

## PAUL SCHERRER INSTITUT

Eine der besten Infrastrukturen in der analytischen Strukturbiologie.

01

## NEUE PROJEKTE

Dieses Jahr starten neue Interdisziplinäre Projekte (IPhD, BIPs und IPP).

05

## «YEASTX»

Die Suche nach einem grundlegenden Modellierungskonzept.

06

## «Am PSI haben die SystemsX.ch - Forscher Zugang zu **einer der besten Infrastrukturen in der analytischen Strukturbiologie**»

Seit Beginn dieses Jahres leitet Gebhard Schertler den Forschungsbereich Biologie und Chemie am **Paul Scherrer Institut**. Der Membranproteinstrukturbiologe war zuvor in Cambridge als Senior Scientist und Group Leader am MRC Laboratory of Molecular Biology tätig. Schertler ist überzeugt, mit der **neu eingerichteten, voll-automatisierten Plattform** am PSI den Forschern im In- und Ausland eine der attraktivsten Anlagen für strukturbiologische Untersuchungen anbieten zu können.



Das Paul Scherrer Institut in Villigen

Photo: PSI

Interview mit Prof. Schertler, Leiter des Forschungsbereich Biologie und Chemie, PSI von Matthias Scholer

### Hat biomolekulare Forschung am PSI Tradition?

Seit etwa zehn Jahren ist dem Forschungsbereich «Biologie und Chemie» ein Labor für biomolekulare Forschung untergeordnet. Die rund vierzig Mitarbeitenden dieser Einheit beschäftigen sich

hauptsächlich mit der Struktur- und Funktionsanalyse komplexer biologischer Systeme. Ich persönlich bin sehr an eukaryontischen Membranproteinsystemen interessiert und wir haben mehrere G-Protein gekoppelten Rezeptor (GPCR) Strukturen bestimmt. Die Nähe zur Synchrotron Lichtquelle Schweiz (SLS), einem der besten Synchrotron weltweit, hat dazu geführt, dass seit einigen Jahren die

Fortsetzung auf Seite 2

## Ungenutztes Potenzial am Paul Scherrer Institut (PSI)

Professor Ralph Eichler, Präsident ETH Zürich und Vorsitzender des Aufsichtsrats von SystemsX.ch.

Fortschritte in der Wissenschaft passieren durch theoretische Gedankenspiele, die dann experimentell bestätigt werden oder durch überraschende Messergebnisse. Fortschritt entsteht aber auch durch neue Technologien in Messverfahren oder bildgebenden Methoden. Gerade in der Biologie beobachten wir im Moment einen Technologieschub und eine damit verbundene Fülle von quantitativen Resultaten, deren Analyse leistungsstarke Informatikmittel benötigt.

Das Paul Scherrer Institut (PSI) betreibt teure Messanlagen für externe und eigene Forschungsgruppen, welche vermehrt Nutzer aus der Biologie anziehen werden. Das eigene Biologiedepartement am PSI hilft Interessenten, die Anlagen optimal zu nutzen. Der vorliegende X-Letter gibt Beispiele dazu.

Fortsetzung von Seite 1 **Paul Scherrer Institut**  
Automatisierung der Strukturbestimmung stark vorangetrieben wurde.

### Wie weit ist die Automatisierung fortgeschritten?

Grundsätzlich können wir alle Schritte, von der gezielten Proteinherstellung aus einem einzelnen bzw. mehreren Genen bis hin zur Kristallisation, hoch automatisiert durchführen. Unsere modernen und effizienten Technologieanwendungen erlauben zudem in jedem Stadium eine detaillierte biophysikalische Charakterisierung der zu untersuchenden Proteine. Der Zugang zu unseren biophysikalischen Instrumenten und zur Screening-Anlage am Synchrotron eröffnet dabei zusätzliche Möglichkeiten und stellt aus wissenschaftlicher Sicht einen bedeutenden Vorteil gegenüber vergleichbaren Laboratorien dar. Damit erhalten die Benutzer unserer Plattform einen deutlichen Vorteil für kompetitive Publikationen.

### Wer nutzt diese Plattform?

Bisher war unsere Plattform hauptsächlich auf interne Forschungsprojekte ausgerichtet. Das soll sich nun ändern. Wir sind mitten in einer Reorganisation. Auf Anfang September wechselt Richard Kammerer von der Universität Manchester an das PSI, um die Führung der Plattform zu übernehmen. Eine seiner Hauptaufgaben wird es sein, ein Konzept zur Vollausslastung der Anlage zu erarbeiten und in die Tat umzusetzen. Zudem wird er in der Pla-

nungsphase eines Projekts mit den zuständigen Forschern abklären, ob ein geplanter Versuch realisierbar ist und mit welchem Zeit- und Kostenaufwand gerechnet werden muss.

### Sie bieten Ihre Dienste künftig also auch externen Forschungsgruppen an?

Absolut. Nach der Erweiterung der Plattform soll diese zu gleichen Teilen für interne, kollaborative und externe Forschungsprojekte zur Verfügung stehen. Dabei streben wir eine Mischung von Versuchen unterschiedlicher Dauer an, um eine kontinuierliche Vollausslastung der Plattform zu erreichen. Dies ist die Grundvoraussetzung, dass ein automatisiertes System optimal funktioniert.

### Sie verrechnen externen Forschern die Kosten. Was passiert mit dem Geld?

Unser Ziel ist es nicht, mit den Einnahmen die Operationskosten vollständig abzudecken. Der finanzielle Beitrag soll vielmehr in den weiteren Ausbau der Plattform fließen. Denn das PSI wird dafür keine weiteren Finanzen bereitstellen. Wenn wir also unseren Mitarbeiterstab ausbauen möchten, um die Kapazität zu erhöhen, müssen wir dies künftig selber finanzieren.

### Wo sehen Sie einen Schnittpunkt zu den SystemsX.ch - Forschern?

SystemsX.ch ist stark an der Identifizierung und Quantifizierung von Protein-Protein-Netzwerken interessiert. Die Haupt-

knotenpunkte dieser Netzwerke werden in absehbarer Zeit definiert sein. Meines Erachtens wird es folglich von Interesse sein, die Struktur dieser Komplexe darzustellen. Da nicht jedes SystemsX.ch - Team Zugang zu allen Methoden der Strukturbestimmung von Proteinen hat, sehen wir uns als einen Ansprechpartner, um einen Einstieg in die strukturelle Komponente



Gebhard Schertler möchte vermehrt mit SystemsX.ch Forschern zusammenarbeiten. Photo: msc

zu finden. Wir haben über viele Jahre mit grossen Investitionen und mit viel Fachwissen eine ausgereifte Versuchsanlage aufgebaut. Für ein anderes Labor wird es nicht möglich sein, in kurzer Zeit ein solches Niveau zu erreichen. Am PSI haben die SystemsX.ch - Forscher jedoch künftig Zugang zu einer der besten Infrastrukturen in der analytischen Strukturbiologie – und das alles ist in kürzester Zeit von Zürich, Bern, Basel und Lausanne zu erreichen.

## Vom Gen zur Proteinstruktur: eine hoch automatisierte Technologieplattform am Paul Scherrer Institut macht's möglich.

Dr. Guido Capitani,

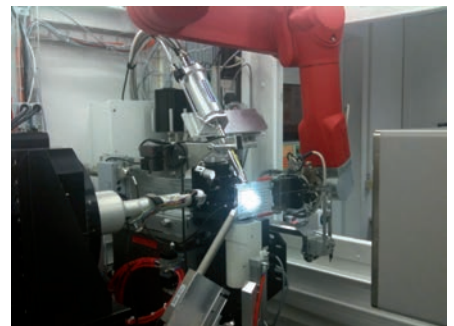
Projektleiter Bioinformatik und Proteinkristallographie,

Labor für Biomolekulare Forschung, PSI

Eines der Hauptziele der gegenwärtigen Forschung im Bereich Biologie am PSI ist, mehr über die Struktur, Funktion und Dynamik von Proteinen und deren Interaktionen in biologischen Systemen in Erfahrung zu bringen. Die Bedeutung dieser Fragestellungen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Nun gilt es, die zahlreichen Ergebnisse über Protein-Protein Interaktionen, welche in bisherigen Forschungsarbeiten der Proteomik und Systembiologie gewonnen wurden, in Bezug auf Struktur und Funktion genauer zu untersuchen.

### Gemeinsame Technologien und Methoden zur Strukturaufklärung

Das biomolekulare Forschungslabor (BMR, <http://lbr.web.psi.ch/>) und die Synchrotron Lichtquelle Schweiz (SLS, <http://sls.web.psi.ch>) des Paul Scherrer Instituts (PSI) haben gemeinsam eine hoch automatisierte Technologieplattform entwickelt, mit der drei Hauptziele verfolgt werden: die Proteinproduktion, die biophysikalische Charakterisierung von Proteinen, inklusive komplexer Membranproteine wie beispielsweise G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs), sowie Strukturbestimmungen. Letztere erfolgt mittels Elektronenmikroskopie (EM), Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS) und Röntgenkristal-



Automatisierte *in situ* Diffraktionsmessung von Proteinkristallen an der SLS. Photo: PSI

lografie. In absehbarer Zukunft steht zudem ein Freie-Elektronen-Röntgen Laser zur Verfügung, der sich noch im Bau befindet (SwissFEL Projekt,

Fortsetzung auf Seite 3

Fortsetzung von Seite 2 **Paul Scherrer Institut** (<http://www.psi.ch/swissfel/>). Die Plattform ist somit für Systembiologen und für andere Forscher, die an Struktur, Funktion und Interaktionen von Biomolekülen interessiert sind, eine wertvolle Infrastruktureinrichtung. So arbeitet das BMR denn auch bereits mit pharmazeutischen Unternehmen zusammen, um die Aktivierungsmechanismen von GPCRs aufzuklären.

### **BMR@PSI: Erforschung der Struktur und Funktion von Proteinen**

Am BMR werden intensiv Proteine und Proteinkomplexe erforscht. Um die Proteine in ihrer natürlichen oder naturähnlichen Umgebung zu untersuchen, werden *in vivo* und *in vitro* Methoden eingesetzt. Dazu gehören unter anderem biochemische Funktionsanalysen in isolierten Systemen, aber auch bildgebende Verfahren für lebende Zellen. Eine entscheidende Voraussetzung um die Funktion auf molekularer Ebene verstehen zu können, ist die atomare Struktur der betreffenden Makromoleküle zu kennen. Deshalb werden Proteine durch Röntgenstrukturanalysen, SAXS und EM sichtbar gemacht. Zur Gewinnung hoch aufgelöster Proteinstrukturen ist aber die Herstellung von Proteinkristallen unabdingbar.

Für die Herstellung von Proteinen und die biochemischen bzw. biophysikalischen Analysen kommen «state-of-the-art» Technologien zur Anwendung. Zur Beurteilung von Proteinkristallen werden neuerdings Roboter eingesetzt, welche im Schnellverfahren eine automatisierte Strukturbestimmung durchführen können. Diese Arbeiten werden mit der Macromolecular Crystallography (MX) - Gruppe der SLS koordiniert. Dank des Zugangs zu einem der weltbesten Synchrotrone können in kürzester Zeit qualitativ hochstehende Diffraktionsdaten von Proteinlösungen und Kristallen gewonnen werden. Ein Drittel der Kapazitäten unserer Technologieplattform ist für interne Projekte, ein Drittel für kollaborative Projekte und – als neue Dienstleistung – ein Drittel für auswärtige Forschungsgruppen reserviert.

Im Hinblick auf das SwissFEL, welches in naher Zukunft in die Praxis umgesetzt wird, wurden am BMR bereits die dazu benötigten Proteinproben hergestellt. Das SwissFEL wird eine Feinanalyse der Struktur und Dynamik verschiedener Materialien dank sehr

## **FORSCHUNGSSCHWERPUNKTE DES BMR**

### **Molekulare Zellbiologie**

Die Bildung von Gefässen des Lymph- und Blutkreislaufes in mehrzelligen Organismen wird durch Wachstums- und Differenzierungsfaktoren, vor allem durch die «Vascular Endothelial Growth Factors» (VEGF), gesteuert. Unsere Gruppe studiert, wie diese Moleküle die Rezeptoren aktivieren, indem die dreidimensionale Struktur der Komplexe, welche diese mit den Rezeptoren bilden, analysiert wird.

### **Protein-Protein Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen zwischen Proteinen sind fundamentale Prozesse des Lebens. Deshalb untersuchen wir mittels Proteinkristallographie, in Kombination mit biochemischen und biophysikalischen Methoden, vor allem Wechselwirkungen von Proteinen, welche das Skelett der Zelle dynamisch regulieren.

### **G-Protein gekoppelte Rezeptoren**

Aus der ausserordentlich wichtigen Klasse der G-Protein gekoppelten Rezeptoren (GPCRs) haben wir durch Elektronenmikroskopie und Proteinkristallographie mittels Röntgenstrahlen die Struktur des visuellen Pigments Rhodopsin bestimmen können. Kürzlich haben wir auch die Struktur des Rezeptors für das Stresshormon Adrenalin entschlüsselt, welches den Herzschlag reguliert und bei der Behandlung von Asthma eine wichtige Rolle spielt.

Die meisten dieser Projekte, vor allem diejenigen mit G-Protein gekoppelten Rezeptoren, können dazu beitragen, neue Wege zur Behandlung von Krankheiten zu eröffnen.

energiereicher, kurzweiliger Röntgenstrahl-Pulsen ermöglichen. Dieses Werkzeug, das voraussichtlich vor allem in den Materialwissenschaften und zur Erforschung der Feinstruktur lebender Organismen eingesetzt wird, verspricht, dass auch in Zukunft grosse Fortschritte in der Wissenschaft gelingen. Die bisher generell beschriebenen Abläufe sollen nun detaillierter beschreiben werden.

### **Vom Gen zum Protein**

Ausgehend von einem Gen soll es in jedem Fall möglich sein, innerhalb drei-

### **Struktur und Funktion von Membranproteinen**

Ionenkanäle, Transporter und GPCRs sind Membranproteine zwar unterschiedlicher Funktion, stellen aber alle die Kommunikation zwischen Zellen sicher. Mit Hilfe von Proteinkristallographie, Kleinwinkelstreuung sowie biochemischen und biophysikalischen Methoden wollen wir entscheidende Strukturzustände aufklären, um die komplexen Vorgänge auf molekularer Ebene verstehen zu können.

### **Strukturelle Bioinformatik**

Computerprogramme ermöglichen Forschenden Informationen aus experimentell bestimmten Daten von Proteinstrukturen zu gewinnen und tragen so zur Interpretation und zum Entwerfen neuer Experimente bei. Wir analysieren Protein-Protein Grenzflächen und auch Vorgänge, die durch das Binden der für GPCR spezifischen Substanzen an der Zellmembran im Zellinnern ausgelöst werden.

### **Nanostrukturen für Bioanalytik**

Die Funktion von Membranproteinen in freistehenden, künstlichen Lipid-Doppelschichtmembranen konnten mit elektrochemischen Methoden untersucht werden. Unser Ziel ist, ein flexibles Testsystem für kinetische Untersuchungen von Membranproteinen zur Verfügung zu haben.

er Monate eine ausreichende Menge an Protein herzustellen. Wir verwenden dabei in Mikrotiterplatten adaptierte Expressionssysteme in Bakterien, Hefe-, Insekten- oder Säugerzellen, was ein effizientes, paralleles Klonen ermöglicht. Spezielle Aminosäuresequenzen werden an den Enden der rekombinanten Proteine eingefügt, um die Proteine in einem Schritt isolieren oder mittels Antikörper nachweisen zu können.

Komplexe, welche aus mehreren unterschiedlichen Proteinen bestehen, werden durch eine kürzlich im eigenen

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung von Seite 3

Paul Scherrer Institut



Die SLS, eines der weltbesten Synchrotrone.

Photo: PSI

Labor entwickelte, automatisierte Methode für die gleichzeitige Expression von Proteinen gewonnen. Dieser Ablauf ermöglicht zudem, mit Isotopen markierte Proteinproben für Untersuchungen mittels Kernspin Magnetresonanz (NMR) herzustellen. Die rekombinanten Proteine werden anschliessend biochemisch und biophysikalisch charakterisiert.

### Kristalle in bester Qualität

Eine entscheidende Voraussetzung für hoch auflösende Röntgenstrukturanalyse sind qualitativ hervorragende Kristalle der entsprechenden Proteine. Die ersten Hinweise, unter welchen Bedingungen solche Kristalle entstehen, liefert ein Roboter, der Kristalle, die in kleinsten Volumina von einem anderen Roboter produziert wurden, automatisch untersucht. Die Kristallisationsbedingungen werden an der SLS so lange verbessert, bis Proteinkristalle entstehen, die sich für eine qualitativ hochstehende Datenerhebung eignen. Dieses Vorgehen wird vor allem auch für Multiprotein-Komplexe und Membranproteine angewandt.

### Die BMR-SLS Technologieplattform

Am PSI wurde eine umfassende Infrastruktur für die Produktion und Analyse von Proteinen aufgebaut. Damit können sämtliche Schritte – von der Planung, über das Klonen der Expressionsvektoren und der Proteinexpression und -reinigung, bis hin zur biophysikalischen Charakterisierung und strukturellen Analyse – vor Ort durchgeführt werden. Die Plattform ermöglicht es, von jedem geeigneten Protein reinstes und biologisch aktives Probematerial im Milli-

gramm-Bereich herzustellen.

Durch die Untersuchung einer Vielzahl von Parametern (z.B. Gensequenz, Expressionsvektoren etc.) in Mikrotitierplatten mit 96 Reaktionskammern können optimale Expressionsbedingungen sowohl für einzelne Gene als auch ganze Genkomplexe gefunden werden. Am BMR werden gegenwärtig verschiedene Präparations- und Untersuchungsmethoden angewandt. Ein Roboter («Tecan Freedom Evo II») wird für das Klonen und die Untersuchung der Expression bzw. der Löslichkeit eingesetzt, mehrere automatisierte «Äkta FPLC» dienen der Aufreinigung, und diverse analytische Geräte werden zur Charakterisierung von aufgereinigten Proteinlösungen verwendet. Methoden wie isothermische Titrationskalorimet-



BMR Hochleistungsplattform für die Proteinproduktion.

rie und Fluoreszenzspektroskopie stehen bereit um Proteininteraktionen zu quantifizieren. Mittels Laserlichtstreuung lässt sich die Bildung von grösseren Proteinkomplexen quantitativ untersuchen. Weiter kann die Proteinfaltung mit Zirkulardichroismus-Spektroskopie rasch überprüft und mittels eines steilen Temperaturanstiegs im «Thermal

Shift Assay» die Proteininstabilität untersucht werden.

Die MX-Gruppe benutzt für die Proteinkristallografie sowohl zwei Strahllinien mit Hochleistungs-Undulatormagneten als auch eine Strahllinie mit einem Biegemagneten. Diese Infrastruktur macht das PSI äusserst attraktiv für führende Gruppen aus Wissenschaft und Industrie.

### In Zukunft auch dynamische Analysen

Dank verschiedener Strahllinien kann biologisches Material, vom Atom bis zur ganzen Zelle, an der SLS bildlich dargestellt werden. Zur Zeit entwickelt das BMR zusammen mit der MX-Gruppe ein System, mit dem kleinste Volumina von Lösungen transportiert werden, um an der SAXS-Strahllinie Analysen von Proteinen und Proteinkomplexen in kurzer Zeit vorzunehmen. Diese Anlage wird nun so ausgebaut, dass in absehbarer Zukunft auch dynamische Analysen von Protein-Protein Interaktionen und schnelle, strukturelle Veränderungen in Proteinen unter wechselnden Umgebungsbedingungen untersucht werden können.

Neben diesem ambitionierten Ausbau der Infrastruktur konzentriert sich die MX-Gruppe auf Methodenentwicklungen wie die Mikrokristallografie, die optische Spektroskopie von Molekülen in Kristallen, auf verbesserte Diffraktionsmethoden, sowie «Photonen zählende Pixeldetektoren». Die MX-Gruppe unterstützt zudem auch Forschungsgruppen, welche über kein kristallographisches Wissen verfügen, in strukturellen biologischen Projekten.

## Neue Interdisziplinäre Doktoratsprojekte (IPhD)

Kürzlich bewilligte der Schweizerische Nationalfonds die Durchführung weiterer 13 interdisziplinärer Doktorarbeiten. Die Studenten, welche von zwei Wissenschaftlern unterschiedlicher Fachrichtungen betreut werden, werden später bekannt gegeben.

**An integrated biophysical model of phototropism in the *Arabidopsis* hypocotyl**

Betreuer  
**Prof. Richard Smith**  
Universität Bern  
**Prof. Christian Fankhauser**  
Universität Lausanne

**Detection and prediction of neural structures in fluorescence images using correlative light/electron microscopy**

Betreuer  
**Prof. Thomas Vetter**  
Universität Basel  
**Dr. Thomas Oertner**  
Friedrich Miescher Institut

**Ensemble modeling of the Notch/p53 interactions in keratinocytes and experimental validation**

Betreuer  
**Dr. Heinz Wolfgang Koeppel**  
EPF Lausanne  
**Prof. Gian-Paolo Dotto**  
Universität Lausanne

**Imaging the interactions between transcription factors and DNA**

Betreuer  
**Prof. Demetri Psaltis**  
**Prof. Bart Deplancke**  
EPF Lausanne

**Metabolic network governing energy supply and carbon sources in *Plasmodium falciparum***

Betreuer  
**Prof. Dominique Soldati-Favre**  
Universität Genf  
**Prof. Vassily Hatzimanikatis**  
EPF Lausanne

**Nanoscale imaging of synaptic connectivity in the *Drosophila* larva**

Betreuer  
**Prof. Simon Sprecher**  
**Prof. Frank Scheffold**  
Universität Fribourg

**Quantifying the activity contribution of individual matrix metalloproteinases**

Betreuer  
**Prof. Christian Heinis**  
EPF Lausanne  
**Dr. Hermann Wegner**  
Universität Basel

**Simultaneous determination of protein levels and their exposure to mechanical stress in the wing imaginal disc of *Drosophila***

Betreuer  
**Dr. Christof Aegerter**  
**Prof. Konrad Basler**  
Universität Zürich

**Single cell microfluidic imaging for spatial mapping and quantification of gene expression in an in vivo model of bone adaptation**

Betreuer  
**Prof. Ralph Müller**  
**Prof. Petra Dittrich**  
ETH Zürich

**Systems biology of angiogenesis; modeling of vessel formation in cultured endothelial cells**

Betreuer  
**Prof. Kurt Ballmer-Hofer**  
Paul Scherrer Institut  
**Prof. Petros Koumoutsakos**  
ETH Zürich

**Systems modeling of metabolic networks in polyaromatic compound degrading bacteria**

Betreuer  
**Prof. Jan Roelof van der Meer**  
Universität Lausanne  
**Prof. Vassily Hatzimanikatis**  
EPF Lausanne

**The in silico limb: Building a dynamic spatial model for morpho-regulatory signaling interactions during vertebrate organogenesis**

Betreuer  
**Prof. Rolf Zeller**  
Universität Basel  
**Prof. Dagmar Iber**  
ETH Zürich

**Tissue engineering of a quantifiable 3D in vitro human blood vessel model**

Betreuer  
**Prof. Matthias Lutolf**  
EPF Lausanne  
**Prof. Jürgen Brugger**  
Universität Zürich

## Neue Bridge 2 Industry Projekte (BIP)

Der Wissenschaftliche Führungsausschuss von SystemsX.ch hat neue «Bridge 2 Industry» Projekte bestimmt. Diese Projekte dauern ein Jahr und verfolgen das Ziel, eine Zusammenarbeit zwischen einem akademischen und einem industriellen Partner zu initiieren. Die Unterstützung kann bis zu 120'000 CHF pro Projekt betragen. Die bewilligten Projekte sind:

Titel	Zusammenarbeit	Keywords	Bewilligt
<b>Identification of synaptic core pathways as targets for autism treatment</b>	<b>Prof. Peter Scheiffele</b> Universität Basel und <b>Hoffmann - La Roche</b>	Neuroscience, Autism, Synapse, Mouse models, Pharmacological treatment, Neural development	2009
<b>Rule-based models for drug-target identification: the TOR pathway as a case study</b>	<b>Dr. Heinz Koeppel</b> EPF Lausanne und <b>Novartis Institut</b>	Computational systems biology, Drug-target identification, Pathway perturbations, Signal transduction	2009
<b>Development and application of CHIP-LC-MS technology for systems biology research</b>	<b>Dr. Bernd Wollscheid</b> ETH Zürich and <b>Agilent Technologies</b>	Strategic Partnership, CHIP-LC-MS technology development, Systems Biology, Proteomics	2010
<b>Development of a high precision cellular nanoinjection technology: a demonstration with <i>HeLa</i> cells</b>	<b>Dr. Tomaso Zambelli</b> und <b>Prof. Julia Vorholt</b> ETH Zürich und <b>Cytosurge LLC</b>	Nanobiotechnology, Single-cell injection, Metabolites, Microengineering, Nanofluidics	2010
<b>Simulation and visualization of crowding and combinatorial signaling</b>	<b>Dr. Heinz Koeppel</b> ETH Zürich und <b>ScienceVisuals Sarl</b>	Stochastic processes, computational systems biology, spatial simulation, computer graphics, virtual reality	2010

## Neues Interdisziplinäres Pilot Projekt (IPP)

Der Wissenschaftliche Führungsausschuss von SystemsX.ch hat das folgendes neue Interdisziplinäre Pilot Projekt bewilligt. Dieses finanziell hoch riskante Forschungsprojekt läuft während einem Jahr.

<b>Titel</b>	<b>Systems-level analysis of RAS-driven tumor metabolism across growth conditions – 2D plastic to 3D to xenografts to tumors</b>	<b>Titel</b>	<b>Multidimensional genome organization: correlating 5C and SIM</b>
<b>Zusammenarbeit</b>	<b>Prof. Uwe Sauer</b> ETH Zürich und <b>Agios Pharmaceuticals</b>	<b>Antragsteller</b>	<b>Prof. Susan Gasser</b> Friedrich Miescher Institut <b>Dr. Andrzej Stasiak</b> Universität Lausanne
<b>Keywords</b>	Oncology, Metabolomics, In vitro / in vivo cancer models, Ras tumors Metabotyping	<b>Bewilligt</b>	2010
<b>Bewilligt</b>	2010		

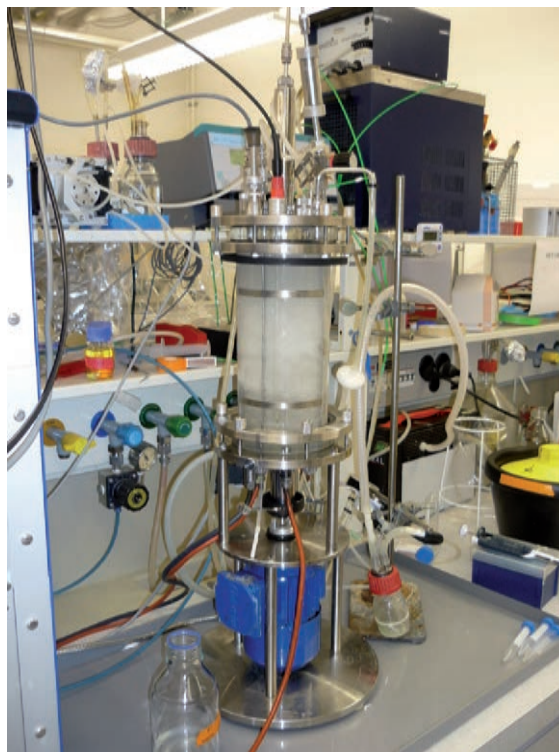
# Wie kommt der Alkohol ins Bier? Indem man Hefezellen mit Zucker füttert. Welche **regulatorischen Prozesse** dabei in den Zellen ablaufen, versuchen die Forscher von «**YeastX**» zu ergründen – und dabei **ein grundlegendes Modellierungskonzept** zur Klärung molekularer biologischer Phänomene **zu entwickeln**.

Matthias Scholer «Mittlerweile können wir so viele Dinge messen, aber mit dem Verstehen kommen wir nicht mehr nach.» bringen Uwe Sauer und Jörg Stelling ein zentrales Problem der systembiologischen Forschung auf den Punkt. Die beiden wissen wovon sie sprechen. Schliesslich untersuchen sie zusammen mit ihren Teams seit Jahren an der ETH Zürich Stoffwechselfvorgänge in der Hefezelle. «Viele systembiologische Projekte verfolgen das Ziel, eine spezifische Fragestellung zu beantworten. Doch dabei werden häufig zwei grundlegende Fehler gemacht. Entweder werden bei der Entwicklung des entsprechenden Modells starke Vereinfachungen akzeptiert. Oder aber es werden zuerst möglichst viele quantitative Daten erhoben und nachträglich versucht, diese in ein Modell zu integrieren. Doch das funktioniert so nicht.» erklärt Sauer. Denn biologische Phänomene haben eines gemeinsam: sie sind äusserst komplex, hoch dynamisch und überlappend. Um ein solches System verstehen zu können, reichen konzeptionelle Modelle nicht aus. «Bei biologischen Phänomenen ist ein gewisser mathematischer Formalismus unabdingbar. Eine theoretische Analyse des Problems im Vorfeld ist insbesondere nötig, wenn sich ein Mechanismus durch verschiedene Möglichkeiten erklären lässt oder grössere Wissenslücken bestehen.» ist Stelling überzeugt.

## Effiziente Forschung

Die Entwicklung eines Modells vor einem Experiment bringt einen weiteren Vorteil: die Forschung wird dadurch effizienter. «Wir haben Biologen, die eine Fragestellung gut verstehen, Analytiker, die äusserst genau messen und Theo-

retiker, die für jede Fragestellung ein Modell entwickeln können. Doch diese Experten sollten produktiv zusammenarbeiten können.» fasst Sauer die Situation zusammen. Deshalb müssen die einzelnen Projektteile aufeinander abgestimmt werden. «Wenn man ein Modell entwickelt, dann aber zwei Jahre warten muss, bis Messdaten vorliegen oder man führt während einem Monat Messungen aus und muss dann ein Jahr auf das dazupassende Modell warten, ist das für alle Beteiligten frustrierend.» gibt Sauer zu Bedenken. Wird hingegen schon in der Projektplanung der Fokus auf das Design eines Experiments gelegt, passen die Resultate schlussendlich auch zum Modell und ermöglichen so eine effiziente Forschung.



Der Bioreaktor im vollen Einsatz – die Basis für das «BIG Y» Experiment.

Photo: YeastX

## Der Hefestoffwechsel als Basismodell

Eine generische Basismethode auf der Theorieweite zu entwickeln, ist denn auch das Ziel des SystemsX.ch-Projekts YeastX. «Wir versuchen einen Modellierungsansatz zu entwickeln, welcher an viele systembiologische Fragestellungen angepasst werden kann.» erklärt Sauer. Den Forschern dient dabei die Hefe als Modellsystem. Denn dieser Organismus erlaubt es den Wissenschaftlern nicht nur, die nötigen Experimente schnell umzusetzen. Die Erkenntnisse können zudem später auch auf höhere Zellen übertragen werden.

Das YeastX-Team konzentriert sich dabei auf den Stickstoff- und Glukosestoffwechsel in den Hefezellen. «Die Stoffwechselwege repräsentieren durch ihre Vielzahl vernetzter Interaktionen die Komplexität biologischer Systeme.» begründet Sauer die Wahl.

Auch wenn schon lange bekannt ist, dass Hefezellen abhängig von der Glukosekonzentration in ihrer Umgebung mit der Alkoholproduktion beginnen, tun wir uns schwer das molekulare Zusammenspiel der beteiligten Gene, Proteine und Metaboliten zu verstehen.

«Seit etwa fünfzig Jahren arbeiten kluge Köpfe an diesem Problem. Doch bis heute verstehen wir nicht, wie beispielsweise die Zelle den Zuckergehalt misst und dieses Signal dann im Detail umsetzt» erzählt Uwe Sauer. «Bis anhin wurden die Stoffwechselketten auf molekularer Ebene untersucht. Die damit gewonnenen Resultate helfen uns zwar beim quantitativen und schematischen Verständnis vieler Prozesse, doch wir stossen damit auch an Grenzen.»

### Unsicherheiten und Einschränkungen

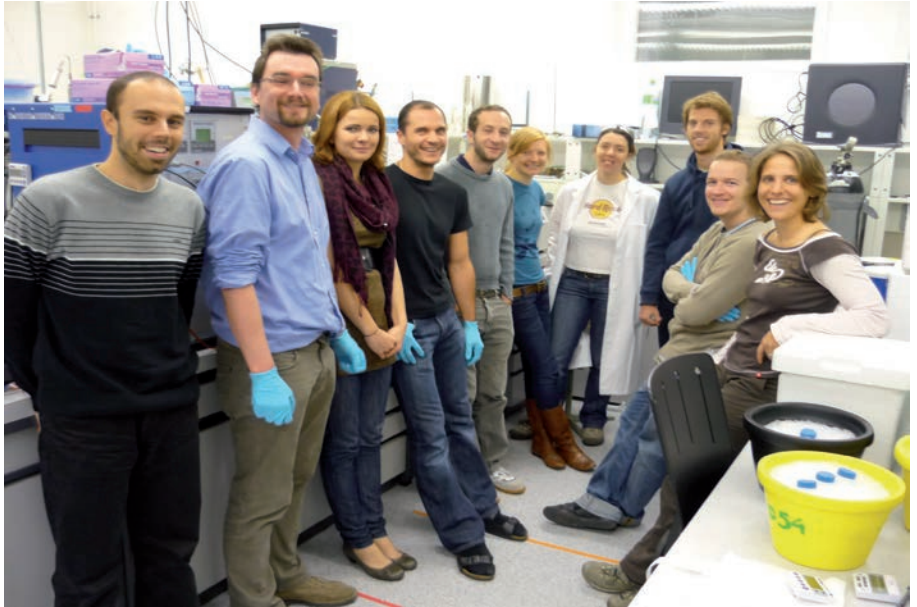
Die Komplexität des Stoffwechsels stellt die Forscher vor zwei grundlegende Probleme. Einerseits ist die Möglichkeit experimenteller Methoden eingeschränkt. Andererseits besteht eine grosse Unsicherheit beim Aufstellen von Hypothesen über die Prozesse in der Signalkette. Als Konsequenz davon müssten für jede Fragestellung mehrere Modelle entwickelt und diese anschliessend mit Experimenten auf ihre Richtigkeit hin überprüft werden. Um dies zu vermeiden, unterteilen die YeastX-Forscher den Stoffwechselweg in kleine Teilschritte, für die sie jeweils die wahrscheinlichste Hypothese bestimmen.

«Dabei entsteht eine klare Erwartungshaltung beispielsweise an die Dynamik der Signalweiterleitung. Diese kann dann im Experiment überprüft werden.» skizziert Stelling grob den Ablauf.

Gelingt es den Forschern, einen konzeptionellen Modellierungsansatz für das hier untersuchte Regulationsphänomen zu entwickeln, kann diese Anwendung auf die meisten an-

deren, systembiologischen Fragestellungen angewendet werden. Denn: «Ob Glukosestoffwechsel oder Organentwicklung. Die meisten biologischen Prozesse werden initial durch ein Signal ausgelöst, auf welches die Zelle dann entsprechend reagiert.»

erklärt Uwe Sauer. Wenn die Forscher in absehbarer Zukunft also im Detail wissen, wie eine Hefezelle den Zuckergehalt in der Umgebung misst und mit der Alkoholproduktion darauf reagiert, wird dies nicht nur für Bierbrauer interessant sein.



Die unermüdbaren Schwerarbeiter des dynamischen multiomics Experimentes («BIG Y»).

Photo: YeastX

## Das «YeastX»-Team stellt sich vor:

Das RTD – Projekt «YeastX» umfasst fünf Projektleiter mit unterschiedlichen Aufgabengebieten:

- **Uwe Sauer** leitet das Projekt YeastX. Sein Team entwickelt neue Methoden computergestützter, quantitativer Messmethoden für die Bestimmung metabolischer Abläufe in der Hefe.
- **Jörg Stelling** arbeitet als Bioinformatiker an der ETH Zürich. Sein Fokus liegt auf der Computersimulation metabolischer Stoffwechselwege und der Modellierung dynamischer Prozesse in der Zelle und der Signaltransduktion.
- **Michael Hall** forscht am Biozentrum der Universität Basel. YeastX kann von seinem fundierten Wissen auf dem Gebiet der Signalübertragung profitieren.
- **John Lygeros** (ETH Zürich) bringt seine steuerungstechnische Erfahrung aus der Modellierung komplexer unsicherer Systeme ein.
- **Ruedi Aebersold** (ETH Zürich) lässt seine jahrelangen Erfahrungen in der quantitativen Proteomik in das Projekt einfließen.

### «YeastX – Towards an Understanding of Nutrient Signaling and Metabolic Operation» auf einen Blick



**YeastX**

Towards an Understanding of Nutrient Signaling and Metabolic Operation

Leiter	Prof. Uwe Sauer (ETH Zürich)
Beteiligte Forschungsgruppen	Prof. Ruedi Aebersold (ETHZ), Prof. Joachim Buhmann (ETHZ), Dr. Matthias Heinemann (ETHZ), Prof. John Lygeros (ETHZ), Prof. Matthias Peter (ETHZ), Dr. Bernd Rinn (D-BSSSE), Prof. Jörg Stelling (ETHZ), Prof. Andreas Wagner (Universität Zürich), Prof. Mike Hall (Universität Basel)
Zahl der Forschungsgruppen	10
Verhältnis Forschende/Administration	30 : 0,5
Verhältnis Biologen : Nichtbiologen	50 : 50
Gesamtbudget (2008-2011)	12'371'000, davon 5'984'000 CHF von SystemsX.ch

# «Systems Biology of Development» – Eine Konferenz auf dem Monte Verità zeigt die **Erfolge und internationale Ausstrahlung von SystemsX.ch**

von Ernst Hafen und Silvia Gluderer (ETHZ)  
«Dies war ein fantastischer Anlass und eine grossartige Gelegenheit, Theoretiker und Experimentalisten, welche sich mit Problemen der Musterbildung und Morphogenese befassen, zusammenzubringen. Dieses Treffen ermöglichte es, neue Arbeitsweisen auf Systemebene zu entwickeln, um ein zunehmend physicochemisches Verständnis der klassischen experimentellen Modelle, wie beispielsweise das Blastoderm Stadium eines Fliegenembryos, zu erhalten. Es wurde zudem bewusst, dass

RTDs einem internationalen Publikum vorzustellen. Während vier Tagen konnten die Konferenzteilnehmer sich über die neusten Resultate, Methoden, Technologien, Modelle und Probleme der Systembiologie von Entwicklungsprozessen austauschen.

## Fokus auf Entwicklungsprozessen

Die Gründe, sich auf systembiologische Ansätze zur Untersuchung entwicklungsbiologischer Fragestellungen zu konzentrieren, waren: (i) Die Entwicklung vom Ei zum Organismus ist seit hunderten von Millionen Jahren durch die Evolution geformt worden. (ii) In den vergangenen 30 Jahren wurden für Modellorganismen (z.B. *Drosophila* und *Arabidopsis*) ausgezeichnete genetische Daten geliefert, welche eine einzigartige Grundlage für einen systembiologischen Ansatz bilden. Diese Gründe haben nicht nur 2008 ein internationales Expertengremium überzeugt, die beiden RTDs Plant Growth und WingX zur Finanzierung zu empfehlen, sondern auch



Zuhörer im Vortragssaal.

Photo: E. Hafen

wir neue Theorien, Computer- und experimentelle Methoden entwickeln müssen, um mit der durch und durch multiskaligen Natur von Gewebe und Organentwicklung umgehen zu können», kommentierte Stas Shvartsman (Lewis Sigler Institute, Princeton) die Konferenz, die vom 16.-20. August 2010 auf dem Monte Verità in Ascona stattfand.

Ernst Hafen, Professor der ETH Zürich und Leiter von WingX, hat zusammen mit Cris Kuhlemeier, Professor der Universität Bern und Leiter von Plant Growth diese Konferenz organisiert. Sie wollten eine Plattform bieten, um einerseits Ansätze zur Untersuchung entwicklungsbiologischer Mechanismen vom Ei zum mehrzelligen Organismus zu diskutieren und um andererseits die ersten Ergebnisse aus den WingX und Plant Growth

2010 EMBO, das ETH Konferenzzentrum «Centro Stefano Franscini» (CSF) und SystemsX.ch, eine Systembiologie-Konferenz mit Fokus auf Entwicklungsprozessen zu unterstützen. Als Co-Organisatoren arbeiteten Konrad Basler (Universität Zürich), Markus Afolter (Universität Basel) und Michael

Levine (University of California, Berkeley, USA) an der Gestaltung des wissenschaftlichen Programmes mit. Es gelang, namhafte nationale und internationale Forscherinnen und Forscher als Referenten zu gewinnen.



Scott Fraser, California Institute of Technology, USA.

## Teilnehmende aus der ganzen Welt

Am 16. August fanden sich fast 120 Wissenschaftler aus den unterschiedlichsten Disziplinen wie Entwicklungsbiologie, Genetik, Mathematik, Informatik, Physik und Ingenieurwissenschaften auf dem Monte Verità ein. Unter den Teilnehmern befanden sich rund ein Drittel Frauen. Ca. 20% der Teilnehmer kamen aus der Schweiz, ein gleich grosser Teil aus Deutschland und 17% aus nicht-europäischen Staaten (USA, Japan, Israel, usw.). Etwa die Hälfte der Teilnehmer betreibt Forschung in tierischen und die andere Hälfte in pflanzlichen Systemen. Die Modellorganismen *Drosophila melanogaster* (Taufliege) und *Arabidopsis thaliana* (Acker-Schmalwand) waren besonders stark vertreten. Die beiden Poster Sessions und die über 40 Vorträge erfreuten sich einer hohen Beteiligung, und es fand ein reger wissenschaftlicher Austausch statt. Zum Auftakt der Konferenz sprach Michael Levine über eine Genomweite Analyse der transkriptionellen Präzision im *Drosophila Embryo*, und Magnus Nordborg (Gregor Mendel Institut, Wien) schloss das Meeting drei Tage später mit ei-



Cris Kuhlemeier (rechts) während der Poster Session. Photo: E. Hafen

Fortsetzung auf Seite 9



## Zwei preisgekrönte Professoren



Christian Lüscher.

Christian Lüscher der Universität Genf ist einer der beiden Preisträger des diesjährigen Cloëtta-Preises. Damit werden seit 1974 jährlich schweizerische und ausländische Persönlichkeiten geehrt, die sich mit ihrer Arbeit

in der medizinischen Forschung verdient gemacht haben. Lüscher erhält den Preis für seine Studien über Zellmechanismen bei Medikamentenabhängigkeit und Drogen sucht. Der Forscher ist unter anderem auch am SystemsX.ch RTD-Projekt «Neurochoice» beteiligt. msc



Ruedi Aebersold.

Ruedi Aebersold wurde der diesjährige «Herbert A. Sober Lectureship» - Preis verliehen. Mit diesem Preis werden herausragende Arbeiten geehrt, welche die Entwicklung neuer Methoden und Technologien in der biochemischen und molekularbiologischen Forschung ermöglichen. Aebersold ist ein Pionier im Gebiet der Proteomik und Professor für Molekulare Systembiologie an der ETH und Universität Zürich. Zudem ist er Vorsitzender des SEB von SystemsX.ch und Projektleiter des RTD-Projekts «PhosphoNetX». msc

Fortsetzung von Seite 8

**Monte Verità Konferenz**  
nem Referat über Systemgenetik in *Arabidopsis*. Weitere Höhepunkte waren die von Veronica Grieneisen (John Innes Centre, Norwich, UK) gezeigten experimentellen und theoretischen Daten zur Rolle des Pflanzenhormons Auxin in der Entstehung der ineinanderverzahnten Blattzellen von *Arabidopsis* oder das von Damian Brunner (EMBL, Heidelberg) durch neuste Video-Mikroskopie gefundene pulsierende Verhalten von Zellverbänden, die zur dorsalen Fusion der Epidermis im *Drosophila Embryo* beitragen.

## Zwei preisgekrönte PhD Studenten

Der diesjährige «Young Bioinformatician Award» ging an Aitana Morton de Lachapelle. Die 27-jährige PhD Studentin arbeitet in der Gruppe «Computational Biology» unter Professor Sven Bergmann an der Universität Lausanne. De Lachapelle wurde für ihre Arbeiten rund um die Erforschung zellulärer Abläufe bei ihrer Funktionsdetermination geehrt.

Der «Young Bioinformatician Award» ist mit CHF 10'000.- dotiert und wird vom SIB, dem Schweizer Institut für Bioinformatik, jeweils an junge Forschende verliehen, die sich in ihrer Arbeit auf computergestützte Analysen biologischer Prozesse und Strukturen fokussieren.

Das SIB ehrte einen weiteren PhD Studenten. So erhielt der 27-jährige Rajesh Ramaswamy für seine Arbeit den «Best Graduate Paper Award 2010». Dieser mit CHF 5'000.- dotierte Preis geht jedes Jahr an junge Forschende, deren Arbeit einen hervorragenden Beitrag auf dem Gebiet der Bioin-



Aitana Morton de Lachapelle und Rajesh Ramaswamy.

formatik und computergestützten Biologie darstellt. Ramaswamy gehört zur MOSAIC Gruppe unter Professor Ivo Szbalzarini an der ETH Zürich. Die preisgekrönte Arbeit trägt den Titel «A new class of highly efficient exact stochastic simulation algorithms for chemical reaction networks». msc

### Positive Rückmeldungen

Wie das folgende Zitat von Sven Bergmann (Lausanne) unterstreicht, wurde die Verbindung von Pflanzen- und Tiersystemen, sowie von Technologie, Theorie und Populationsgenetik als einzigartig und wegweisend empfunden:

«Ich fand es besonders bereichernd, dass sowohl Forscher von WingX als auch Plant Growth teilgenommen haben. Beide RTD Projekte befassen sich mit ähnlichen Herausforderungen beim Modellieren wachsender Gewebe. Deshalb konnten wir viel voneinander lernen und Erfahrungen über die verschiedenen Organismen austauschen. Die externen Referenten waren ausgezeichnet – und für mich stellte die Systemgenetik zum Schluss einen Höhepunkt dar, weil sie sehr gut zu meiner Vision künftiger Modellentwicklungen passt. Dabei wird nämlich die Variabilität der Phäno- und Genotypen in die Untersuchungen biologischer Prozesse miteinbezogen.»

Aufgrund der vielen positiven Rückmeldungen erwägen die Organisatoren eine Folgekonferenz in zwei Jahren.

## Nationalfonds empfiehlt: SystemsX.ch muss auch 2012-2016 weitergehen

«Der SNF ist der Meinung, dass eine Fortführung von SystemsX.ch für weitere vier Jahre unbestritten ist.» Zu diesem Schluss kommt der Ausschuss des Schweizer Nationalfonds (SNF) nach einer Begutachtung der von SystemsX.ch eingereichten Mehrjahresplanung für die Jahre 2012 – 2016. Das Staatssekretariat für Bildung und Forschung (SBF) erteilte dem SNF den Auftrag die SystemsX.ch-Planung zu beur-

teilen. Der Forschungsrat des SNF hält dabei fest, dass ein Auslaufen ab 2011 nicht in Frage kommt, da die Zeit für eine Verankerung der strukturellen Massnahmen und Sicherung des Nachwuchses nicht reichen würde.

Der Ausschuss empfiehlt SystemsX.ch, in der nächsten Phase die Strukturbildung, die Nachwuchsförderung und die Zusammenarbeit mit der Industrie gezielt zu fördern. msc

## Schnell, genau und übergreifend

Genaue Messungen in wenigen Minuten - das ist das Hauptziel einer neuen Zusammenarbeit zwischen AB SCIEX und dem Institut für Molekulare Systembiologie der ETH Zürich, teilweise im Rahmen der SystemsX.ch RTD Projekte YeastX and LiverX.

Die zwei ETH-Forscher, Nicola Zamboni und Uwe

Sauer, arbeiten in diesem Projekt an einem Quantensprung auf dem Gebiet der Metabolomik. Bei ihrer Arbeit werden sie vom führenden Hersteller analytischer Systeme, der Firma AB SCIEX, unterstützt. Als Basis dient den Wissenschaftlern dabei der bereits in der Proteomik und Lipidomik eingesetzte Massenspektrometer «QTRAP 5500». Diese robuste, einteilige Messplattform verfügt über einen Linearbeschleuniger der neusten Generation, der sowohl äusserst schnelle als auch sehr empfindliche Messungen erlaubt und über flexible Messverfahren



verfügt. Ziel des Projektes ist diese in einem einzigen Gerät verbundene Vielfältigkeit mit neu entwickelten Trenntechniken und Bioinformatik synergistisch anzuwenden um neue Massstäbe in der Analyse von Metaboliten zu setzen.

Das langfristige Ziel ist, ein standardisiertes und generalisiertes Verfahren zu entwickeln, welches künftig in Forschungseinrichtungen der ganzen Welt zum Einsatz kommt. Die Initianten sind überzeugt, damit die Grundlage für eine effizientere Erforschung komplexer biologischer Systeme schaffen zu können.

msc



Das «QTRAP 5500» Spektrometer. Photo AB SCIEX

## Franziska Biellmann - Aufbruch zu neuen Ufern

Franziska Biellmann nahm im September 2007 ihre Arbeit bei SystemsX.ch auf. Von Beginn an hat sie das Management Office nicht nur mit ihrem breiten Fachwissen in der Biologie und ihrer Sprachkompetenz tatkräftig unterstützt, sondern stellte auch ihre Vielseitigkeit und Flexibilität immer wieder unter Beweis. So widmete sich Franziska insbesondere auch der Doktoratsausbildung und kümmerte sich um die fi-

nanzielle Betreuung der SystemsX.ch Projekte. Wo immer eine zusätzliche Hand gebraucht wurde, packte Franziska kräftig zu. Wir danken Dir, liebe Franziska, an dieser Stelle für Deinen Einsatz und Deine Mithilfe, welche massgeblich zum erfolgreichen Aufbau von SystemsX.ch beigetragen hat.

Ab Oktober 2010 wird Franziska eine neue Stelle in Basel antreten. Das ganze SystemsX.ch Team



Franziska Biellmann.

wünscht ihr bei ihrer neuen Tätigkeit viel Freude und Erfüllung.

VDM

## Konferenzen und Events

Oktober 10-15, 2010	International Conference on Systems Biology	Edinburgh, UK
November 1-2, 2010	All-SystemsX.ch-Day 2010	Genf, Schweiz
November 24-26, 2010	Int. Conference on Biological Science and Engineering	Venezien, Italien
Dezember 5-7, 2010	3rd World Congress of Regenerative Medicine & Stem Cells	Shanghai, China
Januar 15-20, 2011	Mycobacteria: Physiology, Metabolism and Pathogenesis	Vancouver, Kanada
Februar 21-26, 2011	Neurodegenerative Diseases	Taos/New Mexico, USA
März 6-11, 2011	Stem Cells, Cancer and Metastasis	Keystone, Colorado, USA

## Das Glossar zu SystemsX.ch

**Forschungs-, Technologie-, und Entwicklungsprojekt (RTD-Projekt):**  
Flaggschiff-Projekt von SystemsX.ch. Laufzeit mehrere Jahre.

**Interdisziplinäres Pilotprojekt (IPP):**  
Risikoforschung. Laufzeit: 1 Jahr.

**Interdisziplinäres Doktorat (IPhD):**  
Laufzeit 3 bis 4 Jahre.

**Board of Directors (BoD):**  
Aufsichtsrat - Höchster, strategischer Steuerungsausschuss von SystemsX.ch mit allen Präsidenten, Rektoren und Direktoren der beteiligten Institutionen.

**Scientific Executive Board (SEB):**  
Wissenschaftlicher Führungsausschuss Operatives Steuerungsgremium mit Wissenschaftlern aus den beteiligten Institutionen.



**SystemsX.ch**  
The Swiss Initiative in Systems Biology

## IMPRESSUM

Dr.med.vet. Matthias Scholer (msc)  
Wissenschaftsjournalist  
Tel: +41 44 632 42 77  
[Matthias.Scholer@SystemsX.ch](mailto:Matthias.Scholer@SystemsX.ch)

Natalia Emery Trindade (NET)  
Kommunikation  
Tel: +41 44 632 02 50  
Fax: +41 44 632 15 64  
[Natalia.Emery@SystemsX.ch](mailto:Natalia.Emery@SystemsX.ch)

Dr. Daniel Vonder Mühl (VDM)  
Geschäftsführer  
SystemsX.ch  
Tel: +41 44 632 78 88  
[Daniel.Vondermuehl@SystemsX.ch](mailto:Daniel.Vondermuehl@SystemsX.ch)

SystemsX.ch  
Clausiusstr. 45 - CLP D 7  
CH-8092 Zürich  
Web: [www.SystemsX.ch](http://www.SystemsX.ch)

Kontakt für Newsletter Abonnement:  
[Natalia.Emery@SystemsX.ch](mailto:Natalia.Emery@SystemsX.ch)