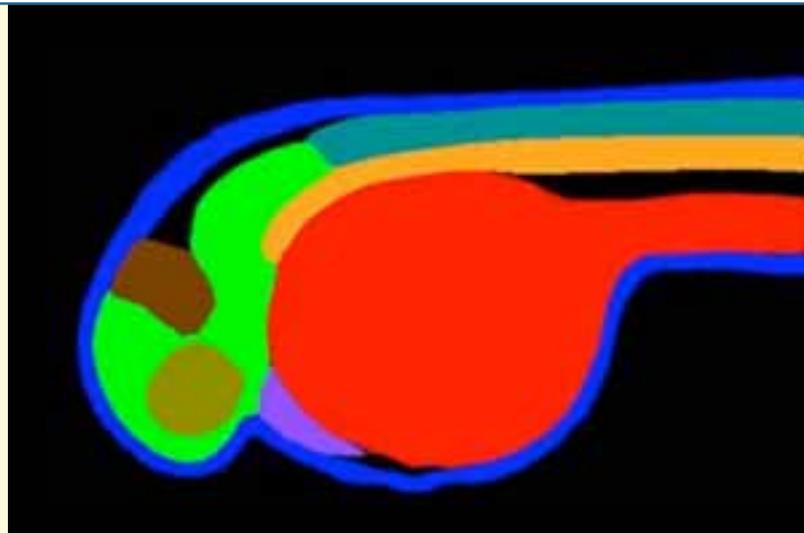
- Data Mining
- Bildverarbeitung

Ausgewählte Verbundprojekte

- BioGrenzflächen (Helmholtz-Gemeinschaft)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Uwe Strähle, Urban Liebel und Rüdiger Rudolf, Institut für Toxikologie und Genetik, Karlsruher Institut für Technologie
- Kai Hilpert, Institut für Funktionelle Grenzflächen, Karlsruher Institut für Technologie
- Jos van Wezel und Wilfried Juling, Steinbuch Centre for Computing, Karlsruher Institut für Technologie
- Rüdiger Rupp und Sebastian Wolf, Orthopädische Klinik, Universitätsklinikum Heidelberg



Zuordnung der Gewebebereiche segmentierter Embryos zu einer Referenzschablone

- Rainer Stotzka und Marc Weber, Institut für Prozessdatenverarbeitung und Elektronik, Karlsruher Institut für Technologie

Ausgewählte Publikationen

- Gehrig J, Reischl M, Kalmar E, Ferg M, Hadzhiev Y, Zaucker A, Song C, Schindler S, Liebel U, Müller F. Automated High Throughput Mapping of Promoter-Enhancer Interactions in Zebrafish Embryos. *Nature Methods*, 6, S. 911-916; 2009.
- Mikut R, Hilpert K. Interpretable Features for the Activity Prediction of Short Antimicrobial Peptides using Fuzzy Logic. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. Springer, 15(2), pp. 129-137; 2009.
- Yang L, Ho NY, Alshut R, Legradi J, Weiss C, Reischl M, Mikut R, Liebel U, Müller F, Strähle U. Zebrafish embryos as models for embryotoxic and teratological effects of chemicals. *Reproductive Toxicology*, Elsevier, 28, S. 245-253; 2009.



Dr. Kay Nieselt

**Eberhard Karls Universität Tübingen
Zentrum für Bioinformatik Tübingen
Proteomics Algorithmen und Simulation**

4 Mitarbeiter (Bioinformatiker, Informatiker und Mathematiker)

Aufgrund der Entwicklung neuer Technologien in der Molekularbiologie, die die Entschlüsselung ganzer Genome, das Messen von Transkriptomen (Gesamtheit aller zu einem Zeitpunkt in einer Zelle hergestellten RNA-Moleküle), Metabolomen (alle Stoffwechselprodukte in einer Zelle) und Proteomen (Gesamtheit aller zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Zelle vorliegenden Proteine) ermöglicht, ist es nun möglich, systematisch Zellen, Organe oder Organismen zu studieren.

Das Ziel der europäischen Forschungsinitiative SysMO ist es, die dynamischen molekularen Prozesse in einzelligen Mikroorganismen zu erfassen, zu beschreiben und diese Prozesse in Form computergestützter mathematischer Modelle zu präsentieren. Mit Hilfe integrativer Ansätze sollen die Analyse und Modellierung von "Omics"-Daten in konsistenter Weise möglich werden, um neue und tiefere Einsichten in komplexe biologische Systeme zu gewähren. Dr. Nieselts Forschungsgruppe ist Partner in einem innerhalb von SysMO geförderten internationalen Konsortium, STREAM. In STREAM soll systembiologisch das Bodenbakterium *Streptomyces coelicolor* studiert werden.

Streptomyces-Spezies sind die Hauptquelle von Antibiotika in der Biotechnologie und klinischen Praxis. Während der Lebensdauer einer Fermenterkultur durchläuft *Streptomyces coelicolor* eine bedeutende metabolische Umschaltung von der exponentiellen Wachstumsphase in die der Antibiotikaproduktion. Die Regulation der Antibiotika-Synthese ist äußerst komplex. Eine der Schlüsselfragen, die mit Hilfe eines systembiologischen Ansatzes geklärt werden soll, ist die nach den wichtigsten Gen-Regulatoren,

die in diesem Prozess von Bedeutung sind. Versteht man deren Bedeutung und Rolle, so kann es möglicherweise gelingen, neue Stämme mit modifizierten oder neuen Antibiotika zu erzeugen.

In der Forschungsgruppe Nieselt werden hierfür Transkriptome erhoben aus den von Fermenterkulturen entnommenen zeitspezifischen Proben. Zusammen mit der Firma Affymetrix haben die Forscher einen neuen Microarray (Analysechip für ein Transkriptom) entwickelt, der speziell für die systembiologische Analyse von *Streptomyces coelicolor* geeignet ist. Dieser Microarray erlaubt neben der Erfassung von Expressionsprofilen von proteinkodierenden Genen auch die von ca. 3.500 putativen nicht-kodierenden RNAs. Diese RNAs sind von allgemeiner Relevanz als regulatorischer Mechanismus in Bakterien und müssen in einem systembiologischen Modell mitberücksichtigt werden.

In den vergangenen 2 Jahren wurden in Zusammenarbeit mit der Microarray-Facility Tübingen über 300 Transkriptome mit diesem Microarray erzeugt und analysiert. Die Analyse von Transkriptomdaten, wie auch die anderer "Omics"-Technologien, erfordert während jedes Schrittes Visualisierungen. Dies beginnt mit der visuellen Inspektion der Rohdaten zur Überprüfung der Experimentqualität und reicht bis hin zur detaillierten manuellen Inspektion der Ergebnisse mit dem Ziel, interessante Phänomene zu detektieren sowie neue Hypothesen zu generieren. Die Visualisierung in Verbindung mit statistischen und analytischen Methoden soll dabei Einsichten in diese hochdimensionalen und

hochkomplexen Daten ermöglichen. Dieses ist das Gebiet der Visuellen Analytik, welches eng mit dem der Systembiologie verknüpft ist.

Hochkomplexe Daten, wie sie in der Systembiologie erzeugt werden, bedürfen dazu mächtiger Analyse- und Visualisierungsplattformen. Die Forschungsgruppe Nieselt hat dies mit "Mayday" für die Analyse von Transkriptomen geschaffen. Mayday ist eine plattform-unabhängige visuelle Analytik-Software zur computergestützten Transkriptomanalyse. In seiner Konzeption richtet es sich sowohl an Biologen als auch Bioinformatiker.

Insbesondere für die Modellierung der regulatorischen Rolle von nicht-kodierenden RNAs entwickelt die Forschungsgruppe Verfahren zur Vorhersage von nicht-kodierenden RNA-Genen sowie zur Konstruktion von RNA-RNA-Interaktionsnetzwerken ganzer prokaryotischer Genome.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

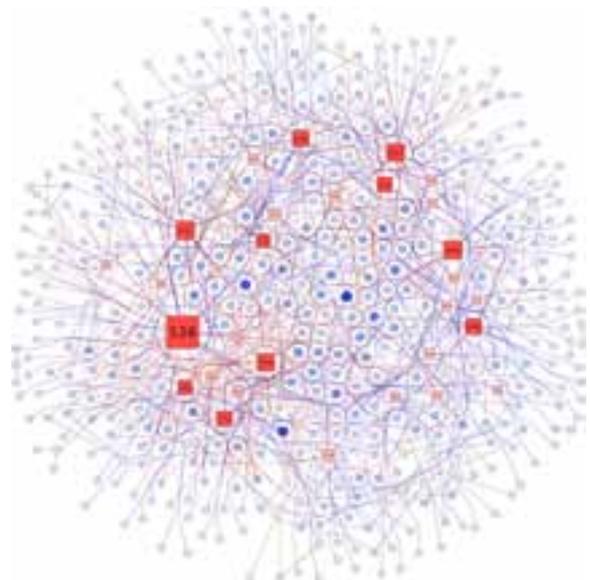
- In Zusammenarbeit mit Fa. Affymetrix: Microarray für die systembiologische Analyse von *Streptomyces coelicolor*
- Interaktive visuelle Analytik
- Computergestützte Transkriptomik und Statistik

Ausgewählte Verbundprojekte

- SysMO – STREAM Konsortium

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Wohlleben, Lehrstuhl Mikrobiologie / Biotechnologie, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. T. Ellingsen, Department of Biotechnology, Sintef Materials and Chemistry, Trondheim, Norway



RNA-RNA Interaktionsnetzwerk.

- Prof. C. Müller-Tidow, Medizinische Klinik und Poliklinik A, Universitätsklinikum Münster
- Dr. M. Bonin, Microarray-Facility Tübingen
- Prof. F. Goetz, Lehrstuhl Mikrobielle Genetik, Eberhard Karls Universität Tübingen

Ausgewählte Publikationen

- Nieselt K, Battke F, Herbig A, et al. The dynamic architecture of the metabolic switch in *Streptomyces coelicolor*. BMC Genomics 2010, 11:10.
- Battke F, Symons S, Nieselt K. Mayday - Integrative Analytics for Expression Data. BMC Bioinformatics 2010, 11:121.
- Symons S, Zipplies C, Battke F, Nieselt K. Integrative Systems Biology Visualization with MAYDAY. Journal of Integrative Bioinformatics 2010, 7:115.



Prof. Bernd Pichler

Eberhard Karls Universität Tübingen
Radiologische Universitätsklinik / CSB assoziiert
Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie
der Werner Siemens-Stiftung

ca. 35 Mitarbeiter

Das Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung ist sehr breit aufgestellt und bietet Fachwissen auf dem Gebiet der Biomedizin. Im Bereich der Neurologie liegt das Hauptaugenmerk auf der Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen sowie komplexer neuronaler Pathologien, wie sie z.B. bei der Alzheimerschen (AD) und Parkinsonschen (PD) Erkrankung auftreten. Während die Wissenschaftler das Bindungspotenzial des Dopaminrezeptors und -transporters im α -Synuclein transgenen Mausmodell mit Hilfe der PET-Bildgebung quantitativ bestimmen, liegt der Fokus bei der AD-Forschung auf der nicht-invasiven Detektion von Amyloid-Plaques mit Hilfe der multifunktionalen und morphologisch kombinierten PET- und MR-Bildgebung.

Ein zweites Standbein der Arbeitsgruppe ist die onkologische Forschung. Diese hat unter anderem das Ziel die PET- und MR-basierte Erkennung von Pankreastumoren in einem RIP1-Tag2-Mausmodell zu etablieren, um die minimal detektierbare Tumorgroße zu bestimmen, die noch erkannt und vom normalem Pankreasgewebe unterschieden werden kann. Darüber hinaus werden die Tumore mit Hilfe von spezifischen Tracern, wie [^{18}F]FDG, [^{18}F]FLT, [^{64}Cu]RGD, [^{68}Ga]RGD und [^{64}Cu] markierten Th1- Zellen visualisiert. Des Weiteren ist es Ziel eines anderen onkologischen Projektes die Verwendung von [^{11}C]Cholin und [^{18}F]FECh als diagnostische Marker für die Früherkennung von Prostatatumoren zu bewerten, da [^{18}F]FDG in der frühzeitigen Diagnose dieser Erkrankung nicht optimal geeignet ist. Der Grund hierfür ist, dass diese Art von Tumor in der Nähe der Blase liegt, in

die [^{18}F]FDG verstärkt aufgenommen wird und dies die Visualisierung erschwert. In diesem Kontext werden derzeit auch die Biodistribution und die Aufnahme von radioaktiv markierten PSMA- spezifischen Antikörpern in den Tumor und ihre Eignung als mögliche diagnostische Tracer zur Erkennung von Prostatatumoren untersucht.

Ein neuer und sehr vielversprechender Ansatz im Hinblick auf die Klassifizierung bestimmter Tumorparameter, wie z.B. Hypoxie, Angiogenese, Nekrose und Zellproliferation, ist in diesem Zusammenhang die Entwicklung der kombinierten PET/MR-Bildgebungstechnologie. Diese Methode wird derzeit an einem U87MG Gliommodell etabliert. Die kombinierte PET/MR-Bildgebung hat viele Vorteile im Gegensatz zu sequentiellen Aufnahmetechniken. Dazu zählen die geringere Untersuchungs- und Narkosezeit, sowie die Möglichkeit der akkuraten Koregistrierung und Quantifizierung von PET-Aufnahmen basierend auf den anatomischen Informationen aus dem MRT.

Die Untersuchung der grundlegenden Mechanismen der zellulären Immuntherapie gegen Krebs und die Dynamik der T-Zell-Antwort in inflammatorischen Mausmodellen ist ein weiterer Fokus der Forschungsgruppe. Dies wird ebenfalls mit Hilfe der nicht-invasiven Bildgebungstechnologien untersucht. Darüber hinaus sind die Forscher stark daran interessiert, die Rolle von Mastzellen und die *in vivo* Detektion von Hypoxie und Angiogenese im Frühstadium der rheumatoiden Arthritis zu untersuchen, bevor sich diese in ersten klinischen Symptomen und damit verbunden in histologischen Schnitten anhand von sichtbaren Veränderungen des entzündeten Gewebes äußert.

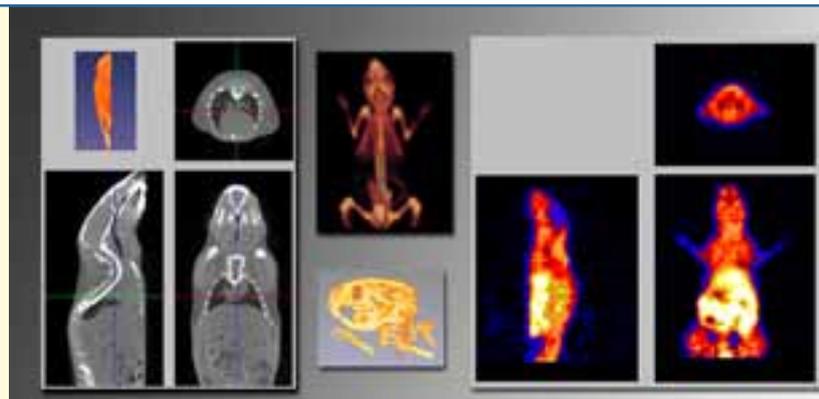
Ein weiterer Schwerpunkt des Labors liegt auf der Systembiologie. Auch hier können die Vorteile verschiedener Bildgebungsmodalitäten kombiniert werden, um einen detaillierten Einblick in die Physiologie und Anatomie des lebenden Organismus zu erhalten. So liefert das Labor als Kooperationspartner im FORSYS-Verbundprojekt für Systembiologie hochauflösende physiologische Informationen über das untersuchte Gewebe und ermöglicht es den übrigen Partnern diese Daten in ihre systembiologischen Ansätze zu integrieren.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- 2 Inveon microPETs, Inveon microCT, kombiniertes SPECT/CT-System, 7 T MRT, klinisches und präklinisches PET/MR
- Optische Bildgebungstechnologie
- 16MeV Zyklotron
- Radiochemische Laboratorien, Autoradiographie
- GMP-Einrichtungen für die Tracer-Herstellung
- RT-PCR und ELISA
- Voll ausgestattetes Zellkulturlabor

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Autenrieth, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Tübingen
- Prof. Nordheim, Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Rammensee, Interfakultäres Institut für Zellbiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen
- Prof. Pfizenmaier, Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart



CT (links) und PET (rechts) einer Maus, ebenso abgebildet in 3 D (Mitte).

- Prof. Röcken, Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Tübingen

Ausgewählte Publikationen

- M.S. Judenhofer, H.F. Wehrl, D.F. Newport, C. Catana, S.B. Siegel, M. Becker, A. Thielscher, M. Kneilling, M. Lichy, M. Eichner, K. Klingel, G. Reischl, S. Widmaier, M. Röcken, R.E. Nutt, H.-J. Machulla, K. Uludag, S.R. Cherry, C.D. Claussen, B.J. Pichler. Simultaneous PET/MRI: A new approach for functional and morphological imaging. *Nat Med.* 14(4):459-65, 2008.
- H-P. W. Schlemmer, B.J. Pichler, M. Schmand, Z. Burbar, C. Michel, R. Ladebeck, K. Jattke, D. Townsend, C. Nahmias, P.K. Jacob, W.-D. Heiss, C.D. Claussen. Simultaneous MR/PET Imaging of the Human Brain: Feasibility Study. *Radiology* 248(3):1028-1035, 2008. H.F.
- Wehrl, M.S. Judenhofer, S. Wiehr, B.J. Pichler. Pre-clinical PET/MR: technological advances and new perspectives in biomedical research. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 36 Suppl 1:S56-68, 2009.



PD Dr. Klaus Schröppel

Eberhard Karls Universität Tübingen
Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin
Molekulare Mykologie

3 Mitarbeiter (2 Biologen und 1 Technischer Assistent)

Eine Besiedlung des Menschen durch den Pilz *Candida albicans* verursacht normaler Weise keine Beschwerden. Bei eingeschränkter Immunität kann die Besiedlung jedoch zu schwerwiegenden Krankheiten führen. Dr. Schröppel's Forschungsgruppe beschäftigt sich mit den molekularen Mechanismen, die zur Adaptation und Expression von Überlebensfaktoren durch *C. albicans* führen. Die Wissenschaftler sind besonders an Signalen, die zur Induktion von Virulenzgenen führen, interessiert.

In Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer IGB in Stuttgart (Dr. Steffen Rupp) identifizierte Dr. Schröppel's Arbeitsgruppe den TEA Transkriptionsfaktor Tec1p als letztes Glied einer relevanten Signaltransduktionskaskade, die zur transkriptionellen Aktivierung von Virulenzfaktoren führt. Das Tiermodell der experimentellen *C. albicans*-Infektion wurde für die *in vivo* Analyse der „Fitness“ von *C. albicans*-Mutanten mit gezielten Defekten in Virulenzfaktor-Genen verwendet.

In einem multidisziplinären, integrierten Ansatz beschäftigt sich die Arbeitsgruppe darüber hinaus in einem BMBF Verbundprojekt mit der Systembiologie der Wirt-Pathogen-Interaktion von *C. albicans*. Aus dieser Perspektive heraus wird sowohl die Immunantwort des Wirtes auf die Gegenwart des opportunistischen Erregers als auch die Reaktion des Erregers auf den Wirt untersucht. Die Forschung des Tübinger Teams konzentriert sich auf die Signaltransduktion und die Regulation der *C. albicans* Virulenzgene, die bei Kontakt mit der Wirtsoberfläche oder als Antwort auf die Abwehrmechanismen des Wirtes wichtig sind.

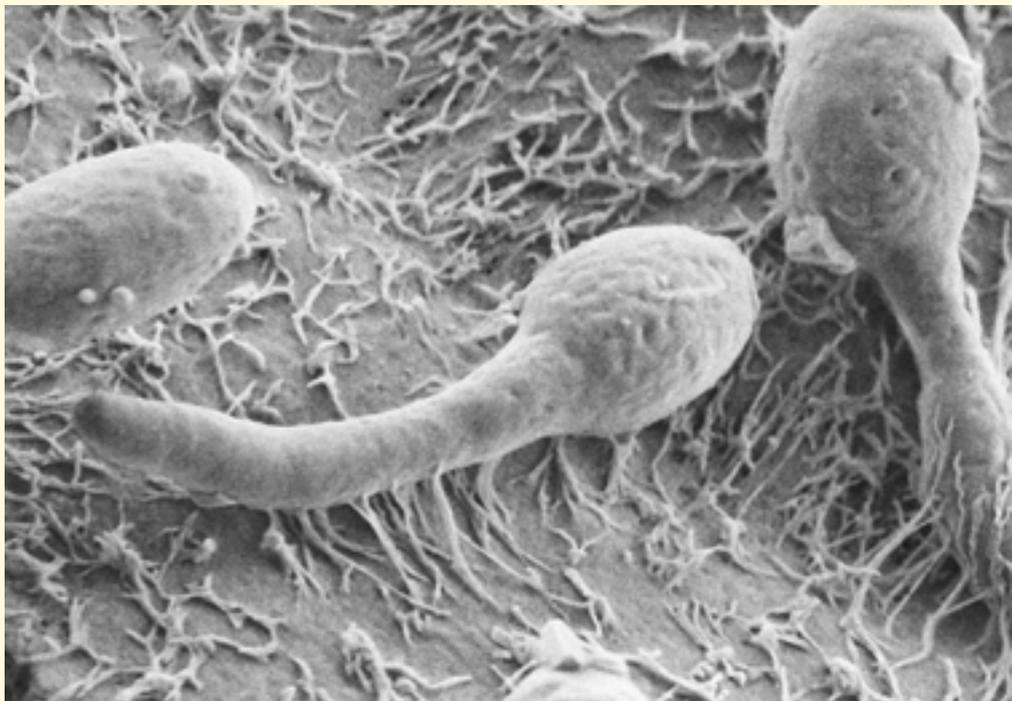
Zusätzlich beschäftigen sich die Wissenschaftler in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe von Prof. Martin Schaller (Dermatologie) mit der Identifizierung von neuen Biomarkern, die eine Aussage über die Prädisposition eines Menschen für *C. albicans* Infektionen erlauben. Diese Aussage basiert auf der Korrelation zwischen dem Sekretom (z.B. Zytokine und sekretierte Peptide) des Wirtes und dem Transkriptom des Erregers. Die Wissenschaftler befassen sich mit der Entwicklung neuer therapeutischer Strategien, die es erlauben, den Wirt vor *C. albicans* Infektionen zu schützen. Diese neuen Strategien basieren auf der Identifikation endogener Schutzmechanismen.

Ausgewählte Verbundprojekte

- MedSys (BMBF)
- PathoGenoMics (BMBF)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Martin Schaller, Universitäts-Hautklinik, Universitätsklinikum Tübingen
- Prof. Karl-Heinz Wiesmüller, EMC microcollections, Tübingen
- PD Dr. Steffen Rupp, Molekulare Biotechnologie, Fraunhofer IGB, Stuttgart
- Prof. Ursula Bilitewski, Vorsorge und Therapie, Helmholtz Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig



Der Pilz *Candida albicans* infiziert menschliches Gewebe. (Rasterelektronische Aufnahme).
(© Fraunhofer IGB)



Prof. Mathias Seeliger

**Eberhard Karls Universität Tübingen
Forschungsinstitut für Augenheilkunde
Bereich Neurodegeneration des Auges**

7 Mitarbeiter (4 Biologen, 1 Mediziner, 1 Apotheker und 1 Technischer Assistent)

Professor Seeliger und sein Team befassen sich mit der Aufklärung von pathophysiologischen Mechanismen neurodegenerativer Prozesse im Auge an Modellsystemen, um ein besseres Verständnis der normalen und pathologischen Netzhautfunktion zu gewinnen, sowie der Entwicklung und Evaluation von darauf basierenden therapeutischen Strategien.

Die Arbeit der Gruppe basiert auf einer detaillierten funktionellen und morphologischen Phänotypisierung genetischer Modelle von zu Erblindung führenden neurodegenerativen Störungen. Hierbei kommen Elektretinographie (ERG), Scanning-Laser Ophthalmoskopie (SLO) und optische Kohärenztomographie (OCT) zum Einsatz. Diese nicht-invasiven Untersuchungstechniken werden auch bei Patienten eingesetzt, die von neurodegenerativen Erkrankungen betroffen sind.

Neurodegenerative Netzhauterkrankungen:

Schwerpunkt dieses Arbeitsfeldes sind die Ursachen und die Krankheitsmechanismen degenerativer Netzhautdystrophien, die im Vergleich der an Patienten gewonnenen Erkenntnisse mit den Ergebnissen von Tiermodellen mit entsprechenden genetischen Defekten beforscht werden. Diese Arbeiten sind eingebunden in ein Netzwerk von Kooperationen mit nationalen und internationalen Forschungsgruppen.

Systembiologie: Auch heute noch sind zahlreiche Abläufe in der normalen Netzhaut ungeklärt. In diesem Bereich untersucht die Arbeitsgruppe funktionelle Signalwege - besonders solche in der äußeren Netzhaut - mithilfe

von Mauslinien, die spezifische genetische Defekte der Funktion der Photorezeptoren oder deren Verbindungen aufweisen. Die Kreuzung solcher Linien erlaubt es, isolierte Signalwege zu untersuchen, neue Einblicke in deren Funktionsweise zu erhalten und das Verhalten dieser Signalwege mathematisch zu modellieren.

Molekulare Therapie: Fortschritte in der therapeutischen Forschung (besonders in der Gen- und Stammzelltherapie geeigneter Modelle) haben bei der Durchführung und Bewertung von Behandlungsstrategien zu Kollaborationen mit zahlreichen Arbeitsgruppen geführt. Ein Hauptarbeitsgebiet ist die Entwicklung optimaler Therapieansätze und die in vivo Evaluation des therapeutischen Erfolgs sowie die Translation zum Patienten.

Methodische Innovation und Verfeinerung: Seit mehr als zehn Jahren befasst sich Prof. Seeligers Gruppe mit der Entwicklung und Verfeinerung innovativer diagnostischer Strategien bei Patienten und Tiermodellen. Dies beinhaltet regelmäßige Beiträge zur Weiterentwicklung therapeutischer Ansätze und klinischer Untersuchungsstandards (ERG) bei, die von der Internationalen Gesellschaft für klinische Elektrophysiologie des Sehens (ISCEV) herausgegeben werden.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Elektretinographie (ERG)
- Scanning-Laser Ophthalmoskopie (SLO)
- Optische Kohärenztomographie (OCT)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Martin Biel, Zentrum für Pharmaforschung – Department Pharmazie, Ludwig-Maximilians-Universität München
- Prof. Frank Müller, Institut für Strukturbiologie und Biophysik, Forschungszentrum Jülich
- Prof. Reto Weiler, Institut für Biologie und Umweltwissenschaften, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
- Prof. Pete Humphries, Smurfit Institute of Genetics, Trinity College, Dublin, Ireland Prof. Laura Frishman, School of Optometry, University of Texas, USA

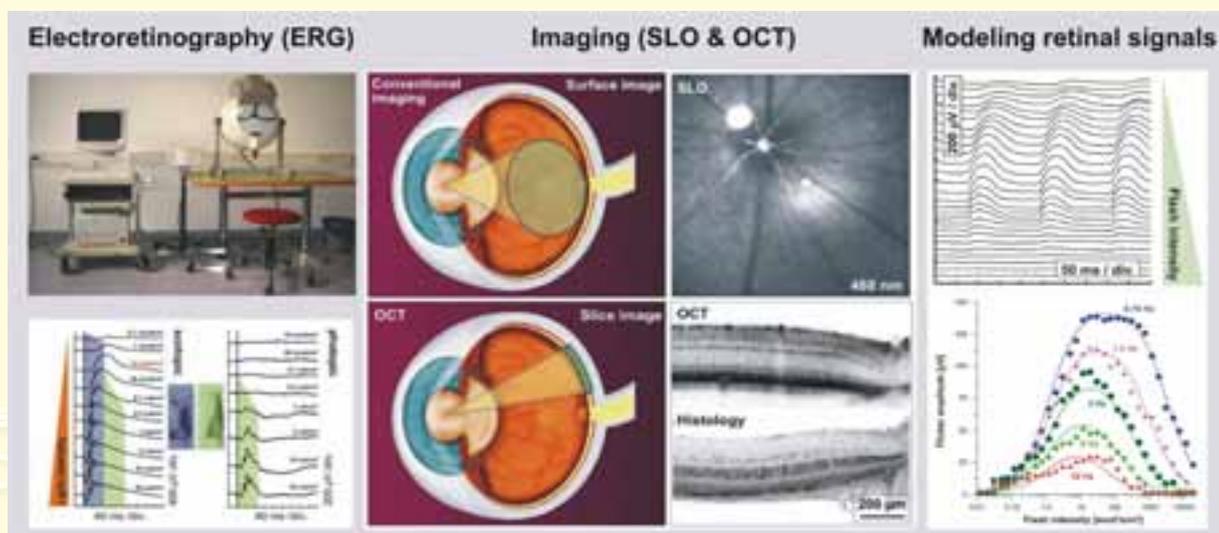
Ausgewählte Publikationen

- Seeliger MW, Grimm C, Stählberg F, Friedburg C,

Jaissle G, Zrenner E, Guo H, Remé ChE, Humphries P, Hofmann F, Biel M, Fariss RN, Redmond TM, Wenzel A. New views on RPE65 deficiency: the rod system is the source of vision in a mouse model of Leber congenital amaurosis. *Nat Genet* 2001; 29: 70-74.

- Knop G, Seeliger M, Thiel F, Mataruga A, Kaupp UB, Friedburg C, Tanimoto N, Müller F. Light responses in the mouse retina are prolonged upon targeted deletion of the HCN1 channel gene. *Eur J Neurosci* 2008; 28: 2221-2230.

- Paquet-Durand F, Beck SC, Michalakakis S, Goldmann T, Huber G, Mühlfriedel R, Trifunovic D, Fischer MD, Fahl E, Duetsch G, Becirovic E, Wolfrum U, van Veen T, Biel M, Tanimoto N, Seeliger MW. A key role for cyclic-nucleotide gated (CNG) channels in cGMP-related retinitis pigmentosa. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 941-947.





Prof. Uwe Strähle

Karlsruher Institut für Technologie
Institut für Toxikologie und Genetik
Molecular genetics and environmental toxicology of
vertebrate nervous system development

14 Mitarbeiter (12 Biologen und 2 Informatiker)

Die Forschungsgruppe um Prof. Strähle studiert die Entwicklung und Regeneration des Nervensystems und der Muskulatur der Wirbeltiere. Hauptziel dabei ist die Aufklärung der regulatorischen Netzwerke, die die Differenzierung und Funktion dieser Gewebe kontrollieren. Die Forscher nutzen Genetik und Systembiologie, um die zugrunde liegenden regulatorischen Prozesse zu modellieren und dadurch zu verstehen. Als experimentelles System wird hauptsächlich der Zebrafisch eingesetzt.

Eine Herausforderung in der Ära nach Abschluss des Genomsequenzierens ist die umfassende Aufklärung der Funktion der Gene und ihrer Regulation. Das Abrufen von genetischer Information (d. h. die Expression) wird unterschiedlich in Abhängigkeit von Zelltyp und dem Zustand der Zelle reguliert. Kommunikation zwischen Zellen durch Sekretion von Signalmolekülen ist unerlässlich für die Entwicklung und die Körperhomöostase. Störungen dieser Prozesse führen zu Missbildungen und Krankheit inklusive Krebs. Insbesondere ist die differenzielle Transkription in mRNA ein wichtiger Mechanismus, der die Expression von individuellen Genen in der Entwicklung und Körperhomöostase kontrolliert. Transkription von Genen wird durch spezifische DNA-Elemente (cis-regulatorische Elemente) kontrolliert, die entweder den Zugang zur DNA durch Modellierung der Chromatin-Struktur und/oder die Rekrutierung von sequenzspezifischen Transkriptionsfaktoren bewerkstelligen. All diese Gene werden im Folgenden transkriptionelle Regulatoren (TRs Regulatoren) genannt.

Die cis-regulatorischen Elemente von Genen sind Integrationspunkte, an denen verschiedene Signale zusammenkommen, um in koordinierter Weise Gen-Programme zu regulieren, die zum Beispiel eine pluripotente Stammzelle oder eine hochspezialisierte Zelle eines Gewebes charakterisieren. Ein wesentlicher Schwerpunkt der Forschungsgruppe ist die Aufklärung und funktionelle Charakterisierung der cis-regulatorischen Architektur des Zebrafisch-Genoms. Die Forscher haben eine systematische Analyse von TRs im Zebrafisch-Genom unternommen und haben deren Expressionsmuster im 24-Stunden-Embryo bestimmt. Dazu haben sie bis jetzt die Expressionsmuster von mehr als 1.000 TRs kartiert. Diese Muster werden mit dem zeitlichen und räumlichen Aktivitätsmuster von cis-regulatorischen Elementen abgeglichen um Regeln des regulatorischen Codes abzuleiten. In ausgewählten Strukturen des sich entwickelnden zentralen Nervensystems, wie dem ventralen Rückenmark, werden systematisch TRs ausgeknockt und Protein-Protein- sowie Protein-DNA-Interaktionsstudien im Vergleich zum Wildtyp durchgeführt um die regulatorischen Netzwerke mit Hilfe funktioneller Analysen zu bestimmen. Der Plan ist, quantitative Modelle dieser regulatorischen Prozesse abzuleiten. Diese Modelle sollen alle verfügbaren Daten in einer umfassenden aber auch illustrativen Weise vereinen und somit nicht nur der Wissenschaft sondern auch einem breiteren Publikum zur Information und zur Ausbildung dienen. Die Modellierung der Netzwerke und die Etablierung virtueller Gewebemodelle wird in enger Zusammenarbeit mit Gruppen am Steinbuch Centre for

Computing (SCC), am Institut für Angewandte Informatik (IAI) und am Institut für Prozessdatenverarbeitung und Elektronik (IPE) am KIT durchgeführt.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

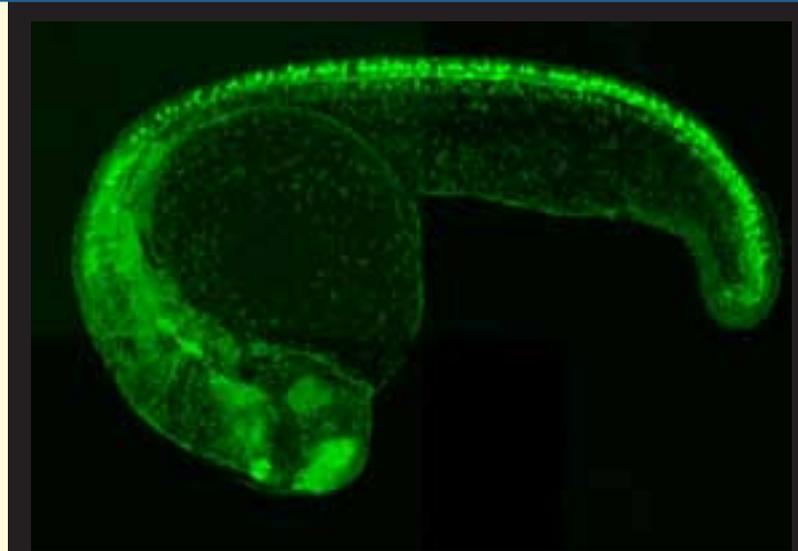
- Große Fischanlage
- Europäisches Ressourcenzentrum für Zebraabärblinge
- Analysen der Genfunktion und regulatorischen Elemente im großen Maßstab
- Etablierung transgener Linien im Zebraabärbling
- Mehrere Mikroskope, inklusive Hochdurchsatz-Mikroskope
- In Kooperation mit der Large Scale Data Storage Facility (LSDF) des Steinbuch Centres for Computing (SCC) am KIT: Entwicklung innovativer Konzepte zur Datenspeicherung, -organisation und -zugriff

Ausgewählte Verbundprojekte

- BioGrenzflächen (Helmholtz-Gemeinschaft)
- EraSysBio (BMBF)
- EuTRACC (EU)
- NeuroXSys (EU)

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Urban Liebel, Institut für Toxikologie und Genetik, Karlsruher Institut für Technologie
- Georg Bretthauer, Markus Reischl und Ralf Mikut, Institut für Angewandte Informatik, Karlsruher Institut für Technologie
- Wilfried Juling und Jos van Wezel, Steinbuch Centre for Computing, Karlsruher Institut für Technologie
- Rainer Stotzka und Marc Weber, Institut für Prozessdatenverarbeitung und Elektronik, Karlsruher Institut für Technologie



Transgener Zebrafischembryo mit GFP-Expression im zentralen Nervensystem.

Ausgewählte Publikationen

- Dickmeis T, Plessy C, Rastegar S, Aanstad P, Herwig R, Chalmel F, Fischer N, Strähle U. (2004). Expression profiling and comparative genomics identify a conserved regulatory region controlling midline expression in the zebrafish embryo. *Genome Res* 14, 228-38.
- Yang L, Kemadjou JR, Zinsmeister C, Bauer M, Legradi J, Müller F, Pankratz M, Jakel J, Strähle U. (2007). Transcriptional profiling reveals barcode-like toxicogenomic responses in the zebrafish embryo. *Genome Biol* 8, R227.
- Yang L, Rastegar S, Strähle U. (2010). Regulatory networks specifying Kolmer-Agduhr interneurons. *Development* 137, 2713-22.



Prof. Katja Wegner

Duale Hochschule Baden-Württemberg, Karlsruhe
Computational and Systems Biology

2 Mitarbeiter (Bioinformatiker und Informatiker)

Die Arbeitsgruppe Wegner beschäftigt sich mit der mathematischen Modellierung und dynamischen Analyse von Signalwegen und genetischen Netzwerken, aber ebenso mit der Entwicklung von neuen Algorithmen und Programmen zur Modellierung solcher biologischen Systeme.

Zusammen mit der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Ursula Kummer, BioQuant-Center, Heidelberg, hat sie ein komplexes Modell des TGF β -Signalwegs entwickelt, um den Einfluss von positiven und negativen Regulatoren zu untersuchen. Dieser Signalweg besitzt eine breite Funktionalität, die vor allem in der Regeneration, Immunreaktion und Tumorgenese eine Rolle spielt. Daher ist die Aufklärung der Signalübertragung von TGF β ein wichtiger Schritt, um Medikamente zur Behandlung von Entwicklungsstörungen, Krebs und anderen Krankheiten zu finden.

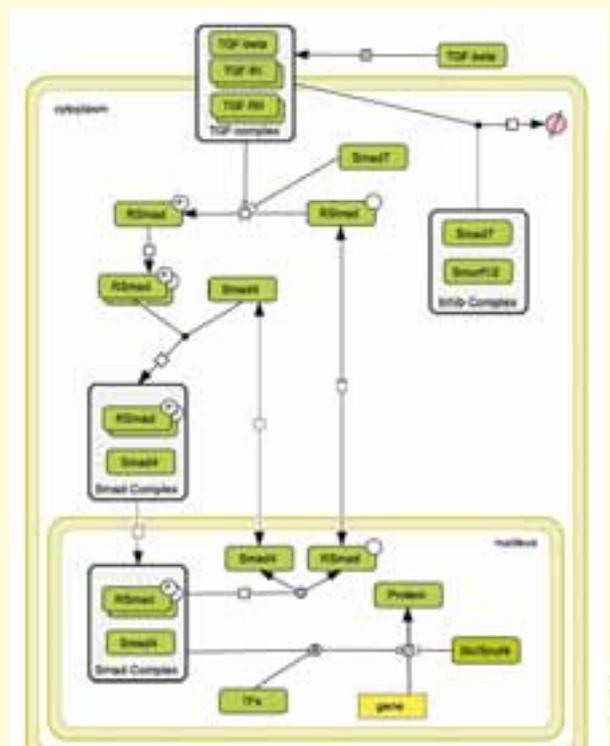
In zukünftigen Projekten soll dieses Modell erweitert werden und Auskunft über die Kommunikation mit anderen Signalwegen liefern. Die experimentellen Daten zur Validierung des Modells werden von der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Steven Dooley am Universitätsklinikum Mannheim und von der Arbeitsgruppe von PD Dr. Ursula Klingmüller am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg zur Verfügung gestellt.

Gemeinsam mit Dr. Maria Schilstra an der University of Hertfordshire, UK, arbeitet die Gruppe von Prof. Wegner auch an der Weiterentwicklung des Programms 'NetBuilder' (<http://sourceforge.net/projects/apostrophe/>)

zur Konstruktion, Modellierung und Analyse von genetischen Netzwerken.

Das Programm basiert auf dem Petri-Netz-Formalismus und bietet die Möglichkeit, genetische Netzwerke neben Differentialgleichungen auch durch logische Ausdrücke mathematisch zu beschreiben.

Weiterhin unterstützt die Arbeitsgruppe zusammen mit internationalen Arbeitsgruppen die Entwicklung von SBGN (Systems Biology Graphical Notation), einem Standard zur einheitlichen Darstellung von biologischen



Vereinfachter Ablauf des TGF- β Signalwegs dargestellt in SBGN.

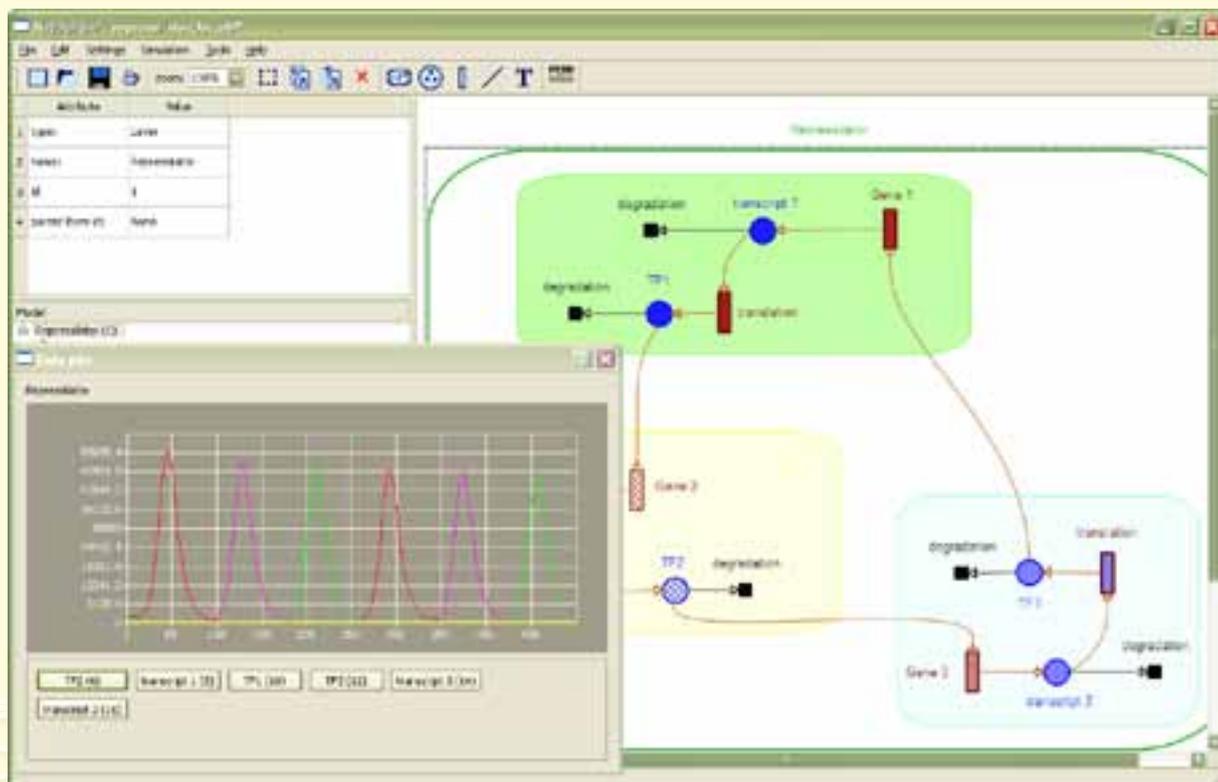
Netzwerken, und die Weiterentwicklung von SBML (Systems Biology Markup Language), einem Dateiformat zum Speichern von biochemischen Modellen.

Ausgewählte Forschungsk Kooperationen

- Prof. Ursula Kummer, BioQuant-Center, Universität Heidelberg
- Prof. Steven Dooley, Medizinische Fakultät der Universität Heidelberg
- PD. Dr. Ursula Klingmüller, DKFZ, Heidelberg
- Dr. Maria Schilstra, STRI, University of Hertfordshire, Hatfield, UK

Ausgewählte Publikationen

- Katja Wegner, Anastasia Bachmann, Jan-Ulrich Schad, Peter Nickel, Christoph Meyer, Sven Sahle, Ursula Klingmüller, Steven Dooley and Ursula Kummer, Dynamics and Feedback Loops in the Transforming Growth Factor β signaling pathway, submitted.
- Nicolas Le Neverè et al., The Systems Biology Graphical Notation, Nature Biotechnology 27, 735 – 741, 2009.
- Ralph Gauges, Ursula Rost, Sven Sahle and Katja Wegner, A Model Diagram Layout Extension for SBML, Bioinformatics 22:15, 1879-1885, 2006.



Screenshot des Programm Netbuilder' zur Simulation von genetischen Netzwerken.



PD Dr. Carsten Weiss

**Karlsruher Institut für Technologie
Institut für Toxikologie und Genetik
Molekulare Toxikologie von Gentoxinen und Nanomaterialien**

13 Mitarbeiter (Biologen, Chemiker, Biotechnologen und Technische Assistenten)

Für die Abschätzung des toxischen Potentials neuer Materialien, die in einer Vielzahl von Variationen hergestellt werden, ist der Einsatz von *in vitro* Methoden unerlässlich. In einem Projekt der Forschungsgruppe um PD Dr. Weiss wird der Einsatz eines Mikroskopie-basierten Hochdurchsatz-Verfahrens für die Testung von Nanomaterialien und Chemikalien etabliert. Unter Einsatz von Fluoreszenzfarbstoffen lassen sich Endpunkte wie Proliferation, Zytotoxizität, Aktivierung von Stresskinasen und Transkriptionsfaktoren, Expression von Biomarkerproteinen, sowie genotoxische Marker detektieren, zum Teil im gleichen Versuchsansatz. Es wird erwartet, dass Nanomaterialien und Chemikalien mit dem Mikroskopie-basierten Hochdurchsatz-Verfahren schneller und zuverlässiger als mit herkömmlichen Methoden toxikologisch bewertet werden können, was zu einer Reduktion der Zahl von *in vivo* Versuchen beitragen kann.

Im Vergleich zu nicht-mikroskopischen Screenings liefert die Fluoreszenzmikroskopie einen wesentlich höheren Informationsgehalt, d.h. Daten auf Einzelzellebene oder sub-zellulärer Ebene. Herkömmliche Verfahren messen verschiedene Parameter meist aus der gesamten Zellpopulation. Beispielsweise werden die Aktivierung von Kinasen und die Induktion von Zielproteinen aus einem Gesamtzelllysate erfasst. Hierbei geht jedoch Information verloren. So kann in einem Teil der Zellen eine Kinase aktiviert werden und im anderen Teil ein bestimmtes Zielprotein induziert werden. Erst durch die Analyse auf Einzelzellebene kann unterschieden werden, ob verschiedene Effekte in einer oder unterschiedlichen Zellen auftreten.

Um die Mechanismen der Toxizität von verschiedenen Substanzen zu verstehen werden genetische Screeningverfahren (siRNA screens) etabliert. Hierdurch sollen die einzelnen relevanten Proteine identifiziert werden, welche die Toxizität vermitteln.

Die Arbeitsgruppe Urban Liebel (Institut für Toxikologie und Genetik, KIT) sowie die Arbeitsgruppe von Ralf Mikut (Institut für Angewandte Informatik, KIT) leisten Unterstützung bei der Betreuung des Robotersystems, des Screening-Mikroskops sowie der Software zur Datenspeicherung, Bildverarbeitung und Bioinformatik. Die Arbeitsgruppe von Michael Boutros und Daniel Gilbert am DKFZ, Heidelberg berät die Arbeitsgruppe Weiss bei der Etablierung der siRNA screening Plattform.

Besondere Ausstattung und Arbeitstechniken

- Olympus ScanR screening Mikroskop
- Caliper Roboter Plattform

Ausgewählte Verbundprojekte

- BioGrenzflächen (Helmholtz-Gemeinschaft)

Ausgewählte Forschungskooperationen

- Urban Liebel, Institut für Toxikologie und Genetik, Karlsruher Institut für Technologie
- Ralf Mikut, Institut für Angewandte Informatik, Karlsruher Institut für Technologie
- Michael Boutros und Daniel Gilbert, Signalwege und funktionelle Genomik, Deutsches Krebsforschungsinstitut, Heidelberg

Adress- und Abbildungsnachweis

Adressverzeichnis

116	Dr. Christoph Albermann	Institut für Mikrobiologie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, christoph.albermann@imb.uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/imb
118	Prof. Frank Allgöwer	Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 9, 70550 Stuttgart, Tel.: +49 711 68567734, sekist@ist.uni-stuttgart.de, www.ist.uni-stuttgart.de
48	Prof. Peter Angel	Abteilung Signaltransduktion und Wachstumskontrolle (A100), DKFZ-ZMBH Allianz, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel.: 06621 42 4570, p.angel@dkfz-heidelberg.de, www.dkfz.de/de/signal_transduction/index.html
168	Prof. Rolf Backofen	Lehrstuhl für Bioinformatik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Georges-Köhler-Allee 106, 79110 Freiburg, Tel.: +49 761 302-7461, Fax: +49 761 203-7462, backofen@informatik.uni-freiburg.de, www.bioinf.uni-freiburg.de
50	Prof. Ralf Bartschlagler	Department für Infektiologie, Molekulare Virologie, Universitätsklinikum Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 345, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 564225, ralf_bartschlagler@med.uni-heidelberg.de, www.molecular-virology.uni-hd.de
170	Dr. Maria Matilde Bartolomé Rodríguez	Innere Medizin II, Labor B4, Universitätsklinikum Freiburg	Hugstetter Str. 55, 79106 Freiburg, Tel.: +49 7612 703510, maria.bartolome@uniklinik-freiburg.de
172	Prof. Ralf Baumeister	Bioinformatik und Molekularbiologie, Institut für Biologie III Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Tel. 0049 761 – 203 8350, baumeister@celegans.de, www.celegans.de
174	Prof. Anke Becker	Institut für Biologie III, Fakultät für Biologie, Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstr. 49, 79098 Freiburg, Tel.: +49 761 203-6948, anke.becker@biologie.uni-freiburg.de, www.zbsa.uni-freiburg.de/projects/frisys-becker/
216	Dr. Michael Bonin	Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Tübingen	Calwerstr. 7, 72076 Tübingen, Tel.: +49 7071 29 72295, info@mftservices.de, www.mftservices.de
217	Dr. Karsten Borgwardt	Max-Planck-Institut Tübingen	Spemannstr. 38, 72076 Tübingen, Tel.: +49 7071 601 1784, karsten.borgwardt@tuebingen.mpg.de, kyb.mpg.de/kb
176	Prof. Christoph Borner	Institut für Molekulare Medizin, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Stefan-Meier-Straße 17, 79104 Freiburg, Tel.: +49 0761 203 9618, christoph.borner@uniklinik-freiburg.de, www.mol-med.uni-freiburg.de
52	Prof. Michael Boutros	Abteilung Signalwege und Funktionelle Genomik, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg, m.boutros@dkfz.de, www.dkfz.de/signaling
54	Dr. Nathan Brady	Medizinische Fakultät Mannheim, Lehrstuhl für Zell- und Molekularbiologie, Universität Heidelberg Deutsches Krebsforschungszentrum, BioQuant, Universität Heidelberg	Ludolf-Krehl-Strasse 13-17, 68167, Mannheim, boutros@uni-heidelberg.de, www.zbio.org Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 54 51322, n.brady@dkfz.de, www.bioquant.uni-heidelberg.de
56	Prof. Karl-Heinz Brenner	Lehrstuhl für Optoelektronik, ziti, Universität Heidelberg	B6, 23-29, Bt. C, 68131 Mannheim, Tel.: +49 621 1812704, svolk@ziti.uni-heidelberg.de, www.ziti.uni-heidelberg.de/ziti/
178	Dr. Tilman Brummer	Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstraße 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203-97179, tilman.brummer@zbsa.uni-freiburg.de, www.zbsa.de/projekte/bioss-brummer
180	Dr. Hauke Busch	Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), School of Life Sciences, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Albertstraße 19, 79104, Freiburg, Tel.: +49 761 20397154, hauke. Busch@frias.uni-freiburg.de, www.zbsa.de/projects/frias-hauke-busch
218	Dr. Gary Davidson	Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg Institute of Toxicology and Genetics (ITG), Building 304; Room 202, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	Habsburger Straße 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397154, hauke.Busch@frias.uni-freiburg.de, www.zbsa.de/projects/frias-hauke-busch Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein- Leopoldshafen, Tel.: +49 7247 60826103, Fax: 07247 6082-3354, gary.davidson@kit.edu, itgmvl.fzk.de/itg/itg_home.html

A-H

182	Dr. Joern Dengjel	Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Albertstr. 19, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397208, joern.dengjel@frias.uni-freiburg.de, www.zbsa.uni-freiburg.de/projects/frias-joern-dengjel/ startseite-en/view?set_language=en
58	Prof. Steven Dooley	Molekulare Alkoholforschung in der Gastroenterologie, Universitätsmedizin Mannheim, II. Med.Klinik, Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg	Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim, Tel.: +49 621 383-4983, steven.dooley@medma.uni-heidelberg.de, www.umm.uni-heidelberg.de/inst/med2/mol_alkf/index.html
220	Prof. Gerd Döring	Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universitätsklinikum Tübingen	Wilhelmstr. 31, 72074 Tübingen, Tel.: +49 7071 298 2069, Fax: +49 7071 29 30 11, gerd.doering@med.uni-tuebingen.de
184	Prof. Wolfgang Driever	Institut für Biologie I und Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Hauptstr. 1, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203-2587, driever@biologie.uni-freiburg.de
222	Prof. Peter Dürre	Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie, Universität Ulm	Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Tel.: +49 731 50-22710, Fax: +49 731 50-22719, peter.duerre@uni-ulm.de, www.uni-ulm.de/mikrobiologie.und.biotechnologie
120	Prof. Wolfgang Ehlers	Institut für Mechanik (Bauwesen), Lehrstuhl für Kontinuumsmechanik, Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 7, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68566346, ehlers@mechbau.uni-stuttgart.de, www.mechbau.de
60	Prof. Roland Eils	Theoretische Bioinformatik, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451291, Fax: +49 6221 5451488, roland.eils@bioquant.uni-heidelberg.de
		BioQuant, BQ 0020, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 267, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451291, Fax: +49 6221 5451488, roland.eils@bioquant.uni-heidelberg.de
122	Prof. Karl-Heinrich Engesser	Institut für Siedlungswasserbau, Wassergüte- und Abfallwirtschaft, Universität Stuttgart	Bandtäle 2, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68563708, www.iswa.uni-stuttgart.de/alr
32	Dr. Holger Erfle	BioQuant, ViroQuant, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 267, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451273, Fax: +49 6221 5451483, holger.erfle@bioquant.uni-heidelberg.de, www.bioquant.uni-heidelberg.de/technology-platforms/ viroquant-cellnetworks-rnai-screening-facility.html
124	Prof. Thomas Ertl	Institut für Visualisierung und Interaktive Systeme, Universität Stuttgart	Universitätsstr. 38, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 7816-332, thomas.ertl@vis.uni-stuttgart.de, www.vis.uni-stuttgart.de
186	Dr. Christian Fleck	Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstraße 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203-97198, Christian.Fleck@fdm.uni-freiburg.de, omnibus.uni-freiburg.de/~cf91/
188	PD Dr. Wolfgang Frank	Plant Biotechnology, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Schänzlestr. 1, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203 2820, wolfgang.frank@biologie.uni-freiburg.de, www.plant-biotech.net
62	Dr. Elfriede Friedmann	Institut für Angewandte Mathematik, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 293, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 544991, friedmann@iwr.uni-heidelberg.de, numerik.iwr.uni-heidelberg.de/~elfi/
64	Dr. Anne-Claude Gavin	European Molecular Biology Laboratory (EMBL)	Meyerhofstraße 1, 69117 Heidelberg, Tel.: +49 6221 387 8816, gavin@embl.de, www.embl.de/research/units/scb/gavin/index.html
34	PD. Dr. Niels Grabe	Institut für Medizinische Biometrie und Informatik, Universitätsklinikum Heidelberg / BIOQUANT	Im Neuenheimer Feld 267, BQ10, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451248, Fax: +49 6221 51482, niels.grabe@bioquant.uni-heidelberg.de, www.tiga.uni-hd.de
66	Dr. Frauke Gräter	Molecular Biomechanics, Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS)	Schloß-Wolfsbrunnenweg 35, 69118 Heidelberg, Tel.: +49 6221 533 267, Fax: +49 6221 533 298, frauke.graeter@h-its.org, Web: www.h-its.org
67	Prof. Fred A. Hamprecht	Heidelberg Collaboratory for Image Processing (HCI), Interdisziplinäres Zentrum für Wissenschaftliches Rechnen (IWR), Universität Heidelberg	Speyerer Straße 6, 69115 Heidelberg, Tel.: +49 6221 54 88 00, fred.hamprecht@iwr.uni-heidelberg.de
126	Dr. Jan Hansmann	Fraunhofer Institut für Grenzflächen-und Bioverfahrenstechnik (IGB)	Nobelstraße 12, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 9704084, Jan.Hansmann@igb.fraunhofer.de
190	Dr. Britta Hartmann	Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstr. 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397218, britta.hartmann@bioss.uni-freiburg.de, www.bioss.uni-freiburg.de/cms/index.php

128	Prof. Bernhard Hauer	Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68563192, Bernhard.Hauer@itb.uni-stuttgart.de, www.itb.uni-stuttgart.de
68	Prof. Michael Hausmann	Kichhoff-Institut für Physik, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 227, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 549824, hausmann@kip.uni-heidelberg.de, www.kip.uni-heidelberg.de/ti/PeptideChip/
129	Dr. Angelika Hausser	Institute of Cell Biology and Immunology, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 685 66995, Fax: +49 711 685 67484, angelika.hausser@izi.uni-stuttgart.de
130	Prof. Rainer Helmig	Institut für Wasserbau, Lehrstuhl für Hydromechanik und Hydrosystemmodellierung, Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 61, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68564749, Prudence.Lawday@iws.uni-stuttgart.de, www.hydrosys.uni-stuttgart.de
192	Prof. Wolfgang R. Hess	Institut für Biologie III, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Schänzlestr. 1, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203-2742, wolfgang.hess@biologie.uni-freiburg.de, www.frisys.de
132	PD Dr. Wolfgang Hilt	Institut für Biochemie, Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 6856 4388, wolfgang@ibc.uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/ibc/hilt
70	Prof. Thomas Höfer	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 54 51380, t.hoefer@dkfz.de, nibelung.bioquant.uni-heidelberg.de
36	Prof. Armin Huber	Serviceeinheit des Life Science Center, Universität Hohenheim	August-von-Hartmann-Str. 3, 70599 Stuttgart, Tel.: +49 711 45923611, serviceeinheit@uni-hohenheim.de, www.lsc.uni-hohenheim.de/de/serviceeinheiten/index.php
133	Prof. Dieter Jendrossek	Institut für Mikrobiologie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68565483, Fax: +49 711 68565725, dieter.jendrossek@imb.uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/imb
72	Dr. Lars Kaderali	BioQuant, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 267, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451357, lars.kaderali@bioquant.uni-heidelberg.de, hades1.bioquant.uni-heidelberg.de
224	Dr. Hans A. Kestler	AG Bioinformatik & Systembiologie, Institut für Neuroinformatik, Universität Ulm	Albert-Einstein-Allee 11, 89081 Ulm, Tel.: +49 731 5024248, hans.kestler@uni-ulm.de, www.uni-ulm.de/en/in/institute-of-neural-information- processing/research/ag-bioinformatics-and-systems-biology. html
74	PD Dr. Ursula Klingmüller	(A 150), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 42 4481, Fax: 06221 42 4488, u.klingmueller@dkfz.de
76	Dr. Michael Knop	European Molecular Biology Laboratory (EMBL)	Meyerhofstr. 1, 69117 Heidelberg, Tel.: +49 6221 3878631, knop@embl.de, www.embl.de/research/units/cbb/knop/index.html
226	Prof. Oliver Kohlbacher	Simulation biologischer Systeme, Zentrum für Bioinformatik Tübingen, Universität Tübingen	Sand 14, 72076 Tübingen, Tel.: +49 7071 29-70457, Oliver.Kohlbacher@Uni-Tuebingen.de, www-bs.informatik.uni-tuebingen.de
134	Prof. Roland Kontermann	Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68566988, roland.kontermann@izi.uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/izi/
78	Dr. Ulrike Korf	Institut Molekulare Genomanalyse, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 580, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 424765, u.korf@dkfz.de, www.dkfz.de/en/mga/Groups/Proteomics.html
80	Prof. Hans-Georg Kräusslich	Department für Infektiologie, Virology, Universitätsklinikum Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 324, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 565002, Fax: 06221 565003, hans-georg.kraeusslich@med.uni-heidelberg.de
82	Prof. Ursula Kummer	BIOQUANT, Institut für Zoologie, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 267, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 54 51200, Fax: 06221 54 51481, wolfrum@urz.uni-heidelberg.de
38	Dr. Thorsten Kurz	Core Facility Genomics, Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstraße 49, 79104 Freiburg, Tel: +49 761-203 5276 or 5117, Fax: +49 761 203 5116, thorsten.kurz@klinikum.uni-freiburg.de, www.zbsa.uni-freiburg.de/kernkompetenzen-en/genomics
84	PD Dr. Inna N. Lavrik	BioQuant, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 287, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451281, i.lavrik@dkfz.de
193	PD Dr. Dirk Lebedez	ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburger Str. 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397161, dirk.lebedez@biologie.uni-freiburg.de

H-R

86	Prof. Wolf-Dieter Lehmann	W160, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 424563, wolf.lehmann@dkfz.de, www.dkfz.de/gpcf/mass_spectrometry.html
194	PD Dr. Gerhard Leubner	Fakultät Biologie, Institut für Biologie II, Botanik/Pflanzenphysiologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Schänzlestr. 1, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 2032936, gerhard.leubner@biologie.uni-freiburg.de, www.seedbiology.de
39	Dr. Yong Li	Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstrasse 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397151, yong.li@zbsa.uni-freiburg.de
228	Dr. Urban Liebel	Institut für Angewandte Informatik, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein- Leopoldshafen , Tel.: +49 7247 6082 5731, urban.liebel@kit.edu, http://liebel-lab.fzk.de
40	Prof. Boris Macček	Institut: Proteome Center Tuebingen, Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Auf der Morgenstelle 15, 72076 Tübingen, Tel.: +49 7071 2970558, boris.macek@uni-tuebingen.de, www.proteom-centrum.de
88	PD Dr. Ana Martin-Villalba	Molekulare Neurobiologie (G381), Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 581, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 42 37 66, Fax: +49 6221 42 37 77, a.martin-villalba@dkfz.de, www.dkfz.de/en/molekulare-neurobiologie/index.html
136	Prof. Ralf Mattes	Institut für Industrielle Genetik, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68566970, iig@iig.uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/iig/
196	Prof. Irmgard Merfort	Institut für Pharmazeutische Wissenschaften, Lehrstuhl für Pharmazeutische Biologie und Biotechnologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Stefan-Meier-Str. 19, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203-8373, irmgard.merfort@pharmazie.uni-freiburg.de, www.uni-freiburg.de/pharmazie
230	Dr. Daniel Mertens	Abteilung Innere Medizin III, Universitätsklinikum Ulm	Albert Einstein Allee 23, 89081 Ulm, Tel.: +49 731 500 45870, Daniel.mertens@uniklinik-ulm.de, www.mertens-lab.de
		DKFZ Juniorgruppe „Mechanismen der Leukämogenese“, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg , Tel.: +49 731 500 45870, Daniel.mertens@uniklinik-ulm.de, www.mertens-lab.de
232	PD. Dr. Ralf Mikut	Institut für Angewandte Informatik, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein- Leopoldshafen , Tel.: +49 7247 82 5731, ralf.mikut@kit.edu, www.iai.kit.edu
90	Prof. Martina Muckenthaler	Molecular Medicine Partnership Unit , Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 153, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 566923, Fax: +49 6221 564580, martina.muckenthaler@med.uni-heidelberg.de
92	PD Dr. Wolfgang Müller	Scientific Databases and Visualization, Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS)	Schloss-Wolfsbrunnenweg 35, 69118 Heidelberg, Tel.: +49 6221 533 231, wolfgang.mueller@h-its.org, www.h-its.org/
94	Dr. François Nédélec	European Molecular Biology Laboratory (EMBL)	Meyerhofstraße 1, 69117 Heidelberg, Tel.: +49 6221 387 8597, Fax: +49 6221 387 8512, nedelec@embl.de, www.embl.de/research/units/cbb/nedelec/index.html
234	Dr. Kay Nieselt	Zentrum für Bioinformatik, Eberhard-Karls-Universität Tübingen	Sand 14, 72076 Tübingen, Tel.: +49 7071 2970443, nieselt@informatik.uni-tuebingen.de, www.zbit.uni-tuebingen.de/pas
42	Dr. Roland Nitschke	Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstraße 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 2032934, Roland.Nitschke@biologie.uni-freiburg.de, www.imaging.uni-freiburg.de
138	Dr. Monilola Olayioye	Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68569301, monilola.olayioye@izi.uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/izi
198	Prof. Peter Pfaffelhuber	Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburger Straße 49, 79085 Freiburg, Tel.: +49 761 203 5667, p.p@stochastik.uni-freiburg.de, www.zbsa.de/projekte/frisys-pfaffelhuber
140	Prof. Klaus Pfizenmaier	Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 685 66986, Fax: +49 711 685 67484, klaus.pfizenmaier@izi.uni-stuttgart.de
236	Prof. Bernd Pichler	Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung, Abteilung für Radiologie, Eberhard Karls Universität Tübingen	Röntgenweg 13, 72076 Tübingen, Tel.: +49 7071 2983450, Fax: +49 7071 294451, Bernd.Pichler@med.uni-tuebingen.de, www.preclinicalimaging.org
142	Prof. Jürgen Pleiss	Institut für Technische Biochemie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68563191, Juergen.Pleiss@itb.uni-stuttgart.de, www.itb.uni-stuttgart.de
144	Juniorprof. Nicole Radde	Institut für Systemtheorie und Regelungstechnik, Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 9, 70550 Stuttgart, Tel.: +49 711 685 677 29, radde@ist.uni-stuttgart.de, www.ist.uni-stuttgart.de/~radde

200	PD Dr. Stefan A. Rensing	Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Hauptstr. 1, 79085 Freiburg, Tel.: +49 761 203-6974, stefan.rensing@biologie.uni-freiburg.de, www.plantco.de
202	Prof. Ralf Reski	Lehrstuhl Pflanzenbiotechnologie, Fakultät für Biologie, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Schänzlestr. 1, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203-6968, Fax: +49 761 203-6967, ralf.reski@biologie.uni-freiburg.de, www.plant-biotch.net
143	Prof. Matthias Reuss	Institut für Bioverfahrenstechnik, Zentrum Systembiologie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 6 85 - 64574, Fax: 0711 6856-5164, secret@ibvt.uni-stuttgart.de, www.ibvt.uni-stuttgart.de/
96	PD Dr. Karsten Rippe	Research Group Genome Organization & Function, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) & BioQuant	Im Neuenheimer Feld 267 - BQ 24, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 54-51376, Fax: 06221 54-51487, Karsten.Rippe@bioquant.uni-heidelberg.de, http://malone.bioquant.uni-heidelberg.de/
146	Jun.-Prof. Oliver Röhrle	Institut für Mechanik (Bauwesen), Lehrstuhl II (Kontinuumsmechanik), Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 7a, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 685 66284, roehrle@simtech.uni-stuttgart.de, www.mechbau.uni-stuttgart.de/ls2/jrg/index.html
98	Prof. Frank Rösl	Angewandte Tumorstudiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Im Neuenheimer Feld 242, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 42-4900, f.roesl@dkfz.de, www.dkfz.de/de/f030/index.html
148	PD Dr. Steffen Rupp	Fraunhofer-Institut für Grenzflächen- und Bioverfahrenstechnik (IGB)	Nobelstraße 12, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 970-4045, Fax: +49 711 970-4200, Steffen.Rupp@igb.fraunhofer.de, www.igb.fraunhofer.de
100	Dr. Sven Sahle	BIOQUANT BQ0017, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 267, 69120 Heidelberg, sven.sahle@bioquant.uni-heidelberg.de , www.bioquant.uni-heidelberg.de/research/groups/modeling_of_ biological_processes.html
150	Prof. Oliver Sawodny	Institut für Systemdynamik ISYS , Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 9, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68566302, sekisys@isys.uni-stuttgart.de, www.isys.uni-stuttgart.de
204	Prof. Wolfgang Schamel	Institut für Biologie III, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Max Planck Insitut für Immunbiologie	Stübeweg 51, 79108 Freiburg, Tel.: +49 761 5108-313, schamel@immunbio.mpg.de, www.immunbio.mpg.de/home/research/molimmun/schamel/ index.html
152	Prof. Peter Scheurich	Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70049 Stuttgart, Tel.: +49 711 68566987, peter.scheurich@izi.uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/izi
44	Dr. Andreas Schlosser	Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstraße 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397147, andreas.schlosser@zbsa.uni-freiburg.de, www.zbsa.de
206	Dr. Enrico Schmidt	Biologie 3 / Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstraße 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397155, Enrico.schmidt@biologie.uni-freiburg.de, www.zbsa.de/projekte/regulatorische-netzwerke
99	Dr. Reinhard Schneider	European Molecular Biology Laboratory(EMBL)	Meyerhofstraße 1, 69117 Heidelberg, Tel.: +49 6221 387528, reinhard.schneider@embl.de, www.embl.de/research/units/scb/schneider_reinhard/
238	PD Dr. Klaus Schröppel	Interfakultäres Institut für Mikrobiologie und Infektionsmedizin Tübingen, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Eberhard Karls Universität Tübingen	Elfriede-Aulhorn-Strasse 6, 72076 Tübingen, klaus.schroepel@med.uni-tuebingen.de
102	PD Dr. Carsten Schultz	Cell Biology & Biophysics Unit, European Molecular Biology Laboratory (EMBL)	Meyerhofstraße 1, 69117 Heidelberg, Tel.: +49 6221 387-210, schultz@embl.de, intranet.embl.de/research/cbb/schultz/index.html
104	Prof. Ulrich Schwarz	Institut für Theoretische Physik, Universität Heidelberg	Philosophenweg 19 , 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 54-9431, Fax: +49 6221 54-9331, Ulrich.Schwarz@bioquant.uni-heidelberg.de , www.bioms.de/schwarz
240	Prof. Mathias Seeliger	Division of Ocular Neurodegeneration, Centre for Ophthalmology Institute for Ophthalmic Research, Eberhard Karls Universität Tübingen	Schleichstr. 4/3, 72076 Tübingen, Tel.: +49 7071 298-0718, Fax: +49 7071 29 -4789, see@uni-tuebingen.de, www.eye.uni-tuebingen.de/
208	Prof. Matias Simons	Zentrum für Biosystemanalyse (ZBSA), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburgerstr. 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397206, matias.simons@uniklinik-freiburg.de, www.zbsa.uni-freiburg.de/projects/ag-simons
154	Prof. Georg Sprenger	Institut für Mikrobiologie, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68565487, georg.sprenger@imb.uni-stuttgart.de, www.uni-stuttgart.de/imb/

R - Z

106	Dr. Vytaute Starkuviene	BioQuant, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 267, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451259, vytaute.starkuviene@bioquant.uni-heidelberg.de, www.viroquant.uni-hd.de/research/groups/screening_of_cellular_networks/home.html
108	Dr. Lars Steinmetz	European Molecular Biology Laboratory (EMBL)	Meyerhofstraße 1, 69117 Heidelberg, Tel.: +49 6221 387-389, larsms@embl.de, www.embl.de/research/units/genome_biology/steinmetz/index.html
110	Prof. Angela Stevens	Applied Mathematics, Universität Heidelberg	INF 267, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451328, evelyne.bachmann@uni-hd.de, http://mathlife.uni-hd.de/
242	Prof. Uwe Strähle	Institut für Toxikologie und Genetik, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344, Eggenstein-Leopoldshafen, Tel.: +49 7247 6082 3291, uwe.straehle@kit.edu, http://itgmv1.fzk.de/itg/straehle/straehle.html
156	Prof. Christina Surulescu	Institut für Angewandte Analysis und Numerische Simulation, Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 57, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 685-67647, christina.surulescu@mathematik.uni-stuttgart.de, www.ians.uni-stuttgart.de/LstAngMath/Surulescu/
158	Prof. Ralf Takors	Institut für Bioverfahrenstechnik, Universität Stuttgart	Allmandring 31, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 68564535, Fax: +49 711 68565164, takors@ibvt.uni-stuttgart.de, www.ibvt.uni-stuttgart.de
210	Prof. Jens Timmer	Institut für Physik, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Hermann-Herder-Str. 3, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203 5829, jeti@fdm.uni-freiburg.de , http://webber.physik.uni-freiburg.de/~jeti/
		Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Albertstr. 19, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 203 5829, jeti@fdm.uni-freiburg.de , http://webber.physik.uni-freiburg.de/~jeti/
111	Dr. Rebecca Wade	Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS)	Schloß-Wolfsbrunnenweg 35, 69118 Heidelberg, Tel.: +49 6221 533 247, rebecca.wade@h-its.org , www.eml-r.org/english/homes/wade/index.php
114	Prof. Carsten Watzl	Institut für Immunologie, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 564588, watzl@uni-hd.de , www.carstenwatzl.com
46	Dipl.-Biol. Andrea Weber	BioSS-Toolbox im ZBSA, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Habsburger Str. 49, 79104 Freiburg, Tel.: +49 761 20397169, andrea.weber@bioess.uni-freiburg.de , www.bioess.uni-freiburg.de/cms/toolbox-home.html
212	Prof. Wilfried Weber	Institut für Biologie II, bioSS - Centre for Biological Signalling Studies, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg	Engesserstr. 4b, 79108 Freiburg, Tel.: +49 761 20397169, wilfried.weber@bioess.uni-freiburg.de , www.bioess.uni-freiburg.de/cms/toolbox-home.html
244	Prof. Katja Wegner	Duale Hochschule Baden-Württemberg Karlsruhe	Erzbergerstraße 121, 76133 Karlsruhe, Tel.: +49 721 9735909, wegner@dhbw-karlsruhe.de
246	PD. Dr. Carsten Weiss	Institut für Toxikologie und Genetik, Karlsruher Institut für Technologie (KIT)	Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein-Leopoldshafen, Tel.: +49 7247 60824906, carsten.weiss@kit.edu , www.itgmv1.fzk.de/itg/weiss/weiss.html
160	Prof. Dieter H. Wolf	Institut für Biochemie, Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 55, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 685-64390, dieter.wolf@ibc.uni-stuttgart.de , www.uni-stuttgart.de/ibc/
112	Prof. Dr. Jürgen Wolfrum	BioQuant, Universität Heidelberg	Im Neuenheimer Feld 267, 69120 Heidelberg, Tel.: +49 6221 5451200, Fax: 06221 5451481, wolfrum@urz.uni-heidelberg.de
162	Prof. Jörg Wrachtrup	3. Physikalisches Institut, Universität Stuttgart	Pfaffenwaldring 57, 70569 Stuttgart, Tel.: +49 711 685-65277, sk3@physik.uni-stuttgart.de , www.pi3.uni-stuttgart.de/
164	Prof. Ulrich M. Zanger	Dr. Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie	Auerbachstr. 112 D, 70376 Stuttgart, Tel.: +49 711 81 01 37 04, Fax: 0711 85 92 95, uli.zanger@ikp-stuttgart.de , www.ikp-stuttgart.de/content/language1/html/index.asp

Abbildungsnachweis

- Titel: Signalnetzwerk nach Rebekka Schlatter, Kathrin Schmich, Ima Avalos Vizcarra, Peter Scheurich, Thomas Sauter, Christoph Borner, Michael Ederer, Irmgard Merfort, Oliver Sawodny. ON / OFF and Beyond - a Boolean Model of Apoptosis. PLoS Comp Biol, 2009. (figure modified); Hepatocyten von Prof. Steven Dooley / Universität Heidelberg; weitere Titelbilder von Bächtle/ BIOPRO, S. 4: Ministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst Baden-Württemberg, S. 5: Bächtle / BIOPRO, S. 6: Prof. Hans Westerhoff, S. 7: BIOPRO, S. 8: CSB / sven cichowicz photography, S. 9: Stefan Richter, Anne Wenzel, Matthias Stein, Razif R. Gabdoulline, Rebecca C. Wade: webPIPSA: a web server for the comparison of protein interaction properties. Nucleic Acids Research 36 (Web-Server-Issue): 276-280 (2008), S. 10: Britta Küst, PhD Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), S. 11: Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS) / AG Busch, S. 12: U.S. Department of Energy Genomic Science, <http://genomicscience.energy.gov>, S. 14: Steffen Fuchs, S. 15: Markus Winter, Abb. unten: BioQuant, S. 16: Steffen Fuchs, S. 17: beide BioQuant, S. 18: CSB / oha! Werbetechnik, S. 19: CSB / sven cichowicz photography, Abb. unten: BIOPRO, S. 20: CSB/ sven cichowicz photography, S. 21: CSB / oha! werbetechnik, Abb. unten: BIOPRO, S. 22: Hascher und Jehle Architekturbüro, Berlin, S. 23: Pressestelle Universität Freiburg (FRIAS), Bild unten: Dr. Michael Heinrich, ZBSA, S. 24: Hascher und Jehle Architekturbüro, Berlin, S. 25: ZBSA, Abb. unten: ZBSA (Design: Prof. Driever, Dr. Heinrich), S. 26: DKFZ / Yan de Andres, S. 27: Jan Hasenauer, S. 28: BIOSS, Fotograf: Klaus Polkowski, S. 29: Erhan Kenar, Oliver Kohlbacher, Universität Tübingen, S. 30: Bächtle / BIOPRO, S. 32: Hendrik Schröder, S. 33: ViroQuant-CellNetworks RNAi Screening Facility, S. 34: Hamamatsu TIGA-Center, S. 35: Hamamatsu TIGA-Center, S. 36: Prof. Armin Huber, Universität Hohenheim, S. 37: Serviceeinheit des Life Science Center, Universität Hohenheim, S. 38: privat, S. 39: Yong Li, S. 40: Boris Maček, S. 41: Boris Maček, S. 42: Roland Nitschke, S. 44: privat, S. 45: privat, S. 46: BIOSS, photographer: Klaus Polkowski, Bild unten: Andrea Weber/ BIOSS, S. 48: DKFZ, S. 49: Nemeth et al., Hepatology 2009, S. 50: Universitätsklinikum Heidelberg, S. 51: Ralf Bartenschlager, S. 52: DKFZ / Yan de Andres, S. 53: DKFZ / Xian Zhang, S. 54: A. Brady, S. 55: Brady/ DKFZ, S. 56: privat, S. 57: Karl-Heinz Brenner/ BioQuant, S. 58: Prof. Steven Dooley/Uni Heidelberg, S. 59: Prof. Steven Dooley/Uni Heidelberg, S. 60: Markus Winter, S. 61: Bentele et al. 2004, S. 62: E. Friedmann, S. 63: E.Friedmann, IWR Heidelberg, S. 64: privat, S. 65: From Kühner et al. (2009) Proteome organization in a genome-reduced bacterium. Science 326, 1235-1240. Reprinted with permission from AAAS., S. 66: HITS, S. 67: Fred Hamprecht, S. 68: Hausmann, S. 69: Universität Heidelberg, S. 70: privat, S. 71: Busse, D., de la Rosa, M., Hobiger, K., Thurley, K., Floßdorf, M., Scheffold, A. and Höfer, T. (2010). Competing feedback loops shape IL-2 signaling between helper and regulatory T cells in cellular microenvironments. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107, 3058 - 3063., S. 72: Hendrik Schroeder, S. 73: Lars Kaderali, S. 74: Ursula Klingmüller, S. 75: Ursula Klingmüller, Andrea Pfeife, S. 76: EMBL, S. 77: Michael Knop und Petra Riedinger, EMBL, S. 78: Ulrike Korf, S. 79: Ulrike Korf, S. 80: Markus Winter, S. 81: Maik Lehmann, S. 82: Hendrik Schroeder, S. 83: Ursula Kummer, BioQuant, S. 84: Inna Lavrik, S. 85: Tobias Schwerdt, S. 86: privat, S. 87: DKFZ, S. 88: Yan de Andres, Deutsches Krebsforschungszentrum, S. 90: Medienzentrum Universitätsklinikum Heidelberg, S. 91: Martina Muckenthaler, S. 92: Privat, S. 93: Wolfgang Müller, S. 94: Markus Winter / BioQuant, S. 95: Rose Loughlin., S. 96: Dr. Karsten Rippe, S. 97: Dr. Karsten Rippe, S. 98: privat, S. 99: EMBL, S. 100: Sven Sahle/BioQuant-Center, S. 101: Sven Sahle/BioQuant-Center, S. 102: EMBL Heidelberg, S. 103: Carsten Schultz, S. 104: Markus Winter, S. 105: Münter et al., Cell Host Microbe 2009, S. 106: Hendrik Schröder, S. 107: V. Starkuviene, S. 108: EMBL S. 109: [Perocchi et al., Mol. Biosyst. 2008], S. 110: privat, S. 111: HITS Heidelberg Institut für Theoretische Studien, S. 112: Markus Winter, S. 114: privat, S. 116: Christoph Albermann, S. 117: Eric Melzer, Universität Tübingen, S. 118: SimTech, Universität Stuttgart, S. 120: Prof. Wolfgang Ehlers, S. 122: K.-H. Engesser, S. 124: Visualisierungsinstitut der Universität Stuttgart, S. 125: Visualisierungsinstitut der Universität Stuttgart, S. 126: Fraunhofer IGB, Stuttgart, S. 127: Fraunhofer IGB, Stuttgart, S. 128: Bächtle/BIOPRO, S. 129: Institut für Zellbiologie und Immunologie, Stuttgart, S. 130: Prof. Rainer Helmig, S. 131: Karin Erbertseder, S. 132: Wolfgang Hilt, S. 133: Dieter Jendrossek, S. 134: privat, S. 136: Bächtle/BIOPRO, S. 137: Bächtle/BIOPRO, S. 138: Institut für Zellbiologie und Immunologie, Universität Stuttgart, S. 139: Holeiter et al., Cancer Research 2008, 68: 8743-8751, S. 140: Klaus Pfizenmaier, S. 142: Institut für Technische Biochemie, Stuttgart, S. 143: CSB / sven cichowicz photography, S. 144: Juniorprofessorin Nicole Radde, S. 146: privat, S. 147: Oliver Röhrle, S. 148: Fraunhofer IGB, Stuttgart, S. 149: Fraunhofer IGB, Stuttgart, S. 150: Institut für Systemdynamik, Stuttgart, S. 151: Rebekka Schlatter, Kathrin Schmich, Ima Avalos Vizcarra, Peter Scheurich, Thomas Sauter, Christoph Borner, Michael Ederer, Irmgard Merfort, Oliver Sawodny. ON/OFF and Beyond - a Boolean Model of Apoptosis. PLoS Comp Biol, 2009. (figure modified), S. 152: Peter Scheurich, S. 153: Jan Hasenauer /Universität Stuttgart, S. 154: Bächtle/ BIOPRO, S. 155: Bächtle/BIOPRO, S. 156: Ingrid Bock, S. 157: C. Surulescu, Universität Stuttgart, Abbildung unten: K. Wolf, Radboud University Nijmegen Medical Centre, The Netherlands, S. 158: Bächtle/ BIOPRO, S. 159: Bächtle/BIOPRO, S. 160: privat S. 161: Masur, Wikimedia Commons, http://en.wikipedia.org/wiki/File:S_cerevisiae_under_DIC_microscopy.jpg, S. 162: Sandra Wolf Fotografie, Stuttgart, S. 163: Felix Neugart, S. 164: Robert-Bosch-Krankenhaus, Stuttgart, S. 165: Ulrich M. Zanger, S. 168: Peter Scheere / FSU Fotozentrum, S. 169: RNA Biol. 2010 Jan 13;7(1). [Epub ahead of print] Computational prediction of sRNAs and their targets in bacteria. Backofen R, Hess WR., S. 170: privat, S. 171: Bartolomé Rodríguez, S. 172: FRIAS - Freiburg Institute for Advanced Studies, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, S. 174: privat, S. 175: FRIAS - Freiburg Institute for Advanced Studies, S. 176: BIOSS, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, S. 177: Prof. Christoph Borner, S. 178: BIOSS, photographer: Klaus Polkowski, S. 179: Tilman Brummer, S. 180: Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), S. 181: Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), S. 182: Jörn Dengjel, S. 183: Jörn Dengjel, S. 184: Pressestelle Universität Freiburg (FRIAS), S. 185: Pressestelle Universität Freiburg (Peter Mesenholl), S. 186: Nycomed GmbH, Abbildung unten: Christian Fleck, S. 187: Eric Melzer, Universität Tübingen, S. 188: Wolfgang Frank, S. 189: Wolfgang Frank, S. 190: Frank Wuttig, S. 191: Hartmann, S. 192: Prof. Wolfgang Hess, S. 193: Dirk Lebedz, S. 194: Leubner, S. 195: Leubner/ vSEED, S. 196: privat, S. 197: Modeling the TNF α -induced Apoptosis Pathway in Hepatocytes. Rebekka Schlatter, Kathrin Schmich, Anna Lutz, Judith Trefzger, Oliver Sawodny, Michael Ederer, Irmgard Merfort PloS ONE accepted 2011, S. 198: Fotostudio S.K.U.B., S. 199: Pfäffelhuber/ZBSA, S. 200: Rensing, S. 202: Frank Iwan, Abbildung unten: AG Reski, University of Freiburg, S. 203: AG Reski, University of Freiburg, S. 204: Wolfgang Schamel, S. 205: Wolfgang Schamel, S. 206: privat, S. 208: privat, S. 209: AG Simons, S. 210: Freiburg Institute for Advanced Studies (FRIAS), S. 212: BIOSS, photographer: Klaus Polkowski, S. 213: Wilfried Weber, S. 216: Michael Bonin, S. 217: Max-Planck-Campus Tübingen / Max-Planck-Institut für Entwicklungsbiologie, Tübingen, S. 218: Institut für Toxikologie und Genetik, S. 219: Institut für Toxikologie und Genetik, S. 220: Gerd Döring S. 222: Universität Ulm, S. 224: Photo Botzenhardt, Ulm, S. 225: Hans Kestler, S. 226: Simulation Biologischer Systeme, Zentrum für Bioinformatik Tübingen, S. 227: Erhan Kenar, Oliver Kohlbacher, Universität Tübingen, S. 228: privat, S. 229: Urban Liebel, S. 230: privat, S. 231: Daniel Mertens, S. 232: Markus Reischl, KIT, S. 233: Markus Reischl, KIT, S. 234: privat, S. 235: Forschungsgruppe Proteomics Algorithmen und Simulation, Zentrum für Bioinformatik Tübingen, S. 236: Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung, Tübingen, S. 237: Labor für Präklinische Bildgebung und Bildgebungstechnologie der Werner Siemens-Stiftung, Tübingen, S. 238: Anurag Singh, S. 239: © Fraunhofer IGB, S. 240: Prof. Mathias Seeliger, S. 241: Prof. Mathias Seeliger, S. 242: Uwe Strähle, S. 243: Charles Plessey, S. 244: Foto-Bauer, Talstr. 48, 69198 Schriesheim, Abbildung unten: Katja Wegner, S. 245: Katja Wegner, S. 246: Institut für Toxikologie und Genetik

Impressum

Herausgeber

BIOPRO Baden-Württemberg GmbH
Breitscheidstr. 10
70174 Stuttgart
Telefon: 0711 21818500
Telefax: 0711 21818502
Internet: www.bio-pro.de

Vertretungsberechtigter Geschäftsführer

Dr. Ralf Kindervater

Registergericht

Amtsgericht Stuttgart
Registernummer: HRB 23470
Umsatzsteueridentifikationsnummer gemäß
§27a Umsatzsteuergesetz. DE 227283342

V.i.S.d.P.

Dr. Ralf Kindervater

Projektleitung:

Dr. Barbara Jonischkeit
Kirsten Scharr

Redaktion

Veronika Raddatz
Kirsten Scharr

Autoren

Dr. Angela Oberthür
Veronika Raddatz
Kirsten Scharr
Prof. Hans Westerhoff
Die Texte ab Seite 32 wurden von den
jeweiligen Arbeitsgruppen verfasst.

Lektorat, S.4-30

Textstudio Eva Wagner
www.textstudio-wagner.de

Gestaltung

Mees und Zacke
www.mees-zacke.de

Druck

DCC Kästl, Document Competence Center

ISBN-Nummer

13 978-3-938345-09-2

Danksagung

Die BIOPRO Baden-Württemberg bedankt sich herzlich für die tatkräftige Unterstützung durch Beate Witteler-Neul und Prof. Matthias Reuss, CSB Stuttgart, Dr. Angela Oberthür, BioQuant-Zentrum und Dr. Michael Heinrich, ZBSA.

Hinweise für den Benutzer

Der Inhalt dieses Werkes wurde sorgfältig recherchiert, um Ihnen umfassende Informationen zur Verfügung zu stellen. Dennoch übernimmt die BIOPRO Baden-Württemberg keinerlei juristische Haftung für die Nutzung dieser Informationen sowie für die Inhalte der angegebenen Links und Querverweise. Für den Inhalt dieser Seiten sind ausschließlich deren Betreiber verantwortlich. Namentlich gekennzeichnete Artikel müssen nicht die Meinung des Herausgebers widerspiegeln. Wenn in der Broschüre nur die männliche Bezeichnung verwendet wurde, dient das der besseren Lesbarkeit, die Bezeichnung umfasst gleichermaßen männliche wie weibliche Personen. Die in diesem Magazin veröffentlichten Beiträge sind urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte vorbehalten. Ohne schriftliche Genehmigung des Herausgebers ist der Nachdruck verboten.

© 2011, BIOPRO Baden-Württemberg GmbH, alle Rechte vorbehalten

www.bio-pro.de



BIOPRO Baden-Württemberg GmbH · Breitscheidstr. 10 · 70174 Stuttgart/Germany
Phone: +49 (0) 711-21 81 85 00 · Fax: +49 (0) 711-21 81 85 02 · E-mail: info@bio-pro.de