

## Modelle in Rekordzeit

Die Wissenschaftler von MetaNetX wollen nicht nur Stoffwechselnetzwerke umfassend modellieren. Sie entwickeln auch Methoden, um Modelle künftig automatisiert und dadurch viel schneller erstellen zu können. Dies bringt den Systembiologen weltweit grosse Vorteile.



Jörg Stelling will den Stoffwechsel mit mathematischen Formeln nachbilden.

Neben Mikroskopen, Pipetten, Nährböden und diversen Messgeräten ist die Systembiologie vor allem auf mathematische Modelle angewiesen. «Ohne Modelle geht heute gar nichts mehr», sagt der Bioinformatiker Jörg Stelling, Professor am Departement für Biosysteme (D-BSSE) der ETH Zürich und Projektleiter des RTD-Projekts MetaNetX. Denn nur mithilfe von Modellen lassen sich komplexe Systeme, wie beispielsweise der Stoffwechsel einer Zelle, umfassend beschreiben.

### Die Suche nach den fehlenden Puzzleteilen

Dieses Ziel verfolgt denn auch MetaNetX: «Wir wollen die Stoffwechselnetzwerke einer Zelle, von den beteiligten Genen über die Proteine bis hin zu den Metaboliten, in einem einzigen Modell zusammenfassen», erklärt Stelling. Als Grundlage dienen den Wissenschaftlern dabei weltweit publizierte Forschungsarbeiten über Stoffwechselvorgänge. «Deren Ergebnisse sind für uns wie Puzzleteile. Wir versuchen sie zu einem Gesamtbild zusammensetzen», so Stelling. Doch viele der benötigten Teile fehlen. Denn: «Auch bei gut erforschten Organismen ist erst rund die Hälfte der Stoffwechselvorgänge bekannt.»

Um die zahlreichen Wissenslücken zu schliessen, wenden die Wissenschaftler ein in der Systembiologie häufig verwendetes Vorgehen an: «Fehlen uns Informationen über Verbindungen zwi-

schen zwei bereits bekannten Stoffwechselabschnitten, modellieren wir mögliche Interaktionen. Die vielversprechendsten Hypothesen überprüfen wir dann experimentell», fasst Stelling den Ablauf zusammen.

Der grosse Nachteil dabei: Ein solches Modell zu erstellen, dauert rund ein halbes Jahr. Dies soll sich nun dank MetaNetX ändern: «Wir haben einen Weg gefunden, Modelle nicht nur automatisch, sondern auch innert weniger Stunden zu generieren.»

### Zugriff auf eine breite Informationsbasis

Hinter der innovativen Methode steht eine riesige Datenbank, in der Stelling und sein Team alle verfügbaren, bereits bekannten Stoffwechseldaten zusammengetragen haben. Dadurch können die Wissenschaftler über eine Software auf eine breit abgestützte Informationsbasis zurückgreifen und mithilfe von eigens dafür entwickelten Algorithmen die benötigten Daten zusammensuchen und zu einem Modell zusammenfügen. Dabei spielt es keine Rolle, ob der Metabolismus einer Pflanze, eines Bakteriums oder einer Säugetierzelle erforscht werden soll.

«Um mit unserer Methode ein neues Modell zu erstellen, müssen wir bloss noch die spezifischen Daten des untersuchten Organismus in die Datenbank einspeisen und das automatisch generierte Modell am Schluss noch etwas verfeinern», erklärt Stelling.

## Modelle ab Stange für Jedermann

Die Möglichkeit, qualitativ hoch stehende Modelle in Rekordzeit zu erstellen, möchte der Projektleiter künftig den Forschenden weltweit zur Verfügung stellen: «Damit alle Forschenden von unseren Innovationen profitieren können, werden wir sie über eine öffentlich zugängliche Datenbank verfügbar machen», erklärt Stelling.

Dabei kommt der Vorteil solcher RTD-Projekte, an denen stets mehrere Institutionen beteiligt sind, voll zum Tragen: «Das Schweizerische Institut für Bioinformatik, einer der MetaNetX-Projektpartner, stellt für dieses Vorhaben Infrastruktur und Know-how zur Verfügung.»

## Umfassender Ansatz für aussagekräftige Vorhersagen

Das Vorgehen des MetaNetX Teams unterscheidet sich laut Stelling noch in einem weiteren Punkt von den bisherigen Forschungsarbeiten in diesem Bereich: «Wir versuchen mit unseren Modellen das Verhalten möglichst vieler Elemente einer Zelle gleichzeitig abzubilden.» Stelling ist überzeugt, dass, je umfassender der Ansatz eines Modells ist, desto aussagekräftiger sind dessen Vorhersagen.

Der Forscher verdeutlicht dies an einem eindrücklichen Beispiel: «Bisher stützen sich die Wissenschaftler bei Vorhersagen zum Pflanzenwachstum auf Modelle, bei welchen das CO<sub>2</sub> fixierende Enzym RuBisCo im Mittelpunkt steht.» Dieses Protein gilt als Hauptfaktor für das Wachstum von Pflanzen. Herkömmliche Modelle sagen eine Zunahme der Biomasse um rund 40 Prozent voraus, falls in der Umgebung der Pflanzen die Temperatur und

die Kohlendioxidkonzentration steigt. Ganz anders die zellbasierten MetaNetX-Modelle, die zahlreiche Faktoren einbeziehen: «Unsere Berechnungen lassen bei gleichen Bedingungen eine Zunahme der Biomasse um lediglich 20 Prozent erwarten.» Und die experimentelle Überprüfung gibt den Systembiologen von MetaNetX recht: «Die Messdaten aus Feldversuchen decken sich mit unseren Hypothesen.»

Für die Wissenschaftler ein Indiz dafür, dass es neben dem RuBisCo-Enzym noch andere, bisher unbekannte Stoffwechselwege geben muss, die für die CO<sub>2</sub>-Fixierung und damit für das Pflanzenwachstum verantwortlich sind. «Diese Erkenntnis hätten wir nie gewonnen, wenn wir unser Modell nur auf das Verhalten einer einzelnen Komponente ausgerichtet hätten», betont Stelling.

## Mit Industriepartner in die Zukunft

Trotz all den Erfolgen läuft MetaNetX dieses Jahr aus. Das Nachfolgeprojekt wurde von den Expertengremien nicht bewilligt. Bedeutet dies nun das Ende dieser Forschungsarbeiten? «Wir werden die Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Institut für Bioinformatik weiterführen», sagt der Projektleiter. Und: Für die experimentelle Validierung von mathematischen Vorhersagen bei Pflanzen sucht er aktiv nach einem Industriepartner. «Erste erfolgversprechende Gespräche sind bereits angelaufen», berichtet Stelling. Ein positiver Blick in die Zukunft also. Und das von einem Wissenschaftler, der sich mit Vorhersagen bestens auskennt.

## MetaNetX im Überblick

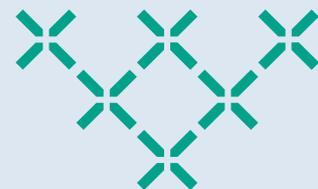
Projektleiter: Prof. Jörg Stelling

Forschungsgruppen:

- Prof. Jörg Stelling, Departement für Biosysteme (D-B SSE), ETH Zürich – Methoden- und Modellentwicklung
- Prof. Uwe Sauer, Departement Biologie, ETH Zürich – Quantitative Metabolitmessungen
- Prof. Wilhelm Gruissem, Departement Biologie, ETH Zürich – Pflanzenphysiologie und -biotechnologie
- Prof. Vassily Hatzimanikatis, Departement Bioengineering, EPF Lausanne – Algorithmische Modellgenerierung
- Prof. Ioannis Xenarios und Dr. Marco Pagni, SIB Swiss Institute of Bioinformatics – Datenbanken und Genomics
- Prof. Donald Kossmann, Departement Informatik, ETH Zürich – Algorithmen und Datenbanken

Gesamtbudget (2009–2013): CHF 8,28 Mio., davon CHF 3,98 Mio. von SystemsX.ch

Projekttyp: Research, Technology and Development Project (RTD-Projekt)



### MetaNetX

Automated Model Construction and Genome Annotation for Large-Scale Metabolic Networks