

Projekt Interdisziplinäres Lernen und Zusammenarbeit

Gene, Graphen, Organismen

**Modellierungs- und Analysemethoden in der
Systembiologie**

Mark-Christoph Körner

Anita Schöbel

(Hrsg.)

Modellierung im Interdisziplinären Studienprogramm

Gene, Graphen, Organismen

Modellierungs- und Analysemethoden
in der Systembiologie

Mark-Christoph Körner
Anita Schöbel
(Hrsg.)

SHAKER
VERLAG

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

Copyright Shaker Verlag 2010

Alle Rechte, auch das des auszugsweisen Nachdruckes, der auszugsweisen oder vollständigen Wiedergabe, der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen und der Übersetzung, vorbehalten.

Printed in Germany.

ISBN 978-3-8322-8914-0

ISSN 1432-3397

Shaker Verlag GmbH • Postfach 101818 • 52018 Aachen

Telefon: 02407 / 95 96 - 0 • Telefax: 02407 / 95 96 - 9

Internet: www.shaker.de • E-Mail: info@shaker.de

Vorwort

Das vorliegende Buch entstand aus dem Pilotprojekt „Projekt Interdisziplinäres Lernen und Zusammenarbeit“ (kurz PILZ), das wir erstmalige im Wintersemester 2007/2008 an der Georg-August-Universität Göttingen durchgeführt haben. In diesem Buch werden die interessanten und teilweise sehr originellen Ideen und Ergebnisse dokumentiert, die im Verlauf des Wintersemesters 2007/2008 durch Studierende der Universität erarbeitet wurden. Darüber hinaus stellt dieses Buch eine kompakte Einführung in ein spannendes Forschungsgebiet der Bioinformatik dar, das im Grenzgebiet zwischen Informatik, Mathematik, Medizin und Biologie angesiedelt ist. Weiter möchte wir mit diesem Buch insbesondere Lehrende ansprechen und animieren, ähnliche Konzepte an ihren Universitäten umzusetzen.

Die Idee des PILZ-Projekts ist, Studierenden eine interdisziplinäre und praxisnahe Lehrveranstaltung zu bieten, die ihnen ermöglicht, ihr Wissen auch außerhalb ihres jeweiligen Faches und anhand praktischer Probleme anzuwenden¹. Im Wintersemester 2007 / 2008 sollte dieses Ziel durch die Bearbeitung von Aufgabenstellungen aus dem Forschungsgebiet Bioinformatik erreicht werden. Dazu wurden in einer Kooperation zwischen dem Lehrstuhl für Diskrete Optimierung (angesiedelt an der Fakultät für Mathematik und Informatik) und der Abteilung für Bioinformatik (Universitätsmedizin) sowie in Zusammenarbeit mit der Firma Biobase² vier Aufgabestellungen formuliert und unter dem Namen *Gene, Graphen, Organismen - Modellierungs- und Analysemethoden in der Systembiologie* zusammengefasst. Um die Studierenden verschiedener Disziplinen auf die Projekte vorzubereiten und den aufgrund der verschiedenen Studienfächer der Teilnehmer teilweise recht unterschiedlichen Kenntnisstand anzugleichen, wurde eine Kompaktwoche angeboten. Innerhalb dieser Kompaktwoche fanden Kurse über mathematische und biologische Grundlagen statt, in denen die Themenbereiche der einzelnen Projekte durch die Projekt-Initiatoren und durch Gäste aus Wissenschaft und Praxis vorgestellt wurden. Im Anschluss an die Kompaktwoche hatten die Projektgruppen sechs Monate Zeit, um die Aufgabenstellungen umzusetzen.

Das vorliegende Buch besteht aus zwei Teilen. Der erste Teil enthält Artikel über Grundlagen aus den Bereichen Biologie, Informatik und Mathematik, die zum Verständnis der von den Studierenden bearbeiteten Projekte notwendig sind. Vom Umfang entsprechen die Artikel dem Stoff, der während der Kompaktwoche zu PILZ vorgestellt wurde. Im zweiten Teil des Buchs befinden sich die Projektberichte der Studierenden.

¹PILZ ist nach dem Vorbild MISP der TU Kaiserslautern organisiert. Weiter Informationen zum Konzept: <http://optimierung.math.uni-goettingen.de/pilz>

²BIOBASE GmbH, Halchtersche Straße 33, D-38304 Wolfenbuettel

Während Kapitel 1 biologische Grundlagen enthält und insbesondere graphenbasierte Modellierung von biologischen Systemen thematisiert, wird in Kapitel 2 auf Aspekte aus der Informatik eingegangen. Insbesondere wird Lernen aus Sicht der Informatik besprochen und es werden Algorithmen vorgestellt, mit denen Konzepte des Lernens umgesetzt werden können. Kapitel 3 beschäftigt sich mit der mathematischen Modellierung von Netzwerken. Insbesondere werden Graphen vorgestellt und typische Fragestellungen diskutiert, die im Zusammenhang mit Netzwerkoptimierung entstehen.

Kapitel 4 enthält den ersten studentischen Projektbericht. Er befasst sich mit der topologischen Analyse eines mathematischen Netzwerks, das als Modell für Stoffwechselprozesse interpretiert werden kann. Kapitel 5 ist der Ergebnisbericht des Projekts „Dynamische Analyse“. In diesem Projekt wurde ein biologisches System als Petri-Netz modelliert und auf mögliche stabile „Betriebszustände“ untersucht. Im Projekt „Algebraische Analyse“ wurde ein neuartiges Konzept entwickelt, um gleichzeitig eine metabolische als auch regulatorische Analyse biologischer Netzwerke zu ermöglichen. Die Ergebnisse dieses Projekts befinden sich in Kapitel 6. In Kapitel 7 werden die Ergebnisse des Projekts vorgestellt, das mittels lernfähiger Algorithmen Transkriptionsfaktorbindestellen im Genom der Maus (*Mus musculus*) identifiziert.

Unser Dank gilt zunächst den engagierten Studierenden, ohne die PILZ nicht so erfolgreich und dieses Buch unmöglich gewesen wäre. Darüber hinaus möchte wir uns besonders bei Dr. Torsten Crass, Abteilung für Bioinformatik der Universitätsmedizin Göttingen, bedanken. Er hat uns sehr geholfen, die biologische Sprache zu verstehen, mit der wir als Mathematiker oftmals Probleme hatten. Darüber hinaus stand er stets als Ansprechpartner für alle Projektgruppen bereit und hat so entschieden zum Gelingen der Projekte beigetragen. Unser Dank gilt weiter Prof. Dr. Edgar Wingender, Martin Haubrock, Departement für Bioinformatik der Universitätsmedizin Göttingen, und Prof. Dr. Stephan Waack, Institut für Informatik der Georg-August-Universität, für die angenehme Zusammenarbeit. Letztendlich möchten wir Thorsten Krempasky, Institut für Angewandte und Numerische Mathematik der Georg-August-Universität Göttingen, für die Unterstützung beim Erstellen des Buchmanuskripts danken.

Göttingen, im Januar 2010

Mark-Christoph Körner
Anita Schöbel

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	iii
I Grundlagen	1
1 Modellierungs- und Analysemethoden in der Systembiologie <i>Dr. Torsten Crass</i>	3
1.1 Organisation und Modellierung lebender Systeme	3
1.2 Systembiologie	14
2 Aus der probabilistischen Theorie der Musterklassifikation <i>Prof. Dr. Stephan Waack</i>	35
2.1 Grundbegriffe des Lernens	36
2.2 Das Modell des PAC-Lernens	41
3 Netzwerkoptimierung: Modellieren von Problemen in Graphen <i>Prof. Dr. Anita Schöbel</i>	47
3.1 Was sind Graphen?	47
3.2 Besondere Graphen	50
3.3 Einige typische Fragestellungen in Graphen	52
3.4 Ein algorithmisches Beispiel: Kürzeste Wege in einem gewichteten Graph	53
II Die Projekte	61
4 Topologische Analyse biomolekularer Netzwerke <i>Ruth Hübner, Ingo Karschin, Christian Opitz, Holger Pillmann, Robert Schieweck</i>	63
4.1 Einleitung	63
4.2 Biologischer Hintergrund	64
4.3 Topologische Analysemethoden	66
4.4 Implementierung	77
4.5 Ergebnisse und Diskussion	81
4.6 Schlussfolgerung und Ausblick	85

5	Dynamische Analyse biologischer Systeme mit Hilfe von Petrinetzen	
	<i>Boris Busche, Friederike Mahr, Heiko Vollmann, Björn Stucke, Tatjana Dabrowski</i>	89
5.1	Einleitung	89
5.2	Grundlagen	90
5.3	Entwurf	101
5.4	Ergebnisse und Diskussion	107
5.5	Schlussfolgerung und Ausblick	112
6	Algebraische Flussanalyse von systembiologischen Netzwerken	
	<i>Georg Hildebrand, Michael Siebert, Robert Stalman, Anke Uffmann</i>	115
6.1	Einleitung	115
6.2	Methoden	116
6.3	Ergebnisse und Diskussion	139
6.4	Schlussfolgerung und Ausblick	141
7	Projekt Promotoranalyse	
	<i>Kathrin Aßhauer, Garvin Schulz, Markus Gieshold, Till Baumann, René Rex, Hang Zhang, Mehmet Gültas</i>	149
7.1	Biologische und bioinformatische Grundlagen	150
7.2	Anwendung des Lernens auf unsere biologischen Daten	156
7.3	Schlussbetrachtungen	157