

Von Zellen und Fussgänger

Autor(en): **Schipper, Ori**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Horizonte : Schweizer Forschungsmagazin**

Band (Jahr): **24 (2012)**

Heft 92

PDF erstellt am: **15.08.2024**

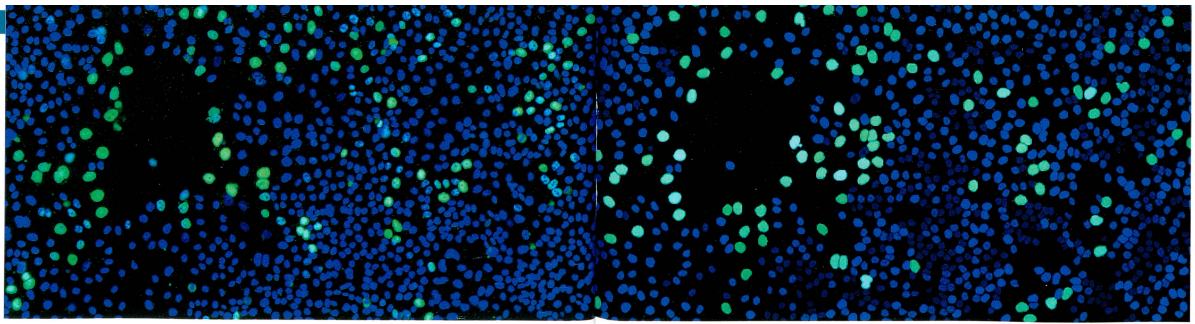
Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-967852>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern. Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.



Erhellende Muster: Links ein wachsender Zellhaufen (lichtmikroskopische Aufnahme). Die durch Viren infizierten Zellen sind grün gefärbt. Rechts: Korrekte Berechnung des Infektionsverlaufs durch die Computersimulation. Bild: Lucas Pelkmans, www.ims.zürich

Von Zellen und Fussgängern

Biologie und Medizin stützen sich oft auf Durchschnittswerte, die Schwankungen in den Messungen ausgleichen. Doch damit verkennen sie den Wert der Variabilität. Nur sie gibt Aufschluss über einfache Ordnungsprinzipien. Von Ori Schipper

Um zu veranschaulichen, worum es ihm geht, zeigt der Systembiologe Lucas Pelkmans eine kurze Filmsequenz: Ein belebter Platz in Tokio, eine enorme Zahl von Personen überquert die Strasse, einige schlendern, andere hasten. «Mit herkömmlichen statistischen Methoden können wir zwar ihre mittlere Geschwindigkeit berechnen. Aber sie helfen uns nicht weiter, wenn wir erklären möchten, wieso sich die Leute unterschiedlich verhalten», sagt Pelkmans. Nur wer genauer hinschaut, bemerkt, dass etwa die schnellen Fussgänger immer gehäuft auftreten, kurz bevor die Ampel wieder auf Rot stellt.

Am Institut für molekulare Biologie der Universität Zürich erforschen Pelkmans und sein Team öfter Zellen als Fussgänger. Und genauer hinschauen tun sie nicht selber, das macht ein ans Mikroskop angeschlossener Computer, dem sie beigebracht haben, die Konturen einzelner Zellen zu erkennen. Dadurch ist er in der Lage, auf einen Schlag das Volumen von mehreren Zehntausend Zellen zu bestimmen, während er gleichzeitig eine Reihe zellulärer und molekularer Parameter misst. «Schon vor über 50 Jahren fiel Biologen auf, dass beispielsweise einige Zellen einer Bakterienkolonie absterben, andere aber nicht, wenn sie von einem Virus befallen werden. Trotzdem sind alle Zellen genetisch identisch», sagt Pelkmans. «Damals besaßen die Forscher noch keine Werkzeuge, um diese Variabilität untersuchen und erklären

zu können. Sie gingen einfach davon aus, dass sie durch stochastische Prozesse, also zufällig, entstünde.»

Falsche Interpretationen

Auch heute gelte die Variabilität vielen Biologen, die klare und eindeutige Resultate wollten, als Ärgernis. Wenn in einigen Experimenten gewisse Zellen bis zu zehn Mal mehr Farbstoff aufnehmen als ihre Zwillingschwester, stechen die gewaltigen Unterschiede zwar vielen ins Auge. Trotzdem sei es bis vor kurzem niemandem gelungen, die Schwankungen aus einem distanzierteren Blickwinkel zu betrachten, um nach Mustern zu suchen und einen Überblick zu gewinnen. Oft werde das Phänomen einfach ignoriert, indem ein Durchschnitt berechnet werde. Aber: «Mittelwerte richten Schäden an. Sie vernachlässigen die Variabilität als fundamentales Prinzip biologischer Systeme und verleiten daher zu falschen Interpretationen», sagt Pelkmans. Dies zeige sich etwa bei der Bekämpfung von Krebs. Wirksame Medikamente töten die meisten Tumorzellen ab, doch oft widerstehen einige wenige Zellen auch einer hochdosierten Behandlung. Weil die wenigen überlebenden Zellen erneut wuchern können, ist es nicht sehr hilfreich, die Konzentration zu kennen, bei der die Hälfte der Zellen dem Wirkstoff erliegt – auch wenn diese Kennzahl bei Medikamententests immer noch eine zentrale Rolle spielt.

Vor zwei Jahren hat das Team um Pelkmans in einem in der Fachwelt aufsehenerregenden Artikel gezeigt, dass beim Befall von Zellen mit verschiedenen Viren eine bislang unbekannt Grösse eine entscheidende Rolle spielt – Pelkmans nennt sie den Zellpopulationskontext. Ob eine bestimmte Zelle in einem Zellhaufen einem Virus zum Opfer fällt oder nicht, hängt stark davon ab, mit wie vielen anderen Zellen sie im Zellhaufen verklumpt ist, ob sie mittendrin steckt oder ob sie sich in weniger dichten Zonen des Haufens befindet. Denn sobald sich eine Zelle teilt und wieder teilt, entsteht wegen der unterschiedlichen Anzahl von Kontakten zwischen den Zellen und dem sich verändernden Raum, der für das Wachstum der einzelnen Zellen noch zur Verfügung steht, eine grosse Vielfalt an Mikronischen, an die sich die Zellen anpassen. «Ökologie gilt auch auf zellulärer und molekularer Ebene», sagt Pelkmans.

Mit seinem Team wertet er die Daten aus, die der an das Mikroskop angeschlossene Hochleistungsrechner liefert – eine Unmenge von Daten, denn der Computer beobachtet Millionen von Zellen und bestimmt dabei für jede einzelne dieser Zellen mehrere hundert Parameter. Das Resultat ist eine auf den ersten Blick unüberschaubare Zahlenmatrix. «Wir verwenden mathematische Formeln, um die biologischen Erscheinungsformen, die Phänotypen, zu beschreiben», sagt Pelkmans. Dann suchen die Forschenden im Datenwust nach Gesetzmässigkeiten, die sie in Computermodelle einarbeiten, mit denen sie schliesslich das Verhalten einzelner Zellen vorhersagen können.

Feuerprobe bestehen

In Pelkmans' Team arbeiten die Statistiker und Computerexperten Hand in Hand mit Zell- und Molekularbiologen. «Diese enge Zusammenarbeit ist wichtig. Sie garantiert, dass wir unsere theoretischen Überlegungen und Interpretationen mit Daten aus

konkreten Experimenten validieren und einen möglichst unverfälschten Blick bewahren», sagt Pelkmans. Erst wenn etwa der Denguevirus – wie im Computermodell – auch in der Petrischale tatsächlich vor allem die Zellen am Rand des kontinuierlich wachsenden Zellhaufens befällt, hat die Modellierung die Feuerprobe bestanden.

Und erst dann steht für Pelkmans fest, dass die unterschiedliche Anfälligkeit der Zellen nicht rein zufällig ist, wie bisher angenommen. Die Variabilität ist nicht auf das grosse Hintergrundrauschen biologischer Systeme zurückzuführen, sondern lässt sich unter Berücksichtigung des Zellpopulationskontexts schlüssig erklären. Doch das ist nicht alles: «Die grossen Unterschiede sollten nicht nur als Hindernis auf dem Weg zu genaueren Messungen angesehen werden. Die Variabilität enthält wichtige Informationen, die Aufschluss über die zu Grunde liegenden Mechanismen geben können», sagt Pelkmans. So hat er aus seinen Computermodellen zum Virenbefall beispielsweise abgeleitet, dass eine erhöhte Konzentration eines bestimmten Lipidmoleküls in der Zellmembran eine Kaskade von biochemischen Reaktionen in Gang setzt. Dies führt einerseits zu verstärktem Zellwachstum und andererseits zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, von einem gewissen Virus infiziert zu werden.

Wenn es um die Bedeutung seiner Resultate geht, wird Pelkmans philosophisch. So wie das grosse Durcheinander auf dem belebten Platz in Tokio wirkt auch ein wachsender Zellhaufen auf den ersten Blick chaotisch, weil sich die einzelnen Zellen unterschiedlich verhalten. Doch dann bemerkt man vielleicht, dass die Ampel ein wenig Ordnung ins Gewusel bringt oder der Zellpopulationskontext das Verhalten der einzelnen Zelle steuert. «Solche einfachen Prinzipien erkennt nur, wer nicht vor dem breiten Spektrum der Schwankungen erschrickt und den Wert der Variabilität anerkennt», sagt Pelkmans. ■