

LCSB-Forscher entwickeln Computermodellierung Recon3D weiter

Die Stoffwechsel-Modellierung wird dreidimensional

Luxemburg, 20. Februar 2018 – Ein internationales Forschungskonsortium hat unter maßgeblicher Beteiligung von LCSB-Wissenschaftlern erstmals ein Computermodell entwickelt, das bei der Darstellung menschlicher Stoffwechselprozesse die dritte Dimension einbezieht. Dazu haben die Forscher die räumlichen Strukturen von über 4.000 Stoffwechselprodukten, sogenannten Metaboliten, und fast 13.000 Proteinen in ein bereits existierendes Modell integriert. Außerdem haben sie die Datengrundlage des Modells, auf der die Simulation basiert, um eine enorme Menge an genetischen und chemischen Informationen erweitert. Recon3D heißt das neue computerbasierte Werkzeug, das vor kurzem der biomedizinischen Forschungsszene zur Verfügung gestellt worden ist. Ihre Ergebnisse zu Recon3D haben die Forscher in Nature Biotechnology veröffentlicht.

Computermodelle gewinnen zunehmend an Bedeutung für die Wissenschaft: Sie machen das bereits existierende Wissen handhabbar und helfen Wissenschaftlern dadurch, ihre Forschungsfragen möglichst präzise zu formulieren und zielgerichtet zu arbeiten. Forscher, die solche Modelle erstellen, werten möglichst alle verfügbaren Veröffentlichungen und Datenbanken zu einem Thema aus und speisen die Informationen in ihr Modell ein. So auch bei der Erforschung des menschlichen Stoffwechsels, wie Prof. Dr. Ines Thiele, Leiterin der Gruppe „Molecular Systems Physiology“ am Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) der Universität Luxemburg und eine der treibenden Kräfte hinter Recon3D sagt: „Bereits für die Vorversion von Recon3D, bei Recon 2, hat ein großes Team verschiedener Forschungsgruppen riesige Datenmengen zum Genom, zu chemischen Stoffwechselaktivitäten oder physiologischen Eigenschaften des menschlichen Organismus zusammengetragen.“ Diese Datengrundlage sei für Recon3D noch einmal erheblich erweitert worden, so Thiele.

Das Besondere am neuen Computermodell ist jedoch die Integration dreidimensionaler Strukturdaten zu Proteinen und Stoffwechselprodukten. Dr. Ronan Fleming ist Leiter der LCSB-Gruppe „Systems Biochemistry“, welche für die Strukturdaten der Stoffwechselprodukte verantwortlich war: „Bisher konnte man sagen, dass bei einer bestimmten Stoffwechselreaktion aus den Substanzen A und B die Substanzen C und D werden. Jetzt wissen wir genau, aus welchen Atomen jede Substanz besteht, wie die Atome in den Ausgangssubstanzen angeordnet sind, und wo sich dieselben Atome in den Produkten der chemischen Reaktion wiederfinden.“ Damit das möglich wurde, mussten die Forscher zunächst herausfinden, welches Rechenprogramm – Wissenschaftler sprechen von einem Algorithmus – die dreidimensionalen Strukturen der Moleküle am genauesten aus den Literaturdaten in Recon3D überführt. Dazu hat Flemings Team für eine Reihe von chemischen Reaktionen die molekulare Struktur der Ausgangsstoffe recherchiert und den Verbleib jedes Atoms nach der Stoffwechselreaktion einzeln bestimmt. Dann wurden verschiedene Algorithmen an diesen Beispielreaktionen getestet, um denjenigen mit der besten Vorhersagekraft zu identifizieren. Fleming: „Mit diesen Ergebnissen konnten wir dann die Strukturen von über 4.000 Metaboliten sehr präzise in das Computermodell überführen.“ Flemings Kollegen von der US-amerikanischen Universität Kaliforniens zu San Diego erweiterten Recon3D auf nun knapp 13.000 Protein-Strukturdaten, und damit verbinden sie die beiden Themengebiete Strukturbiochemie und Systembiologie.

„Mit Recon3D lassen sich Stoffwechselprozesse, die beispielsweise bei Parkinson-Patienten anders ablaufen als bei Gesunden, in Zukunft viel besser und detailgenauer untersuchen“, fasst Thiele die Möglichkeiten zusammen, die das neue Computermodell bietet. Damit andere Wissenschaftler das Modell für ihre Forschung nutzen können, hat es Dr. Andreas Dräger vom Zentrum für Bioinformatik der Universität Tübingen (ZBIT) in ein standardisiertes Format gebracht. „Recon3D legt einen Grundstein zur Erstellung zelltypspezifischer Modelle, mit denen sich die Funktion von Geweben bis hin zu ganzen Organen im Computer simulieren lassen“, erklärt Dräger und fügt hinzu, es könne zudem helfen, das Wechselspiel zwischen Pathogenen wie Bakterien oder Viren und dem menschlichen Wirt besser zu verstehen. Fleming ergänzt, dass sich Dank der dreidimensionalen Strukturen der Metabolite und Proteine in Recon3D jetzt auf der Ebene einzelner Atome verfolgen lässt, wie sich beispielsweise Genmutationen auf die Entwicklung bestimmter Krankheitsbilder auswirken: „Dadurch können sich ganz neue Wege für die Forschung an therapeutischen Ansätzen ergeben“, so Fleming.

Bibliografische Daten

Elizabeth Brunk, Swagatika Sahoo, Daniel C Zielinski, Ali Altunkaya, Andreas Dräger, Nathan Mih, Francesco Gatto, Avlant Nilsson, German Andres Preciat Gonzalez, Maïke Kathrin Aurich, Andreas Prlić, Anand Sastry, Anna D Danielsdottir, Almut Heinken, Alberto Noronha, Peter W Rose, Stephen K Burley, Ronan M T Fleming, Jens Nielsen, Ines Thiele & Bernhard O Palsson; Recon3D enables a three-dimensional view of gene variation in human metabolism; Nature Biotechnology; 2018; doi:10.1038/nbt.4072

Beteiligte Partner:

Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, Campus Belval, Esch-Sur-Alzette, Luxembourg.

Department of Bioengineering, University of California, San Diego, San Diego, California, USA.

RCSB Protein Data Bank, San Diego Supercomputer Center, University of California, San Diego, La Jolla, California, USA.

Applied Bioinformatics Group, Center for Bioinformatics Tübingen (ZBIT), University of Tübingen, Tübingen, Germany.

The Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability, Technical University of Denmark, Lyngby, Denmark.

Department of Biology and Biological Engineering, Chalmers University of Technology, Sweden.

Department of Chemistry and Chemical Biology, Center for Integrative Proteomics Research, Institute for Quantitative Biomedicine, and Rutgers Cancer Institute of New Jersey, Rutgers, The State University of New Jersey, Piscataway, New Jersey, USA.

Communiqué par l'Université du Luxembourg