Schöne Biologie

Schlankes Modell

Systembiologie. Als dieser Begriff vor etwa zehn Jahren erstmals auftauchte, rümpften viele die Nase und dachten: „Was ist denn das nun schon wieder für eine neue Pseudodisziplin?"

Auch Nobelpreisträger Sydney Brenner rümpfte damals die Nase – doch tat er dies, gerade weil er zu *wissen* glaubte, was Systembiologie tatsächlich ist: Nichts anderes als ein moderner Aufguss der alten, aber ungeliebten Theoretischen Biologie. Auch diese hatte schon vor Jahrzehnten Weg und Ziel der heutigen Systembiologie prinzipiell formuliert: Alle möglichen Daten über eine Zelle sammeln; daraus ein Bild zusammensetzen, welches das dynamische System „Zelle" genau beschreibt; dieses umsetzen in ein prädiktives Computermodell, welches wiederum berechnet, wie sich das System unter veränderten Bedingungen verhält; und zum Schluss natürlich diese Hypothesen – und damit das Modell – experimentell überprüfen.

Der „Theoretischen Biologie" fehlten damals allerdings zwei Dinge zum großen Glück: genügend große Datenmengen, und vor allem die notwendige Rechnerpower.

Beides scheint heutzutage ausreichend vorhanden. So hat gerade ein Team von 21 US-Forschern eine Studie veröffentlicht, die zumindest das oben dargelegte Konzept derart eindrucksvoll umsetzt, dass einige sie jetzt schon zu einem „Klassiker der Systembiologie" erkoren haben (*Cell* 131:1354).

Zelle der Wahl war das salzliebende Archaeon *Halobacterium salinarum NRC-1* – ein Organismus, über den man den Autoren nach bisher nur sehr wenig wusste. Zwar kannte man dessen Genomsequenz bereits seit etwa sechs Jahren, viel mehr aber auch nicht. Beispielsweise wusste man für ganze 38% der rund 2.400 *NRC-1*-Gene keine Funktionen.

Also setzten die US-Forscher ihre Computer-Power erstmal dafür ein: Mittels diverser Algorithmen zum Vergleich von Genomensequenzen, als auch zur Vorhersage von Proteinstrukturen erweiterten sie ihren Horizont auf etwa 90% Genfunktionen. Wobei die Autoren insbesondere daran interessiert waren, möglichst alle Transkriptionsfaktoren ins Netz zu bekommen.

Als nächstes waren die Interaktionen zwischen den Genen dran. Die Daten aus rund 200 Microarray-Experimenten, welche die transkriptionellen Antworten der Zelle auf leichte Änderungen in der Genexpression oder von Umweltfaktoren wie Licht, Sauerstoff oder Metallbelastung maßen, lieferten den Forschern die regulatorischen und funktionellen Wechselbeziehungen von etwa 80% der *Halobacterium*-Gene. Dieses dynamische Netzwerk verarbeiteten die Algorithmus-Spezialisten des Teams schließlich in ein Computermodell der *Halobacterium*-Zelle namens EGRIN (für *environment and gene regulatory influence network*).

Doch der eigentliche Test, wieviel EGRIN nun tatsächlich wert war, stand jetzt erst an. Erlaubte das Modell tatsächlich *Voraussagen*, wie sich das ganze Netzwerk der Genexpression bei Variation einzelner Parameter verändert?

Hierzu verschoben die Forscher virtuell im Modell nochmals die Expression von 72 Transkriptionsfaktoren und simulierten zudem 9 verschiedene Umweltfaktoren, wie etwa Mangan- oder Kupfergehalt. Und siehe da, bei nahezu all diesen zuvor nicht getesteten „Störfällen" sagte EGRIN richtig voraus, wie jeweils das Transkriptionsmuster des gesamten genetischen Netzwerks reagiert. Unter anderem identifizierte das Modell erstmals den zentralen Transkriptionsfaktor, der die Expression des Gens *nhaC3* für die Na^+-Pumpe steuert, die *Halobacterium* für sein Leben im Salz so zwingend braucht.

Insgesamt waren 147 weitere Microarray-Experimente nötig um EGRIN's Voraussagen nachfolgend real zu überprüfen. Dennoch begeistern sich Autoren darüber, wie *wenig* Experimente letztlich erforderlich waren um eine derartige Modell-Präzision zu erreichen. Vor ein paar Jahren wären diese *wenigen* Experimente noch überhaupt nicht möglich gewesen. *RALF NEUMANN*