

Mit Zahlen biologische Prozesse entschlüsseln

Viele Schritte können schief laufen und so einen biologischen Prozess empfindlich stören und zu Fehlern führen. Wie Zellen mit Störfaktoren umgehen und für Stabilität sorgen, soll das Projekt StoNets zeigen. Es verknüpft experimentelle Daten mit Theorie und mathematischen Modellen.



Mihaela Zavolan, Professorin für «Computational & Systems Biology» am Biozentrum der Universität Basel, leitet das neue RTD-Projekt StoNets.

Egal, ob wir durch klirrende Kälte stapfen oder in der Wärme auf dem Sofa sitzen – die Zellen unserer Haut funktionieren in beiden Fällen normal. «Das ist eigentlich erstaunlich», gibt Mihaela Zavolan vom Biozentrum Basel zu bedenken. Denn die Temperatur wirkt sich direkt auf die Prozesse aus, die im Innern einer Zelle ablaufen. Wird zum Beispiel ein Gen abgelesen und in so genannte mRNA übersetzt, nimmt diese je nach vorherrschender Temperatur eine andere dreidimensionale Struktur an. Doch trotz solchen Veränderungen auf der molekularen Ebene schafft es die Zelle als Ganzes, stabil zu bleiben.

«Es muss also Mechanismen geben, die Schwankungen ausgleichen und für Stabilität sorgen», erklärt Zavolan. Denn neben der Temperatur gibt es noch weitere Störfaktoren. Jeder biologische Prozess besteht aus zahlreichen Einzelschritten, bei denen eine Vielzahl von Molekülen zur richtigen Zeit am richtigen Ort sein muss. Wenn dabei nur ein Schritt falsch läuft, kann der Prozess in eine ganz andere Richtung gehen. «Das ist nicht wie bei einem Labyrinth, wo es nur einen Eingang und einen Ausgang gibt», betont Zavolan.

Ein winziges Molekül von grosser Bedeutung

Mihaela Zavolan will im RTD-Projekt StoNets untersuchen, wie stark Störfaktoren sich auf verschiedene biologische Prozesse auswirken und wie Zellen damit umgehen und für Stabilität sorgen.

In einem Teilprojekt wird das Forscherteam dafür die Funktion der so genannten Mikro-RNA genauer unter die Lupe nehmen. Diese winzigen Moleküle regulieren, wie lange eine mRNA in der Zelle bleibt, und damit auch, wie oft deren Information in ein Protein übersetzt wird. Damit sind sie zentral in der Steuerung von Prozessen wie Zellteilung und -differenzierung.

«Computermodelle helfen uns, hochkomplexe biologische Prozesse zu verstehen.»

Wie genau die Mikro-RNA und mRNA einander finden, welche Auswirkungen die Interaktion hat und wie sich das Zusammenspiel dieser Moleküle bei Temperaturschwankungen oder anderen Einflüssen verändert, ist unerforscht. Diese und weitere biologische Prozesse will das StoNets-Team in den nächsten vier Jahren näher untersuchen.

Verschiedene Disziplinen, ein Ziel

Forschende aus Molekularbiologie und Biochemie werden im Projekt StoNets eng mit solchen aus Computerwissenschaften und Mathematik zusammenarbeiten.

Denn: «Die Entwicklung von Theorien und mathematischen Modellen, die auf experimentellen Daten basieren, spielen bei unserer Arbeit eine zentrale Rolle», erklärt Zavolan.

Die Interdisziplinarität beginnt bei der Projektleiterin. Mihaela Zavolan studierte zunächst Medizin. «Ich realisierte jedoch rasch, dass ich als Ärztin nur Symptome beobachten und interpretieren würde, um Patienten zu behandeln. Ich wollte jedoch die Ursachen von Krankheiten verstehen», erzählt die Forscherin. So studierte sie nach dem Abschluss ihres Medizinstudiums Computerwissenschaften. Seither versucht sie, biologische Prozesse zu verstehen, indem sie diese in Zahlen und Formeln fasst und Modelle entwickelt. Denn: «Viele biologische Prozesse sind so komplex, dass wir sie ohne die Hilfe von Computermodellen nicht verstehen können.»

Vom Experiment zur Theorie

Trotzdem ersetzen Berechnungen am Computer die Experimente im Labor nicht. Im Gegenteil: Um gute Modelle zu erstellen, braucht es eine grosse Menge an genauen Daten. Darauf basierend lassen sich dann eine Hypothese und mathematische Modelle entwickeln, welche den Zusammenhang zwischen den verschiedenen Komponenten eines biologischen Prozesses beschreiben. «Sobald wir ein Modell entwickelt haben, können wir einzelne Werte gezielt verändern und berechnen, wie sich das auf den Prozess auswirkt», erläutert die Forscherin das Vorgehen. Anschliessend wird im Experiment überprüft, ob sich das Verhalten im Modell mit dem im Reagenzglas deckt.

«Es ist ein reges Hin und Her zwischen Experiment und Theorie. Und damit auch zwischen Forschenden unterschiedlicher Disziplinen», so Zavolan. Als die Forscherin ihre Professur am Biozentrum Basel antrat, musste sie für ihre Modelle auf Daten anderer Forschungsgruppen zurückgreifen. Seit vier Jahren führt sie nun ein eigenes kleines Labor und hat Labortechniker

und Biologen im Team. «Seither können wir Experimente und Modelle viel besser aufeinander abstimmen», freut sich Zavolan.

Die Biologie quantifizieren

Im Gegensatz zu Physik und Chemie, die schon seit ihren Anfängen Theorie und Experimente verbinden, blieb die Molekularbiologie laut Zavolan lange eine rein beschreibende Wissenschaft. Der Grund: «In der Chemie werden meist Prozesse untersucht, bei denen wenige unterschiedliche Moleküle miteinander interagieren.» Betrachtet man hingegen ein biologisches System wie

«Es ist ein reges Hin und Her zwischen Experiment und Theorie. Und damit auch zwischen Forschenden unterschiedlicher Disziplinen.»

beispielsweise eine Zelle, hat man es schnell mit bis zu 100'000 verschiedenen Molekülen zu tun, von denen ein Grossteil nur in ganz kleinen Mengen vorkommt.

In vielen Experimenten geht es deshalb erst einmal darum, festzustellen, ob ein bestimmtes Molekül an einem Prozess beteiligt ist – oder eben nicht. Weiss man, welches Molekül wann und in welcher Konzentration in einer Zelle vorkommt, lässt sich mit Hilfe mathematischer Modelle untersuchen, welche Rolle es in einem Prozess spielt. Zavolan ist überzeugt: «Damit können wir die Biologie auf ein neues Level heben und sie zu einer quantitativen Wissenschaft machen.»

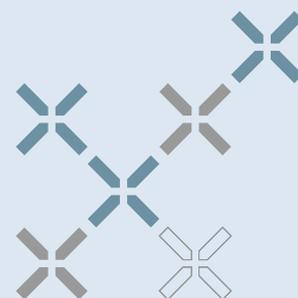
StoNets im Überblick

Projektleiterin: Prof. Mihaela Zavolan

Forschungsgruppen:

- Prof. Mihaela Zavolan, Biozentrum, Universität Basel – Computational RNA biology
- Prof. Felix Naef, ETH Lausanne – Computational systems biology
- Prof. Erik van Nimwegen, Biozentrum, Universität Basel – Computational modeling of regulatory networks
- Prof. David Gatfield, Universität Lausanne – RNA biology
- Prof. Attila Becskei, Biozentrum, Universität Basel – Systems biology of regulatory circuits
- Prof. Matthias Lutolf, ETH Lausanne – Stem cell bioengineering

Gesamtbudget (2013–2016): CHF 6,2 Mio., davon CHF 3 Mio. von SystemsX.ch



StoNets
Controlling and Exploiting
Stochasticity in Gene
Regulatory Networks