

Ein eingebautes molekulares Selbstmordprogramm lässt Zellen sterben – und ist doch eines der Basisprogramme, ohne das Leben nicht möglich ist. Erstaunliche Details, wie diese „Apoptose“ abläuft und durch was sie ausgelöst wird, sind bereits bekannt. In ihrer gesamten Dimension verstanden ist das Phänomen jedoch noch lange nicht. Roland Eils erläutert, wie mathematische Modelle dazu beitragen, das Selbstmordprogramm der Zelle zu entschlüsseln und seinen Beitrag zum Leben besser zu verstehen.

Das Selbstmordprogramm der Zelle

Die moderne molekulare Forschung hat eine noch nie zuvor da gewesene Datenmenge über die Ursachen, das Voranschreiten und den Verlauf schwerer und komplexer Krankheiten wie Krebs oder neurodegenerativer Erkrankungen hervorgebracht. Auch die molekularen Wurzeln vieler weiterer Krankheiten sind bereits entschlüsselt; immer mehr Datenmaterial, das derzeit auf Gen- und Proteinebene gewonnen wird, kommt hinzu.

Die Daten alleine reichen jedoch nicht aus, um Krankheiten zu verstehen. Die Herausforderung besteht darin, die Daten zu integrieren, um ein ganzheitliches Verständnis zu erreichen. Ein derartiger Entwurf muss auf mathematischen Modellen aufbauen, deren Basis streng quantitativ erhobene molekulare Daten sind. In solche Modelle fließen Informationen über Stoffwechsel- und Signalübertragungswege ebenso ein wie Gesetzmäßigkeiten der zellulären Kommunikation. Generell gilt es, den Fokus der Erforschung komplexer Krankheiten auf die systembiologische Ebene zu lenken. Nur dieses Vorgehen erfasst die charakteristischen dynamischen Verhältnisse in der gesamten Zelle.

Schlüsselement des Lebens

Unser Forschungsschwerpunkt ist der Zelltod – eines der Schlüsselemente des Lebens. Biologen unterscheiden mindestens zwei Arten des zellulären Sterbens: die Apoptose und die Nekrose. Die Apoptose ist ein streng regulierter Prozess, der elementar ist für die Entwicklung von Organismen, für den Umbau von Geweben oder für das korrekte Funktionieren des Immunsystems. Die Apoptose ermöglicht es, überflüssige, alte oder beschädigte Zellen kontrolliert zu beseitigen. Apoptotisch sterbende Zellen werden auf eine „ruhige“ Art entsorgt, zumeist nehmen spezialisierte Immunzellen, die Fresszellen, die sterbenden Zellen auf und „entsorgen“ sie. Die Nekrose verläuft „dramatischer“ und geht stets mit den Zeichen einer Entzündung einher.

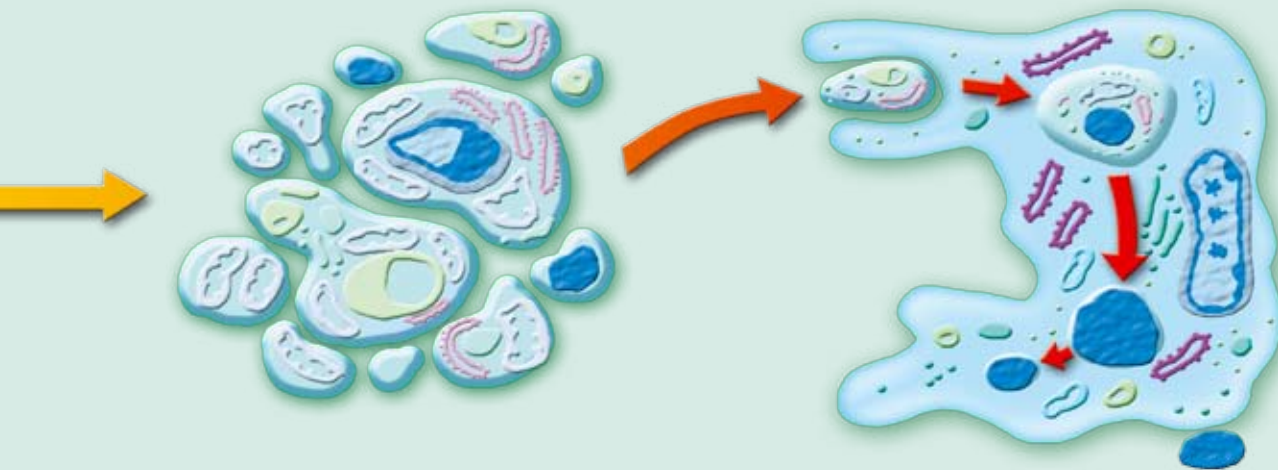
Ein Beispiel für eine solche Entzündung ist die sogenannte Gelbsucht, die zustande kommt, wenn Leberzellen plötzlich und massiv durch Nekrose absterben.

Die Apoptose ist auf den ersten Blick also „unauffälliger“ als die Nekrose, vor allem aber folgt sie einem vorhersagbarem Muster, weshalb sie auch „programmierter Zelltod“ genannt wird. Untersuchungen an *Caenorhabditis elegans*, dem Fadenwurm, haben beispielsweise ergeben,

Die Apoptose wird auch „programmierter Zelltod“ genannt, weil es sich dabei um einen Prozess handelt, der Zellen nach einer streng regulierten, stets gleichen Abfolge von Schritten sterben lässt. Ein äußeres Zeichen des beginnenden Sterbens sind zahlreiche Bläschen auf der Zelloberfläche. Fresszellen des Immunsystems nehmen die Reste der abgestorbenen Zellen auf und beseitigen sie unauffällig.



dass während seiner Embryonalentwicklung immer exakt 131 Zellen kontrolliert sterben. Auch während der Entwicklung des Menschen sterben Zellen „vorprogrammiert“; im erwachsenen Körper gehen in jeder Sekunde mehrere Millionen Zellen apoptotisch zugrunde und werden durch neue Zellen ersetzt. Grundsätzlich unterliegen alle Zellen des menschlichen Körpers der Apoptose, was darauf schließen lässt, dass alle Bestandteile, die für einen apoptotischen Reaktionsweg notwendig sind, zur Grundausstattung jeder Zelle gehören.

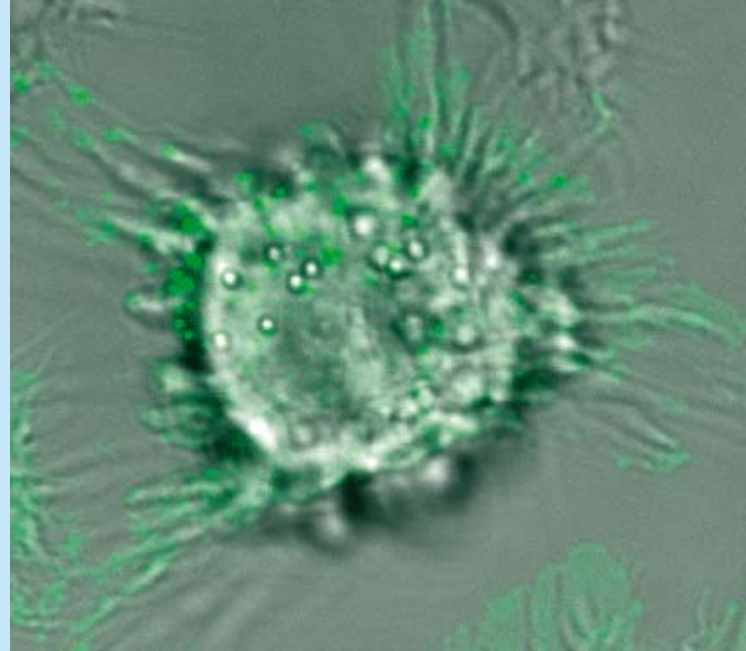


Wenn die Apoptose nicht richtig funktioniert, können schwere Krankheiten die Folge sein. Ein „Zuwenig“ an Apoptose führt häufig zu Krebs oder zu Autoimmunkrankheiten (das Immunsystem richtet sich gegen körpereigenes Gewebe); ein „Zuviel“ an Apoptose spielt eine Rolle bei der Immunschwächekrankheit Aids, bei Infektionskrankheiten sowie bei Herzinfarkten und Schlaganfällen.

Todesrezeptoren

Wodurch wird die Apoptose einer Zelle ausgelöst? Zu den Auslösern zählen ultraviolette Strahlen und Röntgenstrahlen, Chemotherapeutika, also Medikamente, die gegen Krebs verabreicht werden, Krankheitserreger, der Entzug von Wachstumsfaktoren, „Tod durch Vernachlässigung“ sowie die Aktivierung von Rezeptoren, bestimmter „Antennen“ auf der Zelloberfläche, die als „Todesre-

„Wenn das Selbstmordprogramm der Zelle nicht funktioniert, sind schwere Krankheiten die Folge.“



Eine „programmiert“ sterbende Zelle unter dem Mikroskop.

zeptoren“ bezeichnet werden. Im Labor wurde gezeigt, dass viele dieser Stimuli in einer bestimmten Intensität die Apoptose anstoßen – erhöht sich die Intensität, kommt es zur Nekrose.

Im Innern der Zelle gibt es zwei verschiedene Signalwege, die mit der Apoptose enden: Der „extrinsische Signalweg“ beginnt mit den Todesrezeptoren auf der Membran der Zellen, der „intrinsische Signalweg“ führt über die Mitochondrien, die „Kraftwerke“ im Innern der Zellen. In beiden Signalwegen wirken Enzyme, „Caspasen“, als ausführende Moleküle. Die über die Todesrezeptoren ausgelöste Apoptose zählt zu den Signalübertragungswegen der Zelle, die am besten verstanden sind. Dennoch fehlt bislang ein systemisches Verständnis des komplexen Signalwegs, der durch viele gleichzeitig einwirkende Faktoren reguliert wird.

Zurzeit gibt es keinen experimentellen Ansatz, der es ermöglichen würde, die kurz- und langfristigen Veränderungen aller an der Apoptose beteiligten Moleküle zu beobachten. Ein mathematisches Modell der Apoptose, das den gegenwärtig heterogenen Wissensstand zusammenfasst, wäre hier von großem Nutzen. Das Modell könnte es beispielsweise erlauben, empfindliche Signalmoleküle zu identifizieren oder eine apoptotische Wirkkette – beispielsweise als Reaktion der Zelle auf das Einwirken von Chemotherapeutika – vorherzusagen. Auch für das rationale Design neuer Experimente wäre ein mathematisches Modell von erheblichem Gewinn.

Umfassendes Modell der Apoptose

Die mathematische Modellierung hat eine lange Tradition in der Biomedizin. Theoretische Modelle, die komplexe Signalübertragungswege auf systemischen Niveau beschreiben, werden dagegen erst seit wenigen Jahren entwickelt. Sie basieren entweder auf diskreten Modellen, die die Signaltransduktion als Informationsverarbeitung abstrahieren, oder auf kontinuierlichen Modellen, die den Informationsfluss als biochemisches Reaktionsnetzwerk modellieren.

Vor kurzem haben Mitglieder des BIOQUANT-Netzwerks einen Ansatz entwickelt, der gegenwärtige Hindernisse bei der Modellierung von Signalübertragungsnetzwerken überwindet. Damit konnte zum ersten Mal ein umfassendes Modell der Apoptose vorgestellt werden. Es ließ darüber hinaus einen neuen Mechanismus der Apoptoseregulation entdecken. Und es konnten neue Schlüssel-moleküle identifiziert werden, die die Apoptose regulieren.

In Zukunft soll das derzeit erarbeitete Modell der Apoptose erweitert werden. Dazu werden Signalübertragungsnetzwerke einbezogen und Prozesse, die den zellulären Stoffwechsel betreffen, beispielsweise solche, die an der Antwort der Zelle auf einen Stressor beteiligt sind. Die große in BIOQUANT verfügbare Kompetenz im Bereich der hochaufgelösten Mikroskopie kleinster Strukturen der lebenden Zelle und der quantitativen Bildanalyse bilden die Basis dafür. Auf diese Weise wird es möglich werden, die individuelle Antwort von Zellen auf eine Stimulierung von Apoptose kennenzulernen. Im Zusammenspiel mit biochemischen Experimenten wird die mathematische Modellierung unser gegenwärtig noch begrenztes Verständnis der Apoptose in hohem Maße vorantreiben.

Ausgewählte Literatur

Krammer PH. 2000. CD95's deadly mission in the immune system. *Nature* 407, 789–795

Bentele M, Lavrik I, Ulrich M, Stosser S, Heermann DW, Kalthoff H, Krammer PH, Eils R. 2004. Mathematical modeling reveals threshold mechanism in CD95-induced apoptosis. *J Cell Biol.* 166, 830–851

Lavrik IN, Golks A, Krammer PH. 2005. Caspases: Pharmacological manipulation of cell death. *J Clin Investigations.* 115, 2665–2672

Golks A, Brenner D, Krammer PH, Lavrik IN. 2006. N-terminal fragment of c-FLIP (p22-FLIP) is a key mediator of NF-kappaB activation. *J Exp Med.* 203, 1295–1305

Aldridge BB, Burke JM, Lauffenburger DA, Sorger PK. 2006. Physicochemical modelling of cell signalling pathways. *Nat Cell Biol.* 11: 1195–1203

Todesprogramm: die Signalwege der Apoptose

