

DECHEMA

AUSBILDUNGSEMPFEHLUNGEN

Ausbildung in Systembiologie

Arbeitskreis Systembiologie und Synthetische Biologie der DECHEMA e.V.

Ein vertieftes Verständnis von Zellfunktionen – u.a. Wachstum, Teilung, Differenzierung oder Apoptosis – die durch verschiedene molekulare Netzwerke (Metabolismus, Genregulation, Signaltransduktion) realisiert werden, erfordert einen fachübergreifenden Ansatz.

Unter dem Begriff Systembiologie verschmelzen Lebens- und Ingenieurwissenschaften in dem Bemühen, die fundamentalen Prinzipien und Gesetzmäßigkeiten zu entdecken, die den nicht-linearen räumlich-zeitlichen Phänomenen lebender Systeme zu Grunde liegen. In dem Maße wie Biologie und Medizin zu quantitativen Wissenschaften werden, ist ein kultureller Wandel erforderlich (s.a. Ned Wingreen and David Botstein „Back to the future: education for systems-level biologists“, Nature Reviews, Molecular Cell Biology, November 2006, Vol. 7, 829-832).

Die Einführung des neuen Forschungsansatzes liegt in der Erkenntnis begründet, dass das Wesen biologischer Prozesse nicht durch die Erfassung statischer molekularbiologischer Daten allein ergründet werden kann, sondern nur durch die quantitative Analyse von dynamischen Interaktionen zwischen den Komponenten eines biologischen Systems mit dem Ziel, das System als Ganzes zu verstehen und Vorhersagen zu seinem Verhalten zu ermöglichen. Mathematische Konzepte werden dabei auf biologische Systeme angewandt und in einem iterativen Prozess aus Laborexperiment und Computersimulation überprüft und verbessert. (nach <http://www.bmbf.de/foerderung/12066.php>)

Die Kombination von Laborexperiment und Modellierung in Systembiologie und Synthetischer Biologie trägt bereits erste Früchte. Ihre Bedeutung für die biologische Grundlagenforschung wird in den nächsten Jahren erheblich zunehmen. In der Praxis erfordert die Zusammenarbeit von Biologen/Medizinern, Ingenieuren und Informatikern/Mathematikern die Adaption und damit das Verständnis von Konzepten der jeweils anderen Gebiete. An den Übergängen der Fachgrenzen sind Barrieren durch tradierte Vorstellungen und fehlende Vertrautheit mit anderen Denkweisen zu überwinden.

Experimentell arbeitende Wissenschaftler erkennen oft nicht die Vielfalt von Ansätzen in der mathematischen/statistischen Modellierung und die ihnen zugrunde liegende Motivation. Theoretikern („Modellierern“) auf der anderen Seite, fällt es oft schwer, den Aufwand zur Generierung quantitativer Daten richtig einzuschätzen. In der Bioinformatik ist die Trennung von Experiment und Datenanalyse üblich, während die Systembiologie die Zusammenarbeit von Modellierern und Theoretikern beim Entwurf von Experimenten erfordert. Folglich ist die Ausbildung in Systembiologie langwierig, kostspielig und erfordert zusätzliche Anstrengungen aller Beteiligten. Sie wird am besten forschungsnah durch Lehrende mit Erfahrung in interdisziplinärer Forschung vermittelt.

Offensichtlich müssen bereits in der Ausbildung optimale Voraussetzungen geschaffen werden, um qualifizierte Forscher für

Modulblock I – experimentelle Grundlagen der Systembiologie

Genomics, Transcriptomics, Proteomics

- | Sequenzierungstechniken
- | Chiptechnologie (Transkriptom, Proteom)
- | Gen-Knockouts, Überexpression, Reportergene
- | Antikörpermethoden (Immuno-Assays)
- | 2D-Gelelektrophorese (DIGE)
- | Real-time PCR

Metabolomics, Fluxomics, Reaktionskinetik

- | quantitative Massenspektrometrie
- | quantitative NMR-Spektroskopie
- | quantitative Chromatographie (LC, GC, CE)
- | metabolische Isotopentechnologie
- | Quantifizierungstechniken

Einzelzelluntersuchungen

- | Zellsortierung (Flow cytometry)
- | Fluoreszenzmikroskopie und -spektroskopie
- | Live Cell Imaging
- | Spektroskopische Verfahren
- | Fluoreszenzmarker

Zellkultivierung und Automatisierung

- | Mikrotiterplatte, Schüttelkolben, Bioreaktoren
- | Probenahmen und Zellaufschluss
- | Mikrofluidik
- | Laborrobotik

Standardisierung von Experimenten

- | Standard Operation Procedures (SOPs)
- | Existierende Standards (z.B. MIRIAM)

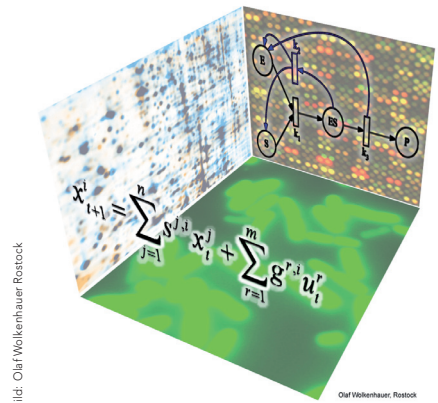


Bild: Olaf Wolkenhauer, Rostock

diesen Zukunftssektor zu gewinnen. Aus diesem Grund haben die Mitglieder des DECHEMA-Arbeitskreises Systembiologie und Synthetische Biologie Lehrplan-Module erarbeitet, die sich für die Konzeption von Ausbildungsgängen in diesen Disziplinen eignen sollten und zugleich fachlich-inhaltliche Anforderungen darstellen. Diese Empfehlungen bauen auf den „Empfehlungen für grundständige Studiengänge Biotechnologie und Bioverfahrenstechnik“ des DECHEMA-Arbeitskreises Ausbildung in der Biotechnologie auf (s. *ltranskript* 8-9, 2006, S. 54ff).

Empfehlungen zur Umsetzung des Lehrkonzepts

Die nachfolgend zusammengestellten Inhalte, bestehend aus den vier Modulblöcken

- Experimentelle Grundlagen der Systembiologie
 - Theoretische und Methodische Grundlagen der Systemtheorie
 - Systembiologisch relevante Methoden der Bioinformatik
 - Exemplarische Studien zur Systembiologie zellulärer Systeme
- sind in ihrer Gesamtheit – entsprechend der sehr großen interdisziplinären Breite der Systembiologie – sehr umfangreich. Die vier Blöcke können daher nur einen Gesamtkatalog darstellen, aus dem (wie bereits beim

Modulblock II – Theoretische und methodische Grundlagen der Systemtheorie

Modellierung und Simulation biochemischer Netzwerke

- | Grundbegriffe: Modellierung, Simulation, Systemanalyse
- | Partikelbasierte Modelle (Brownsche Dynamik, Zellularautomaten)
- | Stochastische Modelle (Markov-Prozesse, Gillespie-Algorithmus)
- | Diffusions-Reaktions-Modelle (PDEs)
- | Mechanistische Netzwerkmodelle (Reaktionskinetik, stationäre und instationäre Systeme, Approximation reaktionskinetischer Ausdrücke: Power Laws, LinLog-Kinetik usw.)
- | Stöchiometriebasierte Netzwerkmodelle (Stöchiometriematrix, thermodynamische Bilanzen, Isotopen-Markierungsbilanzen)
- | Software-Tools, Datenbanken und Standards (Markup Languages, Modelldatenbanken, Simulationsprogramme) auf den jeweiligen Gebieten

Strukturelle Netzwerkanalyse

- | Strukturelle Netzwerkanalyse (Erreichbarkeit, Verknüpfungsgrad, Zyklen, Skalenerfreiheit, graphentheoretische Algorithmen)
- | Stöchiometriebasierte Netzwerkanalyse (Elementarmoden, Flux Balance Analysis, stöchiometrische Stoff-Flussanalyse, ¹³C-Stoff-Flussanalyse)
- | Netzwerk-Thermodynamik (NET-Formalismus, zulässige Reaktionsrichtungen, Konzentrationsräume)
- | Optimierungsprobleme für biologische Netzwerke (LP, ILP, nichtlineare Probleme)

Dynamische Systemanalyse

- | Lineare dynamische Systeme (Eigenwerte, Lösung, Stabilität)
- | Nichtlineare dynamische Systeme (Linearisierung, Stabilität, Oszillation, Robustheit, Chaos)
- | Bifurkationsanalyse (Kontinuationsverfahren, Klassifikation der Bifurkationen)
- | Sensitivitätsanalyse (Sensitivitätsmaße, Metabolic Control Analysis [MCA], Robustheit, Identifizierbarkeit)
- | Identifizierbarkeit von Parametern und Zuständen (statisch und dynamisch)
- | Konzeptioneller Entwurf von Experimenten

Multivariate Statistische Methoden

- | Dimensionsreduktion (PCA, mehrdimensionale Skalierung, nichtlineare Methoden)
- | Regressionsanalyse (Fehlermodelle, Parameterschätzung, optimale Versuchsplanung, Modellselektion, hierarchische Regression, Partial Least Squares)
- | Zufallszahlen und Monte-Carlo-Methoden
- | Stochastische Prozesse (Ergodizität, Stationarität, Approximationen)
- | Zeitreihenanalyse

Biotechnologie-Konzept) verschiedene lokale Konzepte durch Schwerpunktsetzung und Berücksichtigung der jeweiligen Vorbildung der Studenten ausdifferenziert werden müssen. Dabei sollen die folgenden Hinweise helfen: Durch den Bologna-Prozess wurden konsekutive Studiengänge (Bachelor, Master) europaweit eingeführt. Typischerweise setzen interdisziplinäre Vertiefungsstudiengänge auf einem Grundstudium in einer „klassischen“ Disziplin auf. Gerade das Fach Systembiologie eignet sich hervorragend als Masterkurs für fachübergreifend interessierte Biologen/Mediziner, Mathematiker/Informatiker, Ingenieure oder andere Naturwissenschaftler.

Kommunikation zwischen Disziplinen

Die Einrichtung eines durchgängigen Bachelor-Master-Studiengangs Systembiologie wird eher kritisch gesehen, weil sie sich vor allem durch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Spezialisten aus verschiedenen Fachgebieten definiert. Es ist nicht zu erwarten, dass die notwendige Tiefe in mehr als einem Fachgebiet im Rahmen eines Bachelor Studiengangs zu erzielen wäre. Bei einem interdisziplinären Ansatz ist es daher weder sinnvoll noch praktikabel, experimentell ausgebildete Biologen/Mediziner zu methodisch-mathematisch orientierten Theoretikern umzuschulen und umgekehrt aus Theoretikern fähige

Experimentatoren zu machen. Das Hauptziel der Ausbildung muss vielmehr sein, die notwendige Kommunikation zwischen den Disziplinen zu ermöglichen, indem ein weitgehendes Verständnis der fremden fachspezifischen Methoden erarbeitet wird. Der Theoretiker sollte dabei den Wert experimenteller Arbeiten schätzen lernen und der Experimentator sollte in der Lage sein, eine Systemmodellierung aktiv zu begleiten.

Unverzichtbar: Vertiefung der Grundausbildung

Ebenfalls wird oftmals kritisch angemerkt, dass die heutige Biologie-Ausbildung im Bereich der Informatik, Mathematik, Statistik und Systemwissenschaften für eine quantitative Wissenschaft unzureichend ist. Eine verstärkte Grundausbildung in diesen Bereichen erscheint unverzichtbar, für die Befähigung zur sachkundigen Planung von Experimenten, Auswertung und Interpretation von Daten.

Systembiologische Inhalte müssen je nach dem fachlichen Hintergrund der Studierenden unterschiedlich ausgewählt, in den Fächerkatalog integriert und dargestellt werden. Eine ideale Lernumgebung ist dann gegeben, wenn sowohl experimentell als auch theoretisch vorgebildete Studenten an den Lehrveranstaltungen teilnehmen. Allerdings setzt dies in erheblichem Maße das Vorhandensein von

Brückenkursen voraus, aber auch anspruchsvolle Vertiefungsmöglichkeiten im experimentellen oder theoretischen Bereich. Dies bedeutet eine große Herausforderung für die Entwicklung und Einführung von Systembiologie-Studiengängen.

Eine durchaus sinnvolle Alternative ist eine Einschränkung auf einen „einseitig“ vorgebildeten Teilnehmerkreis. Dann können Inhalte eines experimentell bzw. theoretisch orientierten Studiengangs und das jeweilige Anspruchsniveau geeignet angepasst und einheitlich gewichtet werden.

Das Fach Systembiologie kann am Besten durch Beispiele vermittelt werden. Daher spielt der Modulblock „Exemplarische Studien zur Systembiologie“ eine übergeordnete und koordinierende Rolle. Wird hier eine geeignete Auswahl gemäß der lokalen Schwerpunktsetzungen getroffen, so folgen die benötigten experimentellen und theoretischen Grundlagen fast notwendig. Schwerpunkte können z.B. in der Weißen, Grünen oder Roten Biotechnologie gesetzt werden.

Die Systembiologie lebt vom Wechselspiel zwischen Experiment und Theorie. Dies kann letztlich nur anhand praktischer Beispiele erfahrbar gemacht werden. Praktika und Projektstudien – vorzugsweise in interdisziplinär zusammengestellten Teams – müssen daher

Modulblock III – Systembiologisch relevante Methoden der Bioinformatik

Programmierung, Datenbanken und Engineering

- | Skriptsprachen (Perl, Python, R, Matlab)
- | Markup languages und XML-basierte Standards
- | Data warehousing und data mining
- | Workflow management und Grid computing

Datentypen und Informationsquellen

- | Datenbanken zu DNA-, RNA-, Proteinsequenzen und Molekülstrukturen
- | Lernen Datenbanken zu Pathways, Enzymen und Reaktionen
- | Array-, Gel- und Interaktions-Daten
- | Lernen Literaturdatenbanken und Text-Mining
- | Modelldatenbanken

Maschinelles Lernen

- | Konzepte des Maschinellen Lernens, insbesondere Clusterverfahren
- | Lernen struktureller Zusammenhänge
- | Klassifikation (nearest neighbor methods, support vector machines)
- | Lernen funktionaler Zusammenhänge (neuronale Netze, radiale Basisfunktionen, self organizing maps)
- | Stochastische Methoden (Entscheidungsbäume, ayesche Netzwerke)
- | Evolutionäre Algorithmen (Genetische Algorithmen, Evolutionsstrategien)

Bildverarbeitung und Visualisierung

- | Grundlagen der Bildverarbeitung für Einzelzelluntersuchungen
- | Graphen- und Netzwerkvisualisierung
- | Visualisierung numerischer Daten
- | Statistische Visualisierungsmethoden
- | Zeitreihenanalyse

Modulblock IV – Exemplarische Studien zur Systembiologie zellulärer Systeme

Stoffwechselnetzwerke

- | Energiestoffwechsel (Glykolyse, Citratzyklus), ATP-Homöostase
- | Diverse Biosynthesewege und Sekundärstoffwechsel
- | Energetische Betrachtung von Stoffwechselwegen
- | Genombasierte Rekonstruktion stöchiometrischer Netzwerke
- | Adaptation des Metabolismus durch Genregulation
- | Evolution von Stoffwechselnetzwerken

Zelluläre Transportprozesse

- | Diffusionsprozesse in der intrazellulären Matrix (Cytosol, Molecular Crowding, Cytoskelett)
- | Wellenausbreitung (Calciumdynamik)
- | Transport über Membranen (Mechanismen, PTS-System)
- | Vesikulärer Transport (Endozytose, Exozytose, Proteinreifung)
- | Molekulare Motoren

Signaltransduktion

- | Dynamik prokaryotischer Signalnetzwerke
- | Dynamik eukaryotischer Signalnetzwerke
- | Intra- und interzellulärer Signaltransfer
- | Kern-Zytoplasma-Signaltransfer

Genexpression und Proteinturnover

- | Stochastische Dynamik Transkription/Translation
- | Genregulatorische Netzwerke
- | Bestimmung von Interaktionsnetzwerken
- | Proteinabbau

Netzwerk-Rekonstruktion und Synthese

- | Metabolische Netzwerk motive (Regler, Oszillatoren, Schalter etc.)
- | Genetische Netzwerk motive (Schalter, Kaskaden, Logische Operatoren etc.)
- | Expression neuer Stoffwechselwege in einer Zelle (Metabolic Engineering)
- | Metabolische und genetische Module (Orthogonalität)
- | Kombination von Modulen zur Generierung eines komplexeren Verhaltens

Zellwachstum, Zellteilung und Zelltod

- | Prokaryotischer und eukaryotischer Zellzyklus (phänomenologische Modelle, strukturierte Populationsmodelle, mechanistische Zellzyklusmodelle)
- | Kontrolle des Zellzyklus durch Signalwege
- | Programmierter Zelltod (Apoptose)

Zytomechanik

- | Membrandynamik, Zelladhäsion
- | Zytoskelett, Aktinnetzwerke, Zellmigration

Zell-Zell-Kommunikation

- | Interzelluläre Synchronisationsmechanismen
- | Autokrine und parakrine Dynamik von Wachstumsfaktoren
- | Räumliche Musterbildung

ein fester Grundbestandteil jedes Systembiologie-Lehrplans sein. Dies stellt eine besondere Herausforderung dar.

Medizinische Systembiologie verdient besondere Aufmerksamkeit. Die medizinische Ausbildung unterscheidet sich in den meisten Ländern stark von der Ausbildung in Biologie und Ingenieurwissenschaften, und ist der Einführung mathematischer Modelle und quantitativer Methoden nicht förderlich. Da medizinische Forschungsinstitute und Labore hauptsächlich Doktoranden und Postdoktoranden mit medizinischer Ausbildung einstellen, muss die Interaktion zwischen medizinischen Experimentatoren und Modellierern besonders gefördert und oft überhaupt erst ermöglicht werden.

Die strategische Agenda der europäischen Innovative Medicines Initiative (www.imi-europe.org) hat die „Schließung von Lücken in Ausbildung und Training“ als vordringlich für biomedizinische Forschung und Entwicklung hervorgehoben. Bedauerlicherweise redu-

ziert sich in Version 2.0 der Agenda die „Einrichtung multidisziplinärer Programme zur Förderung der integrativen Biologie und medizinischen Expertise“ auf die „Etablierung von Programmen für Biostatistiker, Bioinformatiker und biomedizinische Informatiker“.

Eine andere Sicht hat der Bericht der Academy of Medical Sciences and The Royal Academy of Engineering („Systems Biology: a vision for engineering and medicine“, February 2007). Er betont die Notwendigkeit einer „iterativen Anwendung von biomedizinischem Wissen und Experimenten und mathematischen, informatischen und Ingenieurmethoden, um komplexe mathematische Modelle zu erstellen und zu testen“ und hebt die entscheidende Rolle von Systemwissenschaftlern und Regelungstechnik hervor. Bezogen auf die Ausbildung fordert der Bericht, dass „künftige Generationen von Systembiologen formale Ausbildung in Biowissenschaften, Ingenieurwissenschaften und mathematischen Disziplinen haben müssen, wobei bereits im

Grundstudium der Kernfächer interdisziplinäre Fragen bearbeitet werden sollen. Es sollten neue erweiterte Postgraduiertenkurse in Systembiologie, verbunden mit zusätzlichen Möglichkeiten für Postdocs, eingerichtet werden.“

Modulblock I fasst moderne Methoden der Messtechnik und chemischen Analytik zusammen, die benötigt werden, um Daten von lebenden Zellen zu generieren. Dabei stehen vor allem quantitative Methoden, Hochdurchsatztechniken und Einzelzelluntersuchungen im Vordergrund. Es wird vorausgesetzt, dass die Basismethoden (Chromatographie, Spektroskopie etc.) bereits aus anderen Veranstaltungen bekannt sind.

Modulblock II umfasst allgemeine systemtheoretische und statistische Methoden soweit sie bei systembiologischen Anwendungen eine Rolle spielen. Die Methoden sind hier zunächst ohne konkreten Anwendungskontext aufgezählt. Eine gewisse Überlappung mit Inhalten der Bioinformatik ist im Bereich der statistischen Methoden unvermeidbar.

Grundlagen der Bioinformatik sind bereits Bestandteil des Stoffkatalogs „Biotechnologie“. Jedoch ist auch die Systembiologie auf Informationen angewiesen, die mit Hilfe Methoden und Werkzeuge der Bioinformatik ermittelt werden. Eine Vermittlung solcher Methoden im Rahmen eines Master-Studiengangs ist also unbedingt erforderlich. Die algorithmischen Methoden der klassischen Genom-orientierten Bioinformatik sind im Modulblock III nicht aufgeführt.

Im Modulblock IV werden die methodischen Grundlagen im Rahmen konkreter biologischer Problemstellungen zusammengeführt. Die Liste zu Modulblock IV ist als Beispielkatalog zu verstehen, aus der eine geeignete Auswahl zu treffen ist. Die Inhalte dieses Blocks können alternativ auch in die vorangehenden Blöcke integriert werden.

Die Systembiologie ist ein interdisziplinäres Forschungsgebiet, für das sowohl Fähigkeiten im Bereich der klassischen biologischen Disziplinen als auch Kenntnisse auf dem Gebiet der Systemwissenschaften benötigt werden. Diese Spanne ist allerdings derart breit, dass eine umfassende universitäre Ausbildung in allen beteiligten Disziplinen den Rahmen eines Studiums sprengen würde. Vielmehr müssen experimentell ausgebildete Studenten an die Denkweise der mathematischen Modellbildung herangeführt werden, während Stu-



Termine für die Fachgemeinschaft Biotechnologie

siehe <http://events.dechema.de>