

Bei «Dynamix» ist alles im Fluss. Dafür sorgen innovative Technologien.



Sebastian Maerkl leitet das RTD-Projekt "Dynamix".

Bild: msc

Doch bis dahin ist es noch ein weiter Weg. «Biologie ist eine Wissenschaft, deren Fortschritt stark von technologischen Neuerungen abhängt. Die immer komplexer werdenden Fragestellungen setzen entsprechende Innovationen voraus,» so der Forscher.

Doch das Dynamix-Team wartet nicht ab, bis die passenden Technologien erhältlich sind – es entwickelt sie gleich selbst. «Es ist uns gelungen, ein Tool herzustellen, das verschiedenste parallele Messungen an Zellen erlaubt,» fasst der Forscher die Funktion zusammen.

High-Tech unter dem Mikroskop

Das Hightech-Instrument, als «Microfluidic Device» bezeichnet, kommt ganz unscheinbar daher. Es ist etwas grösser als eine Briefmarke, besteht aus transparentem Kunststoff und beinhaltet im Innern ein Feld mit feinen, geometrisch angeordneten Linien. «Diese linearen Strukturen sind das Herz unserer Entwicklung. Durch sie können wir ein Medium kontrolliert fliessen lassen,» erzählt Sebastian Maerkl während er die Platte unter dem Mikroskop zentriert. Tatsächlich realisiert man erst in dieser Vergrösserung die Komplexität der Struktur. Eine Vielzahl kleiner Kammern steht in Reih und Glied neben-, unter- und übereinander. «Diese Kammern werden zu Beginn eines Versuchs mit einer Schicht Hefezellen bestückt. Die Mikroorganismen leben in diesen dann unter kontrollierten Bedingungen,» erklärt Maerkl das Prinzip. Ein vorbeifliessendes Medium versorgt die Organismen dabei konstant mit Nährstoffen.

Sobald die Zellen ernährt werden, fahren sie ihren Stoffwechsel hoch und beginnen sich zu reproduzieren. Dabei wandern sie in den Kammern immer weiter nach oben. Haben sie den Kammerrand erreicht, werden sie vom Medium weggespült und ausgeschwemmt. So ergibt sich in jeder «Brutkammer» nach kurzer Zeit eine konstante Population.

Diese Bedingungen erlauben den Forschern, die

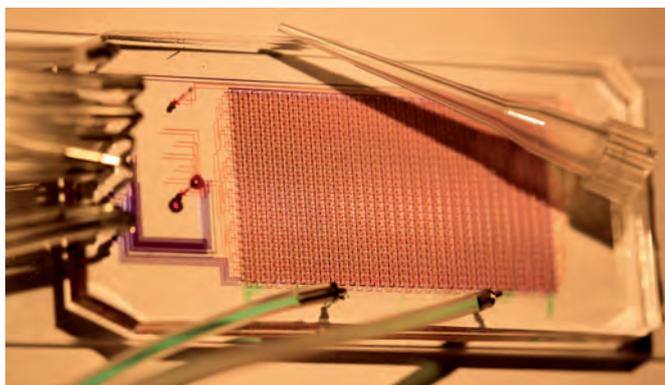
Matthias Scholer
Wer schon selber Brotteig gemacht hat weiss: ohne Hefepilze geht es nicht. Sobald diese Organismen mit Zucker und Wasser in Kontakt kommen, erwachen sie zum Leben. Sie beginnen damit, Zucker abzubauen und sich fortzupflanzen. Auf den ersten Blick ein banaler Vorgang, der jedoch nur dank einem komplexen Zusammenspiel diverser Zellfaktoren, insbesondere Proteine, möglich ist.

Auf die Entstehung und Funktion dieser Proteine konzentrieren sich denn auch die Forscher des RTD-Projektes «Dynamix». Der Projektleiter Sebastian Maerkl der EPFL Lausanne erklärt, weshalb sich sein Team ausgerechnet für die Backhefe als Versuchsobjekt entschieden hat: «Dieser Organismus ist schon sehr gut erforscht und wir können uns bei unserer Arbeit auf eine grosse bereits vorhandene Datenmenge stützen. Zudem ist die Anzahl Gene und Proteine in der Hefe überschaubar und die gewonnen Erkenntnisse können auf andere Organis-

men, wie beispielsweise die menschliche Zelle, übertragen werden.»

Ohne Innovation keine Forschung

Maerkl und sein Team interessieren sich vor allem für die Dynamik der Proteine und deren quantitative Messungen: «Wir möchten unter anderem wissen, wie viel Protein zu welchem Zeitpunkt in einer Zelle produziert wird und wann und wie diese Eiweisse miteinander interagieren». Die dabei gewonnenen Daten werden dazu verwendet, Computermodelle zu entwickeln, mit denen die Funktion eines Organismus am Rechner simuliert werden kann.



Das «Microfluidic Device» mit seinem ausgeklügelten Kammer-System. Bild: Maerkl

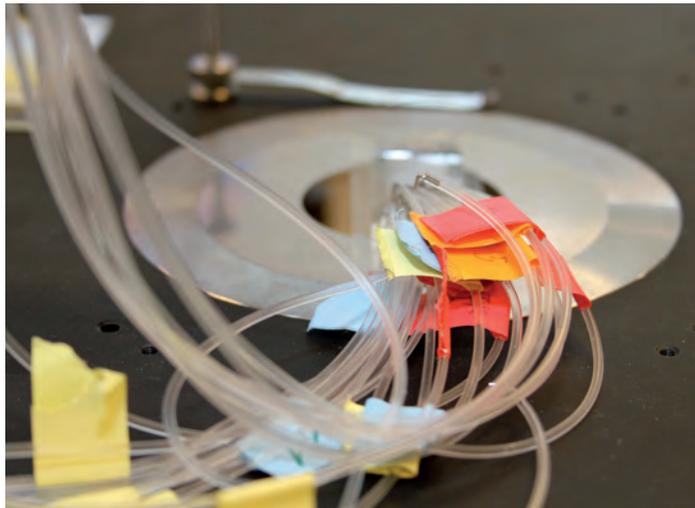
einzelnen Abläufe im Leben einer Hefezelle detailliert zu untersuchen. «Dank der Kammeranordnung können wir komplexe biologische Experimente parallel laufen lassen. Und dies erst noch rasch und präzise,» fasst Maerkl die Vorteile zusammen.

Die Proteinaktivität messen

Das DynamiX Team setzt die Platten hauptsächlich in zwei Forschungsbereichen ein: Einerseits zur quantitativen Messung der Proteine und andererseits zur Untersuchung der Interaktionen

der Eiweisse untereinander und mit der DNA oder anderen Proteinen.

Um die dafür nötigen Daten zu erhalten, belegen die Biologen die einzelnen Kammern mit Hefezellen, in denen jeweils ein Protein mit einem fluoreszierenden Marker bestückt wurde. Diese Markierung erlaubt es, die Eiweissentwicklung über einen definierten Zeitraum optisch mitzuverfolgen. «Wir filmen während einer Sekunde jede einzelne Kammer. Innert einer Viertelstunde können wir so alle Kammern einmal abbilden. Da sich dieser Prozess



Komplexe Experimente dank Hightech.

Bild: msc

beliebig oft wiederholen lässt, erhalten wir schlussendlich genügend Bilder, um die Dynamik der untersuchten Proteine messen zu können,» erklärt Maerkl.

Doch nicht nur die Proteinaktivität unter normalen Bedingungen interessiert die Biologen. Sie stressen die Zellen auch gezielt. So fügen sie beispielsweise dem Medium ein Agens bei, das die Erbsubstanz der «Versuchszellen» schädigt. Interessanterweise werden dabei umgehend spezielle Proteine in der Zelle aktiviert, um die geschädigte

DNA wieder zu reparieren. Diese Reparaturbemühungen sind äusserst komplex und laufen kaskadenartig ab. «Bei solchen Versuchen lernen wir viel Neues über die Funktion einzelner Proteine,» erläutert Maerkl den Zweck des Experimentes.

Der Blick in die Zukunft

Doch welchen Nutzen könnte das Wissen über die Dynamik der Eiweisse langfristig bringen? «Es gibt bereits Versuchsanordnungen, bei denen die Reaktion von Krank-

heitserregern auf das Ausschalten bestimmter Gene untersucht wird. Dabei wird geschaut, ob und wie sich das Reaktionsmuster der Proteine nach der Beigabe eines Antibiotikums verändert,» erklärt Maerkl einen möglichen Schnittpunkt zur humanmedizinischen Forschung. Vielleicht lassen sich also in ferner Zukunft gewisse Krankheiten dank den Untersuchungen an der Backhefe effizienter behandeln. Ein Umstand, der uns bei nächster Gelegenheit den Brotteig vielleicht etwas besinnlicher kneten lässt.

DynamiX ist Teamwork

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

Davis Shore

- Die transkriptionale Regulation der ribosomalen Biogenese
- Regulierung des Zellwachstums

Jacques Rougemont

- Bioinformatik und Biostatistik

Michael Unser

- Entwicklung bildgebender Verfahren
- Verarbeitung biomedizinischer Aufnahmen

Felix Naef

- Computerbasierte Modellentwicklung der Zellzyklus Regulation und deren zeitlichen Verlauf

Sebastian Maerkl

- Entwicklung von «Microfluidic-Technologien»
- Systembiologie

«DynamiX – Yeast Protein Network Dynamics» auf einen Blick



DynamiX
Yeast Protein
Network Dynamics

Leiter	Sebastian Maerkl
Beteiligte Forschungsgruppen	Prof. Sebastian Maerkl, EPF Lausanne; Prof. Michael Unser, EPFL; Prof. Davis Shore, Universität Geneva; Prof. Felix Naef, EPFL; Dr. Jacques Rougemont, EPFL
Zahl der Forschungsgruppen	5
Verhältnis Forschende/Administration	12 : 0
Verhältnis Biologen : Nichtbiologen	7 : 5
Gesamtbudget (2008-2011)	4'790'000, davon 2'296'000 CHF von SystemsX.ch