

# Forschungsschwerpunkt Systembiologie

an der Universität Stuttgart

Die Biologie hat sich in der Vergangenheit vornehmlich damit befasst, die biologischen Systeme in ihre Komponenten zu zerlegen. Dabei waren qualitative und beschreibende auf die molekularen Details ausgerichtete Vorgehensweisen charakteristisch. Diese molekularen Ansätze haben zu außerordentlich bedeutsamen Erkenntnisgewinnen geführt und sind nach wie vor unverzichtbarer Bestandteil biologischer Grundlagenforschung.

Ein jeder Teil hat die Tendenz, sich einem Ganzen anzuschließen, um dadurch aus seiner Unvollkommenheit herauszukommen.

*Leonardo da Vinci*

Vor dem Hintergrund des wünschenswerten Erwerbs neuer Erkenntnisse zum Verhalten biologischer Systeme wie aber auch für die Beantwortung bedeutsamer Fragestellungen in der Biomedizin und Bioproszess-technik stoßen diese reduktionistischen Betrachtungsweisen indes immer dann auf konzeptionelle Grenzen, wenn es um das Verständnis des biologischen Systems als Ganzes geht. Diese Grenzen haben ihre Ursachen zunächst einmal in der unglaublich großen Zahl von Einzelkomponenten der Systeme. Eine Rekonstruktion des Gesamtverhaltens des Systems würde aber eine Verschaltung der Informationen über das dynamische Verhalten sämtlicher Einzelbausteine erfordern, was angesichts der immensen Zahl als nicht realistisch anzusehen ist. Darüber hinaus würde diese „bottom-up“ Rekonstruktion immer dann scheitern, wenn das ganzheitliche Verhalten des Systems durch neu hinzutretende Qualitäten charakterisiert ist. Dieses durch den Begriff der Emergenz gekennzeichnete Phänomen, bei dem Systemeigenschaften aus dem Ganzen auftauchen, die nicht Eigenschaften der individuellen Teile sind, trifft man in der Biologie außerordentlich häufig an. Von besonderem systembiologischen Interesse sind hierbei vor allem Fragen der Robustheit und Fragilität großer Netzwerke.

Die anerkannten Schwierigkeiten, biologisches Systemverhalten durch Aggregation aus den Informationen über das Komponentenverhalten zu generieren, stellen einen treibenden Faktor für eine ganzheitlich orientierte Systembiologie dar. Weitere bedeutsame Agenzien für diese mit gewisser Vorsicht als Paradigmenwechsel zu bezeichnende neue Forschungsrichtung sind die stürmischen Entwicklungen neuer Hochdurchsatztechnologien zur Sequenzierung der Genome, experimentellen Analyse der Expression der genetischen Information, Beobachtung der mannigfaltigen Interaktionen zwischen den Proteinen und ganzheitlichen Messungen von Metaboliten. Der durchaus berechtigte Begriff der „Datenfluten“ spiegelt eindrucksvoll das unverkennbare Missverhältnis zwischen Datengenerierung und der auf Erkenntnisgewinn fokussierten Datenverarbeitung wider. Dieses Dilemma der genomskaligen Hochdurchsatzexperimente ist zugleich ein wichtiger Impetus für systemorientierte Analysen, die es erlauben, aus dieser ungeheuren Fülle von Daten neue Erkenntnisse im Sinne eines „Reverse Engineering“ zu extrahieren. So darf es nicht verwundern, dass nur relativ kurz nach der als Meilenstein der Forschung gefeierten Veröffentlichung des menschlichen Genoms bereits ein erstes Sonderheft

des Wissenschaftsmagazins „Science“ dem Thema der Systembiologie gewidmet war. Die Verwendung des Begriffs der Systembiologie geht auf den Biologen und Philosophen Ludwig von Bertalanffy (1901–1972) zurück, der in den 40er Jahren des vorigen Jahrhunderts erste Konzepte einer ganzheitlichen Betrachtung biologischer Systeme zu einer „Allgemeinen Systemtheorie“ weiterentwickelte und diese schließlich als generelles Mandat gegen die Fragmentierung von Wissen in den Wissenschaften ausbaute. Diese allgemeine Systemtheorie wurde sehr bald insbesondere von der Kybernetik aufgegriffen und zu der eigentlichen mathematischen Systemtheorie weiterentwickelt. In der aktuellen Systembiologie, die dank der erwähnten experimentellen Methoden und den bahnbrechenden Erkenntnisgewinnen auf eine ganz neue Qualität biologischer Forschung zurückgreifen kann, liefern nunmehr vor allem im Bereich der mathematischen Modellierung und Simulation diese mathematisch fundierten Methoden der Systemtheorie entscheidende Beiträge. An der Universität Stuttgart wurden die Möglichkeiten, durch interdisziplinäre Zusammenarbeit zentrale Fragestellungen der Biologie mit systembiologischen Methoden zu adressieren, bereits sehr frühzeitig erkannt und systematisch weiterentwickelt. Derzeit hat die Universität in der fach- und fakultätsübergreifenden interdisziplinären Integration der Bio-, System- und Ingenieurwissenschaften ein bundesweites Alleinstellungsmerkmal. Der Ansatz in Stuttgart entspricht den an führenden amerikanischen Universitäten verfolgten Strategien der transdisziplinären Verbindungen zwischen Bio- und Ingenieurwissenschaften.

Neben der zentralen Rolle der mathematischen Modellierung und Simulation komplexer zellulärer Netzwerke kommt der Weiterentwicklung der experimentellen Methoden, um die für die Modellverifizierungen notwendigen quantitativen Daten zu ermitteln, große Bedeutung zu. Hierzu gibt es im Rahmen des interdisziplinären Forschungsschwerpunkts Systembiologie zusätzlich wichtige Beiträge aus den Fachrichtungen der Biochemie, Biologie und Physik. Im Zusammenhang mit diesen notwendigen quantitativen Daten gibt es sehr enge Kooperationen zwischen den Modellierern und experimentellen Arbeitsgruppen. Diese Vernetzung zielt auf die Weiterentwicklung der Methoden der optimalen Versuchsplanung für Fragen der Systemidentifikation und Modelldiskriminierung.

Es ist vorgesehen, die außerordentlich günstigen Voraussetzungen bezüglich der interdisziplinären Vernetzungen zwischen Bio-, System- und Ingenieurwissenschaften weiter auszubauen und nachhaltig in den universitären Strukturen zu verankern. Als Infrastrukturmaßnahme und organisatorischer Rahmen für die zukünftige Vernetzung systembiologischer Aktivitäten an der Universität Stuttgart ist daher die Gründung eines Zentrums für Systembiologie geplant. Für dieses Zentrum wird derzeit ein Forschungsprogramm initiiert, dessen Schwerpunkte auf neue Ansätze zur Integration von System- und Biowissenschaften für die Analyse und das Design biologischer Systeme fokussiert sind. •

*Matthias Reuß  
Institut für Bioverfahrenstechnik  
Universität Stuttgart*