

Biologie der Zellteilung

Neuere Entwicklung im Verständnis eines Elementarvorgangs im Leben der Organismen

Die Bedeutung der Zellteilung

Die heutige wissenschaftliche Biologie ist in den meisten ihrer Teildisziplinen Zellbiologie. Zellen sind die Objekte experimenteller Forschung und Theorien werden auf der Ebene von Zellen formuliert. Diese Verfahrensweise nahm im Jahre 1838 ihren Anfang, als der Botaniker Matthias Schleiden und der Zoologe Theodor Schwann mit noch heute gültigen Formulierungen die Zelltheorie begründeten: Alle Organismen bestehen aus Zellen; Zellen sind die Struktur- und Funktionseinheiten des Lebendigen. Beide Forscher führten aus, daß Pflanzen und Tiere nicht aus kontinuierlicher unperiodischer Materie bestehen, sondern aus diskreten Elementareinheiten, und daß sich alle Lebenserscheinungen auf Vorgänge in und an Zellen zurückführen lassen. Bei aller Diversität im einzelnen sind die Zellen grundsätzlich nach dem gleichen Prinzip gebaut, und ihre Funktionsweise ist prinzipiell gleich. Die Zelltheorie, die zu jener Zeit mehr eine Hypothese als ein hinreichend belegter Befund war, hat sich seither voll bestätigt und glänzend als Grundlage für die Entwicklung der wissenschaftlichen Biologie bewährt. Es ist übrigens wissenschaftsgeschichtlich interessant, daß in der gleichen Zeit auch für die nichtlebende Materie die Strukturierung durch gleichartige Elementareinheiten durch John Dalton (1807) in der Atomtheorie beschrieben wurde.

Während die Aussagen von Schleiden und Schwann zur strukturellen und funktionellen Bedeutung der Zellen sich als bahn-

brechend erwiesen haben, waren ihre Vorstellungen über die Herkunft der Zellen falsch und erscheinen aus heutiger Sicht abenteuerlich. Danach sollte sich ein neuer Zellkern um das Kernkörperchen (Nucleolus) bilden, und um den Zellkern entsteht dann eine neue Zelle. Diese Ansichten stellten auch einen Rückschritt dar, weil vorher Zellteilungen bereits mehrfach beobachtet worden waren. Es blieb dem Arzt Rudolf Virchow (1858) vorbehalten, zu erkennen, daß Zellen *nur* aus Zellen durch Teilung entstehen. Sein oft zitiertes „*omnis cellula e cellula*“ beschreibt die Herkunft der Zellen richtig und ist als bewußte Abwandlung des „*omnis vivum ex ovo*“ von William Harvey (1651) formuliert worden.

Die zelluläre Organisation von Pflanzen, Tieren und Mikroorganismen trägt dem Prinzip der Ökonomie Rechnung, das eine der Triebfedern der Evolution ist. Es ist offenbar ein sehr erfolgreicher Weg der Evolution gewesen, große Organismen mit Hilfe kleiner Elementareinheiten entstehen zu lassen, deren Strukturprinzip und Baumaterialien gleich sind, und Verschiedenartigkeit durch Variation des Grundmotivs zu erzielen. Wir wissen außerdem heute, daß die Regulations- und Kontrollmöglichkeiten biologischer Prozesse praktisch unbegrenzt sind und sich auf kleinstem Raum abspielen, nämlich in molekularen Dimensionen. Da diese Regulationsvorgänge einer Kontrollzentrale unterliegen, darf der Kontrollbereich eine bestimmte räumliche Ausdehnung nicht überschreiten. So erscheint es uns zwangsläufig, daß die Zellgröße begrenzt ist. In

der Tat ist die Größe der meisten Zellen ähnlich. (Auch hier sind die Ausnahmen als Bestätigung der Regel anzusehen.) Die lebende Materie kann nur zunehmen, wenn neue Zellen entstehen. Sie entstehen durch Teilung. Die Entstehung durch Teilung erscheint ökonomischer als die Entstehung de novo. Die Entstehung von Zellen aus andersstrukturierter Materie ist nach der heutigen Kenntnis nicht vorstellbar und würde einer andauernden Urzeugung gleichkommen.

Erstbeschreibung der Mitose durch einen Gießener Zoologen

Bei der Zellteilung wird die Cytoplasmamasse der Mutterzelle in der Regel in zwei etwa gleich große Anteile auf die Tochterzellen verteilt. Es ist jedenfalls kein Mechanismus bekannt, der eine exakte Gleichverteilung des Cytoplasmas und seiner Komponenten gewährleistet. Anders ist es bei der Teilung des Zellkerns, bei der es erforderlich ist, daß die genetische Information für die Struktur und Funktion der Zelle genau je einmal jeder Tochterzelle zugeteilt wird. Dies wird garantiert durch den Vorgang der Mitose, bei der jeweils identische Chromosomen, die einen bestimmten Anteil der Gesamtinformation enthalten, auf die Tochterkerne verteilt werden. Die Chromosomen entstehen in der Vorbereitungsphase durch präzise Verdoppelung. Die Mitose, deren Ablauf im einzelnen kompliziert ist, bedeutet wiederum eine Vereinfachung, da nicht jede einzelne der Tausenden von Informationen für die Tochterkerne sortiert werden muß, sondern die Einzelinformationen in wenigen Paketen zusammengefaßt sind, die dann als solche verdoppelt und verteilt werden.

Das Verdienst, die Mitose als erster richtig beschrieben und gedeutet zu haben, kommt Friedrich Anton Schneider



Abb. 1: F. A. Schneider, 1869–1881 Professor für Zoologie und Vergleichende Anatomie in Gießen beschrieb als erster die mitotische Kernteilung.

(Abb. 1) zu, der von 1869 bis 1881 den Lehrstuhl für Zoologie und Vergleichende Anatomie an der Ludwigs-Universität in Gießen innehatte. Er veröffentlichte 1873 seine Beobachtungen an Zellen von Plattwürmern in den Berichten der Oberhessischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde (Abb. 2). Zwar werden in der einschlägigen Literatur der Botaniker E. Strasburger (1875) und der Anatom W. F. Flemming (1876) als Entdecker der Mitose genannt, doch wurde die Priorität der Veröffentlichung von F. A. Schneider durch Flemming anerkannt.

Zellteilung als Elementarprozeß

Unter mehreren Gesichtspunkten ist die Zellteilung als ein fundamentales Ereignis in der Biologie zu betrachten.

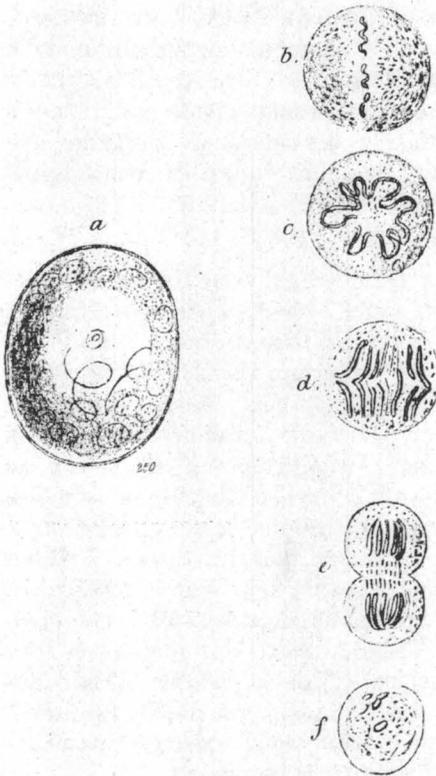


Abb. 2: Darstellung des Ablaufs der Chromosomenbewegung im Ei von Plattwürmern durch F.A. Schneider im Bericht der Oberheissischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde 1873.

- Wie oben schon angedeutet, ist *Wachstum* ohne Zellteilung undenkbar. Zwar kann beträchtliches Wachstum, vor allem bei Pflanzen, auch durch Zunahme der Größe von Zellen erfolgen, aber der grundlegende Prozeß ist die Zellteilung. Die Wachstumsrate der Organe des Organismus ist in starkem Maße abhängig von der Zellteilungsrate.
- Die Strukturierung eines Tieres oder einer Pflanze beruht auf der *Differenzierung*, d. h. dem Verschiedenwerden seiner Zellen. Voraussetzung von Differenzierung ist Zellteilung. In etlichen Fällen kann man den Vorgang der Dif-

ferenzierung bei der Teilung unmittelbar beobachten, da die beiden entstehenden Tochterzellen sichtbar verschieden sind.

- Zellen, die aus einer Teilung hervorgegangen sind, wachsen heran – in der Regel auf die doppelte Größe – und teilen sich erneut. Sie tun das in vielen Fällen ohne äußeren Anlaß. Es resultiert ein fortdauernder Rhythmus von Wachstum und Teilung. Dieser kann als Paradigma für *endogene Rhythmik* dienen. Endogene Rhythmen sind auf verschiedenen Ebenen wichtige Bestandteile der Lebensvorgänge. Die Erforschung der Zellteilungstätigkeit ist damit auch ein Beitrag zur Erforschung biologischer Rhythmen.

Die Forschungen über die Analyse des Zellteilungsgeschehens haben in den vergangenen Jahren einen deutlichen Schub erhalten und neue wesentliche Erkenntnisse erbracht. Während bis dahin die Zellteilungskinetik und ihre Beeinflussbarkeit durch äußere Faktoren beschrieben wurde, wird dies nunmehr ergänzt durch die Anwendung des ganzen Arsenal der neuen molekularbiologischen, genetischen und zellbiologischen Methoden. Man kann die Untersuchungen unter zwei Fragestellungen zusammenfassen:

- Welche Vorgänge und Gesetzmäßigkeiten garantieren den ungehinderten rhythmischen Ablauf des Zyklus von Teilung und Wachstum?
- Durch welche Faktoren und auf welche Weise wird die Länge des Zellzyklus, d. h. die Zellteilungsrate, gesteuert?

Der Zellzyklus

Zufall oder Notwendigkeit?

Der Zellzyklus besteht aus einer Anzahl von Prozessen, die in geordneter Reihenfolge in jedem Zyklus wiederkehren. Die auffälligsten sind die Zellteilung selbst mit

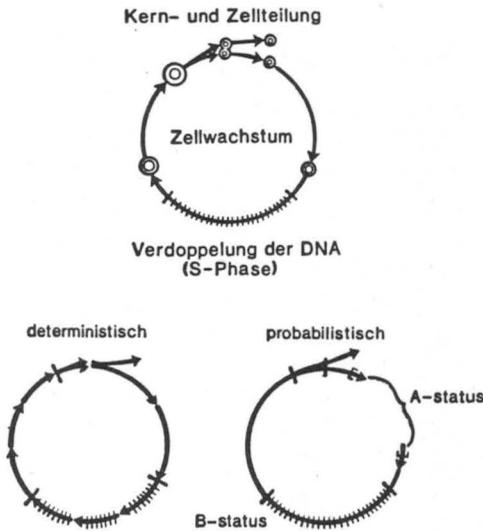


Abb. 3: Darstellung des Zellteilungszyklus sowie zweier Theorien für die kausale Verknüpfung der Teile des Zyklus. In der links dargestellten Deutung wird jeder Teilprozeß durch einen vorher abgelaufenen Vorgang ausgelöst. Die rechts dargestellte Theorie nimmt an, daß die Zellen nach der Teilung in einem „Wartezustand“ (A-Status) verharren, aus dem sie mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit nach Zufallsregeln in den weiteren Ablauf des Zellzyklus (B-Status) eintreten.

allen sichtbaren Einzelschritten des Chromosomenformwechsels, der Kernteilung und der Cytoplasmateilung und die DNA-Synthese (S-Phase) (Abb. 3). Die DNA-Synthese findet im Verlauf des Zyklus statt, in dem in einem definierten Stadium die Synthese beginnt und so lange andauert, bis jeder Abschnitt der DNA genau einmal verdoppelt ist und dann an einem definierten Zeitpunkt wieder beendet wird. Sind alle diese und die anderen, nicht genannten, regelmäßigen Prozesse notwendig für den Ablauf des Zyklus, und wie ist ihre kausale Verknüpfung?

Zur Beantwortung dieser Frage sind zwei einander entgegengesetzte Theorien entwickelt worden. Die eine nimmt an, daß alle wichtigen, regelmäßigen Prozesse zu

einer lückenlosen Kausalkette verknüpft sind in der Weise, daß der Ablauf und die Vollendung eines Prozesses die notwendige und hinreichende Bedingung für die Auslösung des nächsten Vorgangs ist. Diese Theorie ist als das deterministische Modell in die Literatur eingegangen (Abb. 3).

Demgegenüber geht das sogenannte probabilistische Modell davon aus, daß Teile des Zellzyklus (wie vor allem die S-Phase und ihr Übergang zur Zellteilungsphase) in deterministischer Weise organisiert sind, daß aber die Zellen nach der Teilung in einen Zustand übergehen, in dem sie nicht im Zellzyklus fortfahren, sondern für eine unbestimmte Zeit in dieser Situation verharren und aus diesem Zustand mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit in den weiteren deterministisch ablaufenden Teil des Zellzyklus übergehen. Die Dauer eines Zellzyklus ist für die individuelle Zelle abhängig von einem Zufallsprozeß und unabhängig von dem Zustand der Zelle vor der „Ruhephase“.

Die wesentlichen Argumente für das probabilistische Modell stammen aus der Untersuchung der Verteilung von Zellzykluslängen mit statistischen Methoden, die hier nicht nachvollzogen werden sollen und die für einen Zufalls-Prozeß als geschwindigkeitsbestimmenden Schritt sprechen. Demgegenüber gibt es viele Befunde, die sich mit einem Zufallsmodell nicht vereinbaren lassen. Sie zeigen an verschiedenen Zellsystemen, z. B. Hefezellen, Gewebekulturzellen, tierische Einzelzellen, daß die Festlegung der Dauer eines Zellzyklus sehr wohl von der Situation der Zelle vor Beginn des Zyklus abhängt. Als ein Beispiel sollen hier Untersuchungen aus dem eigenen Arbeitskreis an einem Einzeller, dessen systematischer Name *Tetrahymena thermophila* ist, geschildert werden. Von dieser Art wurde eine Mu-



Abb. 4: Zellteilung bei der Mutante „conical“ des Ciliaten *Tetrahymena thermophila*. Die beiden Tochterzellen sind ungleich groß. Die kleinere Tochterzelle wächst auf die durchschnittliche Größe heran, indem sie sich später teilt als die große. Diese Abhängigkeit des Zellzyklus von der Zellgröße ist mit probabilistischen Theorien nicht vereinbar. – Hell durchscheinend ist das Mundfeld, grau erscheinen die Zellkerne, die in beiden Tochterzellen gleich groß sind.

tante untersucht, bei der aus der Teilung zwei sehr verschieden große Tochterzellen hervorgehen (Abb. 4). Beim Eintritt in die nächste Teilung sind jedoch beide wieder gleich groß, und zwar so groß wie der Durchschnitt der ganzen Population. Eine genauere Messung des Wachstums und der Zellzykluslängen von einzelnen Zellen zeigte, daß nicht etwa die kleine Zelle schnell wächst und die große langsam, sondern daß die kleine Zelle sich später teilt als die große und somit mehr Zeit hat, auf die mittlere Größe heranzuwachsen. Die Zellen haben also eine Information über „ihre Geschichte“ und regulieren ihren Teilungszyklus in Abhängigkeit davon. Dies ist mit einer zufälligen Bestimmung des Zellzyklusablaufs unvereinbar.

Uhr oder Waage?

Diese Befunde und weitere Überlegungen führen zu dem Schluß, daß die meisten oder alle essentiellen Bestandteile des Zellzyklus immer wiederkehrende Ursachen haben. Welches sind die Ursachen bzw. Signale, die bestimmte Prozesse, z. B. die Zellteilung oder den Beginn der DNA-Synthese, auslösen? Es ist diskutiert worden, ob dem Zellzyklus eine rhythmische Oszillation zugrunde liegt, deren zeitlicher Ablauf wie eine Uhr als Signalgeber für den Zellzyklus dient. Der Oszillator wäre in diesem Fall unabhängig vom tatsächlichen Ablauf des Zellzyklus und eine Rückkoppelung nicht möglich. In der Tat gibt es solche autonom ablaufende Zyklen, z. B. in den ersten Teilungen des sich entwickelnden Froschkeims. Es gibt jedoch viele Befunde, die dafür sprechen, daß der Zellzyklus sehr wohl auf Störungen reagiert. So läßt sich der zeitliche Ablauf des Zellzyklus durch Beeinflussung der Chromosomenkondensierung, der Bildung der Mitosespindel, der DNA-Synthese, der Zellwachstumsrate und anderer zellzykluspezifischer Vorgänge steuern. Alle diese Versuche lassen sich so interpretieren, daß in Abhängigkeit von der Zellwachstumsrate sich Faktoren in der Zelle anreichern, die beim Überschreiten einer bestimmten Schwelle als Auslöser für Zellzyklusereignisse dienen. Die Zelle muß also in der Lage sein, die Menge einer bestimmten Substanz entweder absolut oder im Verhältnis zu einer anderen Zellkomponente wie mit einer Waage „zu messen“.

Kontrollpunkte

Lassen sich im Verlauf des Zellzyklus solche Stadien finden, an denen „geprüft“ wird, ob die nächsten Schritte zur Vervollständigung des Zyklus eingeleitet werden

sollen? Dies ist in der Tat der Fall und ist am weitesten analysiert bei der Bäckerhefe. (Bei der Bäckerhefe teilt sich die Zelle, indem an der Mutterzelle eine Knospe gebildet wird, die heranwächst und sich von der Mutterzelle löst, wenn sie genau so groß wie diese geworden ist. Sie wird darum auch als Knospungshefe bezeichnet.) Bei der Bäckerhefe wurde eine größere Anzahl sogenannter temperatursensitiver Mutanten gefunden, die bei normaler Temperatur normal wachsen und sich teilen, bei erhöhter Temperatur jedoch im Zellzyklus blockiert sind. Dieser Block hält alle Zellen im gleichen Zellzyklusstadium an. Die Wirkung des unmutierten Gens ist also notwendig, um die Zellen über eine bestimmte Hürde im Zyklus zu bringen.

Auffällig ist eine Gruppe von ca. zehn verschiedenen Mutanten, die die Zelle an der gleichen Stelle anhalten, nämlich kurz vor dem Beginn der S-Phase. Ist dieser Punkt überwunden, wird auch von den Mutanten bei erhöhter Temperatur der gesamte Zyklus vollendet. An dieser Stelle findet also eine vielfältig abgesicherte Kontrolle statt. Man hat diesen Punkt mit „Start“ bezeichnet.

Der „Start“-Punkt hat eine weiterreichende Bedeutung für den Zellzyklus, denn immer dann, wenn eine Hefezelle die rhythmischen Teilungen einstellt, geschieht dies bei „Start“. Das ist z. B. der Fall, wenn eine Hefekultur hungert oder wenn die Kultur einen anderen Entwicklungsweg nimmt, etwa zur Bildung von Geschlechtszellen übergeht. Der Name für dieses Stadium im Zellzyklus erscheint also gerechtfertigt.

Kontrollpunkte dieser Art, nach deren Passieren die Zellen auf einen weiteren Teil des Zellzyklus festgelegt sind, gibt es mehrere im Zellzyklus. So gibt es einen Punkt zwischen S-Phase und Zellteilung, nach dessen Überschreitung die Zellen

nicht mehr von der Zellteilung abgehalten werden können. Dieser Kontrollpunkt ist ebenso wie „Start“ von der Wirkung einiger Gene abhängig.

Ist der Mechanismus der Zellzykluskontrolle universell?

Es wurde oben dargelegt, daß die Zellteilung ein konstitutives Element aller Organismen ist. Es erhebt sich die Frage, ob auch der Ablauf und die Steuerung des Teilungsrhythmus bei allen Organismen den gleichen Gesetzen gehorcht. Untersuchungen, die eine Antwort auf diese Frage liefern könnten, sind bei relativ wenigen Objekten durchgeführt worden, die sich dazu eignen. Die wichtigsten sind, neben den genannten Hefen und den tierischen Einzellern, noch Bakterien, pflanzliche Einzeller, die ersten Teilungen der befruchteten Eizelle und Gewebekulturzellen von Säugetieren und vom Menschen. Die Organisation des Zellzyklus und die Regeln seiner Steuerung sind im einzelnen bei allen diesen Versuchsobjekten, insbesondere bei den Bakterien, unterschiedlich. Die Frage nach der Vergleichbarkeit kann z. Z. zwar nicht endgültig und umfassend beantwortet werden, aber es gibt eine Anzahl von bemerkenswerten Befunden und Argumenten, die dafür sprechen, daß die Steuerungsmechanismen auf einige gleichartige Faktoren und Prinzipien zurückgeführt werden können:

Der Ablauf der Zellteilung und insbesondere der hochkomplizierten Mitose ist im ganzen Organismenreich, mit Ausnahme der Bakterien, gleich, was darauf hindeutet, daß auch die Kausalbeziehungen gleich sind. Dieses Argument ist zwar nicht sehr stark, da wir wissen, daß in der Evolution auch komplexe Strukturen parallel und mit unterschiedlicher Gesetzmäßigkeit entstanden sind, es sollte je-

doch im Zusammenhang mit anderen Argumenten in Erinnerung bleiben.

Auch der Ablauf des Zellzyklus mit begrenzter S-Phase und Wachstumsabhängigkeit ist im Grundsatz gleich. Darüber hinaus wurden bei ganz unterschiedlichen Zellen Kontrollpunkte mit den gleichen Eigenschaften und an den gleichen Stellen des Zellzyklus gefunden. Insbesondere das bei Hefen als „Start“ bezeichnete Stadium wurde als Kontrollpunkt kurz vor der S-Phase auch bei Gewebekulturzellen und bei tierischen Einzellern beschrieben.

Das wichtigste Argument für gleiche Kontrollmechanismen ist jedoch, daß ein Gen, das für die Start-Funktion notwendig ist, und das als *cdc 28* (für *cell division cycle*) bezeichnet wird, nicht nur bei der Knospungshefe vorkommt, sondern auch unter der Bezeichnung *cdc 2* bei einer anderen Art, die zu den Spalthefen gehört (die Zellen teilen sich in zwei gleich große Teile, wenn sie die teilungsfähige Größe erreicht haben). Bei den Spalthefen gibt es, ebenso wie bei den Knospungshefen, einen Kontrollpunkt, der die gleichen Eigenschaften wie „Start“ hat. Die Gene *cdc 2* und *cdc 28* sind aufgrund ihrer Nucleotidsequenz homolog. Sie haben aber nicht nur die gleiche Struktur, sondern auch gleiche Funktion. Wenn man das Gen *cdc 28* aus der Knospungshefe in die Spalthefe überträgt, kann es das Gen *cdc 2* ersetzen und für einen normalen „Start“ sorgen. Wenn schon der Befund bei den beiden Hefen, die als nicht sehr nahe verwandt gelten, erstaunlich war, so überraschte es noch mehr, das gleiche Gen auch in völlig verschiedenen Zellen zu finden, z.B. in menschlichen Zellen. Dieses Gen aus menschlichen Zellen ist sogar in der Lage, das defekte Gen *cdc 2* in Hefezellen zu ersetzen. Die molekulare Übereinstimmung von Genen, die für den Ablauf des Zellzyklus essentiell sind, spricht sehr für eine

weite Verbreitung der Kontrollelemente des Zellzyklus. Weitere Argumente hierfür werden im nächsten Abschnitt geschil- dert.

Zellteilungsgeschwindigkeit

Aus dem bisher Dargelegten könnte man den Schluß ziehen, es wäre im Interesse des Organismus und im Interesse der Art vorteilhaft, wenn der Zellzyklus möglichst ungehemmt durchlaufen würde und die Zellen einer Population oder eines Gewebes sich mit möglichst hoher Frequenz teilen würden: Zellteilungen sind – wie gesagt – Voraussetzung für Wachstum, Ersatz abgestorbener Zellen, Differenzierung und Fortpflanzung. Einfache Überlegungen zeigen jedoch, daß es mindestens genauso wichtig ist, Zellteilungsraten zu begrenzen.

Nehmen wir einmal an, es wäre möglich, einer Zelle über längere Zeit Nahrung und alle anderen Bedingungen zu bieten, damit sie und alle Nachkommen sich unbeschränkt vermehren können, und betrachten wir für dieses Gedankenexperiment eine durchschnittliche Gewebekulturzelle z. B. des Menschen. Diese teilt sich etwa pro Tag zweimal. Nach 10 Tagen sind ca. 1 Million Zellen entstanden. Das entspricht etwa 1 g Zellmasse. Nach weiteren 1,5 Monaten würde sich eine Zellmasse gebildet haben, die dem Gewicht der Erde entspricht.

Daraus folgt, daß die Zellteilungshäufigkeit streng kontrolliert werden muß. Es gibt Zellpopulationen, die sich sehr rasch und dauernd vermehren und andere, die sehr langsam sind oder die Teilungen völlig eingestellt haben. So entfallen von den etwa 10 Millionen Zellteilungen, die in jeder Sekunde im menschlichen Körper stattfinden, ungefähr die Hälfte auf die Entstehung von Blutzellen, die eine begrenzte Lebensdauer haben. Die Zellen

des Nervensystems und die zukünftigen Eizellen im Ovar demgegenüber teilen sich nach der Geburt nicht mehr. In diesem Kontrollsystem hat auch der Zelltod einen festgelegten, bedeutsamen Platz: In bestimmten Phasen der Entwicklung sterben in bestimmten Bereichen (z. B. zwischen den zukünftigen Fingern der sich entwickelnden Extremität) Gruppen von Zellen ab und tragen so zur Formbildung bei. Die strengste Kontrolle von Zellteilungen finden wir bei einigen wirbellosen Tieren, z. B. bei den Rundwürmern, zu denen auch der parasitische Spulwurm gehört. Das adulte Tier besteht aus einer genau festgelegten Anzahl von ca. 1000 Zellen, die durch ein genetisch festgelegtes Programm von 10 bis 12 Zellteilungsschritten entstanden sind. Jeder einzelne Teilungsschritt ist genau determiniert.

Zellteilungen können außer Kontrolle geraten und zu ungehemmter Zellvermehrung führen. Dies ist das Hauptkennzeichen der bösartigen Gewebewucherungen, des Krebses. Damit ist die Erforschung des Kontrollmechanismus der Zellteilungen ein wichtiger Teil der Krebsforschung. Dies gilt sowohl für die Untersuchung der Teilung von „normalen“, nicht transformierten Zellen als auch der Vermehrung von entarteten Zellen.

Wachstumsfaktoren

Zwischen einzelligen, freilebenden Organismen und Zellen im Gewebeverband gibt es einen grundlegenden Unterschied in der Teilungssteuerung. Bei Einzellern ist ein exogener Anlaß der Teilung nicht notwendig, sondern der Teilungsrhythmus läuft tatsächlich endogen ab. Zellen von vielzelligen Organismen dagegen teilen sich in Gewebekulturen nur, wenn bestimmte Moleküle vorhanden sind, die als Wachstums- oder Teilungsfaktoren bezeichnet werden.

Es sind inzwischen etwa zehn solcher Wachstumsfaktoren gefunden worden, die man nach den folgenden Merkmalen unterscheiden kann:

- nach ihrer Herkunft, d. h. man kann sie aus verschiedenen Geweben isolieren.
- nach ihrer molekularen Struktur. Es handelt sich um Proteine, die im einzelnen natürlich unterschiedlich sind.
- nach ihren Zielzellen. Einige Wachstumsfaktoren wirken generell auf vermehrungsfähige Zellen, andere nur auf Zellen bestimmter Differenzierungsrichtung.
- nach ihrer Wirkung. Einige Faktoren bewirken Teilungsbeschleunigung, andere fördern auch Differenzierungsprozesse, wieder andere wirken nur auf die Zelldifferenzierung.

Obwohl dieses Gebiet der Forschung in rascher Entwicklung ist, zeichnet sich ein allgemeines Konzept des Wirkungsmechanismus der Wachstumsfaktoren ab. In einigen Fällen werden diese Moleküle nach ihrer Synthese von Zellen in die Umgebung abgegeben und wirken von dort wieder auf die gleichen Zellen teilungsfördernd (autokrine Sekretion). In anderen Fällen werden sie jedoch mit der Blutbahn transportiert und wirken auf andere Zellen. Sie binden sich an spezifische Moleküle auf der Zelloberfläche (Rezeptoren), die damit aktiviert werden und eine Kette von weiteren Molekülaktivierungen in der Zelle in Gang setzen, von denen etliche bekannt sind. Diese Aktivierungen bewirken schließlich das Anschalten von Genen, deren Produkte für die Auslösung oder Beschleunigung von Teilungen wichtig sind. Es muß darauf hingewiesen werden, daß diese Wirkkette nicht so gradlinig verläuft und sie ist abhängig von verschiedenen anderen Komponenten der Zelle. Damit ist die Teilungsaktivierung aber auch an vielen Stellen beeinflussbar.

Für viele der untersuchten Wachstumsfaktoren kann man nachweisen, daß ihre teilungsfördernde Wirkung nicht auf einen bestimmten Zelltyp und nicht auf eine bestimmte Art beschränkt ist. Dieser Sachverhalt ist ein weiteres Argument für die oben genannte Hypothese, daß der molekulare Mechanismus, mit dem Zellteilungen gesteuert werden, im Grundsatz für alle Zellen gleich ist.

„Teilungsgene“ und „Krebsgene“

In den vorigen Abschnitten wurde bereits geschildert, daß es Mutationen gibt, die entscheidend in das Zellteilungsgeschehen eingreifen. Solche Mutationen blockieren z. B. den Zellzyklus in einem spezifischen Stadium. Es gibt andere Mutationen, die die Teilungsrate steigern (oder vermindern) und damit die Zellen bei einem geringeren (größeren) Volumen zur Teilung bringen. Die Produkte solcher Gene sind also für den geordneten Ablauf des Zellzyklus notwendig. Man könnte sie als Teilungsgene bezeichnen.

In diesem Zusammenhang muß eine Gruppe anderer Gene besprochen werden, die Onkogene. Ihre intensive Erforschung im vergangenen Jahrzehnt ist für die Analyse der Krebsentstehung, aber auch unter anderen Aspekten, so der Zellzyklusforschung, von besonderer Bedeutung. Es handelt sich um Gene, die in der großen Mehrzahl der Zellen zu finden sind. Sie können (wie auch andere Gene) mit Hilfe von Viren und mit molekularbiologischen Techniken von einer Zelle auf andere Zellen übertragen werden. Diese Gene kommen in verschiedenen Mutationsstufen vor, so auch in einer Modifikation, in der sie die Zelle, in der sie sich befinden, in eine Krebszelle verwandeln. Darum werden diese Gene auch in grob vereinfachender Weise als Krebsgene bezeichnet. Das bedeutet in der Regel natür-

lich auch, daß in dieser Zelle das Kontrollsystem für die Begrenzung der Zellteilung nicht mehr funktioniert. In anderen Modifikationsformen, in denen sie, wie gesagt, in den meisten Zellen vorkommen, erfüllen sie Funktionen, die wir bisher nur in Ansätzen kennen. Es gibt jedoch eine Reihe von Hinweisen, daß diese Funktionen wichtige Elemente in der „normalen“ Steuerung des Zellteilungsgeschehens sind.

Für die Art und Weise, in der Onkogene ihre Wirtszellen in Krebszellen transformieren und damit zu ungehemmter Teilung anregen, seien einige Beispiele aus einer großen Anzahl von Befunden angeführt. Es gibt ein Onkogen, dessen Produkt in der normalen Form identisch ist mit einem Wachstumsfaktor, der aus Blutplättchen gewonnen wird. In der tumorinduzierenden Form ist das Genprodukt so abgewandelt, daß es den teilungsstimulierenden Effekt um ein Vielfaches steigert. – Ein anderes Onkogen liefert ein Produkt, das als Rezeptor für einen Wachstumsfaktor dient, der die Teilung z. B. von Epidermiszellen steigert. Wenn dieses Gen zur tumorinduzierenden Form mutiert ist, dann gibt der Rezeptor den Befehl für Teilungsstimulation an die Zelle weiter, ohne daß er von dem Wachstumsfaktor besetzt ist. – Von wiederum anderen Genen wissen wir, daß ihr Produkt ein wichtiger Faktor für jede Teilung ist und daß sie ihre tumorauslösende Funktion nicht dadurch erhalten, daß sie mutiert sind, sondern daß sie zu einer großen Anzahl pro Zelle vermehrt sind und damit auch die Menge ihres teilungsfördernden Produkts gesteigert ist.

An dieser Stelle soll ein letztes Mal darauf hingewiesen werden, daß die hier in Rede stehenden Gene sehr weit im Tierreich verbreitet sind und damit eine grundsätzliche Gleichartigkeit der Teilungssteuerung nahelegen. Diese Beispiele zeigen, daß so-

wohl die Kontrolle der Zellteilung als auch die der Tumorentstehung eine genetische Grundlage haben, die in weitem Maße identisch ist. Es ist davon auszugehen, daß alle Gene, die für den Zellteilungsablauf wichtig sind, potentiell zu Onkogenen mutieren können, und daß umgekehrt die Normalform aller Onkogene eine Funktion in der Zellteilungssteuerung haben. Spätestens an dieser Stelle wird klar, daß die Untersuchung der Teilungsregelung und der Tumorforschung zwei Seiten derselben Münze sind.

Ausblick

Die Analyse des Zellteilungsgeschehens auf zellbiologischer und molekularbiologischer Ebene hat in den letzten ca. 10 Jahren Ergebnisse erbracht, die die Aussicht auf weitere bedeutsame Erkenntnisse rechtfertigen. In der nächsten Zukunft wird die Untersuchung der bekannten und weiterer Gene und Wachstumsfaktoren weitere Beziehungen zwischen diesen

Elementen sichtbar werden lassen, aus denen wir ein dichteres Netz der steuernden Elemente erkennen können. Man kann erwarten, daß wir damit nicht nur einen besseren Einblick in den Mechanismus der Zellvermehrung erhalten, sondern auch die Beziehungen von Zellteilung zu anderen biologischen Erscheinungen besser verstehen.

Neben den Aussichten auf den Fortschritt der wissenschaftlichen Erkenntnis sind auch Erwartungen in Hinsicht auf praktische Anwendung gerechtfertigt. So ist z. B. die genaue Kenntnis der Zellteilungskinetik eine wichtige Grundlage für die gezielte, zeitlich programmierte Chemotherapie von Tumorerkrankungen. Vor allem aber bietet die Kenntnis und die Isolierbarkeit von Genen und Genprodukten die Möglichkeit, Mittel zu finden, mit denen man fördernd und hemmend in das Zellteilungsgeschehen eingreifen kann. Bei aller auf diesem Gebiet gebotenen Zurückhaltung darf man erwarten, daß solche Moleküle das Spektrum der Behandlung von Tumoren erweitern werden.