

systembiologie in berlin – potentiale und perspektiven

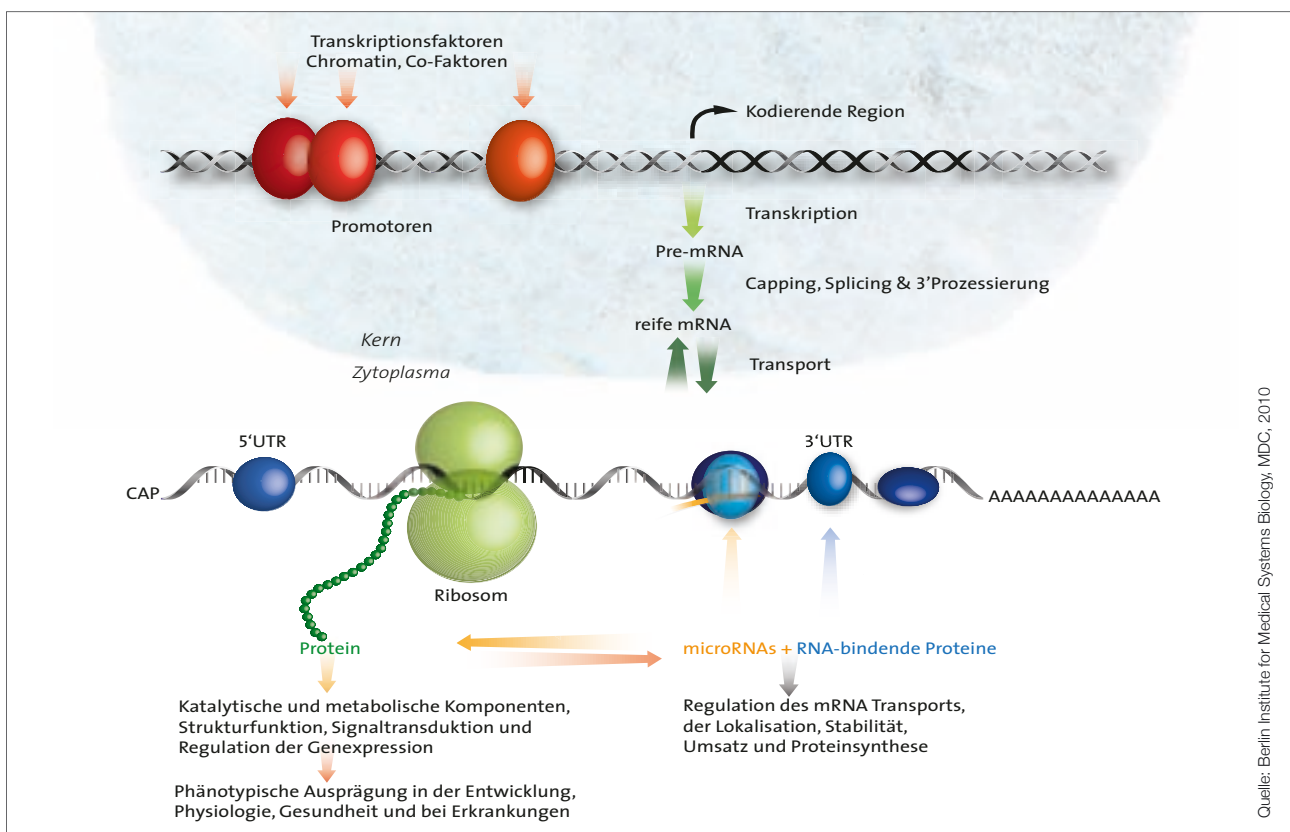
Das Berlin Institute for Medical Systems Biology am
Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin-Buch

von Jutta Steinkötter

Systembiologie erzielt sowohl aus theoriegetriebenen als auch aus systemweiten experimentellen Ansätzen übergreifende Erkenntnisse. Quantitative Daten sind die Grundlage, funktionelle Zusammenhänge korrekt zu beschreiben und zu modellieren. Die Wahl der Modellsysteme, der Technologien und zu erhebenden Daten ist die Grundlage dafür, dass die Erkenntnisse und Modelle auf biomedizinische Fragestellungen übertragen werden können, um funktionelle Vorhersagen zu ermöglichen.

Das Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) wird unter der Leitung von Nikolaus Rajewsky am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) in Berlin-Buch aufgebaut. Seit 2008 wird es durch die Initiative ‚Spitzenforschung und Innovation in den neuen Ländern‘ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) und der Kofinanzierung des Berliner Senats gefördert. Mit den bisher knapp 12 Millionen € konnten neueste High-End-Technologieplattformen eingerichtet und renommierte Wissenschaftler aus dem In- und Ausland berufen werden. Zusätzlich hat BIMSB ein internationales und interdisziplinäres Ausbildungsprogramm etabliert. Heute arbeiten

Abbildung 1: Post-transkriptionale Regulation



Kleine RNAs und RNA bindende Proteine sind die wichtigsten Komponenten der post-transkriptionalen Regulation. Sie sind verantwortlich für die Reifung, den Transport, die Lokalisation und Stabilität der mRNA und regulieren so die zeitliche und räumliche Organisation der Proteinsynthese. Die Genprodukte, die den Phänotyp letztlich ausprägen, stehen wiederum in Wechselwirkung mit den Regulationsnetzwerken.



Multicore-Rechner des HPC-Clusters zur Analyse und Modellierung der Hochdurchsatzdaten am BIMSB (Foto: Maj Britt Hansen © MDC)

die vier neuen Arbeitsgruppen von Wei Chen, Christoph Dieterich, Stefan Kempa und Markus Landthaler mit insgesamt 45 Mitarbeitern, darunter 18 Doktoranden im BIMSB. Sie kooperieren eng mit den MDC-Gruppen von Nikolaus Rajewsky, Jana Wolf, Matthias Selbach, Norbert Hübner, Erich Wanker und anderen.

Analyse genregulatorischer Netzwerke

Der Physiker und Mathematiker Nikolaus Rajewsky arbeitete vier Jahre an der New York University, davor dreieinhalb Jahre an der Rockefeller University in New York. Ende 2006 erhielt er den Ruf des MDC und der Charité-Universitätsmedizin Berlin. In Zusammenarbeit mit seinen Kollegen am MDC sowie Wissenschaftlern der Berliner Universitäten und Forschungseinrichtungen erarbeitete Nikolaus Rajewsky das wissenschaftliche Konzept des neuen Instituts. Der Schwerpunkt der Arbeit liegt auf der systemweiten Analyse von genregulatorischen Netzwerken. Gutachter aus dem In- und Ausland bescheinigten dieser Ausrichtung Einzigartigkeit und wissenschaftliche Relevanz. Mit der Fokussierung auf die RNA-Biologie schließt das BIMSB eine Lücke in der Medizinischen Systembiologie in Deutschland und international. Die Kombination aus experimentell und theoretisch arbeitenden Wissenschaftlern erlaubt es dem BIMSB, aktuelle Fragen zur Funktion genregulatorischer Netzwerke, insbesondere post-transkriptionaler Regulation, und den damit assoziierten Prozessen der Translation, Signaltransduktion, Protein-Protein-Interaktion und Stoffwechsel zu beantworten. Diese zentralen Mechanismen, die nach der Transkription der Gene stattfinden, determinieren die Molekularbiologie der Zelle, der Gewebe und Organe und damit letztlich auch die Gesundheit eines Organismus. Die post-transkriptionalen Prozesse (Abb. 1) beeinflussen quantitativ und qualitativ die Gesamtheit der Proteine (Proteom), den Stoffwechsel (Metabolismus – Metabolom), die Signalübertragung und die Interaktion von Proteinen (Interaktom) und damit wiederum die genetische Information und Aktivität (Genom, Epigenom und Transkriptom). Grundlegende Mechanismen, wie die Entwicklung und Differenzierung einer Zelle, der Einfluss väterlicher und mütterlicher Signale auf die Nachkommen, die Entwicklung von Krankheiten wie etwa Krebs oder Herz-Kreislaufkrankungen oder die Regeneration von Geweben stehen unter dem Einfluss der post-transkriptionalen Regulation und werden am BIMSB

erforscht. Dementsprechend hat die RNA-Biologie ein großes Innovationspotential für neue medizinische Verfahren und individualisierte Therapieansätze (Special issue, Cell 2009). Einige RNA-basierte Therapeutika werden bereits weltweit angewendet; zahlreiche weitere befinden sich derzeit in klinischen Prüfungen.

MicroRNAs regulieren das Proteom

Die wichtigsten Komponenten der post-transkriptionalen Regulation sind die nicht-kodierenden regulatorischen RNAs, zu denen die microRNAs gehören, sowie eine Vielfalt von RNA-bindenden Proteinen (Abb. 1). MicroRNAs haben eine Länge von 22 Nucleotiden (RNA-Bausteinen). Sie binden an kurze Sequenzen der mRNAs und beeinflussen dadurch deren Aktivität. Mittlerweile können miRNAs mit Hilfe spezifischer Algorithmen aus Sequenzdaten von Menschen und Modellorganismen wie Fliegen und Fadenwürmer (Nematoden) identifiziert und ihr Bindungsverhalten, Zielsequenzen und Interaktionen vorhergesagt und modelliert werden. Die Programme, die dazu im Team von Nikolaus Rajewsky entwickelt wurden und mittlerweile weltweit genutzt werden, heißen miRDeep und PicTar (miRDeep, Friedländer et al. 2008; PicTar, Krek et al. 2005, Grün et al. 2005, Lall et al. 2006, Chen

Abbildung 2: SILAC, *stable isotope labeling by amino acids in culture cells*

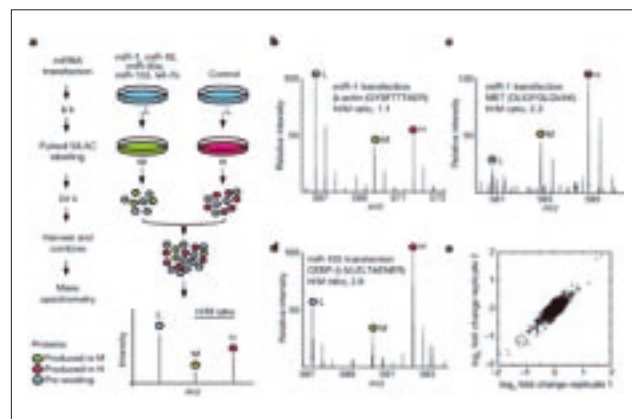


Bild: Selbach et al. 2008

Diese Methode ermöglicht die massenspektrometrische Messung von Proteinen mit spezifischen Markierungen von Aminosäuren mit hoher Genauigkeit und Sensitivität, auch in komplexen Proteinmischungen.



Eines der verschiedenen Geräte zur Hochdurchsatzsequenzierung (Illumina) am BIMSB (Foto: Maj Britt Hansen © MDC)

& Rajewsky 2006). Den Einfluss von microRNAs auf die Proteinproduktion haben die Labore des Biologen Matthias Selbach und Nikolaus Rajewsky vom MDC durch die exakte Quantifizierung der Proteinkonzentration in den Zellen gemessen (Selbach et al. 2008). Mit der von ihnen angewandten Methode werden bis zu

5000 Proteine gleichzeitig messbar und so auch der Effekt von miRNAs auf die Proteinzusammensetzung der Zellen (Abb. 2). Auch konnten Matthias Selbach und Nikolaus Rajewsky erstmals zeigen, dass einzelne microRNAs für die Regulation von zahlreichen Proteinen verantwortlich sind und dass sie eher wie dynamische Regler wirken und nicht wie An- und Aus-Schalter.

Abbildung 3: PAR-CLIP

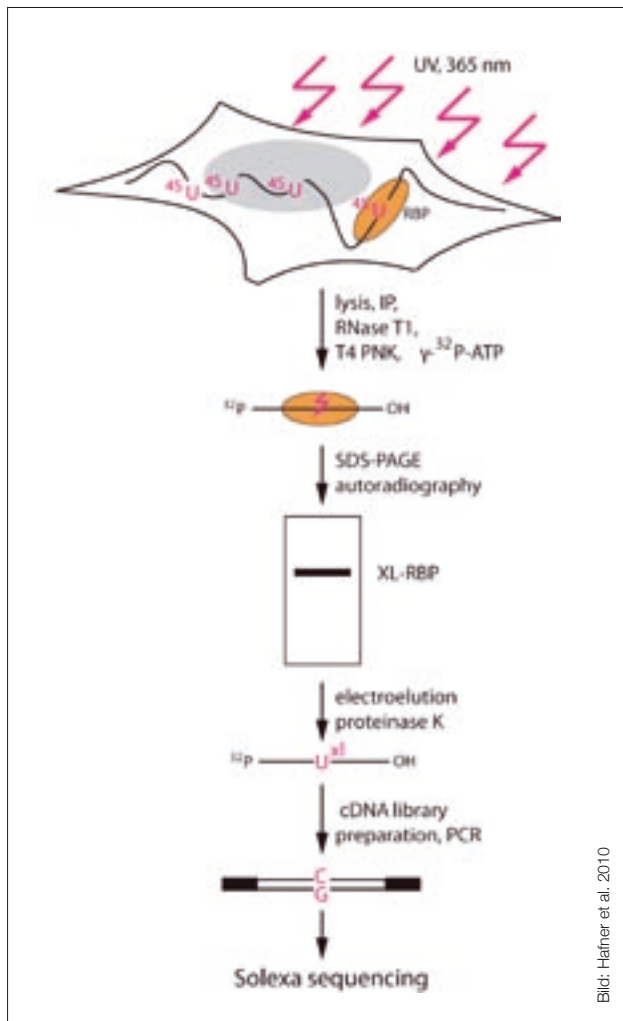


Bild: Hafner et al. 2010

Für die *in vivo*-Detektion von RNA-Bindungsstellen im Transkriptom wenden Markus Landthaler und seine Gruppe eine Methode an, die PAR-CLIP, *photoactivatable-ribonucleoside-enhanced-crosslinking and immunoprecipitation*, genannt wird. Diese Methode der Wahl wird von den Gruppen des BIMSB erfolgreich angewandt, um die spezifischen Positionen der RNA-Protein-Interaktion im gesamten Transkriptom *in vivo* zu identifizieren (Hafner et al. 2010).

RNA-bindende Proteine und RBP-microRNA Komplexe

Zusätzlich zur Interaktion der microRNAs mit den mRNAs spielen die RNA-bindenden Proteine (RBPs) eine wichtige Rolle in der post-transkriptionalen Regulation der Genaktivität. Eine Kombination von genetischen, biochemischen und bioinformatischen Analysen erlaubt quantitative und qualitative Aussagen über die Interaktion von mRNA mit microRNAs und RNA-bindenden Proteinen (Abb. 3). Es gibt von den schätzungsweise 25 000 Genen des Menschen an die 1000 Gene, die RNA-bindende Domänen besitzen, und unter den zig-tausenden von Proteinen an die 400, die die Genregulation nach der Transkription steuern. Funktionsmodelle dieser Mechanismen und Interaktionen können nur durch intensive Analyse genomweiter Daten erarbeitet werden (Hieronymus & Silver 2004). Durch Deep-Sequencing können die Interaktionen zwischen RNA und Protein auf die Base genau analysiert werden. Damit ergibt sich ebenfalls ein systemweiter Ansatz, Interaktionen und deren Wirkung im dynamischen Gefüge von Zellen zu beschreiben. Integriert werden diese Daten dann mit den Proteom- und Metabolomdaten, anhand derer die systemweiten Funktionen und Effekte quantifiziert und modelliert werden.

Wissenschaftliche Technologieplattformen am BIMSB

Eines der Kernelemente des BIMSB Konzeptes ist die Zusammenführung der wichtigsten Hochdurchsatz-Technologien und deren Kombination zur Analyse systemweiter Zusammenhänge. Mit diesen Technologien werden DNA, RNA, Proteine und Stoffwechselprodukte quantitativ analysiert. Die dabei anfallenden umfangreichen Datenmengen werden am BIMSB auf leistungsstarken Computerclustern bioinformatisch und mathematisch analysiert.

Das BIMSB arbeitet in den Bereichen Mikroskopie, Biochemie und Zellsortierung eng mit MDC-Gruppen zusammen.



Wissenschaftliche Diskussion über post-transkriptionale Regulation (Foto: David Ausserhofer © MDC)

Das BIMBS verfügt über drei Technologieplattformen:

- **1. Die Genomics Plattform** wird von dem Bioinformatiker Wei Chen geleitet. Für ihre laufenden Projekte nutzt sie derzeit die drei auf dem Markt existierenden Technologien: die Solexa-Technologie mit einem Genome Analyzer von Illumina und zwei der neusten HiSeq Geräte, zwei SOLiD Sequencing Systeme (Applied Biosystems) und ein 454 Genome Sequencer (Roche).
- **2. Der Biochemiker Stefan Kempa** leitet die **Integrated Proteomics and Metabolomics Plattform** mit verschiedenen Massenspektrometrie-Techniken. In Zusammenarbeit mit Matthias Selbach vom MDC wird die ‚shotgun‘ und quantitative Analytik von komplexen Protein- und Metabolitmessungen an vier LTQ Orbitrap-Massenspektrometern durchgeführt. Für die absolute Quantifizierung von Peptiden und Metaboliten stehen ein Pegasus III GCxGC-ToF-Massenspektrometer und zwei dreifach-Quadrupol-Massenspektrometer zur Verfügung.
- **3. Unter der Leitung des Entwicklungsbiologen Christoph Dieterich** hält die **Bioinformatics Plattform** eine Rechenkapazität von bis zu 2 Teraflops für das BIMSB bereit. Eine Rechenleistung von 400 Prozessorkernen und sechs Großrechnern für speicherintensive Rechenvorgänge ermöglichen die systemweiten Analysen. Die Datenspeicherung erfolgt auf bis zu 400 Terabyte Festplatten und Archivbändern.

Perspektive

In den nächsten Jahren werden weitere Berufungen erfolgen und Technologieplattformen etabliert, um die Kapazitäten für die Systembiologie stetig zu erweitern. Für das BIMSB soll ein neues Forschungsgebäude für ca. 25 Forschergruppen auf dem Campus-Nord der Humboldt-Universität in Berlin-Mitte errichtet werden, um die bestehende Zusammenarbeit mit den theoretischen Biologen und Mathematikern in Berlin kontinuierlich auszubauen. Durch die Anbindung an die Humboldt-Universität unterstützt der neue Standort in der universitären Lehre die dringend erforderliche Interdisziplinarität. Außerdem ermöglicht das BIMSB schon jetzt seinen Doktoranden sowohl in Berlin als auch in New York zu forschen (siehe Beitrag „Berlin meets New York“, S. 34).

Referenzen:

- Cell, Special Issue, RNA (2009) Volume 136, Issue 4; pp. 567-794
- Chen K, and Rajewsky N (2006) Natural selection on human microRNA binding sites inferred from SNP data. *Nat Genet.* 38(12):1452-6.
- Friedländer MR, Chen W, Adamidi C, Maaskola J, Einspanier R, Knespel S, Rajewsky N (2008) Discovering microRNAs from deep sequencing data using miRDeep. *Nat Biotechnol.* 26(4):407-15.
- Grün D, Wang YL, Langenberger D, Gunsalus KC, Rajewsky N (2005) microRNA target predictions across seven Drosophila species and comparison to mammalian targets. *PLoS Comput Biol.* 1(1).
- Hafner M, Landthaler M, Burger L, Khorshid M, Hausser J, Berninger P, Rothballer A, Ascano M, Jungkamp AC, Munschauer M, Ulrich A, Wardle GS, Dewell S, Zavolan M, Tuschl T (2010) Transcriptome-wide identification of RNA-binding protein and microRNA target sites by PAR-CLIP. *Cell* 141 (1): 129-141
- Hieronymus H, and Silver PA (2004) A systems view of mRNA biology. *Genes Dev.* 18(23):2845-60.
- Krek A, Grün D, Poy MN, Wolf R, Rosenberg L, Epstein EJ, MacMenamin P, da Piedade I, Gunsalus KC, Stoffel M, Rajewsky N (2005) Combinatorial microRNA target predictions *Nat Genet.* 37(5):495-500.
- Lall S, Grün D, Krek A, Chen K, Wang YL, Dewey CN, Sood P, Colombo T, Bray N, Macmenamin P, Kao HL, Gunsalus KC, Pachter L, Piano F, Rajewsky N (2006) A genome-wide map of conserved microRNA targets in *C. elegans*. *Curr Biol.*16(5):460-71.
- Selbach M, Schwanhaeusser B, Thierfelder N, Fang Z, Khanin R, Rajewsky N (2008) Widespread changes in protein synthesis induced by microRNAs. *Nature* 455 (7209): 58-63.

Kontakt:

Dr. Jutta Steinkötter

BIMSB Management

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch

jutta.steinkoetter@mdc-berlin.de

www.mdc-berlin.de/en/bimbs

berlin meets new york

Das internationale Austauschprogramm für Doktoranden in der Systembiologie

von Jutta Steinkötter

Das Center for Functional Genomics and Systems Biology (CGCB) der New York University (NYU) und das Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB) des MDC (s. S. 30) haben ein internationales Doktorandenaustauschprogramm ins Leben gerufen, um Studenten eine multidisziplinäre Ausbildung mit internationaler Perspektive zu ermöglichen. Auch das Courant Institute for Mathematical Sciences der NYU ist in diesem Programm assoziiert. Grundlage des Austauschprogramms sind Kooperationsprojekte zwischen Systembiologen in Berlin und New York. Die Doktoranden promovieren in der Regel an einer Berliner Universität, werden bilateral betreut und können an beiden Einrichtungen forschen und Lehrveranstaltungen besuchen.

Die Partner des Austauschprogramms im Center for Genomics and System Biology der NYU, Richard Bonneau (CGSB/Courant Institute), Claude Desplan, David Gresham, Kris Gunsalus, Fabio Piano, Matthew Rockman, Mark Siegal, Stephen Small bearbeiten komplementäre Systembiologieansätze mit theoretischen, informatischen und experimentellen Schwerpunkten. Die NYU



Prof. J. Mlynek, Präsident der Helmholtz Gemeinschaft, besuchte am 8. September 2010 das Center for Genomics and Systems Biology in New York. v.l.n.r. David Gresham (NYU); Effrosyni Chelioti (Helmholtz Gemeinschaft); Jutta Steinkötter and Nikolaus Rajewsky (BIMSB am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch); Generalkonsul Horst Freitag; Jürgen Mlynek; Joann Halpern (German Center for Research and Innovation); Kris Gunsalus, Claude Desplan and Stephen Small (NYU); Elmar Jakobs, Deutsches Generalkonsulat

hat gezielt in den Ausbau der Systembiologie investiert, und im September 2010 wurde ein neues, modernes Gebäude für Forschung und Lehre am Washington Square in Betrieb genommen. Prof. Jürgen Mlynek und der Deutsche Generalkonsul waren am 8. September unter den ersten Besuchern und wurden von den Wissenschaftlern über das CGSB und die bilaterale Kooperation ausführlich informiert (siehe Bild).

Das ‚BIMSB-NYU-Exchange Program‘ hat auch in Berlin zahlreiche Aktivitäten entwickelt, die für die Studenten der Universitäten und Forschungsinstitute von Interesse sind. Summer Schools und regelmäßige Seminarreihen (z. B. „Student Seminar in Systems Biology“) bieten viele Gelegenheiten für den wissenschaftlichen Austausch. Zudem bieten die Systembiologen des BIMSB, der Humboldt-Universität und der Charité die Ringvorlesung ‚Gene (dys)regulation in cancer cells‘ für das WS’10/11 an.

Zum Berlin Summer Meeting werden mit der Leitidee ‚Computational & Experimental Molecular Biology Meet‘ jedes Jahr renommierte Wissenschaftler eingeladen, um disziplinübergreifend über ausgewählte Schwerpunkte der Systembiologie zu sprechen und zu diskutieren (siehe Ankündigung in diesem Magazin). Es bietet auch den Studenten die Gelegenheit, den Kontakt mit erfahrenen Systembiologen aufzubauen und Poster zu präsentieren, und dient außerdem dem regelmäßigen Austausch der Gruppenleiter aus Berlin und New York.

Zu den ersten wissenschaftlichen Erfolgen des Austauschprogramms zählt die Arbeit von Marlon Stoeckius, der in den Laboren von Nikolaus Rajewsky (BIMSB) und Fabio Piano (NYU) einen großen Durchbruch erreichen konnte (Stoekius et al. 2009, Nat. Methods). Dem Team ist es erstmalig gelungen, synchrone *C. elegans* Embryonen durch Fluoreszenzaktivierte Zellsortierung anzureichern (eFACS). Damit können nun die molekularen Ereignisse in ein-, zwei- bis vier-Zell-Stadien und späteren synchronen Phasen der Embryonen durch Genom-, Proteom- und Metabolomanalysen sowie bildgebende Verfahren systematisch charakterisiert werden. Die Forscher analysieren in der genannten Publikation die Funktionen und komplexe Dynamik von kleinen RNAs während der frühen Embryonalentwicklung.

Studenten des
,BIMSB-NYU-Exchange Program‘
Foto: Alexander Baltz © MDC

4TH Berlin Summer Meeting

COMPUTATIONAL & EXPERIMENTAL MOLECULAR BIOLOGY

MEET



TOPIC 2011: FROM RNA to PROTEIN and beyond

A conference organised by
The Berlin Institute for Medical Systems Biology (BIMSB)
at the MDC Berlin-Buch

**June 23-25, 2011,
Berlin, Germany**

Scientific Committee: Anne Ephrussi, Richard Bonneau, Matthias Hentze, Stefan Kempa, Nikolaus Rajewsky, Matthias Selbach

Location: Langenbeck-Virchow-Haus, Luisenstr. 58/59, Berlin

Contact Alexandra Tschernycheff, Michaela Langer
Max-Delbrück-Centre for Molecular Medicine
Berlin, Germany, phone (+) 49 30 9406 2999 / 3728
email: tschernycheff@mdc-berlin.de, langer@mdc-berlin.de

Abstract submission deadline: April 30, 2011

Fees (in Euro):
Early registration (until May 23, 2011): 150
Late registration (after May 23, 2011): 250
Students: 50

This fee covers participation, lunch and coffee.

<http://www.berlinsummermeeting.org>

Confirmed Speakers

Gianni Cesareni, University of Rome, Rome

Anne Ephrussi, EMBL, Heidelberg

Anne-Claude Gavin, EMBL, Heidelberg

Matthias Hentze, EMBL, Heidelberg

Elisa Izaurralde, MPI, Tübingen

Matthias Mann, MPI for Biochemistry, München

Nikolaus Rajewsky, MDC, Berlin

Uwe Sauer, ETH Zurich, Zurich

Rob Singer, ASB-AECOM, New York

Thomas Tuschl, Rockefeller University, New York

Karen Vousden, The Beatson Institute for Cancer Research, Glasgow
and others