

Sarah Enzenhofer

Transformation auf Zellebene

Wie Zellen ihre Identität verändern

Im Rahmen dieses Semesters habe ich mich mit einem der faszinierendsten Prinzipien der modernen Biologie beschäftigt: der Fähigkeit von Zellen, ihre Identität zu verändern. Der Begriff *Transformation* begegnet uns in vielen wissenschaftlichen Disziplinen und beschreibt meistens tiefgreifende Veränderungen bestehender Systeme. In der Biologie besitzt dieser Begriff zwar eine ganz eigene Bedeutung, klassischerweise die Aufnahme freier DNA durch eine Zelle, doch mein Vortrag widmete sich einer anderen Form der Transformation: der Veränderung zellulärer Identität.

Lange Zeit galt die Entwicklung von Zellen als Einbahnstraße. Eine Stammzelle entwickelt sich zu einer Nervenzelle, Muskelzelle oder Hautzelle und bleibt anschließend dauerhaft auf diese Aufgabe festgelegt. Heute wissen wir jedoch, dass biologische Identität wesentlich dynamischer ist als lange angenommen. Zellen können sich spezialisieren, in bestimmten Situationen regenerieren und unter experimentellen Bedingungen sogar in einen früheren Entwicklungszustand zurückversetzt werden. Diese verschiedenen Prozesse zeigen eindrucksvoll, dass Transformation kein Ausnahmephänomen ist, sondern ein grundlegendes Organisationsprinzip des Lebens darstellt.

Von einer einzigen Zelle zum komplexen Organismus

Die wohl beeindruckendste Form biologischer Transformation beginnt bereits unmittelbar nach der Befruchtung. Durch die Verschmelzung von Ei- und Samenzelle entsteht die Zygote: eine einzige Zelle, aus der sich innerhalb weniger Monate ein vollständiger menschlicher Organismus entwickelt.

Bereits in den ersten Tagen nach der Befruchtung erfolgen zahlreiche Zellteilungen. Nach etwa fünf Tagen entsteht die Blastozyste, eine frühe Entwicklungsstufe des Embryos. Sie besteht bereits aus unterschiedlichen Zellpopulationen. Während sich aus dem Embryoblasten später der eigentliche Embryo entwickelt, bildet der Trophoblast die Grundlage der Plazenta. Nach der Einnistung in die Gebärmutter beginnt eine immer stärkere räumliche Organisation, bis schließlich die drei Keimblätter, Ektoderm, Mesoderm und Endoderm, entstehen. Aus ihnen entwickeln sich später dann sämtliche Gewebe und Organe des Körpers.

Und so entstehen schließlich aus einer einzigen befruchteten Eizelle rund 37 Billionen Zellen und ungefähr 200 unterschiedliche Zelltypen. Nervenzellen leiten elektrische Signale weiter, Muskelzellen erzeugen Bewegung, Leberzellen übernehmen Stoffwechselaufgaben und Immunzellen schützen den Körper vor Krankheitserregern. Trotz dieser enormen Vielfalt besitzen nahezu alle Körperzellen dieselbe DNA. Wie kann also aus demselben genetischen Bauplan eine so große Vielfalt unterschiedlicher Zelltypen entstehen? Der entscheidende Unterschied liegt nicht darin, welche Gene vorhanden sind, sondern darin, welche Gene in einer bestimmten Zelle aktiviert oder inaktiviert werden.

Gleiche DNA, unterschiedliche Nutzung

Um zu verstehen, wie unterschiedliche Zelltypen entstehen können, lohnt sich ein Blick auf die molekulare Ebene: Nach dem zentralen Dogma der Molekularbiologie wird genetische Information von der DNA zunächst in RNA und anschließend in Proteine übersetzt. Diese Proteine bestimmen letztlich Aufbau und Funktion einer Zelle.

Doch nicht jedes Gen wird ständig abgelesen. Stattdessen verfügen Zellen über komplexe Regulationsmechanismen, die festlegen, welche Gene aktiv und welche inaktiv sind. Eine wichtige Rolle spielen dabei Transkriptionsfaktoren: Proteine, die gezielt an DNA-Abschnitte binden und Gene an- oder abschalten können. Ebenso bedeutend sind epigenetische Veränderungen. Dabei wird nicht die DNA-Sequenz selbst verändert, sondern ihre Zugänglichkeit für die Genexpression. Die Identität einer Zelle entsteht also nicht durch unterschiedliche genetische Information, sondern durch unterschiedliche Genaktivität. Zelltypen unterscheiden sich somit weniger durch ihren Bauplan als vielmehr durch dessen Interpretation.

Stammzellen – das Fundament biologischer Flexibilität

Eine besondere Rolle innerhalb dieser Prozesse spielen Stammzellen. Im Gegensatz zu spezialisierten Körperzellen besitzen sie zwei entscheidende Eigenschaften: Sie können sich selbst erneuern und gleichzeitig neue spezialisierte Zelltypen hervorbringen. Je nach Entwicklungspotenzial unterscheidet man verschiedene Stammzellarten. Totipotente Stammzellen können einen vollständigen Organismus einschließlich aller embryonalen Gewebe bilden. Pluripotente Stammzellen besitzen ebenfalls ein außerordentlich großes Differenzierungspotenzial und können sämtliche, aber nicht alle Zelltypen des Körpers hervorbringen. Adulte Stammzellen hingegen sind multipotent und auf bestimmte Gewebe spezialisiert.

Auch im erwachsenen Menschen existieren zahlreiche Stammzellreservoir. Besonders aktive Stammzellnischen finden sich im Knochenmark, in der Haut oder im Darm, alles davon Gewebe, welche sich kontinuierlich erneuern müssen. Allein das Knochenmark produziert täglich etwa 200 Milliarden neue rote Blutkörperchen. Diese Stammzellnischen fungieren als lokale Reparatursysteme und gewährleisten, dass geschädigtes oder verbrauchtes Gewebe kontinuierlich ersetzt werden kann.

Dabei treffen Stammzellen ihre Entscheidungen niemals isoliert. Wachstumsfaktoren, der Kontakt zu benachbarten Zellen sowie mechanische Einflüsse der Umgebung bestimmen gemeinsam darüber, welchen Entwicklungspfad eine Stammzelle einschlägt. Zellidentität entsteht somit immer im Zusammenspiel zwischen genetischem Programm und Umwelt.

Differenzierung schafft Vielfalt

Das Differenzierungspotential von Stammzellen lässt sich beispielsweise am Nervensystem beobachten. Während der Embryonalentwicklung kommen neurale Stammzellen in weiten Bereichen des sich entwickelnden Gehirns vor. Im Erwachsenen bleiben sie dagegen nur noch in wenigen Regionen erhalten, beispielsweise im Gyrus dentatus des Hippocampus, einer Hirnstruktur, die unter anderem für Lernen und Gedächtnis wichtig ist.

Aus neuronalen Stammzellen entstehen unterschiedliche spezialisierte Zelltypen. Manche entwickeln sich zu Neuronen, die Informationen elektrisch weiterleiten, andere differenzieren sich zu Astrozyten, welche Nervenzellen stoffwechselphysiologisch unterstützen, oder zu Oligodendrozyten, die Axone mit Myelin umhüllen und dadurch die Geschwindigkeit der Signalübertragung erheblich steigern. Obwohl alle diese Zellen denselben Ursprung besitzen, übernehmen sie vollkommen unterschiedliche Aufgaben.

Eine noch viel eindrucksvollere Vielfalt findet sich im Immunsystem. Aus gemeinsamen Vorläuferzellen entwickeln sich zahlreiche hoch spezialisierte Immunzellen wie T-Lymphozyten, Makrophagen oder dendritische Zellen. Jede dieser Zellarten erfüllt eine klar definierte Funktion innerhalb der Immunabwehr. Differenzierung bedeutet daher nicht lediglich Veränderung, sondern eine gezielte Arbeitsteilung innerhalb komplexer biologischer Systeme.

Regeneration – wenn Identität flexibel bleibt

Ein besonders spannendes Beispiel für erstaunliche Regenerationsfähigkeiten ist der Axolotl. Dieses Amphibium kann verlorene Gliedmaßen, Teile des Rückenmarks, Herzgewebe oder sogar Bereiche des Kiefers vollständig regenerieren. Dabei entsteht nicht einfach ungeordnet neues Gewebe, sondern die ursprüngliche anatomische Struktur wird funktionell wiederhergestellt. Der Axolotl zeigt damit, dass selbst komplexe Wirbeltiere über bemerkenswertes regeneratives Potential verfügen können.

Noch weiter geht die Regenerationsleistung der Planarie. Dieser kleine Plattwurm kann aus winzigen Körperfragmenten einen vollständigen Organismus bilden. Möglich wird dies durch sogenannte Neoblasten, dauerhaft aktive Stammzellen, die etwa ein Viertel aller Körperzellen der Planarie ausmachen und im gesamten Körper verteilt sind. Anders als beim Menschen existiert hier kein einzelnes Stammzellreservoir, sondern ein nahezu körperweites Regenerationssystem.

Diese Beispiele verdeutlichen, dass biologische Transformation keineswegs auf frühe Entwicklungsstadien beschränkt ist. Unter geeigneten Bedingungen bleibt Zellidentität erstaunlich flexibel.

Die Rückkehr zur Stammzelle

Über Jahrzehnte galt Differenzierung als unumkehrbarer Prozess. Diese Vorstellung wurde grundlegend erschüttert, als der japanische Arzt und Wissenschaftler Shinya Yamanaka zeigte, dass bereits vier Transkriptionsfaktoren ausreichen, um aus spezialisierten Körperzellen erneut pluripotente Stammzellen zu erzeugen. Die heute als Yamanaka-Faktoren bekannten Proteine OCT4, SOX2, KLF4 und c-MYC programmieren die genetischen Regulationsnetzwerke einer Zelle so um, dass sie Eigenschaften embryonaler Stammzellen zurückerlangt.

Diese sogenannten induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) besitzen ein enormes medizinisches Potenzial. Da sie aus patienteneigenen Zellen hergestellt werden können, eröffnen sie neue Möglichkeiten für personalisierte Therapien und reduzieren gleichzeitig immunologische Abstoßungsreaktionen. Die Bedeutung dieser Entdeckung wurde 2012 durch die Verleihung des Nobelpreises an Shinya Yamanaka unterstrichen.

Die Reprogrammierung zeigt eindrucksvoll, dass selbst hoch spezialisierte Zellen ihre ursprüngliche Entwicklungsinformation nicht verlieren. Sie nutzen lediglich unterschiedliche Teile desselben genetischen Bauplans.

Transformation als Grundlage moderner Medizin

Die Erkenntnisse der Stammzellforschung finden zunehmend Eingang in die medizinische Praxis. Bereits heute gehören Knochenmarktransplantationen zur Standardtherapie zahlreicher Leukämien oder nach hochdosierter Chemotherapie. Dabei werden blutbildende Stammzellen übertragen, um das geschädigte blutbildende System wieder aufzubauen.

Auch in der Behandlung großflächiger Verbrennungen werden kultivierte Hautstammzellen eingesetzt. Aus einer kleinen Hautprobe können im Labor neue Hautschichten gezüchtet werden, die anschließend transplantiert werden.

Darüber hinaus befinden sich zahlreiche weitere Anwendungen in klinischer Entwicklung. Dazu zählen aus Stammzellen erzeugte Netzhautgewebe zur Behandlung bestimmter Formen der Erblindung, dopaminproduzierende Nervenzellen für Patientinnen und Patienten mit Parkinson sowie insulinproduzierende Betazellen zur Therapie von Typ-1-Diabetes.

Auch in der biologischen Forschung spielt kontrollierte Zelltransformation eine zentrale Rolle. Im Rahmen meiner eigenen wissenschaftlichen Arbeit werden beispielsweise Bindegewebszellen durch gezielte Veränderungen der Kulturbedingungen zu Fettzellen differenziert. Solche Zellkulturmodelle ermöglichen es, molekulare Prozesse von Erkrankungen unter kontrollierten Bedingungen zu untersuchen und neue Therapieansätze zu erforschen.

Transformation als biologisches Grundprinzip

Betrachtet man die verschiedenen Beispiele gemeinsam, von der Embryonalentwicklung über Stammzellnischen im erwachsenen Organismus bis hin zur künstlichen Reprogrammierung im Labor, wird deutlich, dass sie keine voneinander unabhängigen Sonderfälle darstellen. Vielmehr beschreiben sie unterschiedliche Ausprägungen eines gemeinsamen biologischen Prinzips.

Transformation bedeutet auf zellulärer Ebene nicht den Verlust von Identität, sondern deren kontrollierte Veränderung. Zellen reagieren auf Signale ihrer Umgebung, organisieren ihre genetischen Programme neu und übernehmen dadurch neue Aufgaben. Entwicklung, Regeneration und Reprogrammierung folgen dabei denselben grundlegenden Mechanismen der Genregulation.

Damit wird Transformation zu weit mehr als einem Schlagwort des diesjährigen Jahresthemas. Sie beschreibt eine fundamentale Eigenschaft lebender Systeme: die Fähigkeit, sich an veränderte Bedingungen anzupassen, neue Funktionen zu übernehmen und komplexe Organismen überhaupt erst entstehen zu lassen. Gerade diese kontrollierte Variabilität macht biologische Systeme zugleich robust und flexibel und eröffnet der modernen Medizin Möglichkeiten, die noch vor wenigen Jahrzehnten als undenkbar galten.

Literaturverzeichnis

Graf, T., & Enver, T. (2009). Forcing cells to change lineages. *Nature*, 462(7273), 587–594.
<https://doi.org/10.1038/nature08533>

Jaenisch, R., & Young, R. A. (2008). Stem cells, the molecular circuitry of pluripotency and nuclear reprogramming. *Cell*, 132(4), 567–582. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.015>

Morrison, S. J., & Spradling, A. C. (2008). Stem cells and niches: Mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life. *Cell*, 132(4), 598–611. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.01.038>

Takahashi, K., & Yamanaka, S. (2006). Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*, 126(4), 663–676.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>

Takahashi, K., Tanabe, K., Ohnuki, M., et al. (2007). Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*, 131(5), 861–872.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>

Tanaka, E. M., & Reddien, P. W. (2011). The cellular basis for animal regeneration. *Developmental Cell*, 21(1), 172–185. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2011.06.016>

Wagers, A. J., & Weissman, I. L. (2004). Plasticity of adult stem cells. *Cell*, 116(5), 639–648.
[https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(04\)00208-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(04)00208-9)