

core facilities
genomics and proteomics
genome editing
iPS core units
model organisms
biobanking
stem cell factories
developmental biology
bioprinting
computational
stem cell biology
genomics and proteomics
model organisms
iPS core units
biobanking
stem cell factories
genome editing
bioprinting

computational stem cell biology

Foto: Fotolia / ventoh

Bioinformatische Analysen

Durchblick im digitalen Datenmeer

Molekulare Hochdurchsatz-Technologien und hochauflösende Bildgebung fördern auch in der Stammzellbiologie gigantische Datenmengen zutage. Ohne rechentechische Unterstützung ist diese Fülle nicht zu bewältigen. Big Data steht für enormes Potenzial, aber auch für Probleme. Systembiologen und Bioinformatiker versuchen, mit mathematischen Modellen Erkenntnisse aus dem Datenberg zu ziehen. Dabei ist nicht nur der Blick aufs große Ganze, sondern auch der auf wichtige Details gefragt, um die Eigenschaften von Stammzellen berechenbar zu machen.

Molekulare Hochdurchsatz-Analysen, die sogenannten Omics-Technologien, und die digitalen Bildgebungsverfahren haben die biomedizinische Forschung wesentlich verändert und eröffnen ganz neue Einblicke in Lebensprozesse. Gleichwohl erzeugen sie riesige Datenmengen, von denen derzeit nur Bruchteile ausgewertet werden können. Man spricht hier vom sogenannten Big-Data-Problem, denn das Anschwellen der Datenmengen bedeutet nicht automatisch einen höheren Erkenntnisgewinn. Auch für Stammzellforscher besteht die Herausforderung darin, aus den digitalen Datenbergen die für ihre Fragestellungen relevanten Informationen zu extrahieren und zu analysieren. In einem weiteren Schritt müssen die Daten und die daraus abgeleiteten Erkenntnisse auch über geeignete Netzwerke der wissenschaftlichen Gemeinschaft zur Verfügung gestellt werden.

Unterschiedliche Herangehensweisen

Ingo Röder vom Institut für Medizinische Informatik und Biometrie (IMB) an der Technischen Universität Dresden beschäftigt sich seit vielen Jahren mit der mathematischen Modellierung von Stammzellsystemen. Mithilfe von Computersimulationen und statistischen Methoden nähert er



Computergestützte Analyse von biologischen Daten

sich zum Beispiel so komplexen Phänomen wie der Pluripotenz von embryonalen Stammzellen (ES-Zellen).

Zu diesem Thema haben Forscher aus aller Welt inzwischen einen gewaltigen Berg an molekularen Daten zusammengetragen. Bei der Analyse dominieren bei den Forschern zwei Herangehensweisen auf dem Weg zu computerbasierten Modellen. „Die einen betrachten riesige, übergreifende Regulationsnetzwerke, die anderen beschränken sich auf die Analyse kleinerer Teilsysteme“, sagt Ingo Röder. Beides habe seine Berechtigung. Während der durch große Datenmengen getriebene Ansatz versucht, komplexe Zusammenhänge zu identifizieren, bleibt er allerdings oft auf einem deskriptiven Level stehen. „Biologische Regulationsnetzwerke sind extrem komplex und dadurch in ihrer Gesamtheit sehr schwer quantitativ zu fassen.“ Mit ihrer mathematischen Beschreibung frage man derzeit zumeist nach dem „Was?“. „Das liefert einen wichtigen Überblick zu regulatorischen Strukturen, der aber in vielen Fällen keine

Foto: TU Dresden / Ingo Röder

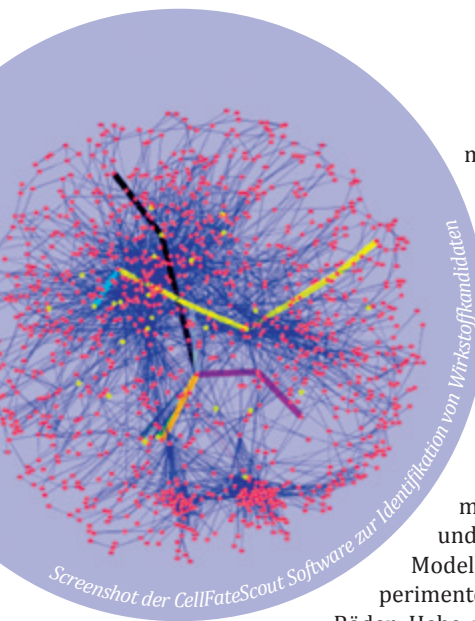
Max-Planck-Institut für molekulare Genetik MPIMG

Das Max-Planck-Institut für molekulare Genetik (MPIMG) arbeitet an der Analyse des Genoms des Menschen und anderer Organismen. Damit leistet es einen Beitrag zu einem umfassenden Verständnis biologischer Abläufe im Organismus und zur Aufklärung der molekularen Ursachen vieler menschlicher Erkrankungen. Ziel der Wissenschaftler ist es, auf molekularem Niveau neue Einblicke in die Entstehung von Krankheiten zu gewinnen, um so zu einer Entwicklung ursachengerechter Behandlungsmethoden beizutragen. Dabei gewinnt die Stammzellfor-

schung zunehmend an Bedeutung. MPIMG-Forscher arbeiten insbesondere daran, Genregulnetzwerke der Gewebeformung und Homöostase besser zu verstehen, deren Störung zahlreiche Erkrankungen nach sich ziehen kann.

Max-Planck-Institut für molekulare Genetik
Ihnestraße 63-73
14195 Berlin
www.molgen.mpg.de





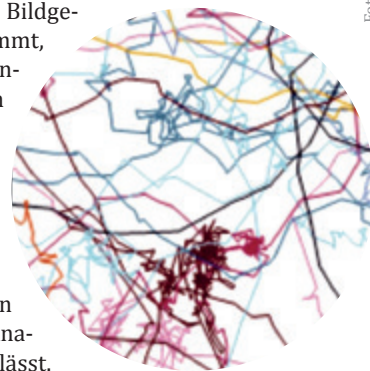
mechanistischen Erklärungen liefert“, sagt Röder.

Anders verhalte es sich mit dem Ansatz, nur Teilbereiche eines biologischen Systems zu betrachten. Hier stehe die Frage nach dem „Warum?“ im Vordergrund. „Anhand von solchen Modellen ist es besser möglich, zugrunde liegende Mechanismen tatsächlich zu verstehen, und sie basierend auf konkreten Modellvorhersagen dann auch experimentell zu überprüfen“, erläutert Röder. Habe man Teilsysteme verstanden, könne man diese wieder ins große Puzzle einfügen.

Blick auf die einzelne Zelle

Der Blick auf Details wird durch moderne Technologien vorangetrieben. Zu einer wichtigen Datenquelle für die Systembiologen und mathematischen Modellierer ist die Einzelzell-Analyse geworden. Selbst Zellen innerhalb definierter Zellpopulationen – etwa Stammzellen oder differenzierte Zellen – sind oft nicht homogen, sie unterscheiden sich in ihren konkreten Eigenschaften voneinander. Der präzise Blick auf einzelne Zellen stellt hier ein wichtiges Werkzeug dar, um Heterogenitäten zu erkennen und ihren Einfluss auf die Organisation des Systems zu verstehen.

Per Einzelzell-Analyse lassen sich zum Beispiel sämtliche RNA-Moleküle und damit die Genaktivität in einer einzelnen Zelle vermessen. Aber nicht nur molekulare Daten lassen sich erfassen. „Wir schauen auch auf das Verhalten der Zellen, ihre Kommunikation mit Nachbarzellen oder den Einfluss räumlicher Strukturen“, so Röder. Auch solche funktionellen Einzelzell-Analysen, bei denen unter anderem hochauflösende Bildgebungstechnik zum Einsatz kommt, produzieren enorme Datenmengen. Im Bereich der theoretischen Stammzellbiologie beschäftigen sich neben den Dresdnern auch die Wissenschaftler um Fabian Theis vom Helmholtz Zentrum München mit der Auswertung von Einzelzell-Analysen. Sie haben dazu statistische Methoden entwickelt, mit denen sich die Analyse vereinfachen und verbessern lässt.



Fotos: IBIMA / Georg Füllen; TU Dresden / Ingo Röder



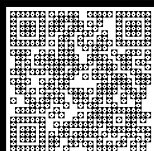
DISTRIBUTED IN AUSTRIA, GERMANY AND SWITZERLAND BY PELOBIOTECH GMBH.

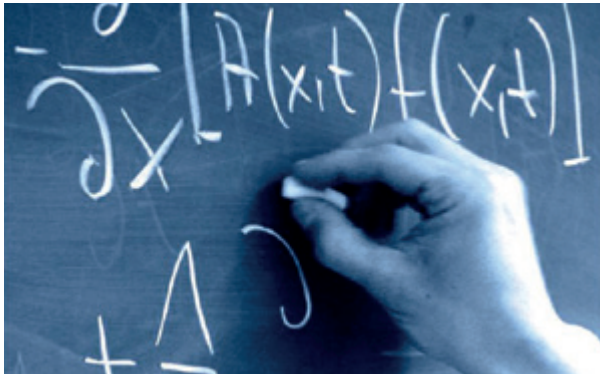


ReproCELL Stemgent® microRNA Technology for Enhanced mRNA Reprogramming

Enhances, and simplifies mRNA reprogramming for fast, efficient iPS cell line generation from difficult to reprogram cell lines.

- Improved efficacy on hard-to-reprogram or refractory cell types
- Cost-effective, fast reprogramming kinetics
- Streamlined protocol





Infrastruktur im Aufbau

Der Umgang mit Big Data und der Aufbau einer angemessenen Infrastruktur steckt hierzulande noch in einem frühen Stadium. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) fördert derzeit den Aufbau von zwei Kompetenzzentren für Big Data: Unter der Leitung der TU Berlin entsteht das „Berlin Big Data Center (BBDC)“ und unter der Leitung der TU Dresden und der Universität Leipzig das „Competence Center for Scalable Data Services and Solutions (ScaDS)“. Bei ScaDS gehe es dabei auch um infor-

matistische Lösungsstrategien zum Umgang mit gigantischen Datenmengen aus den Life Sciences, so Röder. Neben dem Aufbau effizienter Datenstrukturen betrifft dies unter anderem solche Fragen: Wie lässt sich konkretes Wissen aus den Daten extrahieren? Wie geht man mit sich verändernden Daten um?

Eine Einrichtung, von der künftig auch Stammzellforscher profitieren könnten, entsteht zudem mit dem ebenfalls vom BMBF mit 22 Millionen Euro geförderten „Deutschen Netzwerk für Bioinformatik-Infrastruktur (de.NBI)“. Der virtuelle Verbund hat zum Ziel, die Verfügbarkeit sowohl von Hardware als auch von bioinformatischen Werkzeugen in den Lebenswissenschaften zu verbessern und nachhaltig sicherzustellen. Sechs Leistungszentren wurden ausgewählt, neben der für die Koordination zuständigen Universität Bielefeld sind es das DKFZ Heidelberg, die Universitäten Bochum, Tübingen, Freiburg und das IPK Gatersleben, die im März 2015 ihre Zusammenarbeit starten.

Ingo Röder beobachtet im Umgang mit Big Data bisher ein sehr pragmatisches Vorgehen, das vor allem auf die Speicherung der gewaltigen Datenmengen abzielt denn auf die Wertschöpfung und das Lebenszyklus-Management von Daten. „Wir stehen hier erst am Anfang“, konstatiert der Dresdner Mathematiker.

Text: Philipp Graf

Foto: TU Dresden / Ingo Röder

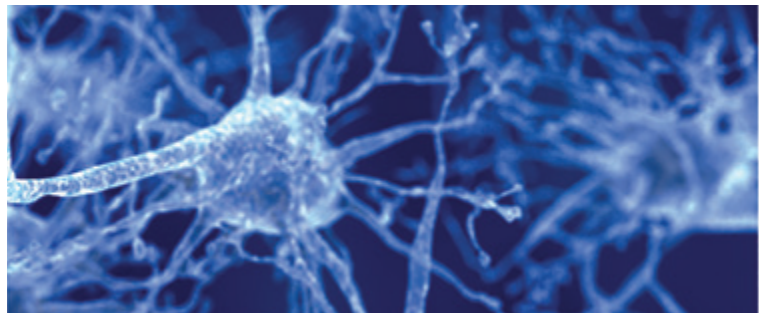
Modellieren einer neurodegenerativen Krankheit



„Es hat geklappt!!!!“. Aufgeregt und schwungvoll kam Albert in das Büro seines Chefs Jeff, die Tür knallte fast gegen den Schreibtisch. „Du hattest Recht, Deine Idee hat funktioniert, ich konnte wirklich die iPSCs ganz einfach und schnell zu neuronalen Stammzellen differenzieren und nicht nur das, ich habe sowohl **GABAerge**, **Dopaminerge** und **Motorneuronen** heraus bekommen! Hier schau mal!“ Albert sagte dies mit zitternder Stimme, da er ein Nature paper, den Nobelpreis oder noch viel besser, ein Schulterklopfen seines Chefs, schon vor Augen hatte.

„Und das ganze hab ich so schnell durchgezogen, das ging schneller als Kuchen backen, zumindest, wenn ich ihn backe“. Mit einem breiten Grinsen erinnerte sich Albert an die letzten Tage, als er zuerst die iPSCs aus **Fibroblasten** in 14 Tagen mit dem neuen **CytoTune 2** kit reprogrammiert hatte. Anschließend hatte er nach der Klonisolierung und der feeder freien Kultivierung in **Essential 8™** Medium die Klone seiner Wahl, „ge**Scorecard**“, wie seine Kollegin Uma immer so schön sagte, um die Zellen auf Pluripotenz und Differenzierungspotential zu überprüfen. Dadurch durfte er endlich mal mit qPCR arbeiten, etwas, wovon er nicht wirklich Ahnung hatte, was aber mit dem Scorecard System nicht schlimm war, weil damit auch weniger begnadete Molekularbiologen etwas sinnvolles aus den **beige-blauen Kisten** heraus bekommen. So konnte er endlich mal qPCR Daten in seinem Laborbuch verewigen.

Mit **Neural induction Medium** hatte er anschließend die Differenzierung zu NSCs hin bekommen, auch dies wieder leicht und schnell, ohne aufwendiges Picken von Embryoid bodies und auch noch viel schneller als mit der Methode, die seit gefühlten 250 Jahren im Labor zelebriert wurde! „Das Zeug ist wie Tütensuppe, einfach zu den iPSCs schmeißen, sieben Tage warten und schon hast Du Deine NSCs.“ hatte er seiner Frau eines Abends erzählt, als er aus dem Labor kam. „Und die Ausbeute erst!“ Das hatte er



sich wirklich nicht träumen lassen, daß er mit so wenig Aufwand die 20fache Menge des Startmaterials heraus bekommt. Da konnte er es sich denn auch leisten, gleich drei verschiedene Ansätze für die Differenzierung zu machen, eben **GABAerge**, **Dopaminerge** und **Motorneuronen**. Da Albert für die Entwicklung des neuen Mediums für die Differenzierung zu NSCs schon genug Zeit investiert hatte, wollte er mit der Entwicklung von Differenzierungskits in diese neuronalen Zellen erst noch etwas warten und das bei nächster Gelegenheit angehen. So nahm er die konventionellen Protokolle, die er im Internet fand und differenzierte seine NSCs zu den gewünschten Zellen. Das kostete noch am meisten Zeit, aber am Ende waren er, sein Chef und auch seine Frau glücklich. Sein Chef, weil mal wieder sein penibel durchdachtes Konzept erfolgreich in die Tat umgesetzt wurde, er, weil er jetzt wieder rechtzeitig jeden Abend nach Hause gehen konnte, um an seiner Spielzeugeisenbahn im Keller herum zu basteln und seine Frau, weil er sie mit soviel guter Laune in der Tasche gleich am selben Abend zum Essen einlud – an der Dönerbude um die Ecke...

Bitte gehen Sie zu lifetechnologies.com/stemcells, um mehr Informationen zu erhalten.