

Basler Forscher suchen die Stammzellen-Formel

Systembiologen beschreiben mathematisch, wie sich Tausende von Genen in einer Zelle an- und abschalten

STEFAN STÖCKLIN

Die mathematische Beschreibung soll helfen, die Entwicklung von Stammzellen besser zu verstehen.

Dirk Schübeler setzt auf Stammzellen. Der Forschungsgruppenleiter am Friedrich Miescher Institut (FMI) ist eine der treibenden Kräfte im Systembiologie-Projekt, das sich mit diesen wandlungsfähigen Zellen beschäftigt. Wie berichtet, hat Basel vor Kurzem fünf Forschungsprogramme der Netzwerk-Initiative Systemsx.ch zugesprochen bekommen. Darunter das von FMI-Direktorin Susan Gasser eingereichte Vorhaben zu Stammzellen, an dem mehrere Basler Forschungsgruppen beteiligt sind. Das FMI wird von der Novartis-Forschungstiftung getragen.

Schübeler arbeitet mit Stammzellen von Mäusen. Ihn interessiert, wie sich die aus jungen Embryonen isolierten Zellen zu den rund 200 Typen von Gewebszellen differenzieren, zum Beispiel zu Nervenzellen oder Muskelzellen. Ein faszinierender

Vorgang in der Entwicklung höherer Lebewesen, der nach der Befruchtung einsetzt. Am Verständnis dieser Differenzierung wird seit 1998 mit Hochdruck gearbeitet, nachdem erstmals embryonale Stammzellen des Menschen gewonnen werden konnten.

FERNZIEL HEILUNG. Viele Hoffnungen sind mit diesem Gewebe verbunden, zum Beispiel zur Behandlung von Hirn- oder Herzkrankheiten. Idee ist, mit Stammzellen, die im Labor zum gewünschten Gewebstyp gezüchtet werden, beschädigtes Gewebe durch Transplantation zu ersetzen. Trotz intensiven Bemühungen ist dieses Ziel weit entfernt.

Dirk Schübeler und Kollegen am FMI, an der Universität sowie am ETH-Departement BSSE wollen nun den Differenzierungsvorgängen systembiologisch auf den Grund gehen. Im Zentrum steht dabei das Verständnis der Genaktivierung. In allen Zellen eines Lebewesens ist das gleiche Erb-

gut vorhanden, in einer Nervenzelle sind aber andere Gene aktiv als in einer Hautzelle. Um die Differenzierung in einen Zelltyp zu verstehen, muss man die Genaktivierung erforschen. «Wie und wann Gene abgelesen werden, hängt von mindestens zwei grundsätzlich verschiedenen Vorgängen ab», sagt Schübeler. «Einerseits von Molekülen, sogenannten Transkriptionsfaktoren.» Diese wirken wie Schalter und stellen die Gene an oder ab.

«Andererseits bestimmt die räumliche Struktur der Erbsubstanz DNA, ob Gene überhaupt abgelesen werden können.» Wird die fadenförmige DNA zum Beispiel eng aufgewickelt, können Transkriptionsfaktoren gar nicht mehr aktiv werden, weil der Platz fehlt. Die Biologen sprechen in diesem Fall von epigenetischer Regulierung, das heisst von einer Regulierung, die nicht vom Gen ausgeht, sondern von aussen bestimmt ist – in diesem Fall von der räumlichen Anordnung der DNA. «Wir denken, dass die Epigenetik



Dirk Schübeler.

eine wichtige Rolle bei der Zellidentität spielt», sagt Schübeler. Im Rahmen des Projekts wird die Abfolge der Genaktivierung im Verlaufe der Differenzierung studiert.

Dazu stehen am BSSE Gensequenziermaschinen der neusten Generation zur Verfügung, die ein Muster der aktiven Gene liefern. Stammzellen in verschiedenen Phasen der Differenzierung werden analysiert und liefern ein Abbild der zeitlichen Dynamik.

MODELLIERUNG. Danach werden die Genetiker von den Bioinformatikern unterstützt. «Die Kollegen werden mit unseren Daten mathematische Modelle generieren, um die Vorgänge zu beschreiben.» Sie liefern sozusagen eine grosse Formel der Zelldifferenzierung. In folgenden Schritten sollen dann Experimente beweisen, ob diese Modelle korrekt

sind. Am Computer werden gewisse Genaktivitäten verändert und berechnet, um zu sehen, was dies für die Zelldifferenzierung für Folgen haben würde. Diese Vorhersagen lassen sich danach im Experiment testen, indem den Stammzellen der entsprechende Faktor genetisch abgeschaltet wird. Bei Bedarf wird korrigiert, Ziel ist ein realitätsnahes Modell.

Dies wird nicht einfach sein. Zieht man in Betracht, dass die DNA einer Mauszelle rund 20000 Gene enthält sowie ein Mehrfaches von kleinen Erbgutabschnitten (Mikro-Erbgutstückchen), die in die Genregulation eingreifen, dann erhält man eine Ahnung von der Komplexität der Vorgänge. Schübeler ist trotzdem optimistisch, dass man aus den gewaltigen Datenmengen neue Einsichten zur Differenzierung gewinnen kann. «Nur so können wir Stammzellen und ihr Potenzial besser verstehen.» Medizinische Anwendungen sollen langfristig davon profitieren.

> www.systemsx.ch