

Das Geheimnis des Lebens

Die Life Sciences widmen sich der Erforschung des Lebens. Die biologischen Prozesse sind jedoch so komplex, dass Forschende aus verschiedenen Disziplinen immer häufiger zusammenarbeiten, um zu neuen Erkenntnissen zu kommen. In diesem Dossier werden neue Trends in den Life Sciences in Zürich – etwa die Systembiologie oder die Integrative Humanphysiologie – vorgestellt. Und wir zeigen, wie Life-Science-Wissenschaftlerinnen und -Wissenschaftler denken und arbeiten. Bilder von Werken des britischen Künstlers Damien Hirst begleiten dieses Dossier.

25 RADIKALE KOMPLEXITÄT *Wie biologische Systeme funktionieren*

28 «DAS LEBEN IST WIE EIN DIAMANT» *Interview mit Michael Hengartner*

32 DIE TÜCKEN DES GEDÄCHTNISSES *Neurowissenschaftlerinnen erforschen unser Erinnerungsvermögen*

36 WUNDERAUGE UND PRIMEL-PUZZLE *Fünf Life-Science-Forschende im Porträt*

41 TÄTERSUCHE IM LABOR *Mit einer Schulklasse im «Life Science Zurich Learning Center»*

42 KARRIERESCHMIEDE AUF DEM CAMPUS *Die «Life Science Zurich Graduate School»*

45 JOGGEN STATT INSULIN SPRITZEN *Das ZIHP fördert die ganzheitliche Erforschung des menschlichen Körpers*



DAMIEN HIRST

Away From the Flock (second version), 1994

Steel, glass, formaldehyde solution & lamb, 96/149/51 cm

©Damien Hirst, DACS 2008, Photo: Stephen White, Courtesy Jay Jopling/White Cube, London



DAMIEN HIRST
Mother and Child Divided, 1993

*Steel, GRP composites, glass, silicone sealant, cow, calf and formaldehyde solution. 2 tanks: 190/322.5/109 cm, 2 tanks: 102.9/168.9/62.3 cm
©Damien Hirst, DACS 2008, Photo: Stephen White. Courtesy Jay Jopling/White Cube, London*

RADIKALE KOMPLEXITÄT

Biologische Systeme wie Zellen, Gewebe oder Organismen in ihrer ganzen Komplexität zu verstehen, ist das Ziel der Systembiologie. Sie soll völlig neue Einblicke liefern, wie Lebewesen funktionieren. Von Felix Würsten

Eine so hohe Summe wurde noch nie in ein einzelnes Forschungsgebiet investiert: Rechnet man alle Drittmittel ein, so will die Schweiz in den kommenden vier Jahren rund 400 Millionen Franken in die Systembiologie investieren. Die noch junge Disziplin gilt als äusserst zukunfts-trächtig. Deshalb beteiligen sich inzwischen nicht nur die Universität und die ETH Zürich, die in diesem Bereich eine führende Rolle einnehmen, an der nationalen Forschungsinitiative SystemsX.ch, sondern auch sechs weitere Universitäten und drei Forschungsinstitutionen. Die Systembiologie, so die allgemeine Lesart, will völlig neue Einsichten liefern, wie Lebewesen funktionieren, indem sie die komplexen Vorgänge in biologischen Systemen – beispielsweise Zellen, Gewebe oder Organismen – in ihrer Gesamtheit zu verstehen sucht.

Doch was genau bedeutet diese allgemeine Formulierung im konkreten Forscheralltag? «Wenn Sie verschiedene Biologen fragen, was Systembiologie genau ist, dann wird ihnen wohl jeder eine andere Antwort liefern», erklärt Anne Müller vom

Müller selbst befasst sich bei ihrer Arbeit mit dem Bakterium *Helicobacter pylori* und seinen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit. In der westlichen Welt sind 20 bis 30 Prozent aller Menschen von diesem Erreger befallen. Davon wiederum entwickelt ein Viertel bis ein Drittel klinische Symptome, vorwiegend Entzündungen der Magenschleimhaut und Geschwüre im Verdauungstrakt. Rund ein Prozent aller Patienten erkrankt als Folge der Infektion sogar an Magenkrebs. Wie es das Bakterium schafft, in seinem Wirt einen Tumor zu verursachen, möchte Müller mit Hilfe von genetisch veränderten Mäusen herausfinden. Damit im Magen Krebs entstehen kann, muss die DNA in den Zellen der Magenschleimhaut geschädigt werden. Die Forscherin vermutet, dass die körpereigene Abwehr gegen den Erreger eine Schlüsselrolle spielen könnte. Entwickelt der Körper eine starke Immunreaktion wird vermutlich auch die kontinuierliche Erneuerung der Magenschleimhaut gestört. Die Epithelzellen, die die Funktionen der Magenschleimhaut wahrnehmen, differenzieren nicht

unterscheiden. Möglich wurde diese Art von Forschung erst durch die enormen technischen Fortschritte bei der Untersuchung des Genoms. «Mit dem Funktional Genomic Center der ETH und Universität Zürich steht uns eine erstklassige Infrastruktur zur Verfügung, ohne die unser Ansatz schlicht undenkbar wäre», sagt die Forscherin. Die modernen Geräte erlauben es beispielsweise, sämtliche von den Genen codierten Proteine gleichzeitig zu erfassen. Haben sich die Forschenden erst einmal einen Überblick über alle Aktivitäten in den Zellen verschafft, können sie in einem zweiten Schritt gezielt diejenigen Faktoren unter die Lupe nehmen, die sie als besonders wichtig identifizierten. «Häufig sind eben nicht diejenigen Gene entscheidend, die wir schon kennen, sondern bisher noch völlig unbekannte Gene.»

BIOLOGISCHE BILDERRÄTSEL

Solche Erkenntnisse ziehen in der Regel viel Arbeit nach sich. «Wenn wir überzeugt sind, dass ein unbekanntes Gen von Bedeutung ist, müssen wir zuerst die entsprechenden Grundlagen erarbeiten. Dann fangen wir wirklich bei null an: Das Gen hat vielleicht nicht mal einen Namen, man kennt keine Antikörper, um dessen Aktivität zu quantifizieren, und natürlich gibt es auch noch keine Knock-out-Mäuse, die man für die nachfolgenden Untersuchungen benötigt.» Gerade die Bereitschaft, völlig neues Neuland zu betreten, unterscheidet die Systembiologie vom herkömmlichen Ansatz, ist Müller überzeugt. «Beim klassischen Weg setzt man zunächst dort an, wo man schon über Informationen verfügt und eine Arbeitshypothese aufstellen kann. Die Systembiologie hingegen ist viel radikaler: Man öffnet bewusst den Blickwinkel und forscht sozusagen ohne Scheuklappen.»

«Connecting the dots – darum geht es in der Systembiologie», erklärt Josef Jiricny, Professor für molekulare Krebsforschung und Direktor des UFSP Systembiologie/Funktionelle Genomik. «Es ist wie bei einem Bilderrätsel: Was auf dem Bild gezeigt wird, erkennt man erst, wenn

«Die Systembiologie ist radikal: Man forscht ohne Scheuklappen.» Anne Müller, Mikrobiologin

Institut für Molekulare Krebsforschung der Universität Zürich. Die Mikrobiologin hat eine der vier Assistenzprofessorenstellen inne, die vor zwei Jahren im Rahmen des Universitären Forschungsschwerpunkts (UFSP) «Systembiologie/Funktionelle Genomik» besetzt wurden. Die Antworten fallen so verschieden aus, weil die Fragestellungen in der Systembiologie so vielfältig sind. Das Spektrum, das an der Universität Zürich bearbeitet wird, reicht von Vorgängen, die sich in einzelnen Krebszellen abspielen, bis hin zur metabolischen Leistung von ganzen Ökosystemen.

mehr ordnungsgemäss; im Gegenzug wird in den tiefer liegenden Schichten die Neubildung von undifferenzierten Vorläuferzellen angekurbelt. Damit erhöht sich die Chance, dass es bei der Zellteilung zu Fehlern in der DNA-Replikation kommt.

Das Neue am systembiologischen Ansatz ist nun, dass Müller nicht mehr «nur» einzelne Prozesse in den Zellen studiert. Vielmehr analysiert die Forscherin alle aktiven Gene gleichzeitig. Dadurch kann sie umfassend zeigen, worin sich Tumorzellen von gesunden Zellen

man alle Punkte miteinander verbunden hat.» Bis jetzt hätten die Biochemiker, Molekularbiologen und Zellbiologen viele einzelne Prozesse analysiert. «Nun geht es darum, das System als Ganzes zu verstehen und die Erkenntnisse miteinander zu verbinden.» Jiricny ist überzeugt, dass die Wissenschaft in diesem Bereich erst am Anfang einer grossen Entwicklung steht. «Dank den neuen Techniken können wir heute unglaubliche Datenmengen sammeln. Doch bisher haben wir erst einige wenige Prozente aller Informationen aus diesen Daten herausgeholt. Data mining wird daher zur zentralen Aufgabe der Systembiologie.»

UNBEKANNTE GENE

Die Biologen seien heute an einem Punkt angelangt, wo sie ohne die Mithilfe von anderen Disziplinen nicht mehr weiterkämen, meint Jiricny. Vor allem der Beitrag der Informatik sei nicht zu unterschätzen. «Wir brauchen künftig viel mehr Leute, die in beiden Disziplinen versiert sind, also verstehen, wie man mit Simulationswerkzeugen und mathematischen Algorithmen

Ein wichtiges Hilfsmittel, um solche Fragen zu beantworten, sind Datenbanken, in denen bereits publizierte Daten abgespeichert sind. «Für unsere Forschung wäre es sehr nützlich, wenn der Informationsfluss zwischen diesen Datenbanken gut funktionieren würde. Da hapert es zurzeit noch.»

Am UFSP Systembiologie/Funktionelle Genomik treffen sich Forschende aus ganz unterschiedlichen Richtungen, die sich auf Anhieb nicht ohne weiteres verstehen. Das sei eine bewusste Entscheidung gewesen, hält Jiricny fest. «Wir versuchten, der Heterogenität des Gebietes gerecht zu werden und unterschiedlichste Kompetenzen zusammenzubringen. Genau das macht schliesslich die Systembiologie aus. Wir haben junge, engagierte Wissenschaftler, die schnell lernen werden, miteinander zu sprechen.» Bei der Suche nach dem heiligen Gral, wie es Jiricny nennt, geht es um eine grundlegend andere Medizin: «Heute werden zum Beispiel alle Darmkrebspatienten nach dem gleichen Schema behandelt. Davon müssen wir wegkommen. Wir möchten künftig voraussagen

mathematische Modelle.» In seiner Gruppe vereinigt Becskei beide Disziplinen: Sein Team berechnet einerseits mit komplexen mathematischen Gleichungssystemen das Verhalten der Hefezellen; zum anderen überprüft es die Resultate mit molekularbiologischen Experimenten. Beide Seiten befruchten sich gegenseitig: «Die Modelle zeigen uns, wonach wir in den Experimenten suchen müssen; umgekehrt geben uns die Laborresultate Hinweise, wie die Modelle verbessert werden könnten.»

Dass Becskei seine Studien mit Hefezellen durchführt, hat seine guten Gründe: Hefebakterien sind einfache Zellen, bei denen mehr als 80 Prozent aller Gene in der Literatur beschrieben sind. Ein zentrales Thema von Becskeis Arbeit ist die Zelldifferenzierung. Er möchte verstehen, wie aus einer einzigen Zelle verschiedene Tochterzellen entstehen. Mit seinen Modellen konnte er nachweisen, dass ein bestimmter Feedback-Mechanismus einen paradoxen Effekt haben kann: «Wir haben ein Gen untersucht, das seine Aktivität durch positive Rückkopplung selbst steuert. Das heisst nun aber nicht, dass man in allen Tochterzellen auch das entsprechende Protein findet, für welches das Gen kodiert. Die Rückkopplung führt also dazu, dass verschiedene Tochterzellen entstehen.» In welchen Tochterzellen das Protein gefunden wird und in welchen nicht, könne er im Einzelfall noch nicht sagen. «Vorerst sind wir erst in der Lage, statistische Aussagen über die Verteilung der Zelltypen zu machen.»

Die Systembiologie, so ist Becskei überzeugt, stehe erst am Anfang. «Heute können wir das Zusammenspiel von drei bis fünf Genen modellieren. Unser Ziel ist natürlich, Systeme mit noch mehr Genen zu berechnen, damit wir künftig auch komplexere Vorgänge untersuchen können.» Allerdings: So revolutionär die Systembiologie auch sei, ohne die klassische biologische Forschung gehe es auch in Zukunft nicht, hält der Forscher fest. Bei den menschlichen Zellen zum Beispiel sind 70 Prozent aller Gene noch nicht charakterisiert. Da braucht es noch sehr viel Grundlagenarbeit.

KONTAKT Prof. Anne Müller, mueller@imcr.uzh.ch, Prof. Josef Jiricny, jiricny@imcr.uzh.ch, Prof. Attila Becskei, attila.becskei@molbio.uzh.ch

«Wir wollen voraussagen, ob ein Patient auf eine bestimmte Therapie anspricht oder nicht.» Josef Jiricny, Krebsforscher

umgeht, gleichzeitig aber auch wissen, worum es in der Realität geht.» Wie wichtig der Beitrag der Bioinformatik ist, erlebte Jiricny gerade kürzlich wieder bei seiner eigenen Forschungsarbeit. Mit seiner Gruppe untersucht er, wie Darmkrebs entsteht und wie diese Krankheit behandelt werden könnte. Dank der Bioinformatik haben Jiricnys Mitarbeiter ein Gen entdeckt, das für ein Protein mit sehr interessanten Eigenschaften codiert. «Dieses Gen hat bisher nur eine Nummer, es ist also noch völlig unbekannt. Deshalb haben wir zurzeit auch noch keine Ahnung, wohin uns diese Fährte führen wird. Doch genau solche Situationen liebe ich als Forscher.»

So aufregend neue Spuren auch sind: Als Systembiologe muss man auch aufpassen, dass man sich in der Datenflut nicht verliert. «Wenn man ein biologisches System analysiert, entdeckt man unzählige Details», bestätigt Jiricny. «Doch welche Details sind wirklich relevant?»

können, ob ein Patient auf eine bestimmte Therapie ansprechen wird oder nicht. Wir möchten auch lernen vorauszusagen, welche Nebenwirkungen ein neues Medikament haben wird. Diese Fähigkeiten werden zu einer wesentlich besseren Medizin führen.»

HEFEZELLEN UND MATHEMATIK

Bis es so weit ist, dürfte es allerdings noch etwas dauern. Denn die Wissenschaftler sind heute erst in der Lage, die Wechselwirkungen von wenigen Genen in relativ einfachen Systemen zu verstehen. So berechnet beispielsweise Attila Becskei, Assistenzprofessor am Institut für Molekularbiologie, mit seiner Gruppe, wie Gene in Hefezellen zusammenspielen. «Jedes biologische System besteht aus verschiedenen Komponenten und ist als Gesamtes eben mehr als die Summe der Einzelteile. Um zu verstehen, was am Schluss resultiert, braucht man mathe-



DAMIEN HIRST

Something Solid Beneath the Surface of Several Things Wise and Wonderful, 2000

Stainless steel and glass cabinet, animal skeletons on a wooden base. 205.7/375.9/121.9 cm

©Damien Hirst, DACS 2008. Courtesy Jay Jopling/White Cube, London