

Systembiologie geht aufs Ganze

Von der Systembiologie erhoffen sich Biologen ein tieferes Verständnis von «Leben», und die Pharmaindustrie hofft auf neue Wirkstoffe für Medikamente. Die Schweiz ist im Begriff, mit dem Forschungs- und Lehrverbund SystemsX.ch gross in das neue Forschungsfeld einzusteigen.

«Heute lernen wir die Sprache, in der Gott das Leben erschaffen hat.» Mit einigem Pathos verkündete am 26. Juni 2000 der amerikanische Präsident Bill Clinton die Entzifferung des menschlichen Erbgutes. Schon bald, versprach er, würden dank der genetischen Karte des Menschen neue Wege zu Verhinderung, Diagnose und Heilung von Krankheiten gefunden.

Doch der Weg ist steiniger als erwartet. «Zwar hat das Human-Genom-Projekt eine Reihe von neuen Technologien ermöglicht und neue Forschungsfelder erschlossen, die Sprache des Lebens verstehen wir jedoch noch nicht», sagt Ruedi Aebersold, Professor am Institut für molekulare Systembiologie der ETH Zürich. Er und mit ihm eine rasch wachsende Gruppe von Wissenschaftlern setzen auf die Systembiologie, um den Sinn von genetischen Sequenzen und die Genomgrammatik zu lesen und zu lernen.

Davon war das Human-Genom-Projekt weit entfernt. Darin wurde gewissermassen ein Buch durchbuchstabiert, ohne dass die Worte, geschweige denn der Sinn dahinter zu verstanden wurden. Mithilfe der Systembiologie soll dies nun gelingen. Dabei entpuppt sich ein Gen vielleicht als ein Wort, welches ein Eiweiss beschreibt, einem Satz würde ein Stoffwechselfad entsprechen und der Inhalt des Genoms würde die Architektur und mögliche Wechselwirkungen in einem Organismus umfassen.

Weiter gefasst lässt sich Systembiologie auch als Versuch sehen, Lebensprozesse als Ganzes zu beschreiben. Etwa ein halbes Jahrhundert hatten Biochemiker und Molekularbiologen den umgekehrten Ansatz verfolgt. Sie versuchten, «Leben» zu verstehen, indem sie die Zelle als kleinste Einheit alles Lebendigen in ihre Bausteine zerlegten und diese untersuchten. Doch eigenartig: Mit jedem Zerlegungsschritt der Zelle in Eiweisse, Nukleinsäuren und Aminosäuren entwich das Leben aus dem System und was übrig blieb, waren Fortschritte im molekularen Verständnis der Biologie.

Leben ist viel mehr als die Summe seiner Teile. Entsprechend versteht sich die Systembiologie als Forschungsrichtung, in der Biologie, Physik, Chemie, Mathematik und Computerwissenschaften zu einer neuen Disziplin verschmelzen. Wie sich diese Disziplin exakt definieren wird, ist noch nicht absehbar, doch der Kurs ist bestimmt. Eine wichtige Rolle spielt die präzise und möglichst umfassende Messung von Lebensvorgängen in Zellen. Dabei entstehen gigantische Datensätze. Ein Genom zählt heutzutage zu den einfacheren Forschungsobjekten. Viel schwieriger zu fassen ist etwa das Proteom, das die Gesamtheit aller in einer Zelle aktiven Eiweisse umfasst, oder das Metabolom mit sämtlichen von diesen Eiweissen produzierten Stoffwechsel(zwischen)produkten. Im Unterschied zum Genom, das uns von der Wiege bis zur Bahre erhalten bleibt, ändert sich die Zusammensetzung der Eiweisse und Stoffwechselprodukte in allen Zellen des Körpers kontinuierlich. In einem Satz: Das Genom ist statisch, seine Produkte sind dynamisch.

Die Systembiologie versucht, dieser Dynamik Herr zu werden, indem sie die Vorgänge in Zellen nicht nur quantitativ erfasst, sondern darüber hinaus versucht, diese Lebensprozesse in mathematischen Modellen zu beschreiben. Die Wissenschaftler gleichen darin Meteorologen, die Wetterstationen aufstellen, die aufgezeichneten Daten Computern füttern, um daraus eine Vorhersage des Wetters abzuleiten. Analog versucht die Systembiologie, ein theoretisches Verständnis der Lebensprozesse zu erlangen, das in gezielten Experimenten und Beobachtungen überprüft werden kann.

Der Ort, an dem dies gelingen könnte, ist das Departement für Biosysteme der ETH Zürich (D-BSSE) in Basel. Das Forschungsinstitut ist eine von zurzeit sieben systembiologisch orientierten Forschungseinrichtungen der gesamtschweizerischen Initiative SystemsX.ch (siehe Kasten). Gründungsdirektor Professor Renato Paro baut sein Institut auf drei Pfeilern:

- Naturwissenschaftler erfassen in Zellen und Zellverbänden die dynamischen Stoffwechselnetzwerke,
- Mathematiker und Computerwissenschaftler simulieren die Prozesse in Computermodellen,
- während Bioingenieure sich daran machen, mit den so gewonnenen Bauplänen bestimmte Funktionen von Zellen neu zu programmieren – etwa für die Geweberegeneration.

Die Berufung des kalifornischen Nanobiologen und Bioingenieurs Luke Lee ist bereits gelungen, der Aufbau der Modell bildenden Abteilung steht als Nächstes bevor.

Auch die Pharmaindustrie interessiert sich für Systembiologie und engagiert sich für SystemsX.ch. So beteiligt sich Roche an einem SystemsX.ch-Projekt, das Diabetes mit systembiologischen Ansätzen untersucht. «Aufgrund des gelungenen Starts unserer wissenschaftlichen Zusammenarbeit haben wir unser Engagement mit dem Kompetenzzentrum Systems Physiology and Metabolic Diseases von 7 auf 10 Postdoktoranden erhöht», erklärt René Imhof, Leiter der Pharmaforschung von Roche Basel.

Der tiefere Grund für das Engagement der Pharmaindustrie liegt in der Hoffnung, zielgerichtet neue Ansatzpunkte für Medikamente zu finden – nicht nur gegen Diabetes. Das Genomprojekt hat zwar Tausende von möglichen Ansatzpunkten für neue Medikamente gebracht, aber ein rationaler Ansatz, die wenigen brauchbaren herauszufischen, fehlt. Schon eine kleine Verbesserung der Trefferquote würde zu merklichen Kosteneinsparungen führen.

Thomas Müller für Dossier Gesundheit

SystemsX.ch – das neue Flaggschiff der Schweizer Forschung

thm. Ungewöhnliche Herausforderungen bedürfen ungewöhnlicher Lösungen. Um den Anforderungen der systembiologischen Forschung in der Schweiz gerecht zu werden, bauten die drei Hochschulen ETH Zürich, Universität Basel und Universität Zürich mit Unterstützung von Roche und Novartis von 2004 bis 2006 gemeinsam den Forschungsverbund SystemsX.ch auf. Grund für den Schulterschluss war die Einsicht, dass Systembiologie aufwendiger Technologieplattformen bedarf, die sich die beteiligten Hochschulen nur gemeinsam leisten können. Im Sommer 2006 gesellte sich die ETH Lausanne dazu, kürzlich haben auch die Universitäten Bern, Lausanne und Genf Interesse bekundet.

In seiner Botschaft zu Bildung, Forschung und Innovation für die Jahre 2008 bis 2011 hat der Bundesrat Ende Januar 2006 200 Millionen Franken für SystemsX.ch gesprochen. 100 Millionen Franken sind für das Departement Biosystems Science and Engineering (D-BSSE) der ETH Zürich in Basel reserviert, die anderen 100 Millionen gehen an die restlichen SystemsX.ch-Projekte.

De facto wird mit SystemsX.ch ein neues Forschungsförderungsinstrument geschaffen, dem wesentlich mehr Mittel zur Verfügung stehen werden als den nationalen Forschungsschwerpunkten, den bisherigen Flaggschiffen der Forschungsförderung. Insgesamt 460 Millionen Franken wollen die beteiligten Universitäten und die Pharmaindustrie in den Jahren 2008 – 2011 in SystemsX.ch investieren. Damit einher geht eine Namensänderung in SystemsX.ch, womit ausgedrückt wird, dass ab dem Jahr 2008 sämtliche systembiologischen Kräfte der Schweiz in dieser Initiative gebündelt sein werden.