

# Mathematische Modellierung von Signaltransduktionskaskaden

Alexander Riemer\*

24.01.2006

## Zusammenfassung

Im Rahmen des Seminars „Wie Zellen denken: Struktur und Funktion von Regulationsnetzen“ beschäftigte ich mich mit dem Paper „Mathematical Models of Protein Kinase Signal Transduction“ [1]. Darin werden Standardverfahren der mathematischen Modellierung von Stoffwechselprozessen mit Hilfe von gewöhnlichen Differentialgleichungssystemen auf Signaltransduktionswege angewendet. So entsteht ein Modell mit einer geringen Anzahl an Parametern, anhand dessen das Design biologischer Signalwege untersucht werden kann. In vielen biologischen Signalkaskaden tritt sowohl eine hohe Verstärkung des Signals als auch ein schnelles Abstellen des Signals bei Ende des extrazellulären Stimulus auf. Das mathematische Modell erlaubt es, optimale Parameterbelegungen für diesen Fall zu finden und so Einblick in das Design biologischer Signalkaskaden zu gewinnen.

## 1 Einleitung und Terminologie

In Abbildung 1 sind schematisch einige typische Signaltransduktionswege dargestellt. Jeder dieser Signalwege beginnt damit, dass ein in die Zellmembran eingelagertes Rezeptorprotein in Reaktion auf ein extrazelluläres Signal seine Konformation ändert. Das extrazelluläre Signal besteht oft (wie in den Beispielen in Abb. 1 dargestellt) in der Bindung eines Liganden an den Rezeptor. Im Falle des Sehrezeptors Rhodopsin ist das Signal aber z.B. die Konformationsänderung des fest gebundenen Liganden Retinal, welche durch ein eintreffendes Photon ausgelöst wird [3]. Die Konformationsänderung des Rezeptors wird intrazellulär häufig durch Hilfsproteine (z.B. G-Proteine) detektiert und so in ein intrazelluläres Signal übersetzt. In vielen Signalwegen wird zunächst ein intrazellulärer Botenstoff, der so genannte *second messenger* synthetisiert. In jedem Falle kommt es zur Aktivierung einer Kaskade von einander durch Phosphorylierung aktivierenden Kinasen, an deren Ende schließlich Effektorproteine aktiviert werden. Dabei handelt es sich u.a. um Transkriptionsfaktoren, die in phosphoryliertem Zustand in den Zellkern wandern und dort mit der DNA interagieren können. Spezielle Phosphatasen desphosphorylieren die Effektorproteine und Kinasen, so dass das intrazelluläre Signal wieder abgestellt wird, sobald kein

---

\*FU Berlin, Matr.-Nr. 3680607

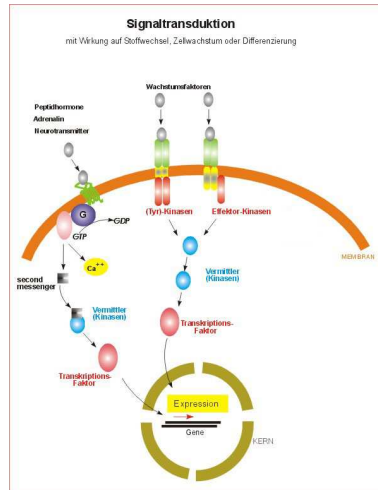


Abbildung 1: Schema Signaltransduktionswege. Quelle: BioTutor [2].

extrazelluläres Signal mehr vorliegt. Der Rezeptor selbst wird z.B. durch Abdissoziieren des Liganden, durch Dephosphorylierung des Rezeptors oder durch Internalisierung und Abbau des Rezeptor-Ligand-Komplexes im Proteasom inaktiviert.

Je nach Signalweg ergeben sich verschiedene Anforderungen an die vermittelnde Kinasekaskade. In fast allen Signaltransduktionswegen findet eine Signalverstärkung statt, beim Rhodopsin führt beispielsweise das Eintreffen eines einzigen Photons zu einem Abbau von 250.000 Molekülen cGMP in der Sinneszelle, theoretisch möglich ist bei der beteiligten Kaskade sogar eine Verstärkung um den Faktor 6.000.000.

Sehr häufig ist eine hohe Transduktionsgeschwindigkeit erforderlich, da die Zelle auch auf kurzfristige extrazelluläre Stimulation reagieren können muss.

Die Anforderungen an die Signaldauer sind durchaus unterschiedlich. Während viele metabolische Antworten sehr schnell erfolgen und nur kurzfristige Effekte haben, führt beispielsweise die Anwesenheit eines bestimmten Wachstumsfaktors in Stammzellen zur Differenzierung, also einer permanenten Veränderung in der Zelle. Eine Anforderung an Kinasekaskaden, die mit der Signaldauer zusammenhängt und insbesondere bei schnellen Signalen auftritt, ist eine hohe Signalschärfe. Eine metabolische Antwort, die sehr schnell ist, sollte mit dem Ende des extrazellulären Signals auch schnell wieder abgestellt werden.

Ein stabiler „Aus“-Zustand ist essentiell für die Funktion aller Signaltransduktionskaskaden. Diese Anforderung bedeutet, dass das System innerhalb einer gewissen Zeit nach dem Ende eines extrazellulären Signals in jedem Fall in einen inaktiven Zustand zurückkehren muss, damit zufällige Störungen (z.B. „Leckaktivität“ der Kinasen) nicht zu einem anhaltenden intrazellulären Signal führen können, das sich womöglich auch noch zu maximaler Stärke „aufschaukelt“.

Um mathematische Modelle von Signalkaskaden unter diesen Anforderungen untersuchen zu können, führen Heinrich, Neel und Rapoport in [1] folgende Größen ein:

Sei  $X_i$  mit  $i \in \{1, \dots, n\}$  die Aktivität von Kinase  $i$  in einer Kinasekaskade,

d.h. die Konzentration an phosphorylierter Kinase  $i$ . Dann gibt die Signalzeit

$$\tau_i = \frac{T_i}{I_i} \text{ mit } I_i = \int_0^\infty X_i(t)dt \text{ und } T_i = \int_0^\infty tX_i(t)dt \quad (1)$$

eine Art mittlere Zeit bis zur Aktivierung von Kinase  $i$  an.  
Die Signaldauer

$$\vartheta_i = \sqrt{\frac{Q_i}{I_i} - \tau_i^2} \text{ mit } Q_i = \int_0^\infty t^2 X_i(t)dt \quad (2)$$

misst, wie stark der zeitliche Aktivitätsverlauf von einem singulären Peak bei  $\tau_i$  abweicht und ähnelt insofern der Standardabweichung einer statistischen Verteilung. Die Signalamplitude ist definiert als Quotient aus dem Integral über den gesamten Zeitverlauf der Aktivierung einer Kinase  $i$  und der doppelten Signaldauer:

$$S_i = \frac{I_i}{2\vartheta_i}. \quad (3)$$

Abbildung 2 zeigt eine geometrische Interpretation dieser Größen.

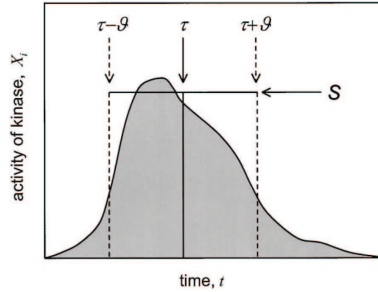


Abbildung 2: Geometrische Interpretation von Signalzeit  $\tau$ , Signaldauer  $\vartheta$  und Signalstärke  $S$  für einen Zeitverlauf der Aktivität von Kinase  $i$ .

## 2 Das Modell: Einfache lineare Kaskaden

In der Natur kommen sehr häufig lineare Kaskaden von  $n$  einander phosphorylierenden Kinasen vor. Der Einfachheit halber wird im folgenden angenommen, dass die erste Kinase in der Kaskade unmittelbar durch den Rezeptor aktiviert wird. Heinrich et al. konnten zeigen, dass sich durch Modellieren eventueller Hilfsproteine und/oder *second messengers* kein qualitativ unterschiedliches Verhalten ergibt und dass insbesondere ein G-Protein einfach als vorgeschaltete Kinase modelliert werden kann. Als Signaloutput wird die Konzentration der aktiven Form von Kinase  $n$  betrachtet. Es wird davon ausgegangen, dass initial eine gewisse Konzentration an durch extrazelluläre Signale aktivierten Rezeptormolekülen vorliegt, wobei der Vorgang der Rezeptoraktivierung nicht modelliert wird.

Dieses Modell ist in Abbildung 3 dargestellt.

Folgende chemische Reaktionen spielen in diesem System eine Rolle:

- Phosphorylierung von Kinase  $i$  durch Kinase  $i - 1$ .

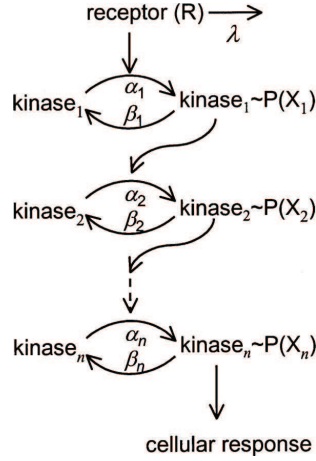


Abbildung 3: Schema einfache lineare Signalkaskade.

- Dephosphorylierung aktiver Kinase  $i$  durch Phosphatase  $i$ .
- Degradation des (aktivierten) Rezeptors durch verschiedene Prozesse.

Für die Inaktivierung des Rezeptors nimmt man einen multifaktoriellen Mechanismus an, der der Einfachheit halber als exponentieller Zerfall mit einer gewissen Rate  $\lambda$  modelliert wird:

$$R(t) = R \cdot \exp(-\lambda t), \quad (4)$$

wobei  $R$  die initiale Konzentration des aktivierten Rezeptors ist. Phosphorylierung und Dephosphorylierung innerhalb der Kaskade lassen sich durch ein System von gewöhnlichen Differentialgleichungen beschreiben:

$$\frac{dX_i}{dt} = \nu_{p,i} - \nu_{d,i}. \quad (5)$$

Dabei hängt die Konzentrationsänderung der aktiven Form einer Kinase  $i$  von einem Phosphorylierungsterm  $\nu_{p,i}$  und einem Dephosphorylierungsterm  $\nu_{d,i}$  ab. Unter der Annahme, dass der Enzym-Substrat-Komplex, der von aktiver Kinase  $i-1$  und inaktiver Kinase  $i$  gebildet wird, kurzlebig ist, seine Konzentration also vernachlässigt werden kann, werden die beiden Prozesse wie folgt beschrieben:

$$\frac{dX_i}{dt} = \tilde{\alpha}_i X_{i-1} \tilde{X}_i - \beta_i X_i. \quad (6)$$

Das heißt die inaktive Form der Kinase  $i$  (Konzentration  $\tilde{X}_i$ ) wird durch die aktive Form der Kinase  $i-1$  (Konzentration  $X_{i-1}$ ) mit einer Rate  $\tilde{\alpha}_i$  durch Phosphorylierung aktiviert, und die aktive Form der Kinase  $i$  wird mit einer Rate  $\beta_i$  durch Phosphatase  $i$  inaktiviert. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Phosphatasen ubiquitär vorhanden sind, weshalb ihre Konzentrationen im Modell keine Rolle spielen. Führt man die Größe  $C_i = X_i + \tilde{X}_i$  für die konstante Gesamtkonzentration von Kinase  $i$  und die Rate  $\alpha_i = \tilde{\alpha}_i C_i$  ein, so erhält man

$$\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i X_{i-1} \left(1 - \frac{X_i}{C_i}\right) - \beta_i X_i. \quad (7)$$

Die Aktivierung der Kinase 1 hängt unmittelbar von der Konzentration des aktivierten Rezeptors ab:

$$\frac{dX_1}{dt} = \alpha_1 R(t) \left(1 - \frac{X_1}{C_1}\right) - \beta_1 X_1. \quad (8)$$

### 3 Schwach bzw. stark aktivierte Signalwege

Von schwacher Aktivierung eines Signalwegs spricht man, wenn zu jedem Zeitpunkt  $t$  gilt:

$$\forall i : X_i \ll C_i, \quad (9)$$

das heißt für jede Kinase ist der Anteil, der in aktivierter Form vorliegt, gering gegenüber der Gesamtkonzentration der Kinase. Dies ist z.B. dann der Fall, wenn der Rezeptor initial nur mäßig stark stimuliert wurde, wenn die Kinasen allgemein in hoher Konzentration vorhanden sind oder wenn alle Phosphatasen stark sind und die Kinasen schnell wieder inaktivieren.

In diesem Falle vereinfacht sich Gleichung 7 zu

$$\frac{dX_i}{dt} = \alpha_i X_{i-1} - \beta_i X_i. \quad (10)$$

Das Modell vereinfacht sich so zu einem linearen Differentialgleichungssystem, welches explizit lösbar ist. Für die Aktivität der Kinase  $n$  erhält man so

$$\tau = \tau_n = \frac{1}{\lambda} + \sum_{j=1}^n \frac{1}{\beta_j}, \quad (11)$$

$$\vartheta = \vartheta_n = \sqrt{\frac{1}{\lambda^2} + \sum_{j=1}^n \frac{1}{\beta_j^2}}, \quad (12)$$

$$S = S_n = \frac{S_0 \prod_{k=1}^n \frac{\alpha_k}{\beta_k}}{\sqrt{1 + \lambda^2 \sum_{j=1}^n \frac{1}{\beta_j^2}}} \text{ mit } S_0 = R/2. \quad (13)$$

Wie man sieht, sind  $\tau$  und  $\vartheta$  nur von  $\beta_i$  und  $\lambda$  abhängig.  $S$  hingegen hängt von allen Komponenten des Systems ab. Während alle drei Größen von den Phosphataseraten und der Abbaurrate des Rezeptors abhängen, beeinflussen die Kinasen allein die Signalstärke, und zwar in stärkerem Ausmaß als die Phosphatasen. Aus Gleichung 13 folgt, dass in einem schwach aktivierten Signalweg eine hohe Signalstärke am Ende der Kaskade nur bei schnellen Kinasen und langsamen Phosphatasen möglich ist.

Damit in Schritt  $i$  der Kaskade eine Signalverstärkung auftritt, d.h.  $S_i > S_{i-1}$ , muss folgende Voraussetzung erfüllt sein:

$$\beta_i < \alpha_i \sqrt{1 - \frac{1}{\alpha_i^2 \vartheta_{i-1}^2}}. \quad (14)$$

Neben der Geschwindigkeitskonstante von Kinase  $i$  geht auch die Signaldauer in Schritt  $i - 1$  in die Ungleichung ein. Dies bedeutet, dass Signalverstärkung zum Ende der Kinase hin begünstigt ist, da die Signaldauer mit wachsendem  $i$

monoton zunimmt. Folglich beeinflusst die Länge der Kaskade Signallänge und -dauer, da in einer langen Kaskade die Signalverstärkung über mehrere Schritte verteilt werden kann. Im optimalen Fall wirken die ersten Kinasen der Kaskade als eine Art Vorverstärker, während der größte Teil der Signalverstärkung in den letzten Schritten der Kaskade stattfindet. So ist es möglich, dass für eine fest vorgegebene Signalverstärkung eine lange Signalkaskade schneller sein kann als eine Kaskade mit wenigen Schritten, wie Abbildung 4 veranschaulicht. Man beachte den erheblichen Gewinn an Signalschärfe einer Kaskade mit 3 bzw. 4 Kinasen gegenüber einem Signalweg mit nur 2 Kinasen in Abb. 4B.

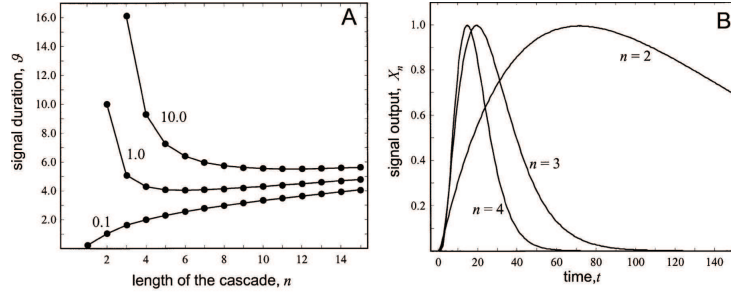


Abbildung 4: Signalverstärkung in einem schwach aktivierten Signalweg. (A) Signaldauer als Funktion der Länge der Kaskade für eine Gesamtverstärkung um den Faktor 0.1, 1 bzw. 10. (B) Zeitverlauf des Signaloutputs bei Gesamtverstärkung um den Faktor 10 für  $n = 2, 3, 4$ .

Ist Ungleichung 9 hingegen nicht erfüllt, ist der Signalweg stark aktiviert. Zumeist befindet sich dabei zu einem bestimmten Zeitpunkt mindestens eine Kinase fast vollständig im phosphorylierten Zustand. Starke Aktivierung kann durch sehr starke Stimulation des Rezeptors, durch eine sehr langsame Phosphatase oder durch eine sehr schnelle Kinase entstehen, und tritt physiologisch nur selten auf.

Bei starker Aktivierung eines Signalwegs stellt sich rasch ein Gleichgewichtszustand ein, der zunächst für permanente Rezeptoraktivierung, d.h.  $\lambda = 0$ , untersucht werden kann. Durch Nullsetzen der Ableitung in Gleichung 7 erhält man:

$$X_i = \frac{C_i X_{i-1}}{\frac{\beta_i}{\alpha_i} C_i + X_{i-1}} \quad (15)$$

Für Signalverstärkung in Schritt  $i$  ergibt sich:

$$X_{i-1} < C_i \left( 1 - \frac{\beta_i}{\alpha_i} \right) \quad (16)$$

Durch Iterieren von Gleichung 15 vom Rezeptor bis zur Kinase  $n$  erhält man einen Schwellenwert für die Konzentration des aktivierten Rezeptors, bis zu dem Signalverstärkung überhaupt nur möglich ist. Die mögliche Signalverstärkung ist dabei allerdings durch diesen Schwellenwert begrenzt (siehe Abbildung 5).

Durch Betrachten aller möglichen Wege, wie es zur starken Aktivierung kommen kann, gelangen Heinrich et al. zu folgenden Schlüssen:

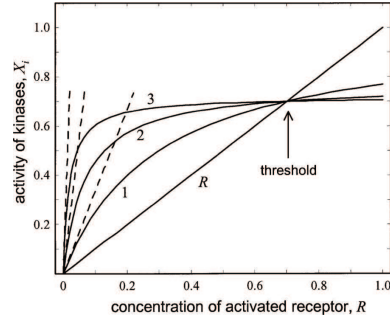


Abbildung 5: Signaloutput in Abhängigkeit von der initialen Rezeptorkonzentration bei starker Aktivierung. Signalverstärkung ist nur bis zu einem Schwellenwert der Konzentration des aktivierten Rezeptors möglich. Gestrichelte Linien entsprechen schwacher Aktivierung, für die keine Schwelle existiert.

$\tau$  und  $\vartheta$  hängen von Phosphatase- und Kinaseaktivitäten ab, wobei der Anteil der Phosphatasen überwiegt. Im Gegensatz zum schwach aktivierten Signalweg haben nicht alle Phosphatasen gleichen Einfluss, sondern die Upstream-Phosphatasen sind entscheidend. Die Signaldauer kann insgesamt sehr viel höher sein als im Falle schwacher Aktivierung.

## 4 Crosstalk zwischen Signalwegen

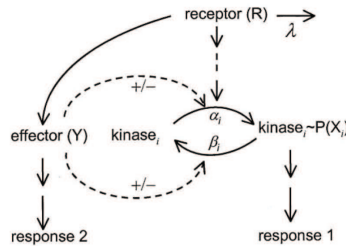


Abbildung 6: Crosstalk. Komponente  $Y$  eines parallelen Signalwegs interagiert mit Kinase oder Phosphatase  $i$ .

Unter „Crosstalk“ versteht man die Beeinflussung einer Kinase oder Phosphatase in der Signaltransduktionskaskade durch eine Komponente  $Y$  eines zweiten, parallel gestarteten Pathways. Schematisch ist dies in Abbildung 6 dargestellt. Sei  $Y$  ein Phosphatase-Inhibitor, der Phosphatase  $i$  mit einer Inhibitor-konstante  $K_I$  hemmt, d.h.

$$\beta_i = \frac{\beta_0}{1 + \frac{Y}{K_I}}. \quad (17)$$

Ist  $Y$  ein Kinase-Aktivator, ergibt sich ein qualitativ ähnliches Verhalten, in den anderen beiden Fällen hingegen dämpft  $Y$  die Signaltransduktion. Im Folgenden wird vereinfachend angenommen, dass die Parameter  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $C$  für jeden Schritt  $i$  gleich sind und dass  $Y$  alle Phosphatasen gleichermaßen hemmt.

Für permanente Aktivierung des Rezeptors erhält man analog zur einfachen Kaskade mit starker Aktivierung Grenzen für die Rezeptorkonzentration, innerhalb derer Signalverstärkung nur möglich ist. Dabei treten hier allerdings zwei Schwellenwerte  $R_-$  und  $R_+$  auf. So werden Signale, die den Rezeptor schwächer als  $R_-$  aktivieren, herausgefiltert, wobei das System für verschiedene Werte von  $R$  bis hin zu  $R_+$  sensitiv bleibt.

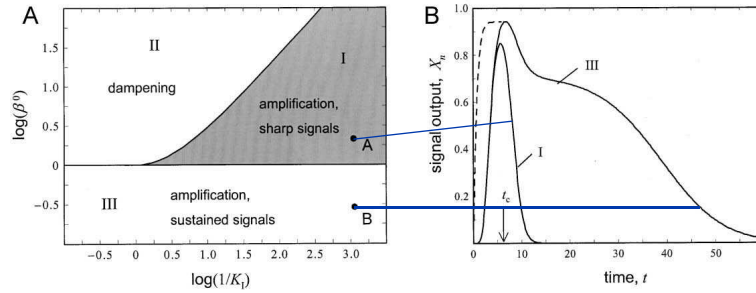


Abbildung 7: Kombiniertes Verhalten von Phosphatase-Rate  $\beta$  und Inhibitor-Konstante  $K_I$  auf die Signaltransduktion, (A) qualitativ und (B) im Zeitverlauf.

Abbildung 7 zeigt, welchen Effekt der Inhibitor  $Y$  auf die Signaltransduktion hat. In Abhängigkeit von Phosphatase-Rate  $\beta$  und Inhibitor-Konstante  $K_I$  ergeben sich drei qualitativ unterschiedliche Bilder: Bei einer starken Phosphatase und einem starken Inhibitor (Fall I) kommt es zunächst zu einer Signalverstärkung, da die Kinasen stärker sind als die inhibierten Phosphatasen. Bei Ende des extrazellulären Signals wird auch das intrazelluläre Signal sehr schnell abgestellt, da der Einfluss von  $Y$  endet und die starken Phosphatasen frei werden. Ist der Inhibitor zu schwach (Fall II), kommt es von vornherein zu einer Dämpfung des Signals durch die starken Phosphatasen. Sind die Phosphatasen zu schwach (Fall III), kommt es zu einer Signalverstärkung, wobei das Signal allerdings nur langsam wieder abgestellt wird.

Crosstalk erlaubt somit ein spike-artiges Antwortverhalten, d.h. gleichzeitig eine hohe Signalverstärkung und kurze Signaldauer.

## 5 Stabilität

Die wichtigste Anforderung an eine Signaltransduktionskaskade ist, dass der inaktive Zustand stabil ist, d.h.

- zufälliges Rauschen wird nicht verstärkt,
- das System kehrt bei Ende des extrazellulären Signals zuverlässig in den Aus-Zustand zurück, und (als Folge davon)
- Kinase  $n$  liegt nur dann in signifikantem Ausmaß in aktiver Form vor, wenn ein echtes Signal anliegt.

Heinrich et al. modellieren zufälliges Rauschen wie folgt: Jede Kinase  $i - 1$  phosphoryliert ihr Downstream-Target (Kinase  $i$ ) mit einer Rate  $\alpha_i = \alpha$  und un-spezifisch andere Kinasen (inkl. sich selbst) mit einer Leckrate  $\epsilon$ . In Abhängigkeit



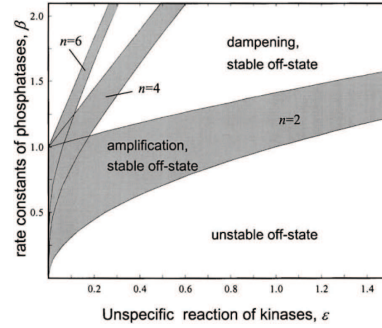


Abbildung 8: Leckaktivität der Kinasen  $\epsilon$  führt in Abhängigkeit von den Phosphataseraten  $\beta$  zu Instabilität.

von der Aktivität der Phosphatases  $\beta$  verhält sich das System qualitativ unterschiedlich, was in Abbildung 8 dargestellt ist.

Sind die Phosphatases zu stark, kommt es in jedem Fall zur Dämpfung der Signaltransduktion, es gibt also auch einen stabilen Aus-Zustand. Für ein gewisses Intervall von  $\beta$ , dessen Lage und Breite von  $\epsilon$  abhängen, tritt Signalverstärkung mit stabilem Aus-Zustand auf. Dies ist der bevorzugte Fall. Sind die Phosphatases hingegen zu schwach, wird der Aus-Zustand instabil, und die kleinste Stimulation (z.B. durch nicht modellierte spontane Aktivität der „inaktiven“ Kinasen) führt zu einer maximalen Aktivierung der Kaskade. Erhöhen der Leckaktivität  $\epsilon$  führt dazu, dass der interessante Bereich für  $\beta$ , in dem Signalverstärkung bei stabilem Aus-Zustand möglich ist, schmaler wird und dass die Phosphatases dafür insgesamt stärker sein müssen. Viel stärker noch tritt dieser Effekt bei Erhöhen der Länge der Kaskade  $n$  auf. Lange Kaskaden sind erheblich weniger robust als kurze.

Das Problem von Feed-Forward-Effekten durch eine unspezifische Leckaktivität der Kinasen tritt physiologisch wahrscheinlich nicht auf, weil es sich bei allen Signaltransduktionswegen um evolutionär alte Strukturen handelt, d.h. die Kinasen sind für ihre jeweiligen Targets (innerhalb und außerhalb der Kaskade) hochspezifisch und phosphorylieren innerhalb der Kaskade nur ihr jeweiliges Downstream-Target. So sind auch längere Kaskaden mit stabilem Aus-Zustand und Signalverstärkung möglich. Zufälliges Rauschen besteht physiologisch eher in einer spontanen Aktivität der nicht phosphorylierten Kinasen.

## 6 Fazit

Anhand des hier vorgestellten mathematischen Modells lassen sich viele Eigenschaften realer Signaltransduktionskaskaden untersuchen bzw. vorhersagen. Beispielfhaft wurden hier das Verhalten eines Signalwegs bei schwacher bzw. starker Aktivierung, der „Crosstalk“ als mögliche Interaktion zwischen verschiedenen Signalwegen und als Mittel zum Erhöhen der Signalschärfe sowie die Stabilität des inaktiven Zustandes von Signalkaskaden betrachtet.

Sowohl im stark als auch im schwach aktivierten Signalweg ist die Signalverstärkung hauptsächlich von der Aktivität der Kinasen abhängig, während Geschwindigkeit und Dauer eines Signals wesentlich stärker von den Phospha-

tasen bestimmt sind. Insgesamt ist der Effekt der Phosphatasen auf die drei betrachteten Größen in einem Signalweg größer als der der Kinasen. Einfache lineare Kaskaden können bei schwacher Aktivierung, die unter physiologischen deutlich überwiegt, eine hohe Signalverstärkung nur unter Verzicht auf Geschwindigkeit erreichen, da hier die Phosphatasen im allgemeinen langsamer als die entsprechenden Kinasen sein müssen.

Werden die Phosphatasen - speziell am Anfang der Kaskade - initial durch einen Inhibitor gehemmt, der als Komponente eines parallelen Signalwegs, welcher von demselben Rezeptor ausgeht, aktiviert wird, so muss die Bedingung  $\beta < \alpha$  nicht mehr unbedingt erfüllt sein. Der Hauptvorteil des so genannten Crosstalks besteht jedoch darin, dass er, wenn starke Phosphatasen initial durch einen starken Inhibitor gehemmt werden, extrem scharfe Signale und damit sehr kurzfristige Zellantworten auf extrazelluläre Stimuli erlaubt.

Eine hypothetische Leckaktivität der Kinasen, durch die es zu unspezifischen Feed-Forward-Schleifen innerhalb der Kaskade kommt, wird nur für kurze Signalkaskaden gut toleriert. Umso länger eine Signalkaskade ist, desto weniger robust ist sie gegen diese Art zufälliger Störungen.

## Abbildungsnachweis

Alle Abbildungen entstammen [1], sofern nicht anders angegeben.

## Literatur

- [1] Reinhart Heinrich, Benjamin G. Neel, and Tom A. Rapoport. Mathematical Models of Protein Kinase Signal Transduction. *Molecular Cell*, 9(5):957–970, May 2002.
- [2] Horst Feldmann. BioTutor. Online unter [http://biochemie.web.med.uni-muenchen.de/biotutor\\_2004/](http://biochemie.web.med.uni-muenchen.de/biotutor_2004/), April 2005.
- [3] Georg Löffler. *Basiswissen Biochemie*. Springer, 4., korrigierte Auflage edition, 2001.