

Volker Braun
Dr. sc. hum.

Analyse, Vergleich und Simulation der embryonalen Zellstammlinien verschiedener Nematoden

Geboren am 04. 11.1972 in Eberbach
Diplom der Fachrichtung Medizinische Informatik am 26.03.1999 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Bioinformatik (DKFZ)
Doktorvater: Prof. Dr. sc. hum. habil. H.-P. Meinzer

In Rahmen dieser Arbeit wurde erstmals ein Werkzeug geschaffen, welches die Möglichkeit bietet, embryonale Zellstammlinien verschiedener Organismen zu untersuchen, zu vergleichen und zu simulieren. Als Beispiele dienten die Zellstammlinien der Nematoden *Caenorhabditis elegans* und *Pellioditis marina*.

Durch die grundlegenden und richtungsweisenden Arbeiten von Sidney Brenner im Jahr 1963 — den vielzelligen, aber trotzdem recht einfach aufgebauten *C. elegans* als Modellorganismus vorzuschlagen und Beiträge zur Erforschung des Zusammenspiels der Gene bei höheren Organismen zu veröffentlichen — und von John Sulston im Jahr 1983 — die Zellstammlinie von *C. elegans* zu bestimmen und damit das Schicksal sämtlicher aus einer befruchteten Eizelle hervorgegangenen Tochterzellen im sich entwickelnden Embryo zu verfolgen — war diese Arbeit erst möglich. Die Weitsicht dieser Wissenschaftler und die Folgen dieser Arbeiten wurden im Jahr 2002 mit dem Nobelpreis für „Physiologie oder Medizin“ bedacht.

Um die Zellstammlinien zu analysieren, mussten zuerst Methoden bereitgestellt werden, um die komplexen Zellstammlinien zu visualisieren und mit ihnen zu interagieren. Dies beinhaltet u.a. das Erstellen von beliebigen Zellstammlinien, das Hinzufügen von weiteren Zellen und das Zuweisen oder Modifizieren des Zelltyps. Verschiedene Ansichten auf den Zellteilungsbaum sowie die Berechnung von Filmen, die die Entwicklung des Embryos zeigen und die Markierung von bestimmten Zellen erlauben, sind möglich.

Um die Zellstammlinien der Nematoden miteinander vergleichen zu können, wurde das Maß der Homologie entwickelt. Es gibt Auskunft darüber, wie groß die Ähnlichkeit der zu untersuchenden Zellstammlinien ist. Es hat sich gezeigt, dass die Homologie der Darmzellen, der Keimbahnzellen und der Muskelzellen zwischen *C. elegans* und *P. marina* besonders hoch ist. Um die verschiedenen Zelltypen zu untersuchen, müssen die Zellen in Klassen eingeteilt werden. Die Einteilung der Zelltypen in zwei disjunkte Klassen ermöglicht es, gezielt einen einzelnen Zelltyp zu betrachten. Eine solche Einteilung könnte beispielsweise in die Klassen Neuron und Nicht-Neuron stattfinden. In Nicht-Neuron wären dann die Zellen zusammengefasst, die nicht den Neuronen zugeordnet werden können. Die verschiedenen Generatoren — also Algorithmen, die Zellstammlinien nach einem bestimmten Wahrscheinlichkeitsmodell erstellen — erlauben den Vergleich eines Organismus mit eben diesen zufällig kreierte Zellstammlinien. Dieser Vergleich wurde mit dem Ergebnis durchgeführt, dass die Spezifikation der verschiedenen Zelltypen von *C. elegans* oder *P. marina* immer effizienter geschieht als bei den Nematoden. Die Ausnahme bilden dabei die Apoptose-Zellen — deren Spezifikation geschieht im echten Wurm genauso ineffizient wie bei den zufällig erzeugten Zellstammlinien.

Die Computational Efficiency wurde als Maß für die Effizienz entwickelt. Es gibt Auskunft darüber, wie aufwändig die Spezifikation eines bestimmten Zelltyps im Vergleich zu den oben genannten zufälligen Zellstammlinien und zum minimal möglichen Aufwand ist. Die Berechnung der Computational Efficiency geschieht über Metriken, das sind Algorithmen, die zum Zwecke der quantitativen und qualitativen Auswertung von Zellstammlinien entwickelt wurden. Den Metriken liegen biologische Sachverhalte zugrunde, wie z. B. die asymmetrische Verteilung von Zell-Fate-Determinanten. Dadurch ist es möglich, diejenigen Zellen zu lokalisieren, bei denen bez. der Spezifikation eines Zelltyps auf biologischer Ebene etwas geschieht. Aufgrund der Tatsache, dass die entwickelten Algorithmen nicht nur bei einem speziellen Organismus einsetzbar sind, ist es nicht möglich, anzugeben, um was für ein Ereignis es sich handelt. Nachgewiesen wurde die Richtigkeit dieser Metrik bei der Neuronalentwicklung und bei der Entwicklung des Darms.

Eine weitere Metrik berechnet die Anzahl der minimal notwendigen Instruktionen, die notwendig sind, um eine gegebene Zellstammlinie zu erzeugen. Sowohl die genaue Untersuchung dieser Metriken als auch ihr Verhalten für eine verschiedene Anzahl von Zelltypen oder Zellzahlen waren Teil der Arbeit.

Noch ist nicht bekannt, wie mächtig die vorgestellten Metriken tatsächlich bei der Dechiffrierung der Zellstammlinien-Hieroglyphen der verschiedenen Arten sind, oder wie gut die künstlich generierten Zellstammlinien den aktuellen Produkten der Evolution ähneln. In dem Moment, in dem sich die erfassten Zellstammlinien mehren, wird die Antwort auf diese Fragen viel über die Entwicklung und Evolution der Organismen offenbaren.