

Einführung in die Systembiologie

Einleitung

Ursula Kummer

Abt. Modellierung Biologischer Prozesse

Vorlesungsräume

Immer montags und donnerstags,
Bioquant SR 41

Ziele:

Verstehen, was Systembiologie ist

Einführung verschiedener, wichtiger Techniken der Systembiologie

Besprechung von experimentellen und theoretischen Ansätzen

Lernen anhand erfolgreicher Forschungsbeispiele

Material und Informationen unter:

<http://otto.bioquant.uni-heidelberg.de/lectures/systemsbiology/2019>

Übersicht:

24.6.: Einleitung – Kummer

27.6. Klingmüller/Schilling - Systembiologie in der Zellbiologie

1.7. Klingmüller/Schilling - Systembiologie in der Zellbiologie

4.7. Kummer – Systembiologie der Calciumsignaltransduktion

8.7. Kummer – Systembiologie der Calciumsignaltransduktion

11.7. Höfer – Systembiologie von Gennetzwerken

15.7. Höfer – Systembiologie von Gennetzwerken

18.7. Starkuviene – High-Throughput-Experimente

22.7. Apic – High-Throughput - Auswertung

x.7. Tutorium (19.7.?)

25.7. Klausur

Systembiologie

"The reductionist approach has successfully identified most of the components and many of the interactions but, unfortunately, offers no convincing concepts or methods to understand how system properties emerge...the pluralism of causes and effects in biological networks is better addressed by observing, through quantitative measures, multiple components simultaneously and by rigorous data integration with mathematical models"

(Sauer, U. et al. "Getting Closer to the Whole Picture" Science, 2007)

Faszination Komplexität

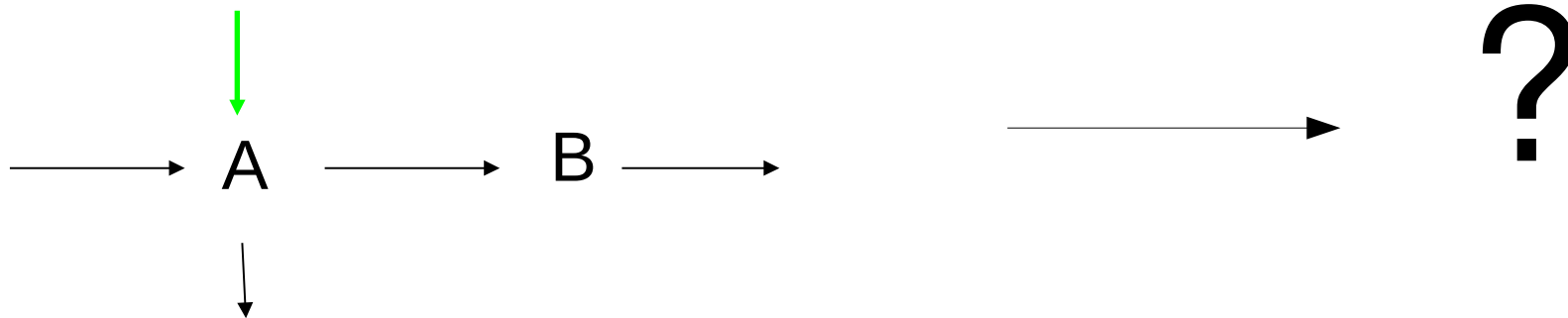
Worin begründet sich die Komplexität der verschiedenen Organismen?

Organismus	Basenpaare	Gene
Drosophila melanogaster	122,653,977	13,379
Anopheles gambiae	278,244,063	13,683
Tetraodon nigroviridis (a pufferfish)	3.42×10^8	27,918
Rice	3.9×10^8	37,544
Sea urchin	8.14×10^8	~23,300
Dogs	2.4×10^9	19,300
Humans	3.3×10^9	~20,500

Antwort liegt nicht
in der Zahl der Gene

Notwendigkeit für Quantitatives Arbeiten

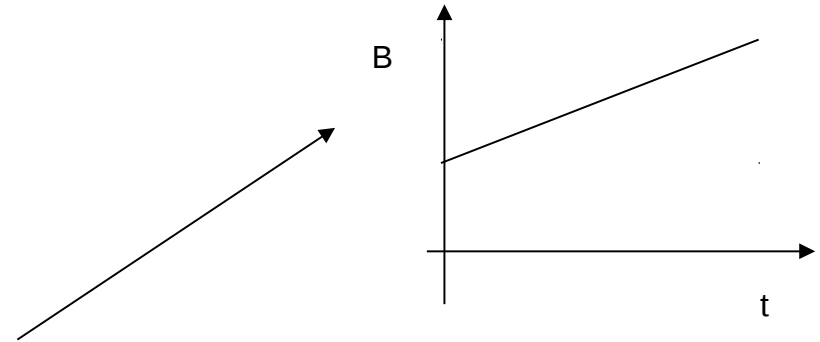
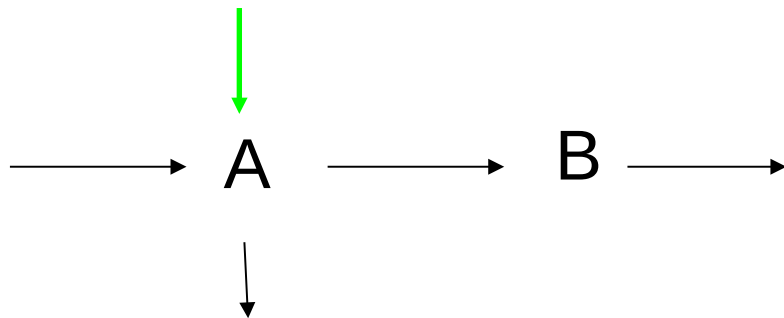
Beispiel:



Was passiert mit B, wenn mehr A zugegeben wird?

Notwendigkeit für Quantitatives Arbeiten

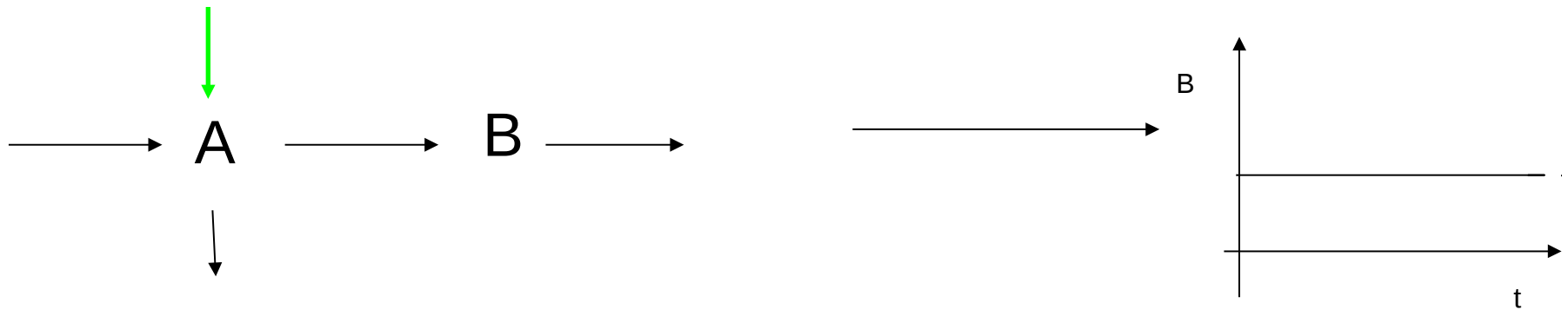
Beispiel:



Was passiert mit B, wenn mehr A dauerhaft zugegeben wird?

Notwendigkeit für Quantitatives Arbeiten

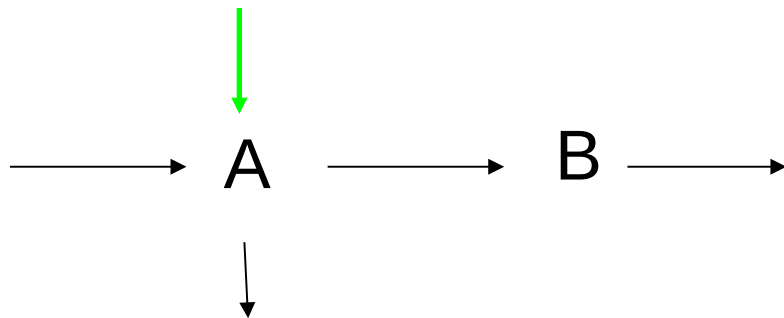
Beispiel:



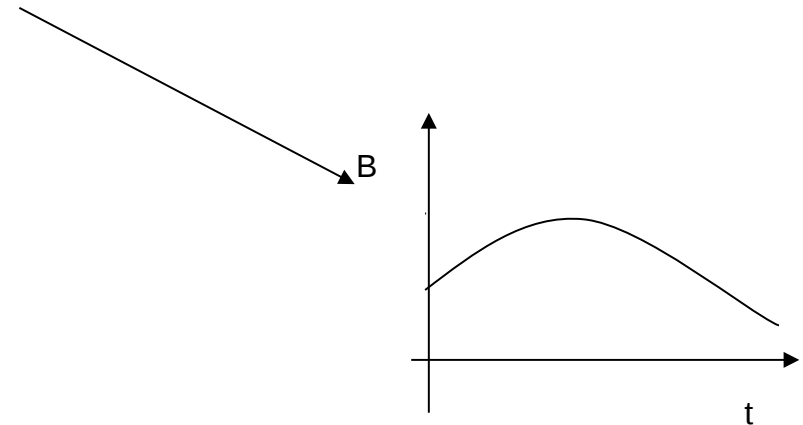
Was passiert mit B, wenn mehr A dauerhaft zugegeben wird?

Notwendigkeit für Quantitatives Arbeiten

Beispiel:



Was passiert mit B, wenn mehr A dauerhaft zugegeben wird?



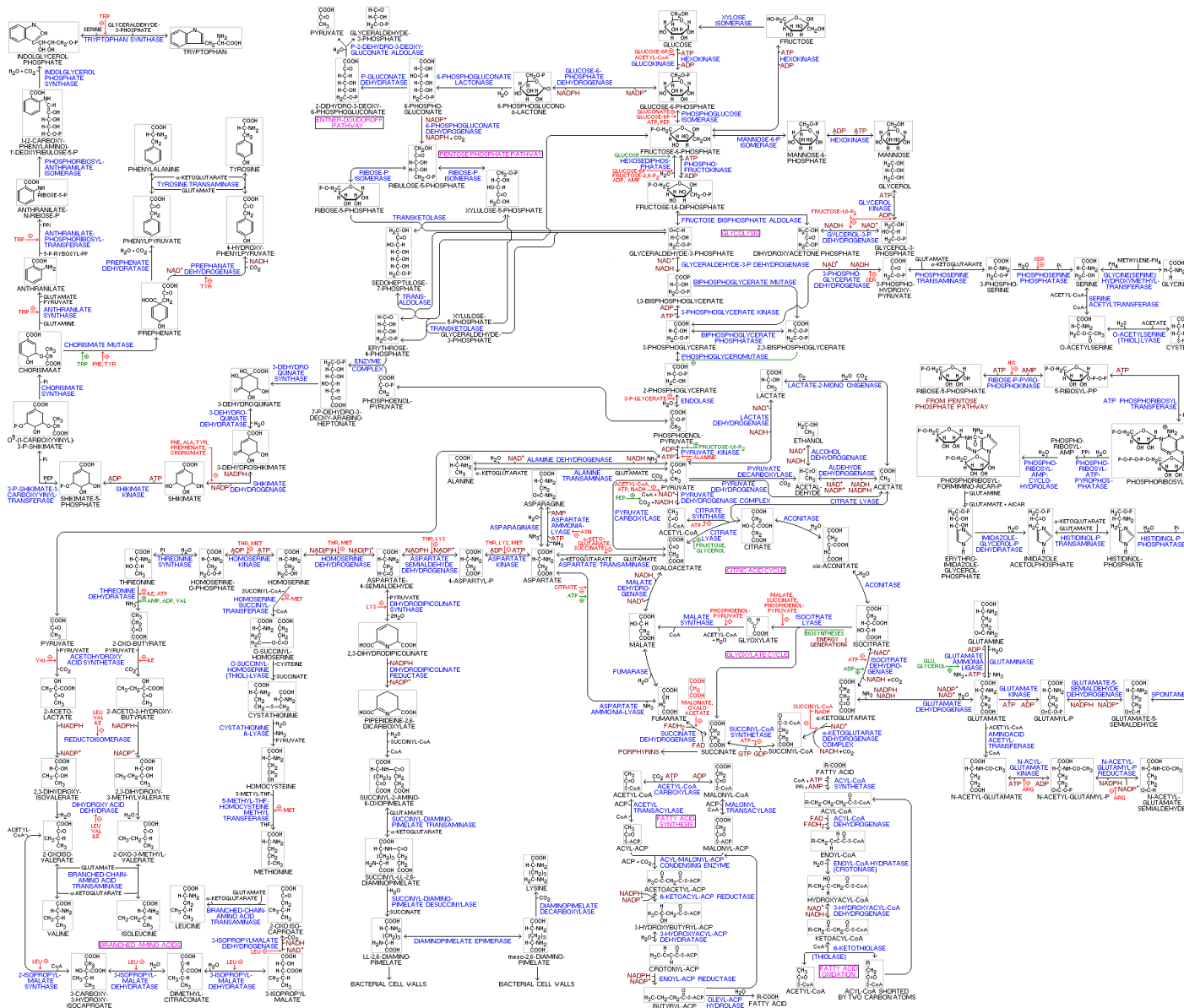
Notwendigkeit für Quantitatives Arbeiten

Das Beispiel zeigt, dass

- es meistens unmöglich ist, zelluläres Verhalten aufgrund der Betrachtung von Schemata vorherzusagen
- man quantitative Messungen braucht, um die Basis für ein Verständnis zu legen
- man rechnen muss, um wirklich Vorhersagen treffen zu können

Interaktionen oft wichtiger als Massentransfer

Feedbacks bestimmen im hohen Maß das Verhalten des Systems



Labor UND Computer

Aufklärung von Mechanismen

Falsifizierung und (Verifikation) von Hypothesen

Sichtbarmachen von reaktiven Intermediaten

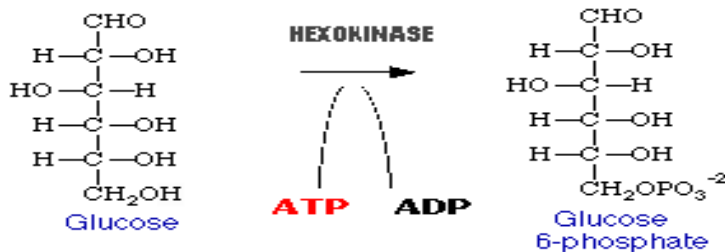
Vorhersagen von experimentellen Ergebnissen

-> Verständnisgewinn

Lässt sich Biologie/Biochemie
berechnen?

Beispiel: Stoffwechselreaktionen

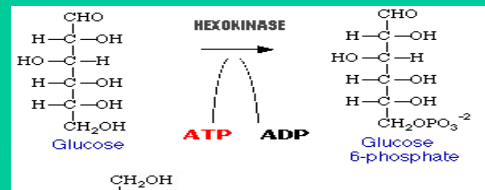
Sind chemische Reaktionen bei denen Stoffe umgewandelt werden, z.B.:



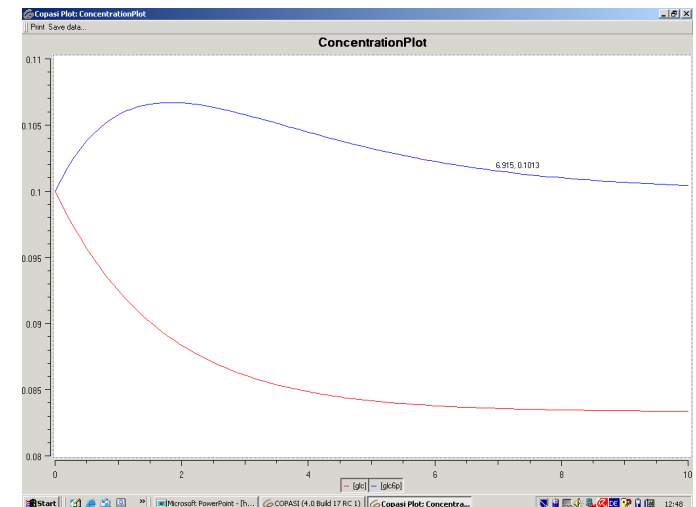
Werden von Enzymen beschleunigt und gesteuert

Berechnung von Stoffwechselreaktionen

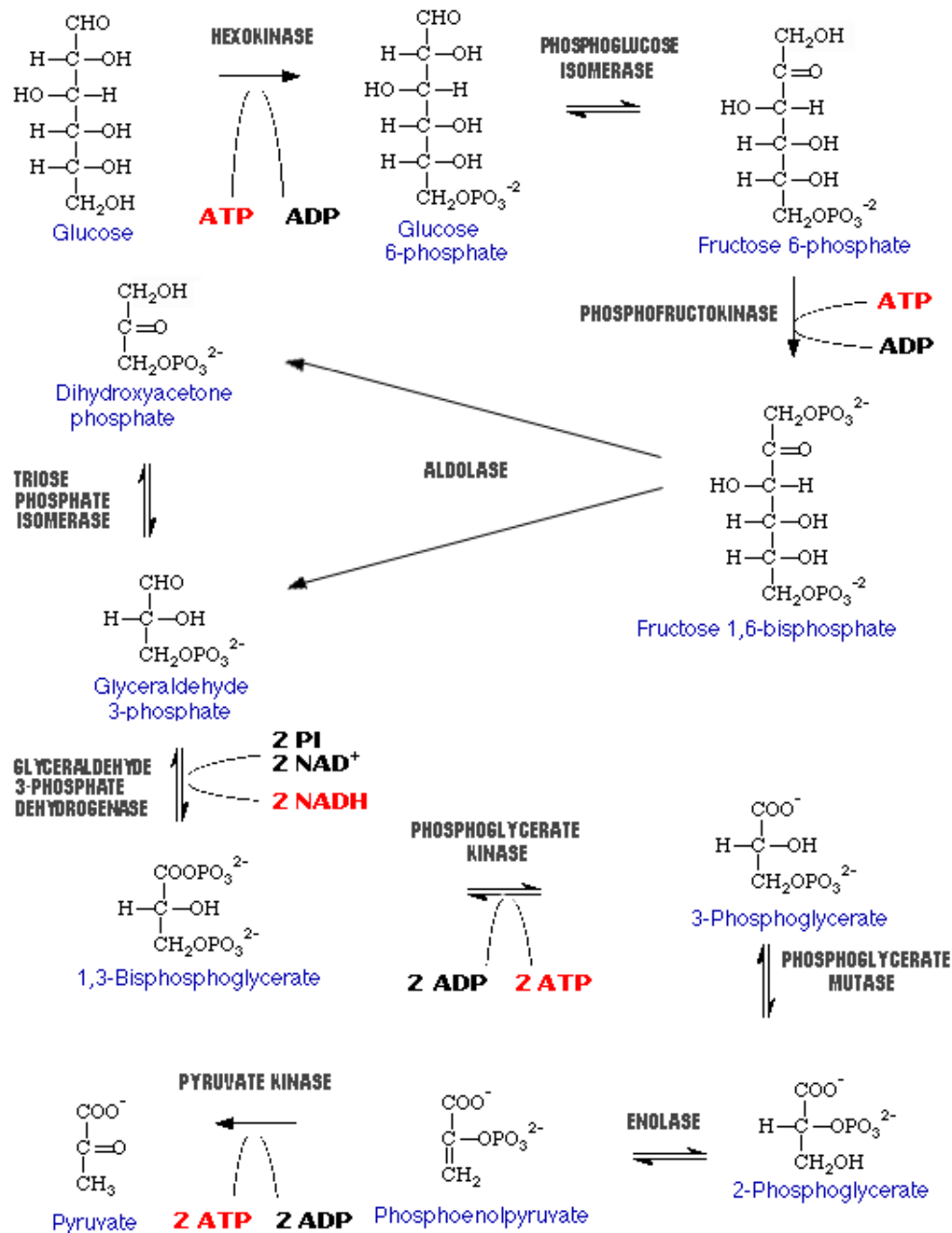
Eine einzelne Reaktion stellt kein großes Problem dar. Naturgesetze bestimmen die Geschwindigkeit der Reaktion



Aber: Zellulärer Kontext, räumliche Verteilungen, Regulation können unbekannt sein!



Stoffwechselwege

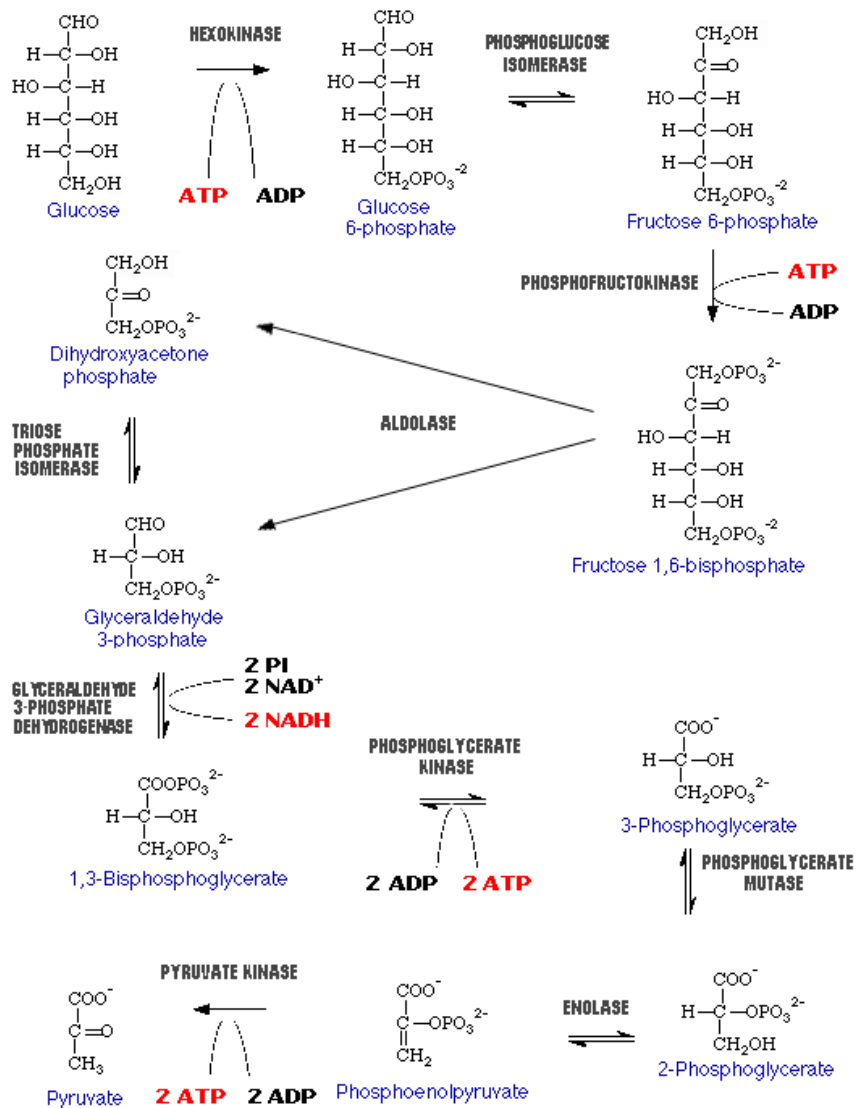


Miteinander verknüpfte Reaktionen, die einen bestimmten Stoff abbauen, umbauen oder aufbauen

Stark reguliert

Fehler führen zu Krankheiten

Berechnung von Stoffwechselwegen

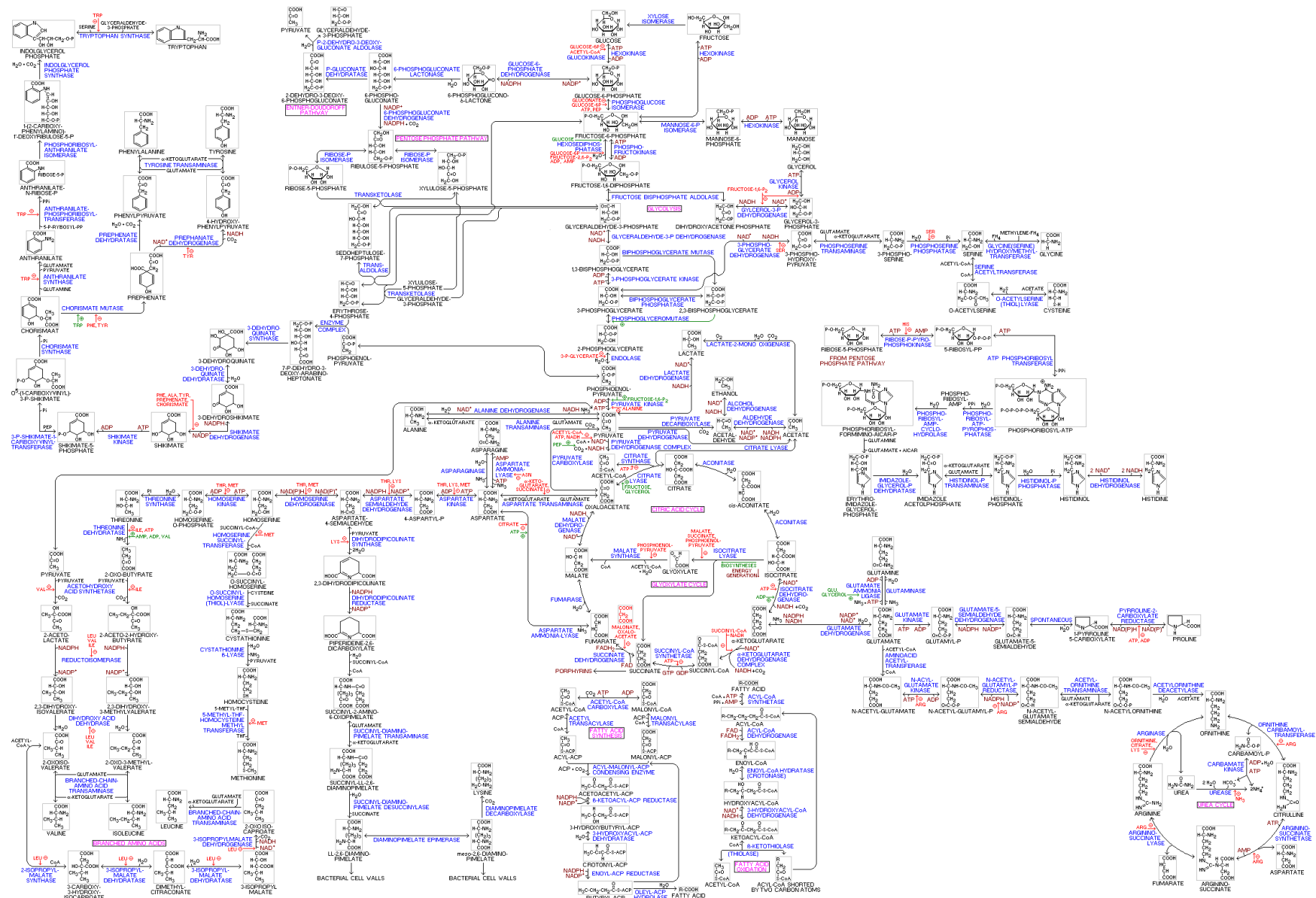


- Stofffluss gut darstellbar

- Viele Unbekannte im Hinblick auf Regulation und Regulationsstärke

- Eingeschränkte Berechenbarkeit; aber Einschränkung von Hypothesen oft möglich

Stoffwechsel - Ein Netzwerk chemischer Reaktionen



Die komplexe Zelle

Tausende verschiedene chemische Reaktionen
gleichzeitig

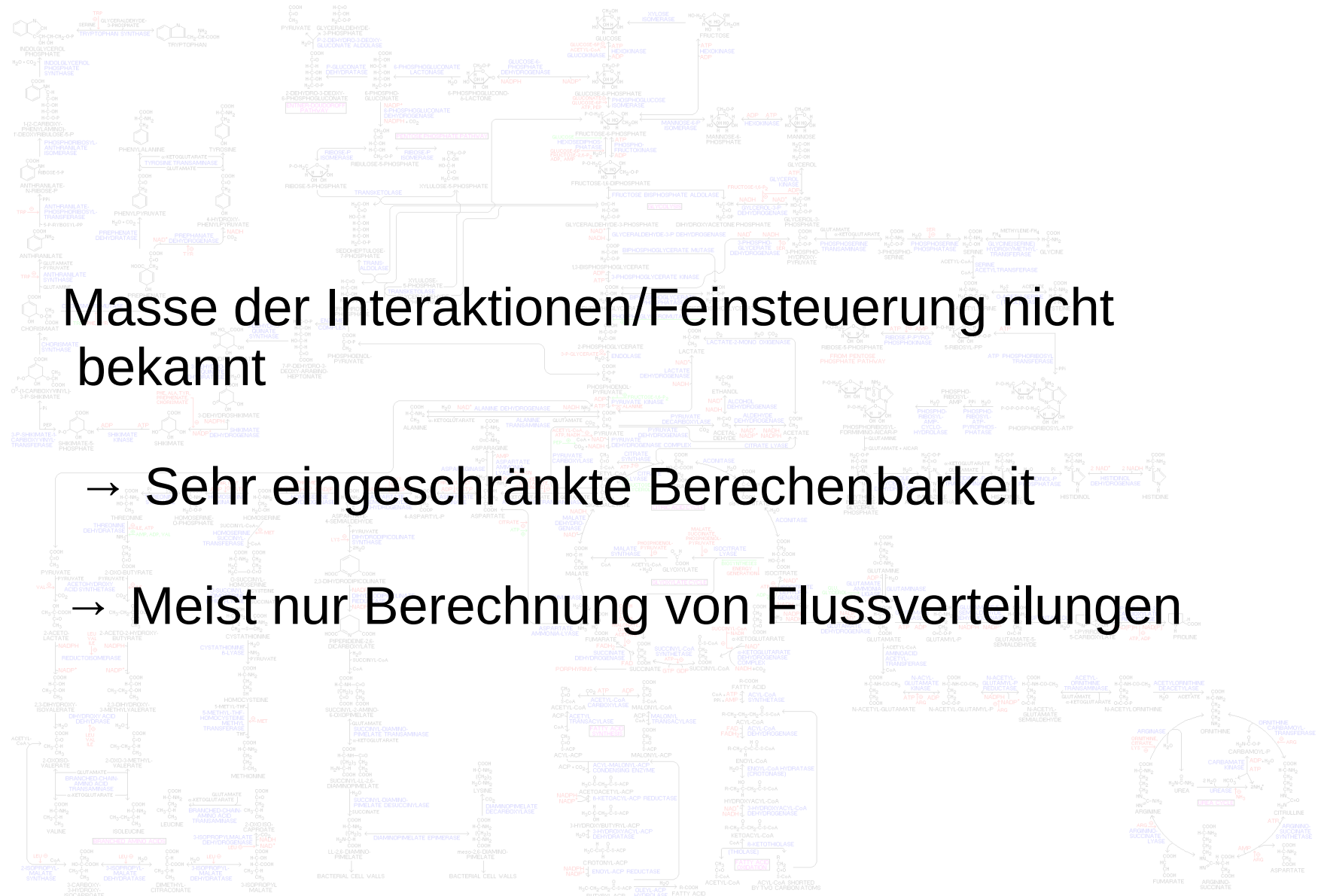
Tausende verschiedene Enzyme, die individuell reguliert
werden

Flexibilität und Robustheit

Ein immer noch unbekanntes Universum!

Komplexität noch größer bei Zellverbänden/Geweben

Berechnung der Zelle?



“Every model is a lie” – Zitat eines unbekannten Kollegen

Modelle sind konsistentere und objektivere Gedankenexperimente

Vergleich zur Wettervorhersage

Jede wissenschaftliche Arbeit beruht auf Modellen!

Systembiologie heute

Das Feld existiert seit ca. 15 Jahren

Viele Forschungsgelder in Deutschland und auf der Welt fließen momentan in diese Richtung

Die Systembiologie wird durch diverse internationale Anstrengungen bezgl. Standardisierung, Datenbanken, Werkzeuge etc. unterstützt

Beispiel

Was ist der wichtigste Faktor für die
Schnelligkeit und Stärke der antiviralen
Antwort in der Zelle?

What is IFN alpha and how does it work?

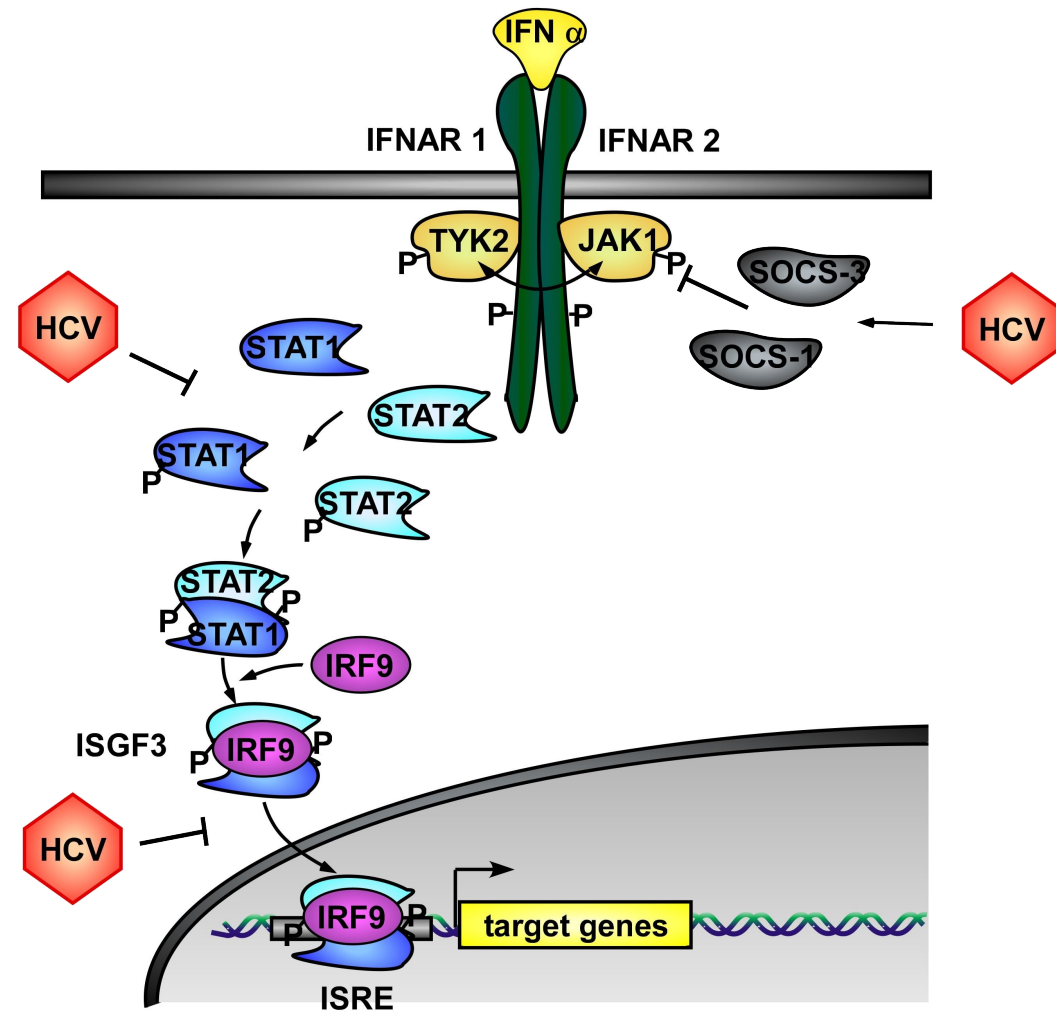
Produced in direct response to viral infection

Stimulates the early antiviral response

Has growth inhibitory effects

Applied for the therapy of Hepatitis C

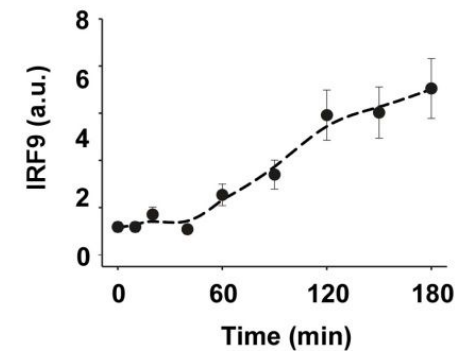
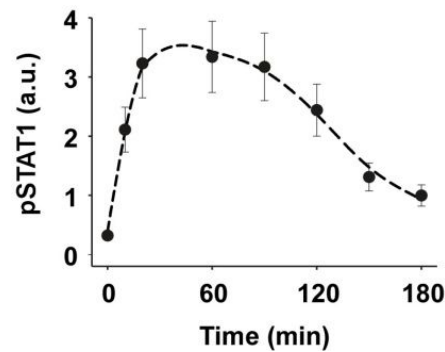
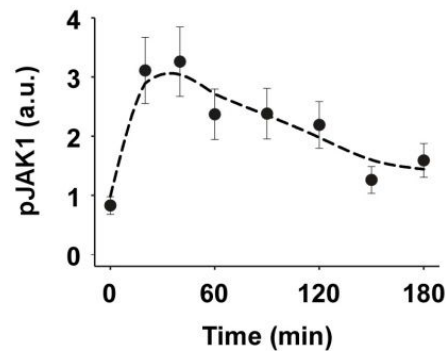
But: Treatment with interferon alpha alone is effective in only about 10% to 20% of patients (WHO, Fact sheet N° 164).



Getting to know the system: dynamic pathway behavior

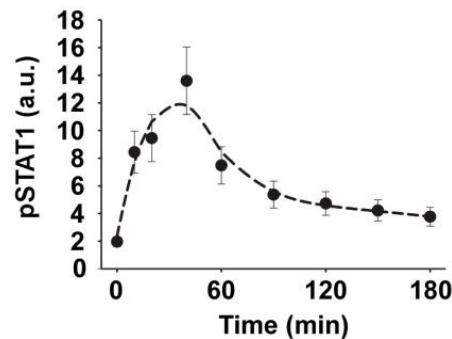
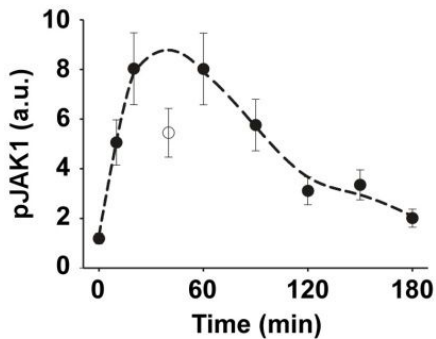
Huh7.5 cells

Stimulation with 500 U IFN alpha



Primary human hepatocytes

Stimulation with 500 U IFN alpha

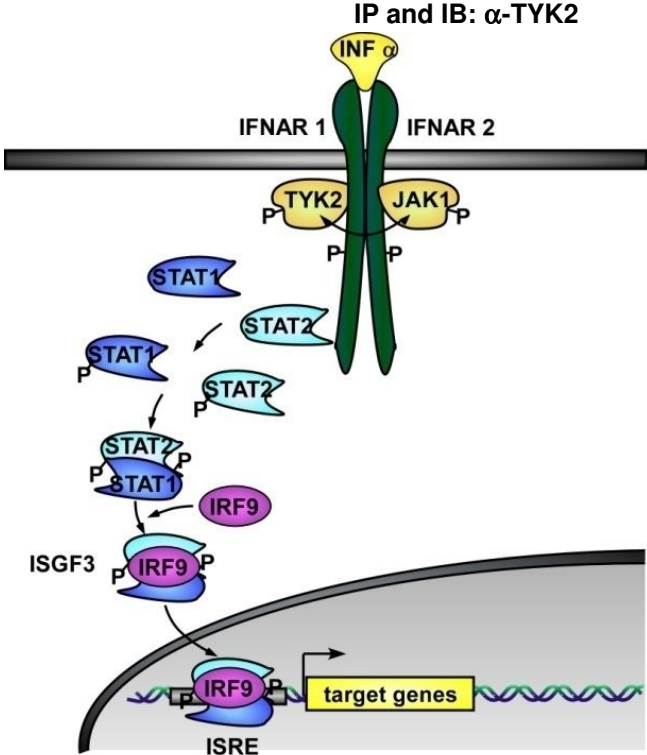
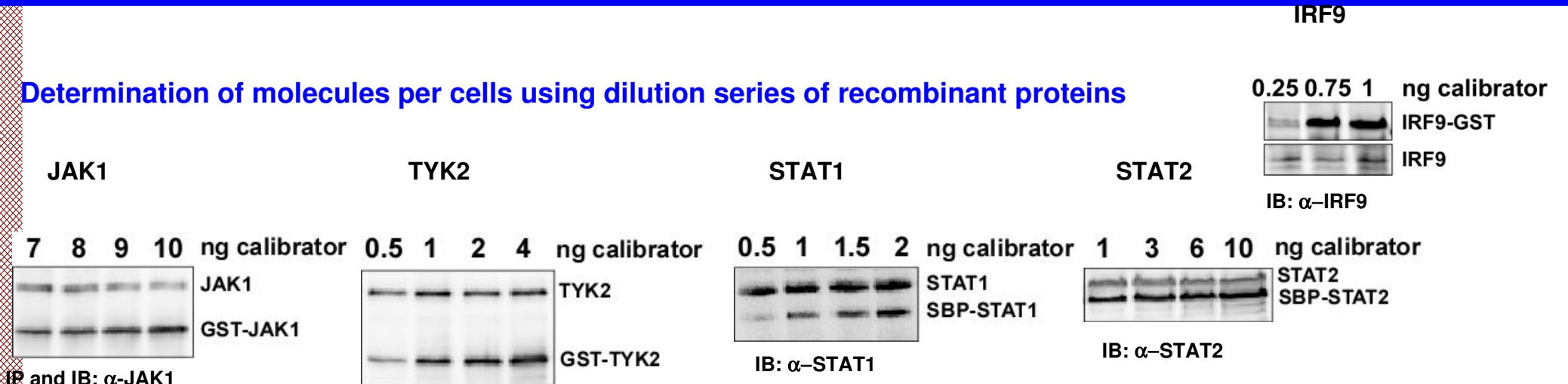


Maiwald et al., FEBS J. 2010

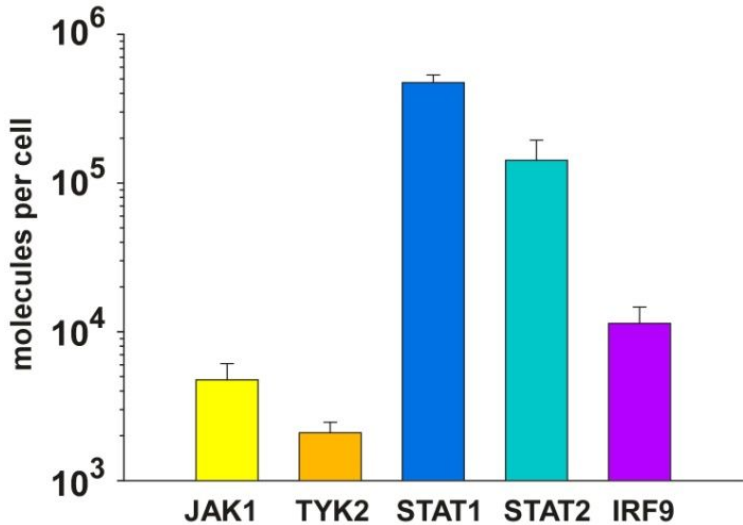
➡ Dynamic behavior of Huh7.5 cells comparable to primary human hepatocytes

Getting to know the system: stoichiometry of pathway components

Determination of molecules per cells using dilution series of recombinant proteins

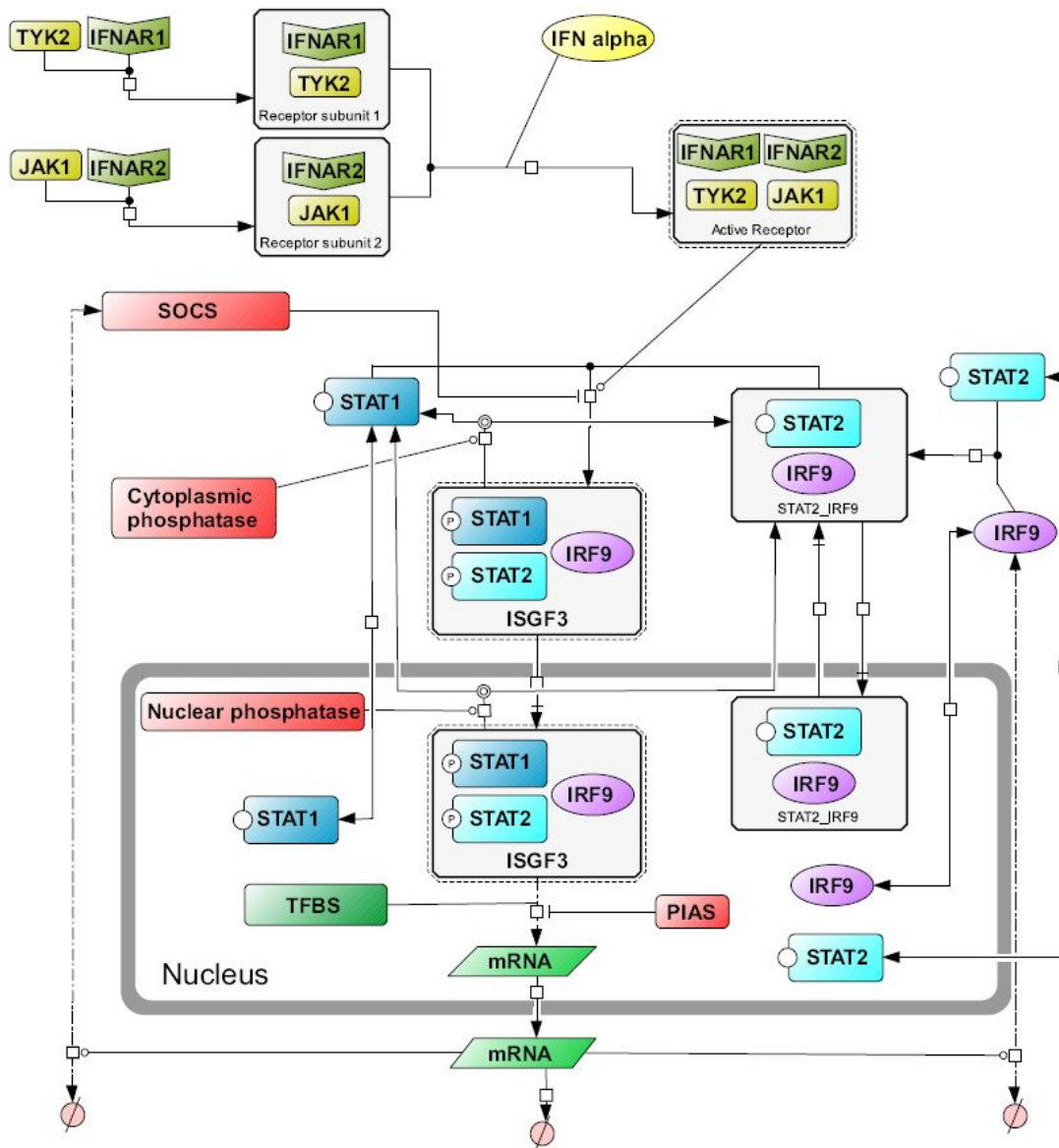


Maiwald et al., FEBS J. 2010



STAT proteins are much more abundant than IRF9 and the kinases

What is IFN alpha and how does it work?



Comprehensive model consisting of 37 species and 41 reactions

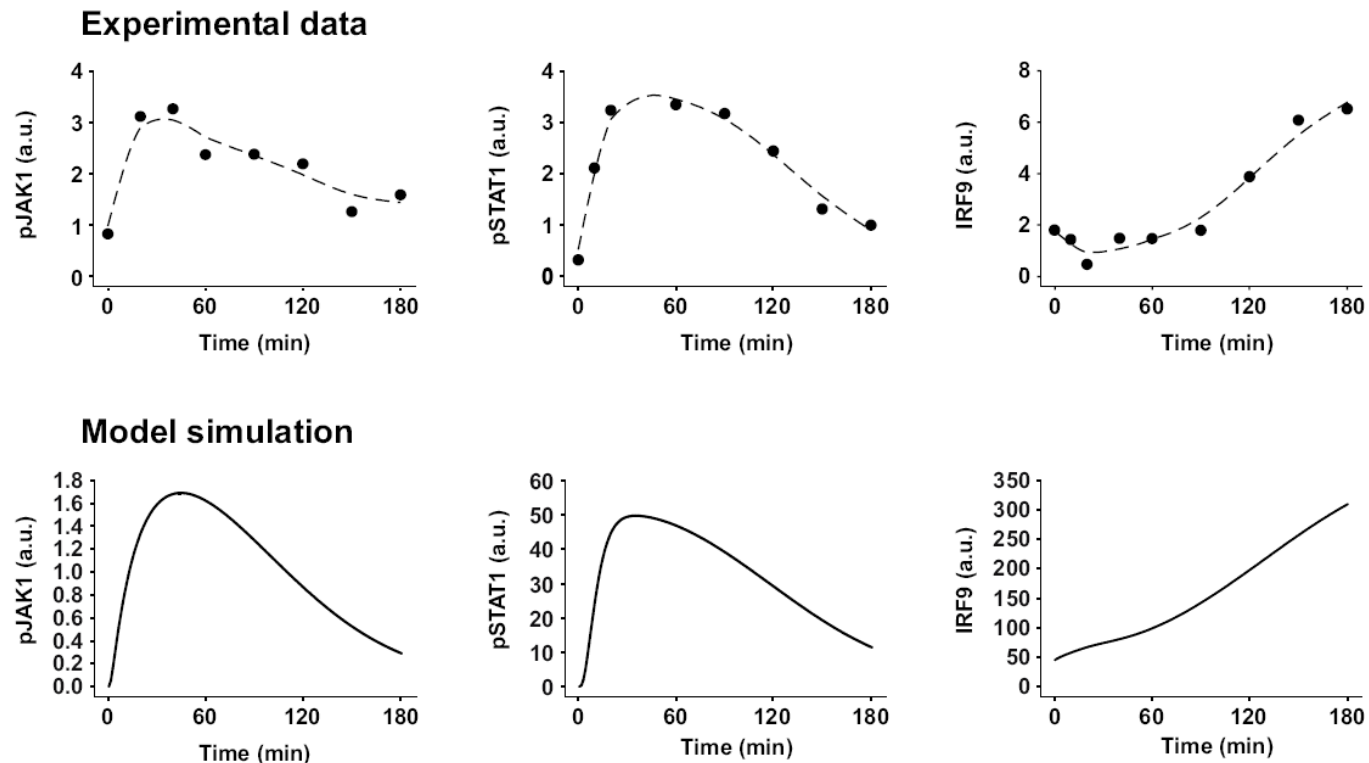
Approach uses biological knowledge to produce qualitative predictions

Important features of the model:

Feedback regulations

Nuclear/cytoplasmic shuttling of different complexes

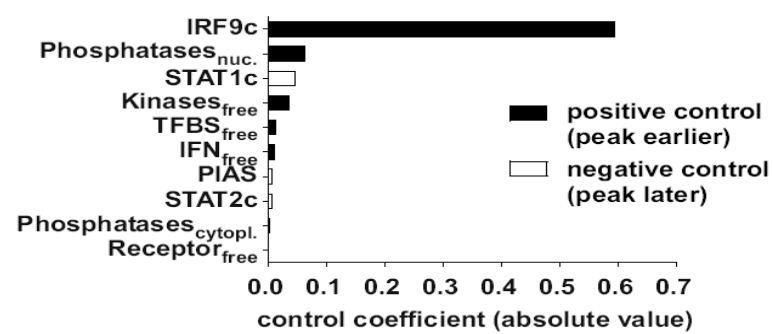
IFN alpha signalling - model set-up



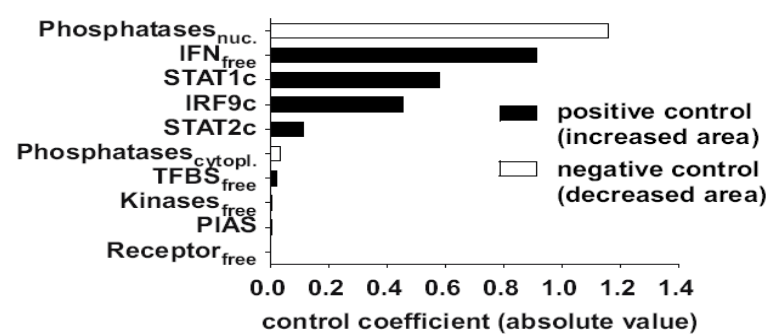
Model fitting by experimentally measured time-course data, literature knowledge and similar modeling approaches (Interferon-Gamma).

Critical factors in the signalling chain?

A Sensitivity analysis: peak time



Sensitivity analysis: integrated response

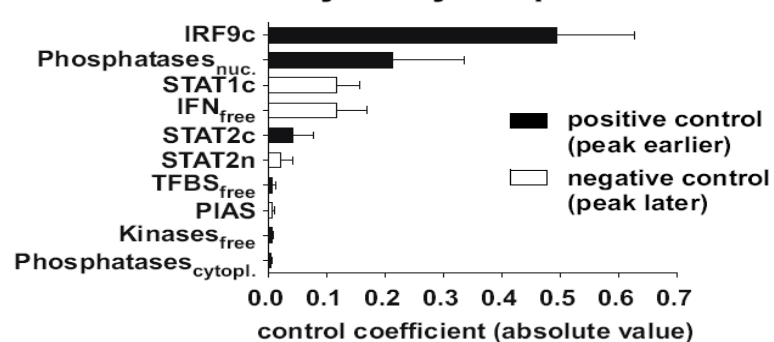


B Global sensitivity analysis: peak time Global sensitivity analysis: integrated response
Infinitesimal changes of initial concentrations using original parameter set

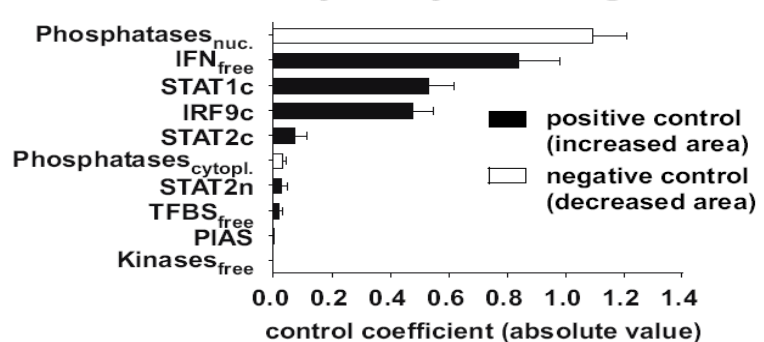
0.0 0.1 0.2 0.3 0.4 0.5 0.6 0.7
control coefficient (absolute value)

0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0 1.2 1.4
control coefficient (absolute value)

B Global sensitivity analysis: peak time



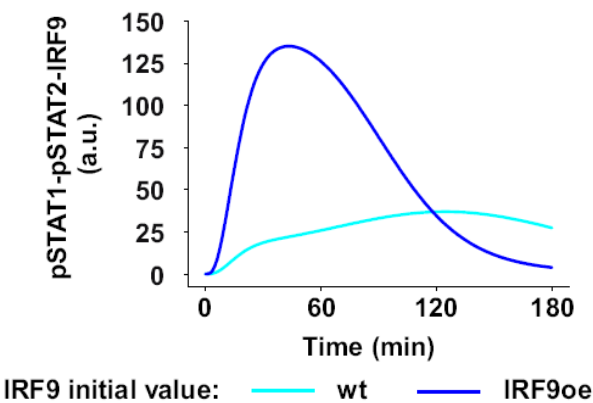
Global sensitivity analysis: integrated response



Infinitesimal changes of initial concentrations using 1000 fitted parameter sets

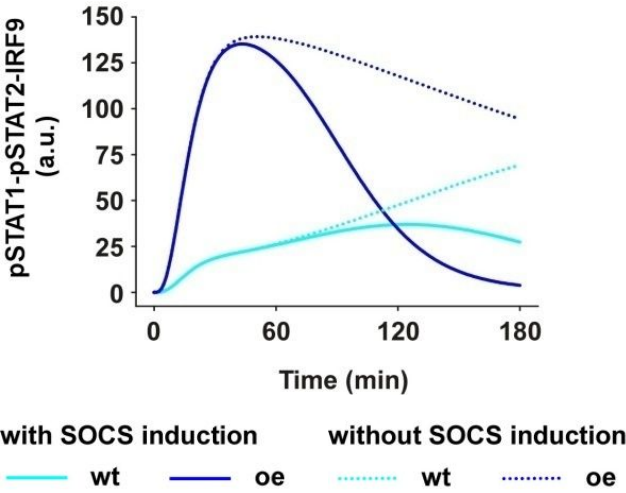
Model predictions

A Model prediction

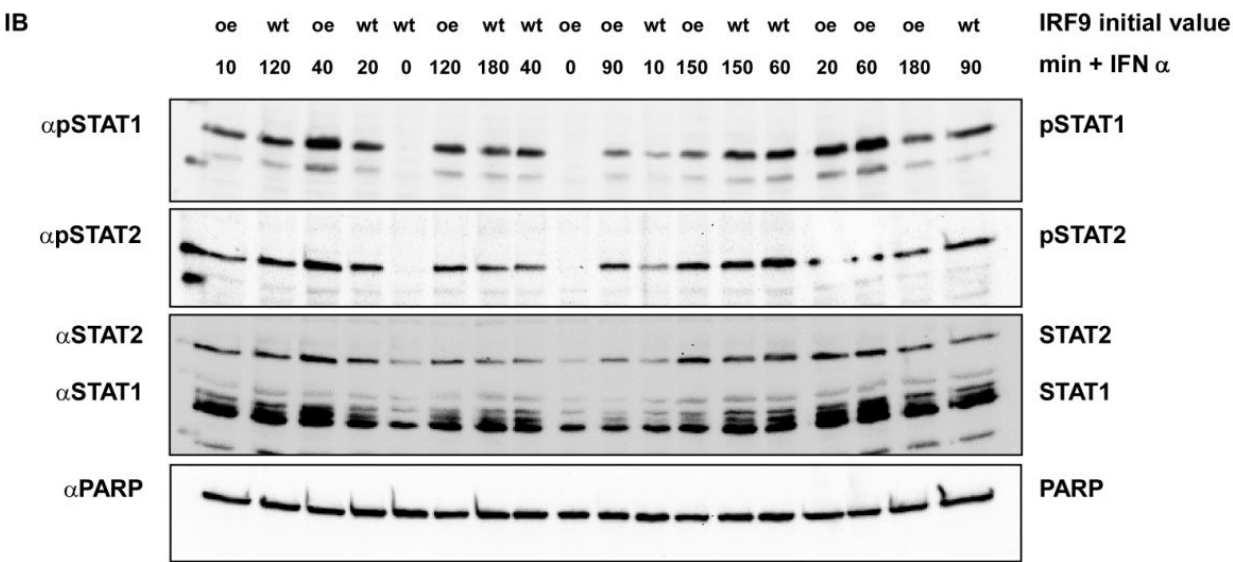


Overexpression curve
cuts wild-type curve
before its global
maximum

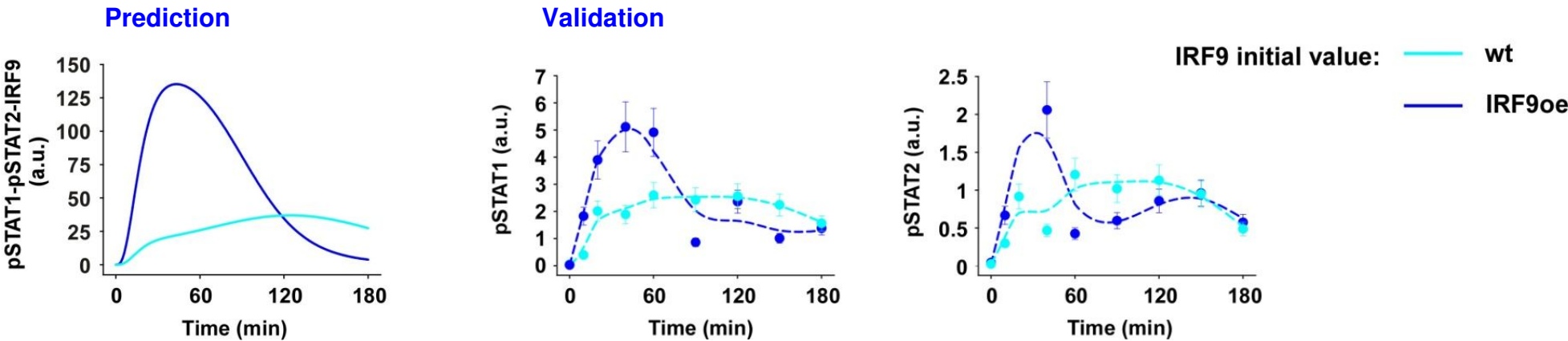
IRF9 overexpression enhances
and accelerates nuclear
accumulation of signal-
mediating complexes



Dynamics of IFN alpha signaling in Huh7.5-IRF9 cells



Model validation



➡ IRF9 overexpression results in accelerated and increased signaling