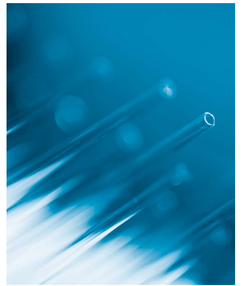
Universität Zürich

Institute of Molecular Life Sciences



Prof. Alex Hajnal

Wie Zellen miteinander kommunizieren

Das Forschungsteam von Alex Hajnal interessiert sich für die Signale, welche einzelne Körperzellen untereinander austauschen. Denn nicht nur wir Menschen, sondern auch unsere Zellen kommunizieren miteinander, indem sie einander Botschaften senden. Dies ist für die Entwicklung der Zellen sehr wichtig. Denn: Ein falsches Signal genügt, um das Schicksal eines Menschen zu besiegeln, seine Körperzellen zum unkontrolliertem Wachstum anzuregen und Krebs hervorzurufen. Die Teilungen der Zellen werden von bestimmten Genen gesteuert, welche die Gruppe um Alex Hajnal genauer unter die Lupe nimmt. Hierbei bedienen sich die Forscher eines einfachen Tiermodells: des Fadenwurmes *Caenorhabditis elegans*, welcher aus weniger als tausend Körperzellen besteht. Denn: Gene, die beim Menschen bei der Entstehung von Krebs oder der Alzheimer-Krankheit eine zentrale Rolle spielen, kommen auch im Fadenwurm vor. Das Team um Alex Hajnal untersucht diese Wurm-Gene und möchte so neue Wege zur Entwicklung von Therapien und Medikamenten für Menschen aufzeigen.

Prof. Attila Becskei

Genetische Systemdynamik

Hochmoderne Computer und lebende Zellen sind in Attila Becskeis Forschung nicht wegzudenken. Seine Gruppe studiert ihr Verhalten und ihre Entwicklung. Wann schalten sie bestimmte Gene an und warum? Und wie wirkt sich das auf Entwicklung der menschlichen weissen Blutkörperchen und Hefezellen aus? Beispielsweise hat Becskeis Gruppe herausgefunden, dass Gene mit ähnlichen Funktionen geordnet auf der DNA, dem Erbgut, aufgereiht sind und perfekt zusammenwirken. Die Eiweissteilchen, jedoch, bewegen sich innerhalb der Zelle rein zufällig. Weshalb dem so ist, erforscht Becskeis Gruppe und nimmt sich dabei hochmoderne Computer, wo komplizierte Berechnungen möglich sind, zu Hilfe. Die Resultate sollen Aufschluss darüber geben, wie genau sich die Zellen entwickeln und mit Hilfe von Becskeis Erkenntnissen soll die künstliche Herstellung von menschlichem Gewebe für Transplantationen leichter und effizienter werden.

Prof. Bernhard Dichtl

Mechanismen der Genexpression

Erbkrankheiten basieren auf Defekten in den menschlichen Genen. Benötigt eine Körperzelle ein bestimmtes Eiweißteilchen, so schalten die so genannten Transkriptionsfaktoren, ebenfalls Eiweiße, das entsprechende Gen an. Der betroffene Abschnitt des Erbguts, der DNA, wird abgelesen und in Form von RNA, Ribonukleinsäure, kopiert. Diese wird von Eiweißmolekülen weiter verarbeitet, so dass der körpereigenen Herstellung des benötigten Moleküls nichts mehr im Wege steht. Bei diesem Prozess können gravierende Fehler mit schwerwiegenden Folgen auftreten, welche in der Herstellung von giftigen Eiweißen resultieren können. Deshalb hat sich die Forschungsgruppe von Bernhard Dichtl zum Ziel gesetzt, die Produktion und weitere Verarbeitung der RNA genauer unter die Lupe zu nehmen und zu verstehen. Basierend auf Dichtls Erkenntnissen können unter Umständen eines Tages geeignete Medikamente, beispielsweise gegen eine Art erblich bedingter Blutarmut, gefunden werden.

Prof. Christian Lehner

Zellteilung, Zellvermehrung

Menschen bestehen aus Billionen einzelner Zellen. All diese entstehen aus einer einzigen Vorläuferzelle, der befruchteten Eizelle. Zellvermehrung wird im Verlaufe der Entwicklung äusserst präzise reguliert, so dass die verschiedenen Organe und Körperteile in angemessenen Proportionen entstehen. Auch beim Erwachsenen werden in bestimmten Organen immer wieder neue Zellen gebildet, während alte absterben. Ein Versagen der Regulation kann zu unkontrollierter Zellvermehrung und Krebsgeschwüren führen. Christian Lehner erforscht mit seinem Team wie Zellteilungen unter Kontrolle gehalten werden. Dabei wird die Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* mit ihrem besonders breiten Arsenal an experimentellen Methoden eingesetzt. Genau wie der Mensch haben auch Fliegen während der Evolution sehr vieles von einem gemeinsamen Vorläufer übernommen. Erkenntnisse aus *Drosophila* bringen daher meist auch Licht in die experimentell schwer zugängliche Biologie des Menschen.

Prof. Christian von Mering

Bioinformatik / Protein-Netzwerke

In menschlichen Zellen fungieren Eiweissmoleküle unter anderem als wichtige Botenstoffe, welche die Zellteilung und -vermehrung anregen oder bremsen. Hierfür interagieren die kleinen Eiweissteilchen genau aufeinander abgestimmt. Sie geben ihre Signale an die richtigen Interaktionspartner weiter und werden dabei selbst stets von anderen Eiweissmolekülen genauestens reguliert. Doch wer mit wem? Bis heute sind viele zelleigene Signalübertragungswege noch nicht genau bekannt. Hier knüpft die Forschung von Christian von Mering und seinem Team an. Mittels hochmoderner Computersysteme sammeln die Forscher Daten über verschiedene, unter anderem menschliche, Eiweissteilchen und vergleichen sie gleichzeitig mit den Genen im Genom. Ziel der Forschung ist einerseits die Unterstützung anderer Forschungsgruppen mittels leicht zugänglicher Datenbanken, und andererseits die Möglichkeit, aufgrund der Genomvergleiche voraussagen zu können, welche Eiweisse an welchen Signalwegen beteiligt sind.

Dr. Daniel Bopp

Geschlechtsbestimmung bei Insekten

Praktisch alle Tierarten bilden zwei Geschlechter aus, Weibchen und Männchen. Erstaunlicherweise wird diese grundlegende Entscheidung in der frühen Individualentwicklung in mannigfaltiger Weise herbeigeführt. So können bei Insekten je nach Art verschiedene Typen von Faktoren als männlich oder weiblich bestimmend wirken. In der Forschungsgruppe von Daniel Bopp wird die genetische Steuerung der geschlechtlichen Entwicklung bei verschiedenen Fliegen- und Käferarten untersucht. Durch den Vergleich der Kontrollwege bei diesen Arten versuchen wir neue Erkenntnisse über die Evolution geschlechtsbestimmender Mechanismen zu gewinnen. Zudem lassen sich aufgrund der Analyse von Genen, die in diesem Prozess eine wichtige Rolle spielen, neue genetische Strategien zur Bekämpfung von Schädlingen entwickeln.

Prof. Esther Stoeckli Vize-Direktorin

Entwicklung des Nervensystems

Die Arbeitsgruppe von Esther Stoeckli erforscht das Nervensystem, genauer gesagt, die molekularen Grundlagen seiner Entwicklung. In Wirbeltieren, also auch im Menschen, besteht das Nervensystem aus einem Netzwerk von Milliarden miteinander verknüpfter Nervenzellen. Dieses Netzwerk entsteht nicht durch zufällige Kontakte der Nervenzellen, sondern durch solche zwischen den richtigen «Partnerzellen». Die Spezifität der Vernetzung ist ausschlaggebend für ein gut funktionierendes Nervensystem. Doch von welchen Faktoren wird diese Spezifität beeinflusst? Wie werden die richtigen Partnerzellen erkannt? Welche Moleküle sind beteiligt? Die Projekte von Esther Stoeckli befassen sich mit genau diesen Fragestellungen. Fehlende oder falsche Verknüpfungen der Nervenzellen können fatale Folgen haben und beispielsweise die Ursache von Autismus, Schizophrenie oder geistiger Behinderung sein. Regenerative Prozesse nach schweren Verletzungen können zu chronischen Schmerzen führen, die auf falsche Verknüpfungen von Nervenzellen zurückzuführen sind.

PD Dr. Hubert Hilbi

Pathogene Umweltbakterien

Umweltbakterien verursachen Krankheiten, indem sie menschliche Organe und Zellen infizieren. Die Bakterien verwenden dabei ausgeklügelte Strategien, um zellbiologische Prozesse von Wirtszellen zu ihren Gunsten zu manipulieren. Legionellen sind Umweltbakterien, die in natürlichen und technischen Wassersystemen vorkommen und eine schwere Lungenentzündung, die Legionärskrankheit, auslösen können. Die Arbeitsgruppe von Hubert Hilbi untersucht am Beispiel von Legionellen, welche Prozesse pathogene Bakterien in Wirtszellen unterwandern, warum auf diese Weise eine Infektionskrankheit entstehen kann, und wie die Bakterien untereinander mittels Signalmolekülen kommunizieren. Die Forschung von Hubert Hilbi und seinem Team liefert neue Erkenntnisse in der Zellbiologie und der Mikrobiologie und trägt dazu bei, das Wachstum von Bakterien in Wassersystemen zu kontrollieren.

Universität Zürich
Institute of Molecular Life Sciences
Winterthurerstrasse 190
8057 Zürich
www.imls.uzh.ch

Titelgrafikstelle, Stemmler Irene & Brändle 2010

Prof.
Konrad Basler
Direktor

Signale, Entwicklung und Krebs

Während der Embryonalentwicklung eines Lebewesens spielt die Kommunikation zwischen den einzelnen Zellen eine besonders wichtige Rolle. Zellen müssen wissen, wo sie sich im Körper befinden und ob sie sich teilen oder in eine bestimmte Richtung spezialisieren sollen. Diese Informationen erhalten sie durch Signale von umliegenden Zellen. Die Forschungsgruppe von Konrad Basler untersucht die Wirkungsweise solcher Signale. Insbesondere interessiert sich das Team für die Informationsübermittlung innerhalb der Zellen: wie gelangt ein solches Signal von der Zelloberfläche in den Zellkern und bewirkt dort das An- oder Abschalten von Genen? Läuft dieser Prozess in menschlichen Zellen fehlerhaft ab, kann dies zu Tumorbildung führen. Als Modellorganismen für ihre Forschung dient der Gruppe hierbei die Maus und die Fruchtfliege *Drosophila*. Ziel von Baslers Forschung ist es, durch das Verständnis der molekularen Signalprozesse Grundlagen für gezielte Krebstherapien zu liefern.

Prof.
Markus Noll

Studium des Fliegenhirns

Welchen Mechanismen und Gesetzen ist die Evolution auf molekularer Ebene unterworfen? Diese zentrale Frage beschäftigt und leitet Noll beim Studium, wie Gene die Entwicklung der Taufliege *Drosophila* und das Nervensystem und Hirn ihr Paarungsverhalten steuern. Insbesondere untersucht sein Team, welche Rollen die verschiedenen Pax Gene dabei spielen, indem es die einzelnen Funktionen eines Pax Gens während der Entwicklung oder im Verhalten der erwachsenen Tiere analysiert. Wichtige Erkenntnisse haben sich aus diesen Studien in jüngster Zeit ergeben: 1. Der morphogenetische Bicoid Gradient, der die ursprüngliche Position entlang der Längsachse im frühen *Drosophila* Embryo bestimmt, wird durch einen Mechanismus erzeugt, der von dem in Lehrbüchern dozierten fundamental abweicht. 2. Das *Pax neuro* Gen beeinflusst das Paarungsverhalten, indem es die Entwicklung neuronaler Strukturen im Hirn beeinflusst, welche die Geruchssignale, ausgelöst durch die weiblichen Pheromone, im männlichen Hirn verarbeiten.

Dr.
Michael Baudis

In silico Zytogenetik und Onkogenomik

Abweichungen in der Kopienanzahl genomischer Abschnitte («Copy Number Abnormalities», CNAs) spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung genetischer Erkrankungen und bösartiger Tumoren. Während für einzelne spezifische Veränderungen (bspw. Deletion einzelner Tumor-Suppressorgene, Amplifikation von Rezeptorgenen) die Mechanismen bereits gut verstanden und teilweise sogar therapeutisch beeinflusst werden, sind die in vielen Tumoren zu beobachtenden komplexen genomischen Muster noch unzureichend erforscht. Die Arbeitsgruppe von Michael Baudis analysiert und vergleicht die in den verschiedenen Tumortypen gefundenen Veränderungen auf wiederkehrende Muster, die Aufschluss über das Zusammenspiel möglicherweise für die Tumorentstehung entscheidender Gene bieten können. Als wichtiges Hilfsmittel hat die Gruppe dazu die grösste Datenbank für tumorspezifische CNAs etabliert. Ein weiterer Schwerpunkt der Forschungsarbeit ist die Anwendung hochauflösender genomischer Arrays zur Analyse von Kindern mit somatischen Entwicklungsstörungen.

Prof.
Michael Hengartner

Programmierter Zelltod

Zellen können Selbstmord begehen. Sie tun dies, wenn sie ihre Aufgaben im Körper nicht mehr richtig erfüllen und so eine gesundheitliche Gefahr für den Körper darstellen. Doch wie genau erkennen die Zellen selbst oder ihre Nachbarn, dass sie dem Körper mehr schaden als nutzen? Dies ist eines der Forschungsgebiete von Michael Hengartner. Er und sein Team untersuchen die Mechanismen, die zum programmierten Zelltod, der so genannten Apoptose führen. Das Team forscht am Rundwurm *C. elegans*. Durch seinen einfachen Bau ist der Fadenwurm gut experimentell zugänglich. Findet der programmierte Zelltod in kaputten Zellen nicht statt, birgt dies ein grosses Risiko für den Organismus; Beispielsweise Krebszellen haben ihre Fähigkeit, kontrolliert Selbstmord zu begehen, verloren. Experimentelle Ansätze um die Apoptose in solchen Zellen wieder zu aktivieren stellen daher ein grosses therapeutisches Potential dar.

Prof.
Monica Zwicky

Entwicklung und Geschlecht

Männer lieben Fussball und Frauen Shopping. Solche Klischees illustrieren den «kleinen Unterschied» zwischen den Geschlechtern. Doch wie kommt dieser auf genetischer Ebene überhaupt zu Stande? Monica Zwicky und ihr Team interessieren sich für die Frage, welche genetischen Prozesse während der Entwicklung ablaufen, damit ein Männchen oder ein Weibchen entsteht. Während der Entwicklung eines Lebewesens schalten Zellen, die sich differenzieren, spezifische Gene ein oder aus. Zellen bekommen eine sexuelle Identität dadurch, dass viele Gene in den beiden Geschlechtern unterschiedlich reguliert werden. Ein komplexes Kontrollnetzwerk bewirkt, dass Ovarien oder Hoden, Spermien oder Eier gebildet werden. Neue Erkenntnisse zeigen, dass Menschen und Fliegen zum Teil dafür die selben Gene benützen. Es ist spannend zu erfahren, welche Gene artenübergreifend wirken. Aber auch Abweichungen zum Menschen sind aussagekräftig, lassen sie doch Schlüsse über die Evolution zu.

PD Dr.
Silvio Hemmi

Massgeschneiderte Adenoviren

Gentherapie ist eine experimentelle Methode zur Behandlung von Erbkrankheiten und Krebserkrankungen. Sie basiert auf der Einfügung von therapeutischen Genen in Zellen, oder auf der Verwendung von Viren, welche gezielt Krebszellen abtöten. Einige der bekannten menschlichen Viren, zu denen auch Adenoviren gehören, schleusen ihre Gene ausserordentlich erfolgreich in die von ihnen befallenen Zellen ein, weshalb solche Viren als Genfähren eingesetzt werden. Molekularbiologische Methoden erlauben es heutzutage, ein Virusgenom nach Belieben zu verändern, was ein rationales «virus design» ermöglicht. Trotz intensiver Forschung ist weitgehend unklar, wieso gewisse Zellen im Organismus von diesen Viren infiziert werden und das Virus vermehren, und andere verschont bleiben. Eine genauere Kenntnis dieser Vorgänge ist von grossem Nutzen für die Gentherapie. Die Forschungsgruppe von Silvio Hemmi studiert molekulare Abläufe der Virus-Zellinteraktionen, mit dem Ziel, massgeschneiderte und verbesserte Viren zur Behandlung von Krebs zu entwickeln.

Dr.
Stefan Luschnig

Entwicklung zellulärer Röhren

Röhren aus Epithelzellen sind die grundlegende Organisationseinheit vieler Organe, wie z. B. der Niere oder der Lunge. Durchmesser, Länge, und Form dieser Röhren müssen strikt kontrolliert sein, um normale Organfunktion zu gewährleisten. Zahlreiche menschliche Krankheiten beruhen auf Defekten in den zellulären Grössenkontroll-Mechanismen. Dennoch sind diese Mechanismen bisher nur unzureichend verstanden und grundlegende Fragen sind nicht beantwortet. Wie messen Zellen die Gefässgrösse? Wie stellt der Zellverband einen definierten Gefäss-Durchmesser ein? Welche Gene sind hieran beteiligt? Um diese Fragen zu beantworten, benutzt die Arbeitsgruppe von Stefan Luschnig das Atmungssystem der Fruchtfliege *Drosophila* als Modell. Anhand dieses vergleichweise einfachen Systems wird untersucht, wie Grösse und Form zellulärer Röhren reguliert werden. Da sich Epithelzellen aller Tiere in vielen Eigenschaften gleichen, können diese Erkenntnisse über grundlegende Mechanismen der Organentwicklung Aufschluss geben.

Prof.
Stephan Neuhauss

Genetische Sehforschung

Wie funktioniert Lichtwahrnehmung und deren Verarbeitung beim Sehvorgang? Die Gruppe um Biologieprofessor Stephan Neuhauss untersucht diese Fragestellung mit genetischen Methoden am Zebrafisch (*Danio rerio)*. Das Sehsystem dieses kleinen Aquarienfischs eignet sich besonders zur Erforschung des Tageslichtsehens, auch weil seine Netzhaut der des Menschen verblüffend ähnelt. Die Gruppe erforscht wie sich die Netzhaut an verschiedene Lichtverhältnisse anpasst, wie die lichtempfindlichen Photorezeptoren mit den nachgeschalteten Zellen kommunizieren und wie sich Störungen des Sehvorgangs auf sehgesteuertes Verhalten auswirkt. Eine Vielzahl der sehgestörten Fischfamilien sind hervorragende Modelle für erbliche Erblindungskrankheiten des Menschen.

Prof.
Urs Greber

Zellbiologie viraler Infektionen

Viren sind biologische Nanostrukturen und kommen in allen Lebewesen vor. Sie gehören dadurch zu den erfolgreichsten Mechanismen in der Geschichte des Lebens. Viren vermehren sich ausschliesslich in lebenden Zellen. Bevor ein Virus eine Zelle infiziert, muss es verschiedene zelluläre Schutzmechanismen überwinden. Das geschieht mit Hilfe der Zelle selber, ähnlich wie beim Trojanischen Pferd, das die Schutzmauern der Städt nur durch gutgläubige Mithilfe der Trojaner überwinden konnte. Doch wer sind diese Trojanischen Helfer, wie heissen die zellulären Faktoren, die eine Vireninfektion ermöglichen und wie geschieht eine virale Infektion? Diese Fragen verfolgt die Forschungsgruppe von Professor Urs Greber. Mit Hilfe von hochmodernen technischen Geräten, wie Videomikroskopen und Hochleistungscomputern, verfolgt das Team die Viren auf ihren Infektionswegen in den Zellen. Damit wollen die Forscher neue Grundlagen zur Entwicklung von wirkungsvollen antiviralen Medikamenten schaffen, die möglichst geringe Resistenzen hervorrufen.

Prof.
Walter Schaffner

Wie werden Gene aktiv?

Wie genau unsere Gene reguliert werden: Dies erforscht Professor Walter Schaffner mit seinem Team. Dabei hat die Gruppe bereits einige interessante Entdeckungen gemacht: Sie fanden ein körpereigenes Eiweissmolekül, das gezielt Gene für die Entwicklung der Leber und für die Entgiftung von Schwermetallen aktiviert. Das Molekül, das in der Fachsprache Transkriptionsfaktor MTF-1 genannt wird, bindet sich an ganz bestimmte Stellen im Erbgut (=DNA), denn es passt in diese Stellen wie ein Schlüssel ins Schloss. Dies ist das Startsignal für eine Reihe biochemischer Reaktionen im Körper, die dazu führen, dass sich die Struktur der DNA auflockert und die gewünschten Gene abgelesen werden. Ausserdem fand die Forschungsgruppe von Walter Schaffner heraus, dass auch Viren ihre Gene auf ganz ähnliche Weise steuern. Die Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren auf der DNA, in der Fachsprache «enhancer» genannt, wurden von Walter Schaffner und seinem Team entdeckt.