
Medizinische und biologische Modellgrundlagen

Das aktuelle Kapitel beleuchtet den medizinischen und biologischen Hintergrund eines Modells, das das initiale Wachstum eines bösartigen Hirntumors auf inter- und intrazellulärer Ebene beschreibt. Dieses mathematische und rechnergestützte Modell wird in Kapitel 4 vorgestellt werden.

In Abschnitt 2.1 wird zunächst das Krankheitsbild Krebs beschrieben und dessen wesentliche Merkmale definiert. Insbesondere wird im Unterabschnitt 2.1.1 auf die Entität des Hirntumors Glioblastom eingegangen. Daraufgehend werden in Abschnitt 2.2 die wesentlichen Grundbegriffe und Prozesse der Zellbiologie erläutert. Abschließend wird in Abschnitt 2.3 der intrazelluläre Signalweg vorgestellt, der die Grundlage des in Kapitel 4 vorgestellten Modells bildet.

2.1. Maligne Tumore

In diesem Abschnitt werden Hintergrundinformationen zu malignen Tumoren zusammengefasst. Soweit nicht anders angegeben orientiert sich diese Darstellung an Weinberg (2007).

Tumore unterscheiden sich von gesundem Gewebe dadurch, dass sie aus Zellen bestehen, die die Fähigkeit verloren haben, normal geformtes und normal funktionierendes Gewebe zu bilden. Die Steuerung und Funktion dieser Tumorzellen

ist fehlerhaft. Beim Menschen sind die meisten Tumore gutartig (*benigne Tumore*), d. h. sie wachsen nur lokal, ohne die Umgebung zu infiltrieren. Benigne Tumore sind – von wenigen Ausnahmen abgesehen – für den betroffenen Patienten nicht schädlich. *Maligne Tumore* hingegen zeichnen sich dadurch aus, dass ihr Wachstum nicht lokal begrenzt ist. Sie dringen auch in umgebendes Gewebe ein und bilden Metastasen. Insbesondere Letzteres erklärt die schädigende, bösartige Wirkung, die von vielen Tumorentitäten ausgeht. Maligne Tumore werden oft auch als *Krebs* bezeichnet.

Je nachdem, in welchem Gewebe der Ursprung eines Tumors liegt, unterscheidet man die folgenden vier Arten:

1. *Karzinome* haben ihren Ursprung im Epithel, dem Deck- und Drüsengewebe,
2. *Sarkome* stammen von mesenchymalen Zellen ab (diese bilden das embryonale Bindegewebe),
3. *Neuroektodermale Tumore* gehen aus Zellen des zentralen und peripheren Nervensystems hervor und
4. *Lymphome und Leukämien* gehen zurück auf das Lymph- und Blutsystem.

Fehlfunktionen der Tumorzellen gehen auf Fehler im genetischen Code (*Mutationen*) zurück. Diese Mutationen können vererbt oder spontan erworben sein. Bei jeder Zellteilung existiert ein natürliches Risiko für Mutationen, die nicht repariert werden. Das Risiko, einen Tumor zu entwickeln, steigt deshalb mit zunehmendem Alter. Außerdem können Umweltfaktoren (Rauchen, Alkohol, Art der Nahrung, Strahlung, Kontakt zu bestimmten Chemikalien oder Viren) Mutationen verursachen und damit das Risiko erhöhen, an Krebs zu erkranken.

Merkmale maligner Tumore Die wesentlichen zehn Merkmale, die die Eigenschaften eines malignen Tumors beschreiben, wurden von Hanahan und Weinberg in zwei vielzitierten Übersichtsartikeln (Hanahan u. Weinberg 2000, 2011) beschrieben und sollen hier kurz zusammengefasst werden. Die ersten sechs Charakteristiken finden sich bereits in der Arbeit aus dem Jahr 2000, die letzten vier wurden 2011 ergänzt. Ein maligner Tumor zeichnet sich demnach aus durch

1. eine *eigenständige Versorgung mit Wachstumsfaktoren*: Normale Zellen, die sich in der Ruhephase befinden, werden erst durch stimulierende Signale von extrazellulären Wachstumsfaktoren zur Zellteilung (*Proliferation*) angeregt. In Tumorzellen entfällt die Notwendigkeit einer extrazellulären Stimulation, da die Zellen die alternative Fähigkeit erworben haben, Proliferation durch intrazelluläre Signale zu initiieren.

2. eine *fehlende Sensitivität gegenüber wachstumshemmenden Signalen*: Der Verbleib normaler Zellen in der Ruhephase wird durch extrazelluläre wachstumshemmende Signale reguliert. Bei Tumorzellen ist die entsprechende Signalübertragung gestört, weshalb keine Hemmung der Proliferation erfolgt.
3. die *Vermeidung des programmierten Zelltodes*: Mittels des programmierten Zelltodes (sogenannte *Apoptose*) wird als Kontrolle der Proliferation in normalem Gewebe ein Gleichgewicht bezüglich der Anzahl korrekt funktionierender Zellen hergestellt. Tumorzellen hingegen haben einen Mechanismus entwickelt, der Apoptose zu entgehen. Entsprechende intra- und extrazelluläre Signale werden nicht (oder nicht richtig) verarbeitet und/oder Mechanismen zur Durchführung des programmierten Zelltodes sind gestört.
4. ein *unbegrenztes Replikationspotenzial*: Normale Zellen besitzen nur ein endliches Potenzial der Zellteilung. Nach einer bestimmten Anzahl an Teilungen, gehen normale Zellen deshalb in den Zustand der Seneszenz über, in welchem sie nicht weiter wachsen oder sich teilen. Viele Arten von Tumorzellen hingegen besitzen die Fähigkeit, sich unbegrenzt oft zu teilen.
5. eine *fortwährende Angiogenese*: Für alle Zellen (normale sowie Tumorzellen) ist eine ausreichende Versorgung mit Nährstoffen und somit eine hinreichende Nähe zu einem Blutgefäß zwingend notwendig. In Tumoren stellt das Wachstum neuer Gefäße (sogenannte *Angiogenese*) die Nährstoffzufuhr sicher. Diese basiert auf einem gestörten Verhältnis von Angiogenese-begünstigenden Faktoren und Angiogenese-hemmenden Faktoren zu Gunsten der ersteren.
6. eine *Invasion des normalen Gewebes und Metastasenbildung*: Einzelne Zellen maligner Tumore können sich vom ursprünglichen Zellhaufen entfernen. Sie infiltrieren normales Gewebe und/oder bilden Metastasen. Hierdurch steht den Tumorzellen mehr Platz zur Ausbreitung und eine bessere Nährstoffversorgung zur Verfügung.
7. einen *veränderten Energie- und Stoffwechsel*: Normale Zellen verarbeiten zur Energiegewinnung Sauerstoff. Bei den meisten Tumorzellen ist hingegen der Stoffwechsel so verändert, dass auch im Falle des Vorhandenseins von Sauerstoff Energie vornehmlich mittels Glykolyse (Nutzung von Glukose) erzeugt wird. Dieses Verhalten ist auch als *Warburg-Effekt* bekannt (vgl. Kim u. Dang 2006). Deshalb sind Tumore meist durch einen erhöhten Glukoseverbrauch gekennzeichnet und verfügen über einen Wachstums- und Überlebensvorteil unter hypoxischen Bedingungen, d. h. bei verminderter Sauerstoffverfügbarkeit.
8. das *Verhindern der Zerstörung durch das Immunsystem*: Das Immunsystem stellt eine Barriere für die Entstehung von Tumoren dar, da es die meisten Tumorzellen erkennt und zerstört. So werden Tumore im Anfangsstadium oder

Mikrometastasen fast immer vom Immunsystem an der weiteren Ausbreitung gehindert. Bei malignen Tumoren hat das Immunsystem jedoch bei der Erkennung und/oder der Beseitigung der bösartigen Zellen versagt. Es wird vermutet, dass solche Tumore die Fähigkeit haben, dem Immunsystem gewissermaßen auszuweichen.

9. eine *Instabilität des Genoms und Mutationen*: Normalerweise werden Fehler im genetischen Code mittels verschiedener zellulärer Mechanismen identifiziert. Wenn möglich werden die Fehler korrigiert oder der Zelltod eingeleitet, um eine weitere Verbreitung des Fehlers zu verhindern. Bei Tumorzellen liegt ein Defekt im Erkennungs- und/oder Reparatursystem vor, der diesen Mechanismus verhindert. Hierdurch steigt das Risiko für weitere Fehler an. Dieses Risiko wird weiterhin durch eine gesteigerte Sensitivität gegenüber Mutagenen, die Fehler im Genom verursachen, beeinflusst.
10. *tumorstadiumsbegünstigende Entzündungen*: Insbesondere in den frühen Entstehungsstadien findet man häufig Immunzellen (zum Teil in hoher Anzahl), die als Teil der Immunantwort das Tumorgewebe infiltrieren. Diese entzündungsartige Reaktion des Immunsystems auf das Auftreten von Tumorzellen, hat jedoch häufig einen paradoxen Effekt. Die Immunzellen schütten Signale und Faktoren aus, die das Wachstum und Überleben von Tumorzellen begünstigen. Diese wachstumsbegünstigende Wirkung auf den Tumor ist der zerstörerischen Wirkung des Immunsystems überlegen.

Krebsstammzellhypothese In ihrem Aufbau ähneln Tumore Organen, da sie aus verschiedenen Zelltypen bestehen. Lange hat man angenommen, dass Tumore in der Entstehung relativ homogen aufgebaut sind und sich erst in einem relativ späten Entwicklungsstadium verschiedene klonale Subpopulationen (die auf unterschiedlichen Mutationen basieren) herausbilden. In den letzten Jahren ist man jedoch immer mehr zu der Auffassung gekommen, dass Tumore stark heterogen sind. Als Erklärung hierfür wird zunehmend die *Krebsstammzellhypothese* diskutiert (Hanahan u. Weinberg 2011; Greaves u. Maley 2012).

Demnach zeichnet sich eine Subpopulation aller Tumorzellen, die sogenannten *Krebsstammzellen*, durch eine besondere Eigenschaft aus: Sie verfügen über ein unbeschränktes Potenzial zur Selbsterneuerung und Replikation (vgl. Punkt 4 aus der Liste der zehn Merkmale eines Tumors). Aufgrund dieser Eigenschaft können aus Krebsstammzellen neue Tumore entstehen. Die Existenz von Krebsstammzellen wurde erstmals 1997 für Leukämie nachgewiesen (Bonnet u. Dick 1997). Seither wurden auch für solide Tumore Zellen mit dieser entscheidenden Eigenschaft identifiziert (z. B. für Brustkrebs (Al-Hajj et al. 2003), Darmkrebs (O'Brien et al. 2007), Hirntumore (vgl. Abschnitt 2.1.1) und weitere Tumorentitäten (Greaves u. Maley 2012)).

Im Vergleich zu anderen Tumorzellen ist bei Krebsstammzellen das Potenzial, neue Tumore entstehen zu lassen, signifikant erhöht. Dies wird experimentell durch Transplantation der Tumorzellen in Mäuse überprüft. Die Tumor-generierende Eigenschaft basiert auf der Fähigkeit der Krebsstammzellen zur Selbsterneuerung. Aufgrund von Mutationen, die im Zuge der Zellteilung der Krebsstammzellen auftreten, entwickeln sich aus den Krebsstammzellen normale Tumorzellen mit verschiedenen Geno- und Phänotypen. Insgesamt entsteht durch diesen Prozess eine hohe Heterogenität des Tumorgewebes.

Da Krebsstammzellen eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Tumoren zukommt, sind sie auch in therapeutischer Hinsicht von großer Bedeutung. Tatsächlich sind insbesondere Krebsstammzellen resistent gegenüber Chemo- und Radiotherapie (Frank et al. 2010), was eine mögliche Ursache für die Bildung von Rezidiven nach einer Resektion und die Resistenz eines Tumors gegenüber Chemo- und Radiotherapie darstellt.

2.1.1. Glioblastoma multiforme

Glioblastome (lateinischer Fachbegriff: Glioblastoma multiforme) stellen die aggressivste Form des Hirntumors beim Menschen dar und zählen zu den neuroektodermalen Tumoren. Sie bilden eine Untergruppe der diffusiv infiltrierenden astrozytotischen Gliome, einer Gruppe von Tumoren die von Gliazellen (speziell Astrozyten) abstammen (Tonn et al. 2006; Weinberg 2007). Die Zusammenfassung zum Thema Glioblastom in diesem Abschnitt orientiert sich – soweit nicht anders angegeben – an Weingart et al. (2006) und Reifenberger et al. (2006).

Glioblastome sind die am häufigsten auftretenden primären Hirntumore. Sie stellen 80 % aller malignen Gliome dar und damit 10 % aller Hirntumore insgesamt (Dubuc et al. 2012). Auf 100 000 Menschen kommen pro Jahr etwa 2-3 neue Fälle, die mit einem Glioblastom diagnostiziert werden. Tendenziell erkranken mehr Männer als Frauen an einem Glioblastom (Verhältnis 1,6:1) und eher Menschen in der zweiten Lebenshälfte (am häufigsten mit einem Alter zwischen 50-70 Jahren). Nur äußerst selten erkranken Kinder oder Jugendliche, die jünger als 14 sind, an einem Glioblastom. Bisher gibt es keinerlei Anzeichen, dass Glioblastome vererbbar sind, jedoch gibt es einige Syndrome (z. B. das Turcot-Syndrom), bei denen eine erhöhte Rate an Glioblastomerkrankungen beobachtet werden kann. Allerdings konnte noch keine eindeutige genetische Veranlagung identifiziert werden.

Laut WHO-Klassifikation der Tumore des zentralen Nervensystems werden Glioblastome als zur Klasse Grad IV gehörend eingestuft. Diese Klasse umfasst die bösartigsten Formen von Hirntumoren. Glioblastome zeichnen sich durch eine hohe Dichte von Tumorzellen und eine große Variabilität bezüglich der Zellform

und -größe aus. Des Weiteren ist bei Glioblastomen die Zellteilungsaktivität deutlich erhöht, ebenso wie die Neubildung von Blutgefäßen (Angiogenese). Kennzeichnend ist außerdem das Auftreten von Nekrose (dem pathologischen Absterben von Zellen). Insbesondere das Vorhandensein von Nekrose und die erhöhte Angiogenese-Rate sind für eine eindeutige Glioblastomdiagnose maßgeblich. Glioblastome zeichnen sich weiterhin durch ein starkes lokales invasives Wachstum aus (Claes et al. 2007), bilden aber nur äußerst selten Metastasen (vgl. Punkt 6 in der Liste der Charakteristika maligner Tumore). Auch konnte bei Glioblastomen das sogenannte *Go or Grow* Prinzip beobachtet werden (Giese et al. 1996). Demnach können Glioblastomzellen nicht zeitgleich migrieren und proliferieren, sondern nur eines von beidem auf Kosten des anderen.

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen zwei verschiedenen Formen des Glioblastoms: dem *primären* und *sekundären* Glioblastom. Die größere Gruppe der primären Glioblastome entsteht *de novo*, d. h. ohne dass zuvor Anzeichen einer Läsion oder Gewebeveränderung sichtbar gewesen sind. Sekundäre Glioblastome hingegen entwickeln sich aus niedergradigen Tumoren und sind häufiger bei jüngeren Patienten (jünger als 45 Jahre) zu finden. Beide Formen des Glioblastoms bilden – bezogen auf die oben beschriebenen Merkmale – einen ähnlichen Phänotyp aus. Dieser basiert jedoch auf sehr unterschiedlichen Genotypen.

Genetische Veränderungen bei Glioblastomen Es gibt zahlreiche genetische Veränderungen, die bei primären und sekundären Glioblastomen beobachtet werden können. Diese unterscheiden sich jedoch nicht nur von Patient zu Patient, sondern auch lokal innerhalb eines Tumors, wodurch eine starke Heterogenität verursacht wird. Bei primären Hirntumoren zählen Mutationen des EGFR (epidermal growth factor receptor) Gens zu den häufigsten molekularen pathologischen Veränderungen. Diese Mutationen führen zu einer Erhöhung der Aktivität des EGF-Rezeptors (mittels Überexpression oder Konformationsänderung des Rezeptors). Dies lässt wiederum die Proliferationsrate ansteigen und senkt das Risiko für Apoptose. Bei sekundären Glioblastomen ist eine solche Mutation jedoch nur selten zu finden (Furnari et al. 2007; Reifenberger et al. 2006).

In der Gruppe der sekundären Glioblastome zählt eine Mutation des *p53* Gens zu den häufigsten genetischen Veränderungen, die bei primären Glioblastomen jedoch seltener zu finden ist. *p53* fungiert als sogenannter Tumorsuppressor, indem es als Transkriptionsfaktor Zellen mit instabilem Genom an der Zellteilung hindert und bei Bedarf die Apoptose einleitet. Deshalb wird *p53* auch als *Wächter des Genoms* bezeichnet. Die Mutation von *p53* führt zu einem Verlust der Funktion (*loss-of-function* Mutation) und damit zu einer gestörten Steuerung der Proliferation und Apoptose (Bodey et al. 2004, Kapitel 1).

Weitere häufige genetische Veränderungen bei Glioblastomen umfassen unter anderem

- den Verlust der Heterozygotie beim Chromosom 10 (sowohl primäre als auch sekundäre Glioblastome),
- die Inaktivierung des PTEN (phosphatase and tensin homolog) Proteins, das als Tumorsuppressor wirkt (häufiger bei primären Glioblastomen als bei sekundären Glioblastomen),
- die Inaktivierung des Rb (retinoblastom) Proteins, welches in die Steuerung des Zellzyklus involviert ist (vor allem bei sekundären Glioblastomen),
- die gleichzeitige Exprimierung von PDGF (platelet-derived growth factors) und des PDGF-Rezeptors (vor allem bei sekundären Glioblastomen) und
- die Amplifikation oder Überexpression der Onkogene MDM2 und MDM4 (murine double minute) (hauptsächlich bei primären Glioblastomen).

Therapien und Prognose Der erste Schritt der Therapie primärer und sekundärer Glioblastome besteht in einem chirurgischen Eingriff. Je nach Lage des Tumors wird nur biopsiert oder eine möglichst vollständige Resektion vorgenommen. Ziel ist die Sicherung der Diagnose mittels Untersuchung des entnommenen Gewebes und eine Reduzierung der Größe des Tumors. Hierauf folgt eine fraktionierte Strahlentherapie, die oft mit einer Chemotherapie (für gewöhnlich dem Zytostatikum Temozolomid) kombiniert wird.

Nahezu alle Patienten entwickeln nach einer gewissen Zeit ein Rezidiv nahe der ursprünglichen Tumorposition. Auch diese wiederkehrenden Tumore werden, wenn möglich, operativ entfernt. Weiterhin werden Rezidive mit Chemotherapien (lokal mittels einer Implantation, oral oder intravenös), Brachytherapie (lokale, implantierte Strahlentherapie) oder Kombinationen mehrerer Therapieoptionen behandelt.

Bei Therapie eines Glioblastoms mit Resektion und Radiotherapie liegt die mediane Überlebenszeit bei ungefähr 12 Monaten (Krex et al. 2007). Nur 4,7 % aller Patienten überleben 5 Jahre und länger (Dolecek et al. 2012). Deshalb ist die Suche nach neuen Behandlungsmöglichkeiten ein wesentlicher Bestandteil der aktuellen Forschung. Hierbei gewinnt die molekulare Pathologie eines Tumors zunehmend an Bedeutung. Schon heute können molekulare Profile Therapie-Erfolge zum Teil vorhersagen. Liegt zum Beispiel das MGMT (O6-methylguanine-DNA methyltransferase) Gen methyliert vor (d. h. das Protein wird nicht synthetisiert), so ist eine Kombinationstherapie bestehend aus Radiotherapie und oraler Gabe von Temozolomid erfolgreich: Eine mediane Überlebensrate von etwa zwei Jahren kann erreicht werden. Wenn das MGMT Gen jedoch nicht methyliert ist, so hat eine zusätzliche

Gabe von Temozolomid zur Radiotherapie kaum einen positiven Effekt (Hegi et al. 2005).

Weiterhin wird an Proteinkinase-Inhibitoren geforscht. Diese sollen die Fehlsteuerungen der Signalwege für Proliferation, Apoptose und Angiogenese korrigieren (Furnari et al. 2007; McDermott u. Settleman 2009; Joshi et al. 2012; Plate et al. 2012). Der monoklonale Antikörper Bevacizumab agiert beispielsweise als Angiogenesehemmer. Er verhindert die Aussendung von Angiogenese-Signalen, so dass keine neuen Gefäße gebildet werden. Verabreicht als alleinige Therapie zur Behandlung von Glioblastomen, konnte Bevacizumab keine positiven Effekte zeigen. Die Kombination mit Radio- und Chemotherapie zeigt allerdings in einer Studie erste Erfolge (Furnari et al. 2007; Vredenburgh et al. 2007). Der Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib zielt hingegen auf den Signalweg des Wachstumsfaktors EGF ab. Erlotinib blockiert die Tyrosinkinase-Domäne des EGF-Rezeptors und stört somit die Übertragung von Wachstumssignalen. Auch Erlotinib war als alleinige Therapie nicht erfolgreich. Die Kombination mit anderen Inhibitoren und/oder Radio-/Chemotherapie wird zur Zeit in klinischen Studien untersucht.

Krebsstammzellhypothese für Glioblastome Auch für Glioblastome konnte im Zuge der Krebsstammzellhypothese in Experimenten gezeigt werden, dass nicht alle Glioblastomzellen das Potenzial zu einer erhöhten Proliferation und zur Generierung neuer Tumoren haben (Singh et al. 2004; Yuan et al. 2004). Wie bei vielen anderen Tumorentitäten verfügt auch nur eine Untergruppe aller Glioblastomzellen, die *Krebsstammzellen*, über die Eigenschaften, die relevant für die Entstehung von Tumoren sind. Insbesondere bezogen auf Hirntumore lassen sich folgende Merkmale von Krebsstammzellen definieren: Krebsstammzellen verfügen über ein hohes Proliferationspotenzial, sind multipotent und verfügen über die Fähigkeit zur Selbstreproduktion. Weiterhin haben sie das Potenzial, neue Tumore entstehen zu lassen (was in Experimenten nachgewiesen wird, indem Zellen in ein gesundes Mäusegehirn transplantiert werden). Außerdem zeichnen sich die aus Krebsstammzellen entwickelten Tumore dadurch aus, dass herausgelöste Teile solcher Tumore wieder zu neuen Tumoren (*in vitro* oder *in vivo*) heranwachsen (Das et al. 2008). Auch wenn bis jetzt von der Krebsstammzellhypothese gesprochen wird, konnten verschiedene Experimente für Hirntumore nachweisen, dass ein Teil der Tumorzellen über die obigen Eigenschaften verfügt (Galli et al. 2004; Singh et al. 2004; Yuan et al. 2004). Diese Glioblastom-Krebsstammzellen werden auch mit der Resistenz von Glioblastomen gegenüber den meisten Therapien in Verbindung gebracht (vgl. Huang et al. 2010).

2.2. Gene, Proteine und Zellsignale

In einer Zelle enthalten Gene die Informationen für den Aufbau von Proteinen, die wiederum Struktur, Funktion, Stoffwechsel und Interaktion von Zellen bestimmen. Dieser Zusammenhang stellt die Grundlage des in Kapitel 4 vorgestellten Modells dar und soll deshalb im Folgenden genauer erläutert werden. Hierbei wird der Fokus allerdings auf die Zellbestandteile und -vorgänge gelegt, die für das Modell besonders relevant sind. Es wird zunächst auf die involvierten Moleküle (Proteine, DNA, RNA) eingegangen, bevor die Prozesse Transkription und Translation in Unterabschnitt 2.2.1 und das Prinzip der microRNAs in Unterabschnitt 2.2.2 beschrieben werden. Die Darstellung orientiert sich, soweit nicht anders angegeben, an den Büchern von Campbell et al. (2008); Alberts et al. (2008) und Sadava et al. (2011).

Lebende Systeme zeichnen sich durch sieben wesentliche Eigenschaften aus:

1. *Rückkopplung und Regulierung* (z. B. Anpassung der Herzfrequenz bei körperlicher Anstrengung)
2. *Organisation* (Aufbau aus mehreren kleineren Einheiten, z. B. Kompartimenten oder Zellen)
3. *Stoffwechsel* (Energiegewinnung)
4. *Wachstum*
5. *Anpassung* (z. B. Evolution zur Anpassung an die Umgebung)
6. *Reizbarkeit und Motilität* (Reaktion auf Umweltreize)
7. *Fortpflanzung* (Vermehrung und Vererbung)

Das kleinste System, das alle obigen Kriterien erfüllt, ist eine Zelle. Größere Systeme bestehen aus mehreren Zellen (der menschliche Körper beispielsweise aus mehr als 10^{13}), die im Zusammenspiel die obigen Charakteristiken aufweisen. Für das vorzustellende Modell von besonderem Interesse sind zunächst die Punkte 4 und 7. Damit eine Zelle wachsen und sich fortpflanzen kann, braucht sie Informationen darüber, wie sie beispielsweise Proteine produzieren kann. Diese Informationen müssen vererbbar sein und sind in Zellen in der *Desoxyriboynukleinsäure* (englisch *deoxyribonucleic acid*, kurz *DNA*) gespeichert. Die DNA übernimmt im Wesentlichen zwei Funktionen: Replikation und Realisierung der Erbinformation.

Strukturell ist die DNA eine Polymerkette ohne Verzweigungen, die aus der Abfolge von vier verschiedenen Nukleotiden (mit den Kurzbezeichnungen A, C, G, T) besteht. Die Nukleotide setzen sich zusammen aus einem Zucker-Molekül (dem Monosaccharid Desoxyribose) mit einer Phosphatgruppe und einer von vier Stickstoffbasen (Adenin, Cytosin, Guanin oder Thymin). Über die Phosphatgruppen

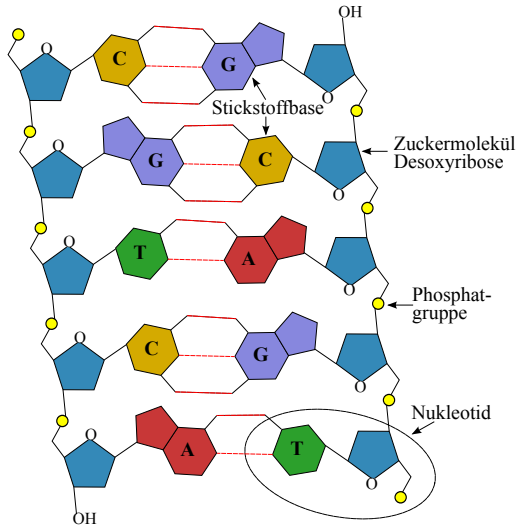


Abbildung 2.1.: Schematische Darstellung eines DNA-Doppelstrangs.

sind die Zucker-Moleküle (mittels Phosphodiesterbindungen) miteinander verbunden und ein einfacher DNA-Strang wird geformt. Weiterhin sind je zwei Stickstoffbasen derart gebaut, dass sie mittels Wasserstoffbrücken aneinander binden können (es ist jeweils eine Paarung zwischen Adenin und Thymin sowie Cytosin und Guanin möglich). Somit existiert zu jedem DNA-Strang ein komplementärer DNA-Strang. Besteht beispielsweise ein Abschnitt des ersten DNA-Stranges aus der Stickstoffbasen-Abfolge C-G-T-C-A, so enthält der komplementäre DNA-Strang die Basen in der Reihenfolge G-C-A-G-T. Ein DNA-Strang und sein komplementärer Strang binden aneinander und formen somit einen Doppelstrang, der – bedingt durch den Aufbau aus aneinander gebundenen Zucker-Phosphatgruppen – die Form einer Doppelhelix annimmt. Eine schematische Darstellung eines DNA-Doppelstrangs zeigt Abbildung 2.1.

Als *Gene* werden DNA-Bereiche bezeichnet, die in eine *Ribonukleinsäure* (englisch: *ribonucleic acid*, kurz *RNA*) übertragen (*transkribiert*) werden. Das finale Genprodukt kann dabei entweder ein Protein oder eine RNA sein. Ähnlich zur DNA ist der Aufbau der RNA, die u. a. für die Herstellung von Proteinen benötigt wird. Im Gegensatz zur DNA besteht hier das Phosphat-Zucker-Gerüst jedoch aus dem Monosaccharid Ribose mit einer Phosphatgruppe. Außerdem wird statt der Stickstoffbase Thymin die Base Uracil, die ebenfalls mit Adenin paaren kann, eingebaut. RNA ist meist einzelsträngig und kürzer als DNA. Somit bildet sie in der Regel nur einen Teil der DNA-Informationen ab. Je nach Funktion der RNA unterscheidet

Multiskalenmodellierung der Progression von
Glioblastomen

Ein Ansatz unter der Berücksichtigung molekularer und
zellulärer Prozesse

Schütz, T.A.

2015, XIV, 194 S. 35 Abb., Softcover

ISBN: 978-3-658-07074-8