

Status- und Strategiepapier zur Systembiologie

vorgelegt vom Arbeitsausschuß Bioinformatik der DECHEMA e.V.

Sommer 2006

Status- und Strategiepapier zur Systembiologie

Zielsetzung

Die Aufklärung komplexer biologischer Vorgänge erfordert neue Strategien, welche die traditionelle reduktionistische Vorgehensweise um System-Ansätze erweitern, um zu einem tieferen Verständnis zu gelangen. Entsprechende Forschungsarbeiten, die biologische Hochdurchsatzexperimente, präzise Analysemethoden und mathematische Modellierung kombinieren, werden unter dem Begriff *SYSTEMBIOLOGIE* zusammengefasst.

Die Autoren verstehen sie als notwendige Erweiterung der biologischen Grundlagenforschung und als Annäherung von Molekularbiologie und Systemwissenschaften mit beträchtlichem Potential auch für die angewandte Forschung, z. B. beim Metabolic Engineering, in der Synthetischen Biologie oder für die Erforschung medizinisch relevanter Prozesse als Grundlage der Entwicklung von Therapien.

Systembiologie wird keineswegs als Alternative oder gar als Ablösung der Forschungsprogramme zur simultanen Erfassung von komplexen biologischen Daten[§] gesehen, sondern bedarf dieser in besonderem Maße. Sie machen erst den qualitativen Sprung zur Systembiologie möglich. Angesichts des noch sehr lückenhaften Wissens über Gen- und Proteinfunktionen und ihre dynamischen Wechselwirkungen besteht besonders großer Bedarf an diesen Daten.

Das vorliegende Papier benennt die Herausforderungen in der Systembiologie und skizziert Erwartungen an die Entwicklung in den kommenden Jahren.

Um das Potential der Systembiologie in Deutschland optimal zu nutzen, schlagen die Autoren geeignete Akzentsetzungen in der Forschungsförderung und Anpassungen in der Ausbildung vor, wobei der verstärkten Zusammenarbeit von Biowissenschaftlern, Ingenieuren, Informatikern und Mathematikern große Bedeutung zukommt.

Das Papier wurde im Frühjahr 2006 erarbeitet, die Autoren (s. S.17) sind Mitglieder des Arbeitsausschusses Bioinformatik der DECHEMA e.V. und externe Experten.

[§] gemeint sind Hochdurchsatzexperimente zur Erfassung von Genomen, Proteomen, Transkriptomen, Metabolomen, Interaktomen etc.

Empfehlungen:

allgemein

- Forcierte Hochdurchsatz-Generierung von molekularbiologischen Daten (Genom- und Proteomforschung, inkl. Infrastruktur) bleibt für absehbare Zeit notwendig, da noch wenige Gene funktionell aufgeklärt und Proteinwechselwirkungen weitgehend unbekannt sind. Dabei sind Prioritäten zu setzen, um die größten Lücken zu schließen, z.B. bei der Annotation von Genomdaten.
- Systembiologie ist stark von der Entwicklung experimenteller Methoden abhängig. Besondere Bedeutung für die mathematische Modellierung hat die experimentelle Ermittlung kinetischer Parameter.
- Die "Einzelexperimentforschung" ist wichtig für die Verifizierung von Omics-generierten Hypothesen und sollte in existierende Hochdurchsatzprojekte eingebunden werden.
- Enge Zusammenarbeit von Gruppen/Instituten bei der Zusammenführung komplementärer Technologien zur Generierung umfassender Datensätze, die sich dank konsequenter Standardisierung zu ungehindertem Datenaustausch und der Erarbeitung verallgemeinerter Modelle eignen.
- Neben der Informatik müssen insbesondere Systemwissenschaften, Messtechnik und Prozesstechnik in die Systembiologie integriert werden.
- Experimentelle Daten sollten generell öffentlich verfügbar sein, u.a. um Trainings- und Testdatensätze zu generieren. Erleichterter Zugang zu relevanter bioinformatischer Software wäre wünschenswert. Auch negative Resultate sollten kommuniziert werden, um Doppelaufwand zu vermeiden und aussichtsreichere Strategien zu befördern.

zu Fördermaßnahmen

- Bündelung von Aktivitäten um thematische Schwerpunkte mit Modellfunktion, z.B. biomedizinische Fragestellungen oder die Systembiologie von industrierelevanten Mikroorganismen.
- Offensichtliche Synergien mit bereits laufenden Omics-Forschungsprogrammen konsequent nutzen.
- Ansätze zu enger Zusammenarbeit mit Industrieunternehmen nutzen: Konvergenz unterschiedlicher Technologien in den Projekten zur Gewinnung quantitativer Daten ist eine Notwendigkeit.
- Aktuelle Datenbanken sind unverzichtbare Grundlage für Modelle und Datengenerierung. Schwachpunkt bleiben fehlende biologische und regulatorische (dynamische) Daten. Existierende Datenbanken massiv ausbauen, anstatt neue Datenbanken zu erstellen. Die Definition von Standards ist eine Notwendigkeit, deren Finanzierung auf der europäischen Ebene gesichert sein muß.

- Perspektivisch angelegte, dennoch flexible Förderung, um während der Laufzeit kurzfristig neue Richtungen einschlagen und dabei Netzwerke bilden und auflösen zu können.
- Tagungskonzept zur Findung von Partnern verschiedener Arbeitsgebiete aus Universitäten und Industrie, um Schnittstellenaufgaben zu erleichtern und Fördermaßnahmen zu konzipieren.

zur Ausbildung

- kurzfristiger Kapazitätsaufbau durch Einrichtung von Systembiologie-Schwerpunkten in etablierten Studiengängen und die Einrichtung von Stipendienprogrammen für Naturwissenschaftler, Ingenieure und Informatiker zur Ausbildung in Systembiologie-Kursen. Dazu zählen auch Summer Schools, die Partnerschaften von Universitätsgruppen fördern.
- Erfahrungen aus der erfolgreichen Einrichtung von interdisziplinären Studiengängen, z.B. in der Bioinformatik, nutzen. Die besten dieser Studiengänge um systembiologische Themen erweitern.
- Mobilität von Doktoranden und wissenschaftlichen Mitarbeitern durch eine unkomplizierte, schnelle Förderung ermöglichen (Forschungsaufenthalte von vier bis 16 Wochen in anderen Arbeitsgruppen).
- Das Sponsoring von Summer Schools und Stipendien durch Industrieunternehmen ist für beide Seiten vorteilhaft, da auch in der Industrie die statistische Analyse von Daten und mathematische Modellierung in den Vordergrund rücken und entsprechende Expertise gewonnen werden muß.

1 Was ist Systembiologie?

In den letzten Jahrzehnten wurde immer deutlicher, dass viele biologische Phänomene nicht durch einfache Ursache-Wirkungsbeziehungen verstanden werden können. Dazu zählen Krankheiten wie Herz-Kreislauf-Krankheiten, Krebserkrankungen, die Reaktion auf Infektionen oder die Fähigkeit bestimmter Organismen zum Überleben in extremen Umgebungen. Sie stellen allesamt Reaktionen eines komplexen Netzwerks molekularer und struktureller Komponenten auf externe Reize unter Nutzung der genetischen Information dar. Ein Verständnis, erst recht die quantitative Vorhersage des Ablaufs dieser dynamischen Vorgänge ist mit den heute zur Verfügung stehenden qualitativen Methoden nicht möglich.

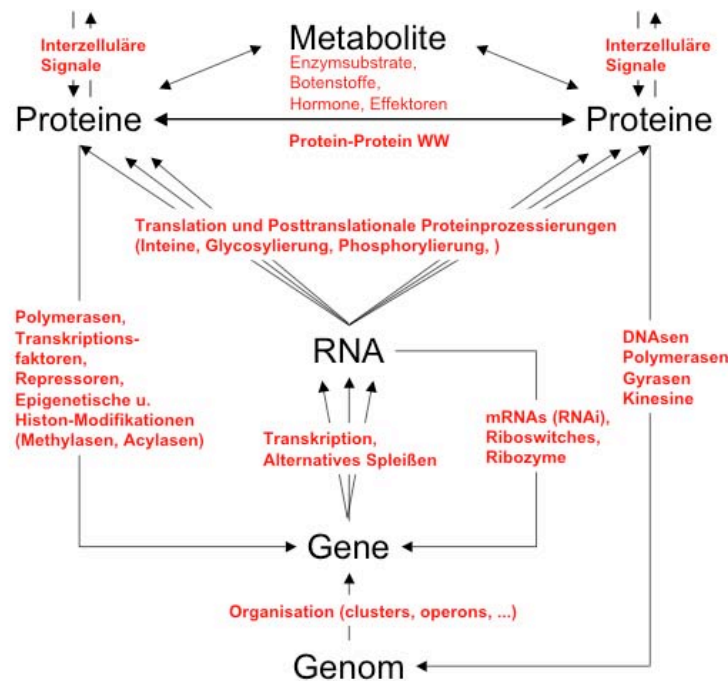


Abb1. Die Übersetzung der im Genom codierten Information wird auf verschiedenen hierarchischen Ebenen reguliert, wobei zahlreiche Mechanismen für Rückkopplungen und für Erweiterungen der Signal- sprich Produktvielfalt genutzt werden. Aus den 30.000 Genen des Humangenoms können Hunderttausende von Proteinen gebildet werden, die ein gewaltiges Netzwerk an Interaktionen darstellen, das letztlich die Lebensfunktionen eines Organismus ermöglicht.

Aus dieser Fragestellung entsteht zur Zeit eine neue Disziplin, die **SYSTEMBIOLOGIE**¹⁻⁷. Ohne eine verbindliche Definition geben zu wollen, läßt sie sich als Annäherung von Molekular-, Zellbiologie und Systemwissenschaften auffassen - mit dem Ziel, die *Funktionen* von lebenden Systemen besser verstehen und vorhersagen zu können und Prinzipien und Gesetzmäßigkeiten, die bei allen Organismen in ähnlicher Weise gelten, zu erkennen. Der Weg zu neuen Erkenntnissen verläuft dabei stufenweise von den Daten über valide Modelle zu allgemeinen Regeln.

Dank der Systembiologie bewegt sich die biologische Grundlagenforschung zunehmend in Richtung der Verwirklichung eines über 100 Jahre alten Traums: der Reintegration von molekularer und organismischer Biologie, oder anders gesagt, von Genotyp und Phänotyp.

1.1 Werkzeuge und Modelle

Wichtigste "Werkzeuge" der Systembiologie sind Datenbanken, mathematische Modelle und darauf aufbauende Computersimulationen. Die Daten dienen der Formulierung von Hypothesen, die Modelle dem Entwurf von Experimenten zur Verifizierung der Hypothesen. Dem Prozess der Modellbildung kommt dabei eine mindestens genauso große Bedeutung zu wie

dem Modell selbst. Die Komplexität biologischer Systeme stellt jedoch neue, hohe Anforderungen, die alle beteiligten Disziplinen zwingen, neue Strategien, Technologien und Methoden zu entwickeln. Die wichtigsten praktischen und prinzipiellen Grenzen sind die große Zahl von interagierenden Komponenten, die Nichtlinearität der Wechselwirkungen, die Ungenauigkeit von Messungen, die Unvollständigkeit der Daten, sowie eine mangelnde Standardisierung. Sie erfordern zunächst die Bearbeitung von **Teilsystemen**, deren Grenzen nach unterschiedlichsten Kriterien gezogen werden können (z.B. als Stoffwechselwege oder Signalwege). Die Interaktionen der Teilsysteme geben dann Anhaltspunkte für die Beschreibung und Analyse der übergeordneten Systeme.

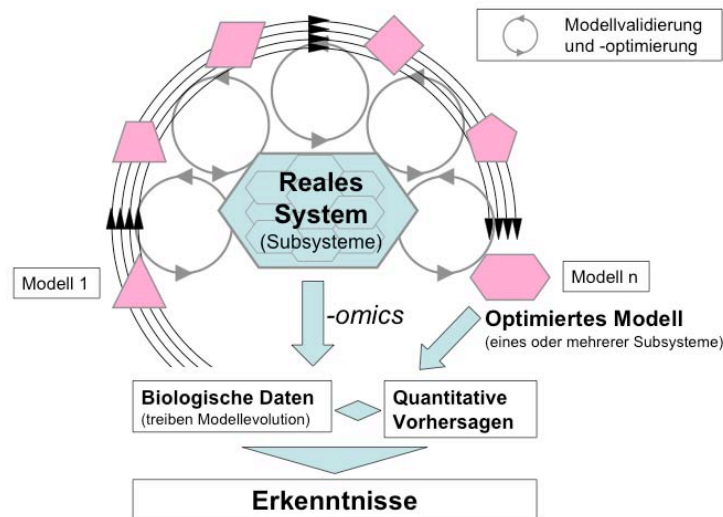


Abb. 2: Schematische Darstellung der Vorgehensweise der Systembiologie

Virtuelle Zellen oder Simulationen ganzer Organismen werden sicherlich noch sehr lange ein unerreichbares Ziel bleiben. Trotzdem sollten sich die heutigen Forschungsstrategien auf dieses Fernziel ausrichten, was erfahrungsgemäß Erkenntnisgewinn und technologischen *spin-off* abwirft. Auf dem langen Weg dorthin wird man um folgende Tatsachen nicht umhin kommen:

- Eine sinnvolle Simulation setzt die Kenntnis des Vorkommens, der Konzentration und der Funktion aller wesentlichen **Komponenten** des Systems voraus. Weniger als der Hälfte aller Genprodukte ist bislang erst identifiziert. Selbst die experimentell charakterisierten Proteine sind in ihren Funktionen meistens noch unvollständig aufgeklärt.
- Die funktionellen **Verknüpfungen** der "Netze" müssen bekannt sein. Dies gilt insbesondere für Stoff- und Signalflüsse in der Zelle, d.h. den Metabolismus, Transportvorgänge und die Regulation der Genexpression. Diese Informationen stehen uns bisher nur zu einem sehr geringen Bruchteil zur Verfügung. Experimente (möglichst *in vivo*) zur Vernetzung, Dynamik und Quantifizierung der Proteine sind vordringliche Ziele der Systembiologie. Messmethoden und bioinformatische Datenanalyse müssen möglichst vorurteilsfreie Informationen über das Gesamtsystem bzw. abgrenzbare Bereiche (Subsysteme) liefern.
- **Organismen** oder einzelne **Zellen** müssen als komplexe **Multikomponentensysteme** behandelt werden, deren Einzelkomponenten durch verschiedene Mechanismen miteinander verknüpft sind. Die Reaktion eines komplexen Netzwerks auf Veränderung im Genom oder externe Stimuli kann man nur mit geeigneten Modellen vorhersagen. Dies erfordert Ansätze, die in vieler Hinsicht Verfahren der Ingenieurwissenschaften verwandt sind, aber im Bereich der Bioinformatik noch entwickelt werden müssen.

1.2 Standardisierung

Die enorme Vielfalt an Themen bzw. Fragestellungen und an experimentellen und theoretischen Methoden wirft die Frage nach Standards auf. Solche Standards sind aus vielen Gründen nötig, u.a.

- um Methoden und Ergebnisse vergleichbar zu machen,
- um eine einheitliche Sprache zu verwenden,
- um die Kommunikation von Experimentatoren und Theoretikern zu erleichtern,
- um Methoden und Ergebnisse reproduzieren zu können und
- um Weiterentwicklung von Methoden und Modellen durch andere Gruppen zu ermöglichen.

Nicht zuletzt lassen sich damit auch Doppelarbeiten vermeiden. Mittels standardisierter Nomenklatur, Messbedingungen und Datenformaten und der Verpflichtung zur vereinheitlichten Datenhinterlegung können Systembiologie-Forschungsprojekte vernetzt umgesetzt und Ressourcen (z.B. an verschiedenen Standorten vorhandene kostspielige Geräte) optimal genutzt werden. Eine besondere Herausforderung besteht in der rapiden Entwicklung der Messtechnik, die Konsequenzen für die Art, Qualität und Begleitinformation von Datensätzen hat. Systembiologie, verstanden als „*Vielfalt der Methoden bei Vergleichbarkeit der Daten*“, ist ohne Standards nicht vorstellbar. Die Einführung von Standards ist keineswegs einfach. Ihre Ausgestaltung darf nicht zu restriktiv sein und damit ein Korsett für die wissenschaftliche Phantasie darstellen, das etwa neue experimentelle Ansätze oder Modellierungskonzepte verhindert. Im Interesse der wissenschaftlichen Kommunikation sollte bei neuen Entwicklungen stets überprüft werden, welche Beziehungen zu existierenden oder sich entwickelnden Standards bestehen*. Eine besondere Herausforderung besteht in der rapiden Entwicklung der Messtechnik, die Konsequenzen für die Art, Qualität und Begleitinformation von Datensätzen hat. Die Finanzierung der Arbeiten zur Definition von Standards ist unter den gegenwärtigen Rahmenbedingungen der Forschungsförderung nur schwer realisierbar, ist aber für eine erfolgreiche Systembiologie unverzichtbar.

2 Chancen und Visionen

Kurzgefasst lautet das Arbeitsprogramm der Systembiologie: Verbesserte Modelle, die relevante Informationen und Daten berücksichtigen, geben Hinweise auf bislang unbekannt Zusammenhänge und ermöglichen experimentell validierbare Vorhersagen.

Diese Ergebnisse schließen Wissenslücken und erlauben Verallgemeinerungen. Sie werfen aber auch neue Fragen auf und dienen zur evolutiven Optimierung der Modelle und ihrer Parameter. Dabei erwartet man eine Entwicklung von qualitativen zu quantitativen Modellen, von statischen zu dynamischen Modellen, von linearen Pathway-Modellen zu Whole Genome-Interaktionsnetzwerken und schließlich von Zell- zu Organmodellen und schließlich zu Organismen.

Einige Entwicklungen zeichnen sich gegenwärtig ab:

2.1 Fortschritte in der Netzwerktheorie, z.B. die formale Beschreibung 'skalenfreier' Netzwerke, liefern bereits Erklärungen für wichtige Eigenschaften wie die 'Robustheit' biolo-

* Standards für experimentelle Methoden, einschließlich Standards für Datenspeicherung, Datenrepräsentation und Datentransfer gibt es bereits: auf dem Gebiet der Transkriptomics hat sich MIAME⁸ (minimum information about a microarray experiment) etabliert, im Bereich Proteomics sind PEDRo⁹ (Proteomics Experiment Data Repository) und HUPO¹⁰ (The Human Proteome Organization) zu nennen. Als Standards für die Modellierung zeichnen sich SBML¹¹ oder MIRIAM¹² ab. BIOPAX¹³ (Biological Pathways Exchange) etabliert sich als allgemeines Format für Daten zu Stoffwechselwegen.

gischer Systeme¹⁴. Die Berücksichtigung verschiedener Hierarchie-Ebenen der Stoffwechselregulation (metabolische und genetische Regulation sowie Signaltransduktion) und die stete Weiterentwicklung von Profilingtechnologien werden notwendige molekulare Daten in zunehmend höherer Auflösung liefern. Wichtigstes Ziel dabei ist der Übergang von statischen Assoziaten zu dynamischen Netzwerken.

2.2 Biotechnologie

Mit Hilfe der Systembiologie wird sich der Metabolismus einiger Mikroorganismen so weitgehend *in silico* abbilden lassen, dass physiologische Leistungen und durch gezielte Störungen verursachte Effekte vorhersagbar sind. Zu den wesentlichen Teilprojekten auf diesem Weg zählen die metabolische Stofffluss- und Netzwerk-Analyse, die reaktionskinetische Analyse von biochemischen Netzwerken (Enzymkinetik, globale Stoffwechselregulation), die globale Analyse von Genregulationsnetzwerken (Signaltransduktionskaskaden, Koordination der Zelldifferenzierung), die Analyse von populationsweiten Systemen (quorum-sensing Netzwerke, z.B. von pathogenen Bakterien) und die Abstraktion von fundamentalen Regulationsmustern (z.B. noise suppression / noise propagation, feed-forward loops, Bistabilität / Multistabilität, Oszillation, Hysterese, etc.). Ein Modell, das Signaltransduktion, Genexpression und Metabolismus integriert, wurde bereits für die Osmose-Schockreaktion der Hefe vorgestellt¹⁵.

Derartige Modelle bedeuten ohne Zweifel einen Epochenwechsel in Mikrobiologie und Biotechnologie: Quantitative Simulationen und gezielte Eingriffe an Knoten im Stoffwechselnetzwerk decken unbekannte Wechselwirkungen auf, öffnen den Weg zu hoch spezialisierten optimierten Produktionsorganismen und leisten wichtige Beiträge zur Entwicklung neuer Antinfektiva. Um gezielt bestimmte Stoffwechselleistungen zu optimieren oder gewünschte Biosynthesen zu forcieren, setzt man der industriellen Biotechnologie bereits heute auf das **Metabolic Engineering**¹⁶ von Mikroorganismen, tierischen Zellen und Pflanzenzellen. Erwähnt seien hier die Synthese von Sekundärmetaboliten¹⁷ und Aminosäuren^{18,19}, die optimierte Riboflavinproduktion in *B. subtilis*²⁰, Ausbeutesteigerungen bei Terpenoiden durch "Engineering" der Mevalonatbiosynthese²¹, die gezielte Veränderung von Antikörperglycosylierungen in CHO-Zellen²² und Eingriffe in das Zellzyklusregulations- und Apoptosesystem von Säugerzellen zur Produktivitätssteigerung^{23,24}. Durch die Erkenntnisse aus der Systembiologie sind auf diesem anwendungsnahen Gebiet noch große Fortschritte zu erwarten¹⁹. Systembiologische Ansätze werden darüber hinaus Bedeutung für die **biotechnische Prozessentwicklung** erlangen, wo das Verständnis der komplizierten regulatorischen Netzwerke der Produktionsorganismen unverzichtbar für Prozessoptimierungen werden wird²⁵.

2.3 Synthetische Biologie

Eng mit dem Metabolic Engineering verwandt ist die Konstruktion von synthetischen biologischen Systemen, auch als Synthetische Biologie²⁶⁻³⁵ bezeichnet. Darunter versteht man das *in silico*-Design von künstlichen genetischen Netzwerken, die gewünschte Regulationseigenschaften aufweisen, und ihre nachfolgende Integration in Wirtsorganismen.

Realisiert wurden nach dem Vorbild technischer Systeme bereits Rückkopplungskaskaden, die oszillatorische Biosynthesen steuern²⁷. Das *de novo*-Design von metabolischen enzymatischen Pathways wird in zunehmendem Maße zur Optimierung der Produktion von Metaboliten oder niedermolekularer Substanzen dienen.

Erwähnenswert sind auch Bemühungen, "künstliche" Zellen mit minimaler genetischer Ausstattung zu erzeugen³⁶. Diese hochspezialisierten **Minimalorganismen** wären zu ganz bestimmten Leistungen befähigt und für technische Prozesse oder zur **Energiegewinnung** einsetzbar. Für Forschungsprogramme auf diesem Gebiet sind die Ergebnisse aus der Systembiologie essentiell.

Die Synthetische Biologie ist durchaus komplementär zur Systembiologie. Sie trägt damit zur Gewinnung wertvoller, auf andere Weise nicht erhältlicher Einsichten in die Funktion lebender Systeme und ihrer Entstehung bei. In der Regelungstechnik hat sich das Zusammenspiel von Analyse und Aufbau seit langem bewährt, um möglichst viele Eigenschaften von Systemen erkennen zu können.

2.4 Potential für die Medizin

Auch hochkomplexe biologische Vorgänge wie die Differenzierung und **Zellteilung** eukaryotischer Zellen oder die Mechanismen des **Infektionsgeschehens** werden mit Hilfe der Systembiologie wesentlich transparenter werden. Naheliegender ist z.B. die Modellierung der gradientenkontrollierten Differenzierung in der **Embryo- bzw. Organogenese** mehrzelliger Organismen. Daraus resultieren Erkenntnisse für die biomedizinische Grundlagenforschung, die zugleich Impulse für die Entwicklung neuer Therapien bedeuten. Systembiologische Ansätze halfen bereits, die für komplexe Krankheiten relevanten Informationen aus genetischen Studien zu gewinnen³⁷. Arbeiten zur systembiologischen Modellierung der komplizierten Kommunikation von Immunzellen bei der Immunantwort führten unlängst zur Identifikation von Effektorproteinen in Neutrophilen³⁸⁻⁴⁰. Die seit langem laufende Aufklärung der komplizierten Zusammenhänge im Signalleitungsnetzwerk des EGFR (epidermal growth factor receptor) hat in den letzten Jahren durch systembiologische Ansätze große Fortschritte gemacht⁴¹.

Das Verständnis von intra- und interzellulären Zusammenhängen ist von grundlegender Bedeutung. Der Entstehung von malignen **Tumoren** etwa liegen sowohl Fehlprozesse innerhalb von Zellen (Ausfall der **Apoptose**, unkontrollierte Zellteilung, und akkumulierende chromosomale Aberrationen) als auch Fehler in der Kommunikation zwischen Zellen, wie das Zusammenbrechen der Steuerung von Zelllokalisierung durch das umgebende Gewebe und gezielte Angiogenese durch die Tumorzellen, zugrunde. Das amerikanische National Cancer Institute (NCI) startete 2005 das Integrative Cancer Biology Program⁴², das Krebskrankheiten mit den Mitteln der Systembiologie⁴³ bekämpfen will. Mit Hilfe systembiologischer Ansätze konnten bereits aus Proteomdaten Lungentumor-typische Endothelproteine ermittelt werden, die als Ziele für therapeutische Antikörper in Betracht kommen⁴⁴.

Schließlich ist bei allen **Infektionen** die Aktivität des **Immunsystems** entscheidend. Auch hier besteht großer Bedarf an möglichst detaillierter Simulation der molekularen Vorgänge. Im Unterschied zu den oben genannten Themenbereichen ist das Geschehen jedoch zu komplex, um in seiner Gesamtheit modelliert und simuliert zu werden. Daher muss man sich auf die relevanten Ausschnitte beschränken und angrenzende Bereiche ggf. mit geringerer Detailtreue behandeln. So verdient etwa unter den molekularen Vorgängen der viralen Infektion die Realisierung des Replikationszyklus des Erregers die größte Aufmerksamkeit. Dieser Zweig der Systembiologie ist aufgrund seiner unmittelbaren Relevanz für die klinische Praxis von großer Bedeutung. Im Bereich der bakteriellen Infektion sind insbesondere der Metabolismus des pathogenen Organismus und die Interaktion der zellulären Netze von Pathogen und Mensch von hohem Interesse und können sinnvoll nur durch Modellierung und Simulation verstanden werden.

Auf der makroskopischen Ebene steht die systembiologische Erfassung von **Zellverbänden, Geweben und ganzen Organen** auf dem Programm. Integrative Modelle, die wichtige Herzfunktionen als Zusammenspiel physiologischer Parameter abbilden, wurden bereits vorgestellt und werden zur Zeit optimiert^{45, 46}. Ein Modell erlaubt zum Beispiel die Simulation proarrhythmischer Repolarisierungsmuster in ventrikulären Kammern, die als Folge von genetischen Defekten auftreten⁴⁷. Andere Organe werden möglicherweise auch als Modelle abgebildet werden können; entsprechende europäische Forschungsprogramme sind in Vorbereitung.

3 Mittelfristige Perspektiven

3.1 Technologien der Datengenerierung

Hochdurchsatzverfahren, Molekularbiologie, Bioanalytik, Bioinformatik, Systemtheorie und IT werden weiterhin das Methodenarsenal der Systembiologie bilden. Bedeutende technische Fortschritte werden ihre Leistungsfähigkeit weiterhin steigern, was die Gewinnung von Daten erheblich verbessern wird: Miniaturisierung bis in den Nanometerbereich, Produktionskostensenkungen in der Biochipherstellung und Einzelmoleküldetektion revolutionieren zur Zeit die Genomsequenzierung: Komplette eukaryotische Genome werden in Zukunft mit Gesamtkosten unter 1000 € vollständig sequenziert werden können. Die fortschreitende Automatisierung in der Meßdatenerfassung bei den *-omics*-Technologien und zunehmender Umfang und Qualität von Datenbankeinträgen werden die zuverlässige Annotation von Biomolekülen ermöglichen. Quantitative Meßverfahren werden weiterhin ein entscheidender Faktor des Fortschritts bleiben.

Auch wenn eine komplette Erfassung der Proteinfunktionen derzeit illusorisch erscheint, werden in wenigen Jahren große Lücken geschlossen sein. Dank **hochauflösender Mikroskopie** und **markerfreier Detektionssysteme** werden **Einzelzellassays** zur Routine werden, durch die sich umfangreiche Transkriptom- und Interaktomdaten *in vivo* messen lassen. Mit diesen Methoden wird die zeitlich und räumlich aufgelöste Dynamik der Proteome erfassbar, woraus wertvolle Informationen für die Modellbildung erhalten werden und sich kinetische Parameter dynamischer Prozesse sinnvoll schätzen lassen.

Alle Fortschritte hängen vom Datenmanagement (verteilte Standorte, unterschiedliche Traditionen) und damit von der erfolgreichen Standardisierung von Protokollen und Datenformaten ab (s.o.). Erst die Lösung der vielen damit verbundenen, keineswegs trivialen Probleme ermöglicht den Austausch und die Vergleichbarkeit von Daten und damit die Zusammenarbeit von Forschungsgruppen, so dass **organismenübergreifend** Erkenntnisse gewonnen und Modelle erarbeitet werden können.

3.2 Datenbanken

Essentiell für die heutige Molekularbiologie und noch wichtiger für die Systembiologie sind gut gepflegte Datenbanken, die auf dem aktuellen Stand des Wissens sind. Leider kann man das für kaum eine der derzeit existierenden Datenbanken mit Ausnahme der Sequenzdatenbanken und Strukturdatenbanken wie Protein Data Base (PDB) behaupten. Datenbanken mit Expressionsdaten und Proteininteraktionsdaten holen hier aber auf. Schwachpunkt bleiben biologische und regulatorische (dynamische) Daten, die entweder nicht in Datenbanken dokumentiert sind oder nicht in standardisierter, maschinenlesbarer Form vorliegen (z.B. "Msn5 interagiert mit nur mit phosphoryliertem Pho4; wenn Pho4 phosphoryliert ist, exportiert Msn5 Pho4" etc.)⁴⁸. Es ist wünschenswert, die existierenden Datenbanken massiv auszubauen, anstatt weitere Datenbanken zu erstellen und die Datenlandschaft zu fragmentieren. In Europa ist die Finanzierung der notwendigen Infrastruktur allerdings nicht einfach. Bis auf weiteres wird auch die manuelle Datenpflege notwendig sein, was einen hohen Einsatz an Personal erfordert.

3.3 Systemwissenschaften und Bioinformatik

Allgemein führt die Beschreibung zellulärer Netzwerke mit systemtheoretischen Konzepten zu komplexen nichtlinearen und oft auch noch stochastischen bzw. räumlich verteilten Modellansätzen. Die hiermit verbundenen mathematischen Probleme sind zwar auch aus anderen Gebieten, z.B. der Regelungstechnik bekannt, doch stellen die vielen Spezifika biologischer Netzwerke besondere Herausforderungen dar, die in den kommenden Jahren bewältigt werden müssen:

Derzeit koexistieren eine Vielzahl von verschiedenen Modellstrukturen zur Beschreibung von zum Teil ähnlichen Phänomenen. Diese Ansätze müssen konsolidiert werden. Die Etablierung von ausreichend flexiblen Standards, die zumindest für bestimmte zelluläre Systemtypen anwendbar sind, würde zugleich zu einer Vergleichbarkeit und Portierbarkeit der angewendeten Methoden und Werkzeuge führen (s.o.).

Die in der Systembiologie angewandten *-omics*-Messmethoden haben eine hohe inherente Komplexität. Ein wesentliches Merkmal vieler systembiologischer Arbeiten ist daher die explizite Einbeziehung der Messtechnik in die Modellbildung. Durch die entsprechende Vorverarbeitung der Daten können deren Qualität erhöht und systematische Fehler korrigiert werden. Ein gutes Beispiel ist die Anwendung der Massenisotopen-Technik in der metabolischen Stoffflussanalyse. Zudem zieht die Einbeziehung der Messtechnik besondere Anforderungen an die Statistik und die hierfür benötigten Rohdaten nach sich.

3.4 Simulationswerkzeuge und Modelle

Die Integration verschiedenartiger Modellansätze in komplexe Systemmodelle führt zwangsläufig auf Probleme der hybriden Modellierung bzw. der Mehrskalens-Modellierung für die heute noch kaum brauchbare Lösungsansätze existieren. Insbesondere sind hierfür – neben integrierten Ansätzen – auch Methoden und Standards zur Werkzeugkopplung erforderlich.

Darauf aufbauend wird eine Vielzahl von weiteren modellbasierten Werkzeugen benötigt, welche bei der mathematischen Analyse von Systemmodellen helfen, Simulationsdaten visualisieren, statistische Analysen durchführen, quantifizierte Vorhersagen machen oder Optimierungsprobleme lösen. Diese Methoden erfordern oft eine erheblich größere Rechenleistung als die Simulation selbst, so dass geeignete High Performance Computing-Methoden entwickelt werden müssen.

- Die Information zur vollständigen quantitativen Bestimmung der Parameter eines Modells oder gar zur Unterscheidung verschiedener Modellansätze für die Beschreibung der gemessenen Daten ist nur in den seltensten Fällen vorhanden. Erforderlich ist daher die Entwicklung von Methoden und Werkzeugen zum systematischen Umgang mit diesem Informationsdefizit sowie der gezielten Planung informativer Experimente.
- Ein weiterer wichtiger Ansatz zur Analyse biochemischer Netzwerke baut auf Methoden auf, welche die strukturellen Eigenschaften der Netzwerke untersuchen, z.B. die Elementarmodenanalyse oder Flux Balance Analysis. Die Anwendbarkeit der verfügbaren und der noch zu entwickelnden Algorithmen und ihre Skalierung auf komplette genomweite Netzwerke ist ein wichtiger Schritt, um wesentliche biologische Aussagen zu gewinnen.
- Ein zentrales Problem der Systembiologie ist die Identifizierung der **Wechselwirkungen** zwischen den verschiedenen zellulären Komponenten und Subsystemen. Das Problem der Erkennung oder des Ausschlusses von Wechselwirkungen ist bis heute nicht systematisch gelöst worden. Bei Verwendung modellbasierter Ansätze läuft dies zwangsläufig auf das Problem der Modellselektion aus konkurrierenden Modellansätzen anhand von Messdaten hinaus. Dabei handelt es sich um eines der algorithmisch komplexesten Probleme.

3.5 Visualisierung und Kommunikation

Die Ergebnisse der Anwendung mathematischer Methoden und Werkzeuge auf komplexe Modelle müssen so weitgehend wie möglich allen Partnern der interdisziplinären Projekte kommunizierbar sein. Das erfordert die Aufarbeitung von Ergebnissen durch Methoden der Visualisierung oder Transformation. Hier besteht großer Entwicklungsbedarf.

Nach wie vor besteht eine schwer unüberbrückbare Kluft zwischen abstrakten mathematischen Modellen und auch für Nicht-Theoretiker verstehbaren (**qualitativen**) Modellen. Aus praktischen Gründen und wegen begrenzter Datenmengen sind qualitative Modelle leichter zu generieren und zu verstehen. Sie können in enger Anlehnung an existierende Datenbanken

erzeugt werden und sollten durchaus Lehrbuchniveau anstreben. Besonderen Stellenwert bei abstrakten Modellen hat die Mensch-Maschine-Schnittstelle.

Zur Unterstützung der Entwicklung und Testung von mathematischen und bioinformatischen Ansätzen sollten die gewonnenen experimentellen Daten generell **öffentlich verfügbar** gemacht werden, u.a. um Trainings- und Testdatensätze zu generieren. Erleichterter Zugang zu relevanter bioinformatischer Software wäre wünschenswert. (**Negative Resultate**, d.h. Verfahren, die nicht zum gewünschten Erfolg geführt haben, müssen kommuniziert werden, um Doppelaufwand zu vermeiden und wirksame und aussichtsreichere Strategien zu befördern.)

4 Forschungsstrategien und Infrastruktur für Deutschland

Die Systembiologie ist keineswegs als Alternative oder gar als Ablösung der Großprojekte in der molekularbiologischen Grundlagenforschung zu verstehen. Vielmehr liefern Genomics, Transcriptomics, Interactomics⁴⁹ und Metabolomics⁵⁰ wertvolle Informationen, schaffen neues Wissen und bilden die unverzichtbare Grundlage für Systembiologie-Projekte. Für die erfolgreiche Etablierung der Systembiologie sind organisatorische Besonderheiten zu berücksichtigen, die sich als Komponenten entsprechender Programme wiederfinden müssen. Der unvermeidliche Zwang zur Standardisierung wurde bereits weiter oben ausführlich begründet. Sie ist auch aus ökonomischer Sicht vorteilhaft.

Angesichts der Offenheit hochgradig interdisziplinärer Forschungsprozesse in Bezug auf wissenschaftliche "Durchbrüche" und technologische Impulse ist die Förderung insofern **flexibel** zu gestalten, als während der Laufzeit kurzfristig neue Richtungen eingeschlagen werden müssen. Ein positiver Nebeneffekt für die Zusammenarbeit ist die dynamische Formierung von Kooperationsnetzwerken, die sich aufgabenbezogen bilden, wieder lösen und anders formieren können.

4.1 Hochdurchsatz-Projekte

Die Synergien mit bereits laufenden Forschungsprogrammen auf dem *-omics*-Sektor sind offensichtlich. Die resultierenden Kooperationsnetzwerke selbst sind dynamische Systeme, die Projekte in großer Vielfalt und Flexibilität arbeitsteilig angehen können. Es wird empfohlen, auch '**Einzelexperimentforschung**' in existierende Hochdurchsatzprojekte einzubinden, woraus Vorteile auch für die Verifizierung von omics-generierten Hypothesen resultieren.

Die Standardisierung von Experimenten und Messverfahren ermöglicht die Untersuchung von Teilsystemen an verschiedenen nationalen und internationalen Standorten. Die Zusammenarbeit von Gruppen und Instituten mit hohem Niveau der technischen Ausstattung sollte gezielt gefördert werden, damit die Generierung umfassender Datensätze durch die Integration komplementärer Technologien ermöglicht wird.

Mittelfristig bleibt die Notwendigkeit, die Hochdurchsatz-Generierung von molekularbiologischen Daten - also Genom- und Proteomforschung - zu ermöglichen und die notwendige **Infrastruktur** bereitzuhalten.

4.2 Zentren und Schwerpunktbildung

Empfehlenswert ist die Bündelung von Aktivitäten um thematische Schwerpunkte mit Modellfunktion bzw. Anwendungsrelevanz. Forschungsprojekte mit großem Nutzen für die Systembiologie sind zweifellos **Organismen-übergreifende Ansätze**, z.B. die systematische Aufklärung der Proteinfunktionen (Functional Genomics) wichtiger Organismen. Dazu zählt u.a. die Erfassung der zeitlich und räumlich aufgelösten Dynamik der Proteome. Sinnvoll er-

scheint auch die Priorität für **praxisnahe Themen**, z.B. biomedizinische Fragestellungen oder die Genomforschung und Systembiologie von medizin- und industrierelevanten Mikroorganismen.

Hochkomplexe Systeme wie die Zellkommunikation als Basis für verschiedene Zellfunktionen (u.a. Zelldifferenzierung, Proliferation, Apoptose) werden sich nicht an einem Forschungsstandort aufklären lassen. Die Konzentration an Systembiologie-Zentren bzw. der Aufbau solcher Zentren erscheint daher nicht notwendig. Die notwendige Zusammenführung von Wissen, Daten und Modellen setzt vielmehr die Integration von Arbeitsgruppen und an verschiedenen Standorten verteilten Technologien und Expertisen voraus und bedarf konsequenter Standardisierung. In Ausnahmefällen kann es sinnvoll sein, Institute für bestimmte Modellorganismen einzurichten und dort entsprechende Datenbanken aufzubauen.

4.3 Technologieentwicklung

Wie oben erwähnt, reifen die für die Vorhaben notwendigen Technologien gegenwärtig heran. Dabei ist die Konvergenz unterschiedlicher Sektoren wie Nanotechnologie, Lasertechnik, Mikroskopie, Mikrofluidik, Chiptechnologie, Massenspektroskopie usw. in den Projekten zur Datengewinnung zu erwarten. Ihre Zusammenführung ist zugleich Notwendigkeit und Teilziel der Systembiologie und sollte ein guter Ansatz zu enger Zusammenarbeit mit Industrieunternehmen sein.

5 Konsequenzen für die Ausbildung

Für das hochgradig interdisziplinäre Fachgebiet Systembiologie sind sehr verschiedene Ausbildungskonzepte denkbar (Master-Studiengang, Graduate School, Spezialisierung einer Systemwissenschaft), über die derzeit mangels Erfahrung noch kein abschließendes Urteil gefällt werden kann. Erschwerend kommt hinzu, dass die Systembiologie Elemente der Biowissenschaften, Ingenieurwissenschaften, Mathematik und Informatik umfasst, so dass Systembiologie-Studiengänge nicht nur einen fachübergreifenden, sondern vor allem einen fachbereichsübergreifenden Anspruch haben und daher entsprechend schwer zu installieren sind.

Die Lösung dieser Aufgabe wird um so dringlicher, als ein **Mangel** an entsprechend qualifizierten Wissenschaftlern absehbar ist, die das rasch expandierende Feld (Stichwort Synthetische Biologie) bestellen können. Der Zeitpunkt zu handeln ist jetzt, da ambitionierte Studenten und Nachwuchsforscher aus den Natur- und Ingenieurwissenschaften das Potential der Systembiologie erkennen und entsprechende Ausbildungsangebote zunehmend nachfragen.

Sie an ausländische Universitäten und Institute zu **verlieren**, kann sich die deutsche Forschung nicht leisten. Hier ist die Unterstützung wissenschaftspolitischer Akteure wie der Fachgesellschaften und Fördermittelgeber (DFG) willkommen, die entsprechendes Umdenken befördern könnten.

5.1 Studiengänge mit Systembiologie-Schwerpunkt

Der Aufbau von Studiengängen mit Systembiologie-Schwerpunkt und die Einrichtung von Stipendienprogrammen für Physiker, Ingenieure und Informatikern zur Ausbildung in Systembiologie-Kursen könnte kurzfristig Abhilfe schaffen. Die Integration dieser Ansätze in europäische Austauschprogramme ist anzustreben.

Auch sollten individuell Schwerpunkte auf Molekularbiologie bzw. Informatik/ Ingenieurwissenschaft gesetzt werden können. Ideal wären Master- und Doktor-Arbeiten, die als "Tandem-Projekte" von wissenschaftlichen Betreuern aus der Biologie und Informatik bzw. den Ingenieurwissenschaften gemeinsam angeleitet werden. Dieses Konzept wird z.Z. im Marie Curie Early Stage Training Systems Biology erprobt. Systembiologen müssen in sehr komplexen

interdisziplinären Projektzusammenhängen arbeiten. Dies erfordert eine hohe Flexibilität, die sich positiv auf den weiteren Werdegang der Absolventen auswirken sollte.

Bei der Einführung der Studiengänge kann auf die erfolgreiche Einrichtung von interdisziplinären Studiengängen in Bioinformatik aufgebaut werden. Diese bundesweite Aktivität brachte seit der Jahrtausendwende eine beträchtliche Anzahl von Studiengängen hervor. Dabei ist viel Erfahrung beim Zusammengehen der Fakultäten hinsichtlich übergreifender Studiengänge gesammelt worden.

5.2 Summer Schools

Nützlich zur Förderung interdisziplinärer Zusammenarbeit ist ein spezielles **Tagungskonzept**, das die Findung von Partnern aus verschiedenen Arbeitsgebieten und an verschiedenen Universitäten und Instituten unterstützt. Mit Blick auf Partnerschaften von Universitätsgruppen eignen sich erfahrungsgemäß insbesondere **Summer Schools**. Die Arbeitstreffen würden die oben genannten Schnittstellenaufgaben erleichtern und sollten als Ausgangspunkt für konkrete Vorschläge zu Fördermaßnahmen dienen. Das **Sponsoring** von Summer Schools und Stipendien durch Industrieunternehmen wäre für beide Seiten vorteilhaft, da die statistische Analyse von Daten und mathematische Modellierung auch in der Industrie zunehmend in den Vordergrund rücken und entsprechende Expertise gewonnen werden muß. Hier bietet sich die Zusammenarbeit mit den im Rahmen der FORSYS-Initiative entstehenden Zentren an.

5.3 Mobilität

Wichtig ist die Mobilität von Doktoranden und wissenschaftlichen Mitarbeitern. Ähnlich dem DAAD könnte eine unkomplizierte, schnelle Förderung Doktoranden Forschungsaufenthalte von vier bis 16 Wochen in anderen Arbeitsgruppen ermöglichen. Geeignete Projektziele wären die Etablierung von Standards, Austausch von Daten, Methoden und Techniken, Anbahnung neuer interdisziplinärer Kooperationen und die gemeinsame Vorbereitung größerer Projektanträge.

6 Internationale Förderinitiativen

Systembiologieprojekte werden hauptsächlich in Europa, den Vereinigten Staaten und Japan vorangetrieben, wo innerhalb der letzten sechs Jahre entsprechende Förderprogramme gestartet wurden. Dabei sind die alternativen Konzepte der Konzentration dieser Forschungen an Zentren als auch die vernetzte Zusammenarbeit von Instituten realisiert worden. Themenbreite, finanzielle Ausstattung und Laufzeiten der Programme variieren sehr stark, wobei US-Universitäten große Budgets bereitstellen. In einigen Fällen, wie dem schweizerischen *SystemsX*-Programm, konnten auch potente Industriepartner gewonnen werden. Bemerkenswert ist die hohe Dichte an Initiativen in Europa, von denen viele mit EU-Mitteln gefördert werden. Deutschland engagiert sich stark in den Programmen *HepatoSys* und *SysMo*. Ersteres ist ein bereits 2001 gestartetes nationales Programm zur Erforschung des Potentials der Systembiologie im Modellsystem Hepatozyte. *SysMo* ist ein europaweites Programm zur Systembiologie von Mikroorganismen und bemerkenswert als ein von mehreren nationalen Förderinstitutionen gemeinsam ausgeschrieben Programm.

Übersicht zu internationalen SB-Forschungsinitiativen

(aus⁵¹, mit Ergänzungen von Edda Klipp)

Europe

- **ENFIN** (Experimental Network for Functional Integration) is a € 9 million E.U. initiative that kicked off in 2005 and will be funded for 5 years. With 20 partner groups from 13 countries on board, this initiative has a mix of theorists and experimentalists.
- **SystemsX** is a joint effort of the University of Basel, the University of Zurich, and the ETH Zurich (Swiss Federal Institute of Technology in Zurich). SystemsX-funded projects will be hosted throughout Switzerland but will be concentrated in two new institutes: the Center for Biosystems Science and Engineering in Basel, and the Institute for Molecular Systems Biology at the ETH Zurich. The pharmaceutical firm Roche is also on board as an industrial partner.
- **HepatoSys**, with €13 million funding from the German Ministry for Research and Education (BMBF) for the first 3 years and €24 million promised for the following three, is a nationwide German systems biology project. The long-term goal is the creation of a virtual liver cell. The initiative comprises 30 partners from academia and industry.
- International Research Training Group (**IRTG**) Genomics and Systems Biology of Molecular Networks is formed by groups from Humboldt University Berlin, Free University Berlin, MPI for Molecular Genetics, Boston University, and Kyoto University and it focuses on the education of doctoral students. The German part is funded by the DFG.
- Based at **Imperial College London**, the **Centre for Integrative Systems Biology** brings together researchers from several faculties within Imperial. One of the main topics will be host-pathogen interaction. The project received € 3.5 million in funding from the U.K.'s Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC) and € 0.7 million from the Engineering and Physical Sciences Research Council (EPSRC) last autumn.
- The Universities of **Manchester and Newcastle** have also received € 4.2 million from BBSRC and EPSRC to establish **Centres for Integrative Systems** concentrating on yeast and the ageing cell, respectively. Two or three more centres in the U.K. are expected to be funded by these research councils by summer 2006
- **QUASI** – Quantification of signal transduction is an EU-funded project that joins experimental and computational approaches to understand signaling processes in yeast. Partners are from Sweden, Spain, Switzerland, Austria, and Germany
- **COSBICS--Computational Systems Biology in Cellular Signaling--**is an E.U. initiative focused on understanding cell signaling in the context of tumor development. Partners are based in Germany, Bulgaria, Scotland, and Spain.
- **NucSys** is an E.U.-funded Marie Curie Research Training Network. This group is using a systems biology approach to explore how nuclear receptor transcription factors orchestrate responses to environmental changes that cells experience. The consortium includes partners in Finland, the U.K., the Netherlands, Belgium, Spain, Germany, Austria, and Italy.
- The **Yeast Systems Biology Network (YSBN)** aims to bring researchers working on yeast systems biology together.
- **Systems Biology** is a Marie Curie Early Stage Training funded by the EU, where students spend part of their time in a dry and the other part in a wet lab. Partners are Germany, Sweden, and The Netherlands.
- The **Academy of Finland and Finland's National Technology Agency**, Tekes, have a joint **Systems Biology initiative**. To date, €9 million has been committed.
- **ERASYSBIO.NET** A transnational funding initiative to support the convergence of life sciences with information technology & systems science (<http://www.erasysbio.net/>)
- **BioSim** is an E.U.-funded network of researchers investigating biomedical questions--particularly pharmacological ones--using a systems-biology approach. Forty partners across Europe are involved, including 10 industrial and four regulatory bodies. The effort is coordinated by the Technical University of Denmark.
- **SysMO--Systems Biology of Microorganisms--** is a collaborative effort between Austria, Finland, Germany, the Netherlands, Spain, Norway, and the U.K. A host of mi-

croorganisms are under investigation. There is a sizable industrial component.

- **Silicon Cell Initiative** is a Netherlands-based initiative that aims to develop precise computer models of living cells. Such models will be stored centrally so they are accessible for in silico experimentation.
- Heidelberg's **Center for Modelling and Simulation in the Biosciences (BIOMS)** is a collaboration between the European Media Laboratory, the European Molecular Biology Laboratory, the Max Planck Institute for Medical Research, and the University of Heidelberg, in Germany.
- **Systems Biology**, based at the University of Stuttgart, Germany, is investigating prokaryotic and eukaryotic processes. The Max Planck Institute for Dynamic of Complex Technical Systems in Magdeburg is a partner in this initiative.
- **Nature Inspired Smart Information Systems (NISIS)** is an E.U.-funded network with a substantial systems biology component. The initiative includes members from all over Europe.
- **Genes to Cognition** is a neuroscience systems biology initiative. The Wellcome Trust's Sanger Institute in Hinxton, U.K., and the University of Edinburgh are the main partners, but the project includes collaborators worldwide.

United States

- The **Institute for Systems Biology (ISB)** in Seattle, Washington, has 170 scientists from many different disciplines working on a wide range of scientific problems. ISB was the first major institution to focus exclusively on systems biology.
- The **Department of Systems Biology at Harvard Medical School** in Boston has 20 faculty members (including departmental faculty, affiliated faculty, visiting faculty, instructors, and lecturers) working on biomedical research projects. Additional faculty positions are expected in 2006.
- The **Systems Biology Group at the Pacific Northwest National Laboratory** in Richland, Washington, employs 90-plus staff scientists working on proteomics, microbial-cell dynamics, cell and molecular imaging and spectroscopy, computational biology, and bioinformatics. Particular foci include biomolecular systems, pathogen biology, computational science, and environmental biomarkers.
- The **Massachusetts Institute of Technology's Computational and Systems Biology Initiative** applies large-scale numerical methods to the study of molecular, cellular, and structural biology. Particular areas of interest include gene finding and analysis, protein design, network-based signal analysis, and image informatics.
- **NIH's Biomedical Information Science and Technology Initiative** aims to make "optimal use" of computer science and information technology to address problems in biology and medicine.
The goal of **NIH's Proteomics Research Resource for Integrative Biology** is to develop new proteomics technologies and make them available to the biomedical research community.
- The **Center for Computational Biology at the University of Colorado**, Denver, and Health Sciences Center blends research and education in computational biology.
- The **Molecular Sciences Institute in Berkeley**, California, combines genomic experimentation and computer modeling to predict the behavior of cells and organisms in response to genetic and environmental changes.

Other

- The **Ottawa Institute of Systems Biology** is located at the Faculty of Medicine of the University of Ottawa. The aim of the institute is to develop and apply systems biology to biological studies relevant to human diseases.
- The **Systems Biology Institute in Tokyo**, Japan, aims to apply systems biology to medicine and engineering.

7 Glossar

Hepatozyt	Leberzelle
in silico	im Computer
Profiling	Charakterisierung durch viele molekularbiologische Parameter
Metabolic engineering	Gentechnische Eingriffe um gezielt den Stoffwechsel zu verändern
Neutrophile	Neutrophile Granulozyten sind die zahlenmäßig stärkste Art der weißen Blutkörperchen und die wichtigsten Funktionsträger im unspezifischen Abwehrsystem des Bluts
Proteome	Gesamtheit aller Proteine
Signaltransduktion	Intrazelluläre Weiterleitung von Informationen, vorwiegend über Protein-Protein-Wechselwirkungen
quorum-sensing	koordiniertes Verhalten einer Mikroorganismenpopulation als Reaktion auf das Erreichen eines Schwellenwerts
pathogen	krankheitserregend
noise suppression / noise propagation	Rauschunterdrückung / -weiterleitung
Bistabilität/ Multistabilität, Oszillation, Hysterese/ feed-forward loop	Konzepte in der Theorie dynamischer Systeme

8 Autoren

Blöcker, Dr. Helmut
GBF - Gesellschaft für Biotechnologische
Forschung mbH
Abteilung Genomanalyse
Mascheroder Weg 1
38124 Braunschweig

Klipp, Dr. Edda
Max-Planck-Institut für Molekulare
Genetik
Vertebrate Genomics
Kinetik Modelling
Ihnestr. 73, 14195 Berlin

Lengauer, Prof. Dr. Thomas
Max-Planck-Institut für Informatik
Computational Biology and
Applied Algorithmics
Stuhlsatzenhausweg 85
66123 Saarbrücken

Niehaus, Prof. Dr. Karsten
Universität Bielefeld
Proteom- und Metabolomforschung
Postfach 100131, 33501 Bielefeld

Pühler, Prof. Dr. Alfred
Universität Bielefeld
Fakultät für Biologie
LS für Genetik
Universitätsstr. 25, 33615 Bielefeld

Schomburg, Prof. Dr. Dietmar
Universität Köln
Institut für Biochemie
Zülpicher Str. 47, 50674 Köln

Schürrie, Dr. Karsten
DECHEMA e.V.
Abteilung Biotechnologie
Theodor-Heuss-Allee 25
60486 Frankfurt am Main

Uetz, Dr. Peter
Forschungszentrum Karlsruhe GmbH
Institut für Toxikologie und
Genetik
Postfach , 76021 Karlsruhe

Weber, Dr. Wilfried
ETH Zürich
ETH-Hönggerberg, HCI F 105
Institut für Chemie- u. Bioingenieurwesen
Wolfgang-Pauli-Str. 10, CH 8093 Zürich,
Schweiz

Wiechert, Prof. Dr. Wolfgang
Universität-GH Siegen
Institut für Systemtechnik
LS für Simulationstechnik
Paul-Bonatz-Str. 9-11, 57068 Siegen

Wolkenhauer, Prof. Dr. Olaf
Universität Rostock
Institut für Informatik
LS für Systembiologie & Bioinformatik
18051 Rostock
Albert-Einstein-Str. 21, 18059 Rostock

9 Quellen

1. Brent, R. & Bruck, J. 2020 computing: can computers help to explain biology? *Nature* **440**, 416-417 (2006).
2. Westerhoff, H.V. & Palsson, B.O. The evolution of molecular biology into systems biology. *Nat Biotechnol* **22**, 1249-1252 (2004).
3. Kitano, H. Systems biology: a brief overview. *Science* **295**, 1662-1664 (2002).
4. Klipp, E., Herwig, R., Kowald, A., Wierling, C. & Lehrach, H. Systems biology in practice: concepts, implementation and application. (Wiley-VCH, Weinheim; 2005).
5. Noble, D. The music of life: biology beyond the genome. (Oxford University Press, Oxford; 2006).
6. Wiechert, W. Systembiologie - Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Schriftenreihe der Nordrhein-Westfälischen Akademie der Wissenschaften*, N460 (2004).
7. Wolkenhauer, O. & Mesarovic, M. Feedback dynamics and cell function: Why systems biology is called Systems Biology. *Mol. BioSyst.* **1**, 14-16 (2005).
8. Brazma, A. et al. Minimum information about a microarray experiment (MIAME)-toward standards for microarray data. *Nat Genet* **29**, 365-371 (2001).
9. Garwood, K. et al. PEDRo: a database for storing, searching and disseminating experimental proteomics data. *BMC Genomics* **5**, 68 (2004).
10. HUPO www.hupo.org.
11. Hucka, M. et al. The systems biology markup language (SBML): a medium for representation and exchange of biochemical network models. *Bioinformatics* **19**, 524-531 (2003).
12. Le Novere, N. et al. Minimum information requested in the annotation of biochemical models (MIRIAM). *Nat Biotechnol* **23**, 1509-1515 (2005).
13. BioPAX Biological Pathways Exchange. www.biopax.org.
14. Sweetlove, L.J. & Fernie, A.R. Regulation of metabolic networks: understanding metabolic complexity in the systems biology era. *New Phytol* **168**, 9-24 (2005).
15. Klipp, E., Nordlander, B., Kruger, R., Gennemark, P. & Hohmann, S. Integrative model of the response of yeast to osmotic shock. *Nat Biotechnol* **23**, 975-982 (2005).
16. Raab, R.M., Tyo, K. & Stephanopoulos, G. Metabolic engineering. *Adv Biochem Eng Biotechnol* **100**, 1-17 (2005).
17. Mijts, B.N. & Schmidt-Dannert, C. Engineering of secondary metabolite pathways. *Curr Opin Biotechnol* **14**, 597-602 (2003).
18. Koffas, M. & Stephanopoulos, G. Strain improvement by metabolic engineering: lysine production as a case study for systems biology. *Curr Opin Biotechnol* **16**, 361-366 (2005).
19. Wendisch, V.F., Bott, M., Kalinowski, J., Oldiges, M. & Wiechert, W. Emerging *Corynebacterium glutamicum* systems biology. *J Biotechnol* **124**, 74-92 (2006).
20. Zamboni, N., Mouncey, N., Hohmann, H.P. & Sauer, U. Reducing maintenance metabolism by metabolic engineering of respiration improves riboflavin production by *Bacillus subtilis*. *Metab Eng* **5**, 49-55 (2003).
21. Martin, V.J., Pitera, D.J., Withers, S.T., Newman, J.D. & Keasling, J.D. Engineering a mevalonate pathway in *Escherichia coli* for production of terpenoids. *Nat Biotechnol* **21**, 796-802 (2003).
22. Umana, P., Jean-Mairet, J., Moudry, R., Amstutz, H. & Bailey, J.E. Engineered glycoforms of an anti-neuroblastoma IgG1 with optimized antibody-dependent cellular cytotoxic activity. *Nat Biotechnol* **17**, 176-180 (1999).
23. Fussenegger, M., Schlatter, S., Datwyler, D., Mazur, X. & Bailey, J.E. Controlled proliferation by multigene metabolic engineering enhances the productivity of Chinese hamster ovary cells. *Nat Biotechnol* **16**, 468-472 (1998).
24. Fussenegger, M., Bailey, J.E. & Varner, J. A mathematical model of caspase function in apoptosis. *Nat Biotechnol* **18**, 768-774 (2000).
25. Deckwer, W.-D., Jahn, D., Zeng, A.-P. & Hempel, D.-C. Systembiotechnologische Ansätze zur Prozessentwicklung. *Chemie Ingenieur Technik* **78**, 193-207 (2006).
26. Synthetic Biology -Applying Engineering to Biology. *Report of a NEST High-Level Expert Group* (2005).
27. Andrianantoandro, E., Basu, S., Karig, D.K. & Weiss, R. Synthetic biology: new engineering rules for an emerging discipline. *Mol Syst Biol* **2**, 2006 0028 (2006).
28. Blake, W.J. & Isaacs, F.J. Synthetic biology evolves. *Trends Biotechnol* **22**, 321-324 (2004).
29. Herrera, S. Synthetic biology offers alternative pathways to natural products. *Nat Biotechnol* **23**, 270-271 (2005).
30. Knight, T.F. Engineering novel life. *Mol Syst Biol* **1**, 2005 0020 (2005).

31. McDaniel, R. & Weiss, R. Advances in synthetic biology: on the path from prototypes to applications. *Curr Opin Biotechnol* **16**, 476-483 (2005).
32. Simpson, M.L. Rewiring the cell: synthetic biology moves towards higher functional complexity. *Trends Biotechnol* **22**, 555-557 (2004).
33. van Brunt, J. in *Signals Magazine* <http://www.signalsmag.com>; (2006).
34. Lucentini, J. in *The Scientist*, Vol. 01 30-36(2006).
35. Forster, A.C. & Church, G.M. Towards synthesis of a minimal cell. *Mol Syst Biol* **2**, 45 (2006).
36. IBEA Receives \$3 Million Dept. of Energy Grant for Synthetic Genome Development. *Institute for Biological Energy Alternatives (IBEA)/ Press Release* (2002).
37. Xiong, M., Feghali-Bostwick, C.A., Arnett, F.C. & Zhou, X. A systems biology approach to genetic studies of complex diseases. *FEBS Lett* **579**, 5325-5332 (2005).
38. Theilgaard-Monch, K., Porse, B.T. & Borregaard, N. Systems biology of neutrophil differentiation and immune response. *Curr Opin Immunol* **18**, 54-60 (2006).
39. Breitling, R. & Hoeller, D. Current challenges in quantitative modeling of epidermal growth factor signaling. *FEBS Lett* **579**, 6289-6294 (2005).
40. Oda, K., Matsuoka, Y., Funahashi, A. & Kitano, H. A comprehensive pathway map of epidermal growth factor receptor signaling. *Mol Syst Biol* **1**, 2005 0010 (2005).
41. Wiley, H.S. in *The Scientist*, Vol. 06 53(2006).
42. NCI The Integrative Cancer Biology Program. <http://icbp.nci.nih.gov> (2005).
43. Hood, L. Systems Biology and Cancer. http://www.cancer.gov/ncicancerbulletin/NCI_Cancer_Bulletin_092005/page4 (2006).
44. Oh, P. et al. Subtractive proteomic mapping of the endothelial surface in lung and solid tumours for tissue-specific therapy. *Nature* **429**, 629-635 (2004).
45. McCulloch, A.D. & Paternostro, G. Cardiac systems biology. *Ann N Y Acad Sci* **1047**, 283-295 (2005).
46. Noble, D. Modeling the heart--from genes to cells to the whole organ. *Science* **295**, 1678-1682 (2002).
47. Saucerman, J.J., Healy, S.N., Belik, M.E., Puglisi, J.L. & McCulloch, A.D. Proarrhythmic consequences of a KCNQ1 AKAP-binding domain mutation: computational models of whole cells and heterogeneous tissue. *Circ Res* **95**, 1216-1224 (2004).
48. Apweiler, R. et al. The importance of uniformity in reporting protein-function data. *Trends Biochem Sci* **30**, 11-12 (2005).
49. Uetz, P. & Pankratz, M.J. Protein interaction maps on the fly. *Nat Biotechnol* **22**, 43-44 (2004).
50. Kell, D.B. Theodor Bucher Lecture. Metabolomics, modelling and machine learning in systems biology - towards an understanding of the languages of cells. Delivered on 3 July 2005 at the 30th FEBS Congress and the 9th IUBMB conference in Budapest. *Febs J* **273**, 873-894 (2006).
51. Forde, A. & Austin, J. Systems Biology Initiatives. *ScienceCareers.org*, March 3 (2006).