

**Harvey Lodish, Arnold Berk, S. Lawrence Zipursky, Paul Matsudaira,  
David Baltimore, James Darnell**

# **Molekulare Zellbiologie**

4. Auflage

Aus dem Englischen übersetzt von  
Christina Lange, Kerstin Mahlke, Lothar Seidler und Lothar Träger

**Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg • Berlin**



# Inhaltsverzeichnis

Kapiteleröffnungsbilder XXXVIII

## Teil I: Grundlagen

### 1. Die dynamische Zelle 1

#### 1.1 Evolution - der zentrale Aspekt molekularer Veränderungen 3

#### 1.2 Die Moleküle des Lebens 3

#### 1.3 Der Aufbau der Zellen 6

Zellen sind durch Membranen begrenzt, die für wasserlösliche Stoffe undurchlässig sind 6

Membranen dienen nicht nur der Abtrennung verschiedener Kompartimente 7

Prokaryoten bestehen nur aus einem einzigen Kompartiment, das von einer Membran umgeben ist 7

Eukaryotische Zellen enthalten viele Organellen und ein komplexes Cytoskelett 9

Die zelluläre DNA ist in Chromosomen verpackt 9

#### Der Lebenszyklus der Zellen 10

Der Zellzyklus folgt einem regelmäßigen Zeitmechanismus 10

Die Mitose verteilt die verdoppelten Chromosomen gleichmäßig auf die Tochterzellen 10

Die Zelldifferenzierung bringt neue Zelltypen hervor 11

Zellen sterben durch Selbstmord 11

#### Zellen werden zu Geweben 12

Vielzelligkeit erfordert extrazelluläre Klebstoffe 12  
Gewebe sind in Form von Organen organisiert 12

In der frühen Embryonalentwicklung bilden sich der Bauplan des Körpers und rudimentäre Gewebe 13

#### Molekulare Zellbiologie: Ein Überblick über Zellen bei der Arbeit 14

### Chemische Grundlagen 15

#### Kovalente Bindungen 16

Jedes Atom kann nur eine bestimmte Zahl von kovalenten Bindungen eingehen 17

Bildung und Spaltung kovalenter Bindungen sind mit großen Energieänderungen verbunden 18

Kovalente Bindungen besitzen charakteristische Geometrien 18

Die Elektronen sind bei polaren kovalenten Bindungen ungleichmäßig verteilt 19

In den meisten biologisch relevanten Molekülen kommen asymmetrische Kohlenstoffatome vor 20  
*a*- und *β*-glykosidische Bindungen verknüpfen Monosaccharide 22

### 2.2 Nichtkovalente Bindungen 23

Wasserstoffbrücken und die physikochemischen sowie biologischen Eigenschaften von Wasser 23

Ionische Wechselwirkungen sind Anziehungskräfte zwischen entgegengesetzt geladenen Ionen 25

*van-der-Waals*-Wechselwirkungen entstehen zwischen temporären Dipolen 26

Hydrophobe Wechselwirkungen führen zur Bindung apolarer Moleküle untereinander 26

Vielfache nichtkovalente Wechselwirkungen können eine Bindungsspezifität erzeugen 27

Phospholipide sind amphiphile Moleküle 27

Die Phospholipiddoppelschicht bildet die Grundstruktur aller Biomembranen 29

### 2.3 Chemisches Gleichgewicht 31

Gleichgewichtskonstanten geben das Ausmaß einer Reaktion an 31

Die Konzentration von Komplexen lässt sich aus den Gleichgewichtskonstanten der Bindungsreaktionen ableiten 33

Biologische Flüssigkeiten zeigen charakteristische pH-Werte 33

Säuren setzen Wasserstoffionen frei, Basen nehmen sie auf 34

Die Henderson-Hasselbalch-Gleichung beschreibt die Beziehung zwischen pH-Wert und  $K_{eq}$  in einem Säure-Base-System 35

Puffer können den pH-Wert in intrazellulären und extrazellulären Flüssigkeiten konstant halten 36

### 2.4 Energieberechnungen in der Biochemie 37

Lebende Systeme nutzen verschiedene Formen der Energie, die sich ineinander umwandeln lassen 38

Die Änderung der freien Energie  $\Delta G$  bestimmt die Richtung einer chemischen Reaktion 38

$\Delta G$  einer Reaktion hängt von den Änderungen von Enthalpie (Bindungsenergie) und Entropie ab 39

Verschiedene Parameter beeinflussen den  $\Delta G$ -Wert einer Reaktion 40

Der Wert für  $\Delta G^\circ$  einer Reaktion lässt sich aus  $K_{eq}$  berechnen 41

Zellen müssen Energie aufwenden, um Konzentrationsgradienten aufzubauen 41

Viele zelluläre Vorgänge schließen Oxidations- und Reduktionsreaktionen ein 42

Eine energetisch ungünstige chemische Reaktion kann dennoch ablaufen, wenn sie mit einer energetisch günstigen Reaktion gekoppelt ist 44

Die Hydrolyse der Phosphorsäureanhydridbindungen im ATP setzt einen erheblichen Betrag an Energie frei 44 \*

ATP liefert die Energie für viele zelluläre Reaktionen 45

## 2.5 Aktivierungsenergie und Reaktionsgeschwindigkeit 48

Chemische Reaktionen verlaufen über energiereiche Übergangszustände 48

Enzyme beschleunigen biochemische Reaktionen, indem sie die freie Energie des Übergangszustands herabsetzen 50

## 3. Struktur und Funktion von Proteinen 54

### 3.1 Die hierarchische Struktur von Proteinen 55

Die Aminosäuren der Proteine unterscheiden sich nur in ihren Seitenketten 55

Peptidbindungen verknüpfen Aminosäuren zu linearen Ketten 57

Vier strukturelle Ebenen bestimmen die Form eines Proteins 58

Verschiedene Eigenschaften von Proteinen lassen sich grafisch veranschaulichen 60

Sekundärstrukturelemente sind entscheidende Faktoren beim Aufbau von Proteinen 60

Durch Kombination von Sekundärstrukturelementen entstehen Strukturmodule 62

Strukturelle und funktionelle Domänen sind Module der Tertiärstruktur 63

Sequenzhomologien deuten auf funktionelle und evolutionäre Beziehungen zwischen Proteinen hin 65

### 3.2 Faltung, Modifizierung und Abbau von Proteinen 67

Die Information für die Faltung eines Proteins ist in seiner Sequenz festgelegt 67

In der Zelle wird die Faltung von Proteinen durch Chaperone unterstützt 68

Chemische Modifikationen und Prozessierung beeinflussen die Struktur und Funktion von Proteinen 69

Zellen bauen Proteine auf verschiedenen Wegen ab 71

Fehlerhaft gefaltete Proteine können bei Krankheiten mit schleichendem Verlauf eine Rolle spielen 72

### 3.3 Funktioneller Aufbau von Proteinen 73

Proteine können aufgrund ihrer verschiedenen Strukturen ein breites Spektrum von Molekülen binden 74

Antikörper zeigen eine präzise Spezifität für die Bindung von Liganden 75

Enzyme sind hoch effiziente und spezifische Katalysatoren 76

Das aktive Zentrum eines Enzyms bindet Substrate und führt die Katalyse durch 76

Die Kinetik einer enzymatischen Reaktion lässt sich durch  $V_{max}$  und  $K_m$  beschreiben 79

Viele Proteine enthalten fest gebundene prosthetische Gruppen 80

Verschiedene Regulationsmechanismen steuern die Funktion von Proteinen 80

### 3.4 Membranproteine 84

Zwischen Proteinen und Membranen bestehen verschiedenartige Wechselwirkungen 84

Hydrophobe  $\alpha$ -Helices der Transmembranproteine liegen in der Phospholipiddoppelschicht 85

Viele integrale Membranproteine enthalten mehrere Transmembran- $\alpha$ -Helices 85

Bei den Porinen bilden mehrere  $\beta$ -Stränge membranübergreifende „Fässer“ 87

Einige Proteine sind über kovalent angehängte Kohlenwasserstoffketten in der Membran verankert 88

Einige periphere Proteine sind lösliche Enzyme, die Membranbausteine verändern 89

### 3.5 Aufreinigung, Nachweis und Charakterisierung von Proteinen 89

Proteine lassen sich durch Detergenzien oder konzentrierte Salzlösungen aus den Membranen lösen 90

Durch Zentrifugation lassen sich Partikel oder Moleküle trennen, die sich in ihrer Masse oder ihrer Dichte unterscheiden 91

Bei der Elektrophorese werden Moleküle nach dem Verhältnis von Ladung zu Masse getrennt 93

Durch Flüssigkeitschromatographie lassen sich Proteine nach ihrer Masse, Ladung oder ihrer Bindungsaffinität trennen 94

Hochspezifische Enzym- und Antikörpertests können einzelne Proteine nachweisen 97

Radioisotope sind unverzichtbare Hilfsmittel für den Nachweis biologischer Moleküle 97

Die Primärstruktur von Proteinen lässt sich mit chemischen Methoden und aus der Gensequenz bestimmen 100

Mithilfe der Massenspektroskopie lässt sich die Masse von Proteinen und Peptiden bestimmen 101

Peptide mit festgelegter Sequenz lassen sich chemisch synthetisieren 101

Ausgefeilte physikalische Methoden ermitteln die Proteinkonformation 102

## 4. Nucleinsäuren, der genetische Code und die Synthese von Makromolekülen 108

### 4.1 Struktur von Nucleinsäuren 109

Durch Polymerisation von Nucleotiden entstehen Nucleinsäuren 109

Im nativen Zustand liegt die DNA als Doppelhelix in zwei komplementären antiparallelen Strängen vor 111

DNA-Stränge können sich reversibel voneinander trennen 114

Viele DNA-Moleküle sind ringförmig 116

Eine lokale Entwindung der DNA führt zur

Ausbildung von Superhelices 117

RNA-Moleküle zeigen unterschiedliche Konformationen und Funktionen 117

### 4.2 Synthese von Biopolymeren: Grundregeln für den Aufbau von Makromolekülen 119

#### Nucleinsäuresynthese 120

DNA- und RNA-Ketten entstehen durch Kopieren eines DNA-Matrizenstranges 121

Nucleinsäurestränge wachsen in 5'-\* 3'-Richtung 122

RNA-Polymerasen können im Gegensatz zu DNA-Polymerasen die Kettenverlängerung einleiten 122

Die Replikation von Duplex-DNA erfordert ein Zusammenwirken vieler Proteine an der Replikationsgabel 122

Die Anordnung der Gene in der DNA unterscheidet sich bei Pro- und Eukaryoten 123

Die primären RNA-Transkripte der Eukaryoten müssen zu funktionellen mRNA-Molekülen reifen 124

#### Proteinsynthese: die drei Funktionen der RNA 126

Messenger-RNA übernimmt von der DNA Informationen in Form eines genetischen Drei-Buchstaben-Codes 127

Experimente mit synthetischen mRNA-Molekülen und Trinucleotiden entschlüsselten den genetischen Code 129

Die gefaltete Struktur einer tRNA bestimmt ihre Funktion 130

Zwischen Codon und Anticodon kommt es häufig zu Basenpaarungen, die von der normalen Watson-Crick-Basenpaarung abweichen 132

Aminoacyl-tRNA-Synthetasen aktivieren Aminosäuren durch die Bindung an tRNAs 133

Jedes tRNA-Molekül wird durch eine bestimmte Aminoacyl-tRNA-Synthetase erkannt 135

Ribosomen sind proteinsynthetisierende Maschinen 135

### 4.5 Schrittweise Bildung von Proteinen an den Ribosomen 139

Das Startsignal AUG wird durch Methionyl-tRNA<sup>Met</sup> erkannt 140

Die bakterielle Proteinsynthese beginnt an der Shine-Dalgarno-Sequenz der mRNA 141

Bei Eukaryoten erfolgt die Initiation der Proteinsynthese am 5'-Ende sowie an internen Stellen der mRNA 141

Während der Elongation wandert jede Aminoacyl-tRNA durch drei ribosomale Bindungsstellen 143

Die Termination der Proteinsynthese erfolgt am Stoppcodon unter Mitwirkung von Terminationsfaktoren 144

Die Effizienz der Proteinsynthese kann mit einer simultanen Translation der mRNA durch mehrere Ribosomen und durch deren schnelles Recycling erhöht werden 144

## 5. Biologische Membranen und zelluläre Struktur der eukaryotischen Zellen 152

### 5.1 Mikroskopie und Aufbau der Zellen 154

Im Lichtmikroskop lassen sich Objekte unterscheiden, die 0,2  $\mu\text{m}$  oder mehr voneinander entfernt sind 154

Proben für die Lichtmikroskopie sind im Allgemeinen fixiert, geschnitten und gefärbt 155

Mit dem Fluoreszenzmikroskop lassen sich Moleküle in Zellen spezifisch lokalisieren und quantifizieren 156

Die konfokale Raster- und Dekonvolutionsmikroskopie liefert schärfere Bilder von dreidimensionalen Objekten 158

Durch Phasenkontrast- und Nomarski-Interferenzmikroskopie lassen sich ungefärbte lebende Zellen sichtbar machen 160

Die Auflösungsgrenze der Transmissionselektronenmikroskopie liegt bei 0,1 nm 161 Einzelheiten an der Oberfläche von Zellen oder Partikeln lassen sich mit dem Rasterelektronenmikroskop erkennen 164

### 5.2 Aufreinigung von Zellen und ihren Bestandteilen 167

Die Durchflusszytometrie sortiert unterschiedliche Zelltypen 167

Ein Zellaufschluss setzt Organellen und andere Bestandteile der Zelle frei 168

Verschiedene Organellen lassen sich durch Zentrifugation isolieren 169

Organellenspezifische Antikörper eignen sich für die Präparation hoch aufgereinigter Organellen 169

### 5.3 Strukturelle Organisation und grundlegende Funktionen biologischer Membranen 172

Phospholipide sind die Hauptbestandteile der meisten biologischen Membranen 172  
 Jede zelluläre Membran bildet ein geschlossenes Kompartiment und besitzt eine cytosolische und eine exoplasmatische Seite 175  
 Mehrere Befunde deuten auf die Universalität der Phospholipiddoppelschicht hin 175  
 Alle integralen Proteine und Glykolipide binden sich asymmetrisch an die Lipiddoppelschicht 177  
 Die beiden Membranhälften besitzen eine unterschiedliche Phospholipidzusammensetzung 177  
 Die meisten Lipide und integralen Proteine sind in biologischen Membranen lateral beweglich 178  
 Die Fluidität von Membranen hängt von der Temperatur und der Zusammensetzung ab 179  
 Die Membranhälften lassen sich voneinander trennen und jede Seite kann einzeln sichtbar gemacht werden 180  
 Die Plasmamembran hat bei allen Zellen zahlreiche übereinstimmende Funktionen 180

### 5.4 Die Organellen der eukaryotischen Zelle 183

Lysosomen sind saure Organellen, die zahlreiche abbauende Enzyme enthalten 183  
 Vakuolen in Pflanzenzellen speichern kleine Moleküle und ermöglichen ein rasches Längenwachstum der Zelle 185  
 Peroxisomen bauen Fettsäuren und giftige Substanzen ab 186  
 Die ATP-Bildung aerober Zellen erfolgt in erster Linie in den Mitochondrien 187  
 Chloroplasten sind die Orte der Photosynthese und enthalten drei membranbegrenzte Kompartimente 187  
 Das endoplasmatische Reticulum ist ein Netzwerk von inneren, miteinander verbundenen Membranen 188  
 Die Golgi-Vesikel modifizieren sekretorische Proteine sowie Membranproteine und verteilen sie auf die jeweiligen Bestimmungsorte in der Zelle 189  
 Der eukaryotische Zellkern ist von einer Doppelmembran umgeben und enthält den Nucleolus sowie eine fibrilläre Matrix 190  
 Das Cytosol enthält zahlreiche Partikel und Cytoskelettfilamente 190

## 6. Die Kultur von Zellen und Viren 197

### 6.1 Die Kultivierung von Mikroorganismen 198

Viele Mikroorganismen können in Minimalmedium wachsen 198  
 Durch Replikaplattierung können Mutantenstämme von Bakterien und Hefen isoliert werden 199

### 6.2 Kultivierung von tierischen Zellen 200

Für die Kultivierung von tierischen Zellen werden nährstoffreiche Medien benötigt 200

Die meisten kultivierbaren tierischen Zellen wachsen nur auf besonderen festen Oberflächen 201  
 Primärzellkulturen sind trotz ihrer begrenzten Lebensdauer sehr nützlich 202

Transformierte Zellen können in Kultur unbegrenzt wachsen 204

Durch die Fusion kultivierter tierischer Zellen erhält man Hybridzellen, die für die somatische Zellger sehr nützlich sind 205

Hybridzellen werden häufig auf HAT-Medium selektiert 207

Hybridomzellen werden zur Herstellung monoklonaler Antikörper genutzt 208

## 6.3 Viren: Struktur, Funktion und Anwendung

Virale Capside bilden regelmäßige Strukturen, die sich aus einem Protein oder wenigen Proteinarten zusammensetzen 210

Die meisten Viren haben ein enges Wirtsspektrum 212

Viren können mithilfe von Plaqueassays kultiviert und gezählt werden 213

Virale Wachstumszyklen können lytisch oder lysogen sein 213

Vier verschiedene Gruppen von Viren werden häufig für biochemische und genetische Untersuchungen verwendet 216

Tierpathogene Viren lassen sich auf Grund ihrer Genomzusammensetzung und der Einzelschritte der mRNA-Synthese klassifizieren 217

Virale Vektoren können dazu benutzt werden, bestimmte Gene gezielt in Zellen einzubringen 223

## 7. Rekombinierte DNA und Genomik

### 7.1 Klonierung von DNA mit Plasmidvektoren

Plasmide sind extrachromosomale, selbstständig replizierende DNA-Moleküle 230

*E. coli*-Plasmide können zur Anwendung als Klonierungsvektoren gezielt verändert werden 230

Durch Plasmidklonierung lassen sich DNA-Fragmente aus komplexen Mischungen isolieren  
 Restriktionsenzyme schneiden DNA-Moleküle an spezifischen Sequenzen 232

Restriktionsfragmente mit komplementären überlappenden Enden lassen sich leicht verknüpfen 234

Polylinker erleichtern das Einfügen von Restriktionsfragmenten in Plasmidvektoren 235

Kurze DNA-Moleküle lassen sich chemisch synthetisieren 235

### 7.2 Herstellung von DNA-Bibliotheken mithilfe des $\lambda$ -Phagen und anderer Klonierungsvektoren 238

Der Bakteriophage  $\lambda$  lässt sich für die Verwendung als Klonierungsvektor gezielt verändern und in vitro zusammenbauen 238

Mithilfe der A-Klonierung lassen sich fast vollständige genomische Bibliotheken höherer Organismen herstellen 239  
 Konstruktion einer cDNA-Bibliothek 241  
 Größere DNA-Fragmente lassen sich in Cosmiden und anderen Vektoren klonieren 243

### 7.3 Identifizierung, Analyse und Sequenzierung von klonierter DNA 245

Eine DNA-Bibliothek lässt sich mithilfe einer Hybridisierung von trägergebundenen Nucleinsäuren durchmustern 246

Auf Grundlage von partiellen Proteinsequenzen lassen sich Oligonucleotidsonden herstellen 247

Aufgrund der Eigenschaften des codierten Proteins lassen sich Klone spezifisch isolieren 249

Durch eine Gelelektrophorese lassen sich DNA-Fragmente verschiedener Größe voneinander trennen 251

Auf einem klonierten DNA-Fragment lassen sich zahlreiche verschiedene Restriktionsschnittstellen kartieren 252

Große DNA-Moleküle werden mit der Wechselfeldgelelektrophorese aufgetrennt 254

Gereinigte DNA-Moleküle lassen sich nach zwei Methoden sequenzieren 254

### 7.4 Bioinformatik 257

Aufgrund der gespeicherten Sequenzen kann man die Funktionen neu entdeckter Gene und Proteine vorhersagen 258

Vergleichende Analyse von Genomen liefert viele Informationen über die Biologie eines Organismus 258

Homologe Proteine, die an der Weiterverarbeitung der genetischen Information beteiligt sind, zeigen eine weite Verbreitung 260

Viele Hefegene besitzen eine Funktion bei der intrazellulären Lokalisierung von Proteinen und deren Sekretion 261

Das Genom von *C. elegans* codiert zahlreiche Proteine, die für vielzellige Organismen spezifisch sind 262

#### Untersuchung spezifischer Nucleinsäuren in komplexen Gemischen 263

Mit dem DNA-Transfer nach Southern (Southern-Blotting) werden spezifische DNA-Fragmente nachgewiesen 263

Mit dem Northern-Blotting lassen sich spezifische RNA-Moleküle nachweisen 264

Mit dem Nuclease-S1-Kartierungsverfahren lassen sich spezifische RNA-Moleküle quantifizieren und ihren spezifischen DNA-Bereichen zuordnen 264

Startstellen der Transkription lassen sich durch das Nuclease-S1-Kartierungsverfahren und durch Primer-Verlängerung kartieren 266

### 7.6 Herstellung großer Proteinmengen mithilfe von klonierter cDNA 267

Mit *E. coli*-Expressionssystemen lassen sich vollständige Proteine herstellen 267

In eukaryotischen Expressionssystemen lassen sich Proteine mit posttranslationalen Veränderungen herstellen 268

Klonierte cDNAs lassen sich zur Herstellung von markierten Proteinen *in vitro* translatieren 269

### 7.7 Die Polymerasekettenreaktion als Alternative zur Klonierung 269

Mutierte Allele lassen sich durch PCR-Amplifizierung aus kleinen Proben nachweisen 270

DNA-Sequenzen lassen sich für die Verwendung bei Klonierungen und als Sonden amplifizieren 271

### 7.8 DNA-Mikroarrays: Analyse der Expression im gesamten Genom 272

## 8. Genetische Analyse in der Zellbiologie 279

### 8.1 Typen von Mutationen und ihre Ursachen 280

Mutationen sind rezessiv oder dominant 280

Die Vererbungsmuster von rezessiven und dominanten Mutationen unterscheiden sich 281

Mutationen entstehen durch große oder kleine DNA-Veränderungen 281

Mutationen treten entweder spontan auf oder können induziert werden 283

Einige Krankheiten beim Menschen entstehen durch spontane Mutationen 284

### 8.2 Isolierung und Analyse von Mutanten 286

Mithilfe von Untersuchungen auf Temperaturempfindlichkeit lassen sich letale Mutationen bei haploiden Organismen identifizieren 287

Rezessive letale Mutationen bei Diplonten lassen sich mithilfe sichtbarer Marker identifizieren 288

Verschiedene Mutationen im gleichen Gen lassen sich durch eine Komplementationanalyse nachweisen 290

Mit genetischen Methoden lassen sich Stoffwechselwege und andere biochemische Vorgänge aufklären 291

Mit Suppressormutationen lassen sich die Gene interagierender Proteine identifizieren 291

### 8.3 Genetische Kartierung von Mutationen 292

Segregationsmuster geben Hinweise darauf, ob Mutationen auf demselben oder auf verschiedenen Chromosomen liegen 294

Mit der chromosomalen Kartierung lassen sich Mutationen bestimmten Chromosomen zuordnen 294

Mit Rekombinationsanalysen lässt sich der relative Abstand zwischen den Genen auf einem Chromosom kartieren 296

Beim Menschen lassen sich Mutationen mithilfe von DNA-Polymorphismen kartieren 296  
Einige Chromosomenaberrationen lassen sich durch eine Bandenanalyse kartieren 299

#### 8.4 Molekulare Klonierung von Genen, die man durch Mutationen identifizieren konnte 300

Klonierte DNA-Fragmente aus der Umgebung eines gesuchten Gens lassen sich nach verschiedenen Methoden isolieren 301

Die Chromosomenwanderung eignet sich zur Isolierung eines begrenzten, zusammenhängenden DNA-Bereichs 302

Mithilfe einer Durchmusterung von YAC-Klonen nach sequenzmarkierten Bereichen lassen sich physikalische Karten von ganzen Chromosomen erstellen 302

Mithilfe bekannter Marker lassen sich physikalische und genetische Karten zueinander in Beziehung setzen 303

Um ein durch Mutation identifiziertes Gen in klonierter DNA zu lokalisieren, sind weitere Analysen erforderlich 304

Die Proteinstruktur lässt sich aus der cDNA-Sequenz ableiten 306

#### 8.5 Genaustausch und transgene Tiere 308

Klonierte Gene kann man *in vitro* an spezifischen Stellen verändern 309

DNA kann auf verschiedene Weisen in eukaryotische Zellen übertragen werden 309

In Hefe und Mäusen lassen sich normale Gene durch mutierte Allele ersetzen 310

Fremde Gene lassen sich auf Pflanzen und Tiere übertragen 314

## Teil II: Regulation der Zellaktivitäten durch den Zellkern

### 9. Die molekulare Struktur von Genen und Chromosomen 322

#### 9.1 Molekulare Definition der Gene 323

Bakterielle Operons erzeugen polycistronische mRNAs 323

Die meisten eukaryotischen mRNAs sind monocistronisch und enthalten Introns 324

In eukaryotischen Genomen finden sich einfache und komplexe Transkriptionseinheiten 324

#### 9.2 Chromosomale Organisation der Gene und der nichtcodierenden DNA 326

In Genomen höherer Eukaryoten ist ein großer Anteil funktionsloser DNA-Sequenzen enthalten 326

Der zelluläre DNA-Gehalt korreliert nicht mit der Phylogenese 327

Proteincodierende Gene können singular sein oder zu einer Genfamilie gehören 327

Tandemartig wiederholte Gene codieren rRNAs, tRNAs und Histone 329

Experimente zur Renaturierung von DNA zeigen, dass sich die eukaryotische DNA in drei große Gruppen einteilen lässt 329

Einfache DNA-Sequenzen konzentrieren sich auf bestimmte chromosomale Bereiche 330

Ein genetischer Fingerabdruck basiert auf Längen unterschieden der einfachen DNA-Sequenzen 330

#### 9.3 Bewegliche DNA 332

Die Bewegung mobiler DNA-Elemente erfolgt über eine DNA- oder RNA-Zwischenstufe 332

Bewegliche Elemente, deren Transposition als *Dh* erfolgt, kommen bei Pro- und Eukaryoten vor. Virale Retrotransposons enthalten LTR-Sequenzen und verhalten sich im Genom wie Retroviren. Nichtvirale Retrotransposons besitzen keine LTR-Sequenzen und springen mithilfe eines ungewöhnlichen Mechanismus 337

Auf eukaryotischen Chromosomen gibt es retrotransponierte Kopien zellulärer RNA-Moleküle 341

Möglicherweise hatten bewegliche DNA-Elemente einen signifikanten Einfluss auf die Evolution

#### 9.4 Funktionelle Umstrukturierungen der chromosomalen DNA 343

Die Inversion eines transkriptionsregulatorischen Bereichs verändert die Antigene der *Salmonella*-Flagellen 343

Antikörpercodierende Gene werden durch Umordnungen der Keimbahn-DNA zusammengesetzt 344

Polytäre Chromosomen entstehen durch DNA-Amplifizierung 348

#### 9.5 Die Anordnung zellulärer DNA in Chromosomen 349

Die meisten Chromosomen der Bakterien sind r-förmig geschlossen und besitzen einen Replikationsursprung 349

Chromatin entsteht durch Anlagerung der Histone an die Kern-DNA der Eukaryoten 350

Das Chromatin existiert in aufgelockerter und kondensierter Form 351

Die Acetylierung von Aminoacylen der Histone verringert die Kondensation des Chromatins. Eukaryotische Chromosomen enthalten ein lineares DNA-Molekül 354

#### 9.6 Morphologie und funktionelle Merkmale eukaryotischer Chromosomen 354

Anzahl und Form der Chromosomen sind artspezifisch 354

Nichthistonproteine bilden das Gerüst für lange DNA-Schleifen 355  
 Außer den Histonen und Gerüstproteinen enthält Chromatin noch geringe Mengen an weiteren DNA-bindenden Proteinen 357  
 Durch Färbung bilden Chromosomen charakteristische Bandenmuster 358  
 Mithilfe der Chromosomenfärbung lassen sich die Homologenpaare farblich voneinander unterscheiden 359  
 Heterochromatin besteht aus Chromosomenabschnitten, die sich nicht entwinden 359  
 Chromosomen benötigen drei funktionelle Elemente, um repliziert und stabil vererbt zu werden 359  
 Künstliche Hefechromosomen eignen sich zur Klonierung von DNA-Fragmenten mit einer Länge von bis zu einer Megabase 362

### Die DNA der Organellen 362

Die DNA der Mitochondrien enthält mehrere mtDNA-Moleküle 363  
 Gene der mtDNA werden cytoplasmatisch vererbt und codieren rRNAs, tRNAs und einige mitochondriale Proteine 363  
 Größe und Informationsgehalt der mtDNA sind bei den verschiedenen Organismen sehr unterschiedlich 364  
 Produkte der mitochondrialen Gene werden nicht exportiert 365  
 Der genetische Code der Mitochondrien unterscheidet sich vom Standardcode 366  
 Mutationen in der Mitochondrien-DNA können beim Menschen schwere genetisch bedingte Krankheiten hervorrufen 366  
 Chloroplasten enthalten große ringförmige DNAs, die über 100 Proteine codieren 367

## Regulation der Transkriptionsinitiation 373

### Genregulation bei Bakterien:

#### Das Jacob-Monod-Modell 374

Die Enzyme, die das *lac*-Operon codiert, lassen sich induzieren und hemmen 374  
 Mutationen in der *lac*-Sequenz führen zu einer konstitutiven Expression des *lac*-Operons 375  
 Die Erzeugung von konstitutiven Operatormutanten und Promotormutanten stützt das Jacob-Monod-Modell 376

Regulation des *lac*-Operons hängt von repressiven DNA-Sequenzen und trans-aktiven Proteinen 376

Biochemische Experimente bestätigen, dass die Induktion des *lac*-Operons zu einer erhöhten *lac*-mRNA-Synthese führt 377

## 10.2 Initiation der bakteriellen Transkription 378

Durch Footprinting- und Gelmobilitätstests lassen sich Protein-DNA-Wechselwirkungen feststellen 378  
 Die regulatorische *lac*-Region enthält drei entscheidende *lac*-aktive Stellen 379  
 Für die Initiation der Transkription bindet sich die RNA-Polymerase an spezifische Promotorsequenzen 380  
 Unterschiede der Promotorsequenzen von *E. coli* beeinflussen die Häufigkeit des Transkriptionsstartes 381  
 Die Bindung des *lac*-Repressors an den *lac*-Operator blockiert die Initiation der Transkription 382  
 Die meisten bakteriellen Repressoren sind Dimere mit  $\alpha$ -Helices, die in zwei aneinander grenzende Bereiche der großen Furche der Operator-DNA ragen 382  
 Ligandeninduzierte Konformationsänderungen beeinflussen die Affinität zahlreicher Repressoren für die DNA 383  
 Für die positive Regulation des *lac*-Operons ist der cAMP-CAP-Komplex verantwortlich 383  
 Die kooperative Bindung von cAMP-CAP und der RNA-Polymerase an den *lac*-Regulationsbereich aktiviert die Transkription 386  
 An allen bakteriellen Promotoren erfolgt die Transkriptionssteuerung durch ähnliche, aber doch unterschiedliche Mechanismen 387  
 Die Transkription wird an einigen Promotoren durch alternativ auftretende *Sigma*- ( $\sigma$ -) Faktoren in Gang gesetzt 387  
 Zahlreiche Reaktionen von Bakterien werden durch regulatorische Zwei-Komponenten-Systeme gesteuert 388

## 10.3 Genregulation bei Eukaryoten: Funktionen und allgemeine Grundlagen 391

Bei Eukaryoten erfolgt die Regulation der meisten Gene durch die Steuerung der Transkription 391  
 Regulatorische Elemente sind in der eukaryotischen DNA häufig viele Kilobasen von den Transkriptionsstartpunkten entfernt 392  
 Drei eukaryotische Polymerasen katalysieren die Bildung der verschiedenen RNA-Typen 393  
 Die größte Untereinheit der RNA-Polymerase II trägt am Carboxylende eine essenzielle Sequenzwiederholung 394  
 Die RNA-Polymerase II beginnt mit der Transkription an DNA-Sequenzen, die der 5'-Cap-Region der mRNA-Moleküle entsprechen 395

## 10.4 Regulatorische Sequenzen in eukaryotischen proteincodierenden Genen 398

TATA-Box, Initiatoren und CpG-Inseln wirken in eukaryotischer DNA als Promotoren 398  
 Promotornahe Elemente unterstützen die Regulation vieler eukaryotischer Gene 399



Die Transkription durch die RNA-Polymerase II wird oft durch weit entfernte Enhancer stimuliert 401  
Die meisten eukaryotischen Gene werden durch eine Vielzahl von Transkriptionsregulationselementen gesteuert 402

### 10.5 Eukaryotische Transkriptionsfaktoren 403

Transkriptionsfaktoren wurden mithilfe biochemischer und genetischer Methoden identifiziert 403  
Transkriptionsaktivatoren sind modulare Proteine, die aus unterschiedlichen funktionellen Domänen bestehen 405 #  
DNA-Bindungsdomänen lassen sich in zahlreiche Strukturklassen einteilen 406

Heterodimere Transkriptionsfaktoren erweitern die Möglichkeiten der Genregulation 410  
Aktivierungsdomänen zeigen eine beträchtliche strukturelle Vielfalt 411  
An Enhancer-Sequenzen bilden sich Multiproteinkomplexe 411  
Zahlreiche Repressoren sind die funktionellen Gegenstücke zu den Aktivatoren 413

### 10.6 Der Transkriptionsinitiationskomplex der RNA-Polymerase II 414

Für die Initiation der Pol II sind allgemeine Transkriptionsfaktoren notwendig 414  
Die Proteine des Pol-II-Transkriptionsinitiationskomplexes lagern sich *in vitro* in einer bestimmten Reihenfolge zusammen 415  
Das RNA-Polymerase-II-Holoenzym ist *in vivo* ein Multiproteinkomplex 417

### 10.7 Molekulare Mechanismen der eukaryotischen Transkriptionsregulation 418

Die Aminoacylenden der Histone im Chromatin können modifiziert werden 418  
Die Bildung von Heterochromatin verhindert die Genexpression an den Telomeren und in anderen Bereichen 418  
Repressoren können die Deacetylierung der Histone an spezifischen Genen bewirken 421  
Aktivatoren können die Histonacetylierung an spezifischen Genen bewirken 423  
Chromatinrestrukturierungsfaktoren sind an der Aktivierung bestimmter Promotoren beteiligt 424  
Aktivatoren fördern die hochgradig kooperative Zusammenlagerung von Initiationskomplexen 424  
Repressoren stören die Initiation der Transkription direkt und auf verschiedene Weise 426  
Die Steuerung der Expression von Transkriptionsfaktoren ist auch Teil der Genregulation 427  
Lipidlösliche Hormone regulieren die Aktivitäten der Zellkernrezeptoren 427  
Polypeptidhormone bewirken die Phosphorylierung einiger Transkriptionsfaktoren 430

### 10.8 Andere Transkriptionssysteme 432

Die Initiation der Transkription durch Pol I und Pol III erfolgt analog zum Pol-II-Mechanismus 432

T7 und verwandte Bakteriophagen exprimieren mehrere, meist unregulierte RNA-Polymerasen 433  
Die mitochondriale DNA wird durch RNA-Polymerasen transkribiert, die den Enzymen von Bakteriophagen und Bakterien ähnlich sind 433  
Die Transkription der Chloroplasten-DNA ist der bakteriellen Transkription ähnlich 434  
Die Transkription der Archaea steht dem eukaryotischen System näher als dem der Bakterien 43<sup>^</sup>

## 11. RNA-Prozessierung, zellkernspezifischer Transport und posttranskriptionale Regulation 440

### 11.1 Termination der Transkription 441

Die Rho-unabhängige Termination erfolgt an spezifischen Sequenzen der *E. coli*-DNA 441  
Ein vorzeitiger Kettenabbruch durch Attenuation ist bei einigen bakteriellen Operons Teil der Expressionsregulation 441  
Bei einigen Genen des A-Phagen und bei *E. coli* gibt es Rho-abhängige Terminationsstellen 443  
Sequenzspezifische RNA-bindende Proteine können die Termination durch die *E. coli*-RNA-Polymerase regulieren 444  
Die drei eukaryotischen RNA-Polymerasen nutzen unterschiedliche Terminationsmechanismen 444  
Ein Antiterminationsmechanismus reguliert die Transkription des HIV-Genoms 445  
Bei einigen schnell induzierten Genen kommt es einem promotornahen Anhalten der RNA-Polymerase II 446

### 11.2 Prozessierung von mRNA bei Eukaryoten 447

Die 5'-Cap-Gruppe wird kurz nach der Initiation der RNA-Polymerase II an die naszierende RNA angehängt 447  
Prä-mRNAs sind mit hnRNP-Proteinen assoziiert die konservierte RNA-Bindungsdomänen enthalten 447  
hnRNP-Proteine sind wahrscheinlich an der Prozessierung und dem Transport von mRNAs beteiligt 449  
Prä-mRNA-Moleküle werden an spezifischen 3'-Enden gespalten und schnell polyadenyliert  
Das Spleißen erfolgt an kurzen konservierten Sequenzen in Prä-mRNAs über zwei Umesterungsreaktionen 450  
Spleißosomen, die aus snRNPs und einer Prä-mRNA bestehen, führen die Spleißreaktion durch 450  
Bei einigen Organismen werden Teile zweier verschiedener Ribonucleinsäuren trans-gespleißt  
Selbstspleißende Introns der Klasse II liefern Hinweise auf die Evolution der snRNAs 456

Der größte Teil der Transkription und RNA-Prozessierung erfolgt bei Säugetieren in bestimmten Zellkern-domänen 457

### 11.3 Regulation der mRNA-Prozessierung 459

Das U1A-Protein hemmt die Polyadenylierung seiner Prä-mRNA 459

Das gewebespezifische RNA-Spleißen reguliert die Expression alternativer Fibronectine 460

Eine Folge von regulierten Spleißschritten steuert die geschlechtliche Differenzierung bei *Drosophila* 460

In den Nervensystemen q'r Wirbeltiere kommen häufig Proteine in zahlreichen Isoformen vor 462

### W<sup>4</sup> Signalabhängiger Transport durch Kernporenkomplexe 464

Kernporenkomplexe transportieren Makromoleküle aktiv zwischen dem Zellkern und dem Cytoplasma 464

Rezeptoren für Zellkernexportsignale transportieren Proteine und mRNPs aus dem Zellkern 466

Prä-mRNAs in Spleißosomen werden nicht aus dem Zellkern transportiert 469

Rezeptoren für Zellkernlokalisierungssignale transportieren Proteine in den Zellkern 469

Verschiedene Zellkerntransportsysteme verwenden ähnliche Proteine 472

Das HIV-Rev-Protein reguliert den Transport nicht gespleißter viraler mRNA 472

### Andere Mechanismen der posttranskriptionalen Regulation 474

RNA-Editing verändert die Sequenz der Prä-mRNAs 474

Einige mRNAs sind mit Strukturen des Cytoplasmas assoziiert oder in spezifischen Bereichen lokalisiert 476

Die Stabilität der cytoplasmatischen mRNAs ist sehr unterschiedlich 477

Bei einigen eukaryotischen mRNA-Molekülen wird die Abbaugeschwindigkeit reguliert 479

Die Translation einiger mRNAs wird durch spezifische RNA-Bindungsproteine reguliert 479

Bei Bakterien reguliert eine Antisense-RNA die Translation der Transposase-mRNA 480

### Prozessierung von rRNA und tRNA 481

Prä-rRNA-Gene sind bei allen Eukaryoten ähnlich rltod wirken als Nucleolusorganisatoren 481

Kleine Nucleolus-RNAs (snoRNAs) unterstützen die Prozessierung der rRNAs und den Zusammenbau der somalen Untereinheiten 483

selbstspleißenden Klasse-I-Introns einiger Prä-JA-Moleküle waren die ersten Beispiele für eine atalytisch wirksame RNA 484

i Prä-tRNAs werden geschnitten und bestimmte werden modifiziert 484

i Spleißen der Prä-tRNAs unterscheidet sich von deren Spleißmechanismen 486

## 12. Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA 492

### 12.1 Allgemeine Merkmale der DNA-Synthese 493

Die DNA-Replikation erfolgt semikonservativ 493

Die DNA-Replikation erfolgt in den meisten Fällen in zwei Richtungen 494

Die DNA-Replikation beginnt in den Chromosomen an spezifischen Stellen 495

### 12.2 Der DNA-Replikationsapparat 498

Das Protein DnaA startet die Replikation der *E. coli*-DNA 498

DnaB ist eine Helikase von *E. coli*, die doppelsträngige DNA entwindet 498

Die Primase katalysiert die Bildung der RNA-Primer für die DNA-Synthese bei *E. coli* 499

In einer Replikationsgabel wird ein DNA-Strang von mehreren Primer-Sequenzen beginnend diskontinuierlich synthetisiert 500

Die DNA-Polymerase III katalysiert das Anhängen von Nucleotiden an der Replikationsgabel bei *E. coli* 500

Leit- und Folgestrang werden gleichzeitig synthetisiert 501

Der eukaryotische Replikationskomplex ist dem von *E. coli* grundsätzlich ähnlich 504

Die Telomerase verhindert, dass der Folgestrang während der eukaryotischen DNA-Replikation permanent verkürzt wird 505

### 12.3 Die Rolle der Topoisomerasen bei der DNA-Replikation 507

Typ-I-Topoisomerasen entwinden die DNA, indem sie einen der beiden DNA-Stränge durchschneiden und wieder verknüpfen 507

Typ-II-Topoisomerasen ändern die Topologie der DNA, indem sie die Doppelstränge zerschneiden und wieder verknüpfen 508

Nach der Replikation trennen Typ-II-Topoisomerasen die ringförmigen Tochter-DNA-Moleküle voneinander 509

Typ-II-Topoisomerasen trennen auch lineare Tochterchromatiden 510

### 12.4 DNA-Schäden, ihre Reparatur und ihre Bedeutung bei der Entstehung von Krebs 511

Durch Korrekturlesen beseitigt die DNA-Polymerase Kopierfehler 512

Chemische Karzinogene reagieren mit der DNA direkt oder nach Aktivierung 514

Der krebserregende Effekt von Chemikalien korreliert mit ihrer Mutagenität 515

DNA-Schäden können auf verschiedene Weise repariert werden 515

Eukaryoten verfügen über DNA-Reparatursysteme, die zu *E. coli*-Systemen analog sind 519

Induzierbare DNA-Reparatursysteme sind fehleranfällig 521

**12.5 Rekombination homologer****DNA-Sequenzen 522**

Die Kreuzstrang-Holliday-Struktur ist eine Zwischenstufe der Rekombination 522

Doppelstrangbrüche in der DNA leiten die Rekombination ein 524

Die Aktivitäten der Rekombinationsproteine von *E. coli* sind bekannt 526

Das Cre-Protein und andere Rekombinasen katalysieren die positionsspezifische Rekombination 529

**13. Regulation des eukaryotischen Zellzyklus 536****13.1 Überblick über den Zellzyklus und seine Regulation 537**

Der Zellzyklus besteht aus einer geordneten Abfolge von Ereignissen, die schließlich zur Verdopplung von Zellen führen 537

Das Durchlaufen des Zellzyklus wird durch die Regulation von Proteinphosphorylierung und -abbau gesteuert 538

Durch verschiedene experimentelle Systeme wurden zellzyklusregulierende Proteine identifiziert und isoliert 539

**13.2 Biochemische Untersuchungen an Oocyten, Eizellen und frühen Embryonen 541**

Die Reifung von Oocyten und die Mitose somatischer Zellen werden durch MPF gefördert 542

In frühen Embryonen des Seiegels konnte erstmals ein mitotisches Cyclin nachgewiesen werden 543

Extrakte aus *Xenopus*-Eizellen durchlaufen den Zellzyklus und weisen dabei Änderungen der Cyclin-B-Menge und der MPF-Aktivität auf 543

Durch den ubiquitinvermittelten Abbau von mitotischen Cyclinen wird die Mitose beendet 545

Der Abbau von Cyclin B wird über die Regulation der APC-Aktivität gesteuert 546

**13.3 Genetische Untersuchungen an *S. pombe* 548**

Bei *S. pombe* findet man zwei Arten von Mutationen, die entweder längere oder sehr kleine Zellen zur Folge haben 548

Das Heterodimer aus Cdc2 und Cdc13 von *S. pombe* entspricht dem *Xenopus*-MPF 548

Die Kinaseaktivität des MPF wird durch Phosphorylierung der katalytischen Untereinheit reguliert 549

Die MPF-Aktivität wird durch Konformationsänderungen aufgrund der Bindung von Cyclin und durch Phosphorylierung gesteigert 551

Andere Mechanismen steuern die MPF-Aktivität und damit den Eintritt in die Mitose 552

**13.4 Molekulare Mechanismen zur Regulation von Mitosevorgängen 553**

Die MPF-katalysierte Phosphorylierung der Kinetochore löst den Zusammenbruch der Kernhülle aus 553

Andere Vorgänge in frühen Mitosestadien werden direkt oder indirekt von MPF gesteuert 553

Die Anaphase wird durch die APC-abhängige Trennung der Schwesterchromatiden eingeleitet 554

Die Neubildung der Kernhülle und die Cytokinese werden von Phosphatasen vermittelt 558

**13.5 Genetische Untersuchungen an *S. cerevisiae* 560**

Cdc28 erfüllt bei *S. cerevisiae* die gleiche Aufgabe wie Cdc2 bei *S. pombe* 560

S-Phase-fördernde Faktoren bestehen jeweils aus Cdc28 und einem von drei Gi-Cyclinen 562

Durch die Kinaseaktivität der Cdc28/Gi-Cyclin-Komplexe werden die Zellen für den Übergang in die S-Phase vorbereitet 563

Der Abbau des S-Phase-Inhibitors Sic1 löst die DNA-Replikation aus 564

Die Cdc28-Kinase lagert sich in verschiedenen Zellzyklusstadien mit mehreren Cyclinen zusammen 565

In einem Zellzyklus wird an jedem Replikationsursprung die Replikation nur einmal eingeleitet 565

**13.6 Die Regulation des Zellzyklus in Säugetierzellen 567**

Der Restriktionspunkt bei Säugetieren entspricht dem START-Punkt der Hefe 567

Der Ablauf des Zellzyklus in Säugetierzellen wird durch zahlreiche Cdk- und Cyclin-Moleküle gesteuert 567

Aufgrund einer gesteuerten Expression von zwei Genklassen nehmen in der Go-Phase arretrierte Säugetierzellen den Zellzyklus wieder auf 568

Die Aktivität des Transkriptionsfaktors E2F wird durch das Überschreiten des Restriktionspunktes benötigt 570

Cyclin A steuert die DNA-Synthese, während Cyclin B den Übergang zur Mitose reguliert 571

In Säugetierzellen wird der Zellzyklus zum Teil durch Cyclin-Kinase-Inhibitoren gesteuert 571

**13.7 Kontrollpunkte bei der Regulation des Zellzyklus 573**

Nicht replizierte DNA verhindert den Beginn der Mitose 573

Bei einem fehlerhaften Zusammenbau des Spindelapparats wird der Zellzyklus in der Anaphase angehalten 573

Ein Tumorsuppressor und ein Cyclin-Kinase-Inhibitor sind dafür verantwortlich, dass Zellen mit beschädigter DNA in der Gi- und der G2-Phase verharren 574

## Genregulation bei Entwicklungsvorgängen 581

### [t] Festlegung des Zelltyps und Paarungstypwechsel bei Hefe 582

Die Zelltypfestlegung wird bei der Hefe durch Kombinationen DNA-bindender Proteine reguliert 582

Die Paarung von *a*- und *α*-Zellen wird durch pheromonstimulierte Genexpression induziert 584

Der Paarungstypwechsel wird durch Transkriptionsregulation des *HO*-Locus auf mehreren Ebenen kontrolliert 585

Silencer reprimieren die Expression der *HML*- und *HMR*-Loci 587

### Festlegung des Zelltyps bei Tieren 587

Embryonale Somiten entwickeln sich zu Myoblasten, den Vorläuferzellen der Skelettmuskelzellen 588

Myogene Gene wurden erstmals bei Untersuchungen mit kultivierten Fibroblasten entdeckt 588

Myogene Proteine sind Transkriptionsfaktoren mit einer bHLH-Domäne 590

MEF-Proteine bewirken zusammen mit MRF-Proteinen die Myogenese 591

MRF- und MEF-Proteine üben ihre Funktionen *in vivo* in bestimmten Myogenesestadien aus 592

Die Aufteilung von Funktionen auf verschiedene MRF-Proteine ermöglicht eine flexible Regulation der Entwicklungsvorgänge 593

Die terminale Differenzierung von Myoblasten steht unter positiver und negativer Regulation 594

Die Myogenese wird durch ein Netzwerk von Wechselwirkungen gesteuert 595

Die Neurogenese benötigt Regulationsproteine, die analog zu den myogenen bHLH-Proteinen

wirken 596

Das Entwicklungspotenzial der Nervenzellen wird durch inhibitorische HLH-Proteine und örtliche Wechselwirkungen zwischen Zellen immer mehr eingeschränkt 596

f Andere Zelltypen werden wahrscheinlich ebenfalls

\* durch Regulationszyklen von bHLH-Proteinen festgelegt 599

### Festlegung der Anterioposteriorachse bei der Embryogenese 599

*Drosophila* hat zwei Erscheinungsformen 600  
Die Information zur Festlegung des Entwicklungsdusters entsteht während der Oogenese und der Embryogenese 600

Die maternalen Gensysteme steuern die frühe Musterbildung des Embryos 601

Die morphogenen regulieren Entwicklungsvorgänge in Abhängigkeit von ihrer Konzentration 603

In *Drosophila* hängt die Festlegung der Anterior-Posterior-Achse vom maternalen *bicoid*-Gen ab 604

Translationsinhibitoren, die von der maternalen mRNA transkribiert werden, sind an der frühen Musterbildung bei *Drosophila* beteiligt 606

Durch die graduelle Expression mehrerer Lückengene wird der Fliegenembryo in noch kleinere räumliche Domänen unterteilt 607

Die frühe Musterbildung bei *Drosophila* wird durch die Expression von drei Gruppen zygotischer Gene abgeschlossen 608

Selektorgene (Hox-Gene) liegen im Genom in Form eines Clusters vor 610

Kombinationen bestimmter Hox-Proteine bestimmen die Parasegmentidentität bei *Drosophila* 612

Bei *Drosophila* vermittelt das Exd-Protein die spezifischen Funktionen der Hox-Proteine 614

Die Expression der Hox-Gene wird durch Autoregulation und Änderungen der Chromatinstruktur aufrechterhalten 614

Homologe Proteine zu ANT-C und BX-C von *Drosophila* findet man bei Säugetieren in vier Hox-Komplexen 615

Mutationen in den Hox-Genen bewirken bei der sich entwickelnden Maus homöotische Transformationen 616

### 14.4 Festlegung der Blütenorgane bei *Arabidopsis* 619

Blüten enthalten vier verschiedene Arten von Organen 619

Die Identität der Blütenorgane wird durch drei Klassen von Genen festgelegt 619

Viele Blütenorganidentitätsgene codieren Transkriptionsfaktoren aus der MADS-Familie 620

## Teil III: Aufbau und Energieversorgung der Zelle

### 15. Transport durch Zellmembranen 627

#### 15.1 Diffusion kleiner Moleküle durch Phospholipiddoppelschichten 628

#### 15.2 Die wichtigsten Transportproteine der Membran 629

#### 15.3 Transport durch Uniporter 631

Der Uniporter unterscheidet sich in drei wichtigen Merkmalen von der passiven Diffusion 632

In den meisten Säugetierzellen katalysiert GLUT1 den Transport von Glucose 632

#### 15.4 Intrazelluläres Ionenmilieu und elektrisches Membranpotenzial 634

Ionengradienten und ein elektrisches Potenzial werden durch die Plasmamembran aufrechterhalten 635

In tierischen Zellen wird das Membranpotenzial hauptsächlich durch  $K^+$ -Kanäle aufrecht erhalten 635

Der Einstrom von Natrium in Säugetierzellen hat einen negativen *AG-Wert* 637

### 15.5 Aktiver Ionentransport durch ATP-getriebene Pumpen 638

Die  $Ca^{2+}$ -ATPasen der Plasmamembran sorgen für eine niedrige Konzentration von  $Ca^{2+}$ -Ionen im Cytosol 641

Die  $Ca^{2+}$ -ATPase des Muskels pumpt  $Ca^{2+}$ -Ionen aus dem Cytosol in das sarcoplasmatische Reticulum 641

Die intrazellulären Konzentrationen von  $Na^+$ - und  $K^+$ -Ionen werden in tierischen Zellen durch die  $Na^+/K^+$ -ATPase aufrechterhalten 643

$H^+$ -ATPasen der V-Klasse transportieren Protonen durch Membranen von Lysosomen und Vakuolen 643

Die Proteine der ABC-Superfamilie transportieren eine Vielzahl verschiedener Substrate 645

### 15.6 Cotransport: Symport und Antiport 648

$Na^+$ -gekoppelte Symporter importieren Aminosäuren und Glucose in viele tierische Zellen 649

Ein  $Na^+$ -gekoppelter Antiporter entfernt  $Ca^{2+}$ -Ionen aus den Herzmuskelzellen 649

Das AE1-Protein, ein  $Cl^-/HCO_3^-$ -Antiporter, übernimmt eine wichtige Funktion beim  $Cl^-$ -Transport durch Erythrocyten 650

Mehrere Cotransporter regulieren den pH-Wert im Cytosol 651

Pflanzenvakuolen akkumulieren mithilfe zahlreicher Transportproteine Stoffwechselprodukte und Ionen 652

### 15.7 Transport durch Epithelzellen 653

Das Darmepithel ist stark polarisiert 653

Für die Bewegung von Glucose und Aminosäuren durch das Epithel sind verschiedene Transportproteine erforderlich 655

Belegzellen sorgen für einen sauren pH-Wert im Magen und halten ihren cytosolischen pH-Wert neutral 656

Durch *tight junctions* werden Körperhöhlen abgedichtet und die Diffusion von Membranbestandteilen eingeschränkt 656

Andere Zellverbindungen verbinden Epithelzellen untereinander und regeln die Weitergabe von Molekülen zwischen den Zellen 659

### 15.8 Osmose, Wasserkanäle und die Regulation des Zellvolumens 660

Durch den osmotischen Druck wandert Wasser durch Membranen 660

Zellen regulieren ihr Zellvolumen durch unterschiedliche Mechanismen 661

Wasserkanäle ermöglichen den Massenstrom von Wasser durch Zellmembranen 662

Eine einfache Rehydratationstherapie beruht auf Schaffung eines durch die Absorption von Glucose und  $Na^+$  erzeugten osmotischen Gradienten in den Zellen 662

Die Spaltöffnungen der Pflanzenblätter öffnen sich durch Änderungen des intrazellulären osmotischen Druckes 663

## 16. Der Energiehaushalt der Zelle: Glykolyse, aerobe Oxidation und Photosynthese 670

### 16.1 Die Oxidation von Glucose und Fettsäuren zu $CO_2$ 672

Cytosolische Enzyme wandeln Glucose in Pyruvat um 673

Während der Glykolyse entsteht ATP durch Substratkettenphosphorylierung 673

Der anaerobe Stoffwechsel ergibt pro Molekül Glucose nur zwei Moleküle ATP 674

Mitochondrien besitzen zwei Membranen, die sich in ihrer Struktur und Funktion unterscheiden 676

Beim mitochondrialen Abbau von Pyruvat entsteht zunächst Acetyl-CoA 679

Im Citratzyklus wird die Acetylgruppe des Acetyl-CoA-Moleküls zu  $CO_2$  oxidiert, wobei gleichzeitig reduzierte Coenzyme erhalten werden 679

Proteine der Innenmembran ermöglichen die Leertnahme von Elektronen aus dem cytosolischen NADH 681

In den Mitochondrien erfolgt die Oxidation der Fettsäuren unter Bildung von ATP 681

Die Fettsäuren werden in Peroxisomen ohne Bildung von ATP oxidiert 683

Die Geschwindigkeit der Glucoseoxidation ist vom ATP-Bedarf der Zelle abhängig 684

### 16.2 Elektronentransport und oxidative Phosphorylierung 686

Die protonenmotorische Kraft in Mitochondrien besteht größtenteils aus einem Spannungsgefälle über der Innenmembran 688

Der Elektronentransport in Mitochondrien ist mit einer Protonenwanderung gekoppelt 689

Der Elektronenfluss von NADH oder  $FADH_2$  zum Sauerstoff erfolgt über mehrere Multiproteinkomplexe 689

Coenzym Q und Cytochrom c dienen als Elektronentransportmittel zwischen den einzelnen Elektronentransportkomplexen 693

Entsprechend ihren Reduktionspotenzialen bewegen die Elektronencarrier den Elektronenfluss von NADH zum  $O_2$  694

Neben CoQ pumpen noch drei weitere Elektronentransportkomplexe Protonen aus der Mitochondrienmatrix 694

Versuche mit Membranvesikeln belegen, dass der ATP-Synthese ein chemiosmotischer Mechanismus zugrundeliegt 696

Proteine in der Plasmamembran von Bakterien katalysieren den Elektronentransport und die damit gekoppelte ATP-Synthese 698

Der ATP-Synthase-Komplex besteht aus einem Protonenkanal ( $F_0$ ) und einer ATPase ( $F_1$ ) 698

Der FoFi-Komplex nutzt die protonenmotorische Kraft zur ATP-Synthese 700

Transportproteine der mitochondrialen Innenmembran erhalten die notwendige Energie aus der protonenmotorischen Kraft 701

Die Geschwindigkeit der mitochondrialen Oxidation ist vom ADP-Spiegel abhängig 702

Mitochondrien des braunen Fettgewebes enthalten einen endogenen Entkoppler 702

### Photosynthesestadien und lichtabsorbierende Pigmente 704

Die Photosynthese erfolgt an Thylakoidmembranen 704

Drei der vier Photosynthesestadien erfolgen bei Licht 704

Jedes Photon enthält einen bestimmten Energiebetrag 706

Beide Komponenten eines Photosystems enthalten Chlorophyll *a* 706

Die Lichtabsorption durch Chlorophyllmoleküle des Reaktionszentrums bewirkt eine Ladungstrennung über der Thylakoidmembran 708

Die Effizienz der Photosynthese wird mit den Lichtsammelkomplexen gesteigert 709

### Die molekulare Zusammensetzung der Photosysteme 711

Bei Purpurbakterien erfolgt eine Ladungstrennung während des Elektronentransports 711

Bei der Photosynthese in Bakterien erfolgt ein zyklischer und ein nichtzyklischer Elektronentransport 713

Chloroplasten enthalten zwei funktionell und räumlich getrennte Photosysteme 713

Im Photosystem II wird  $P_{680}$  durch den sauerstoffentwickelnden Komplex regeneriert 715

Beim zyklischen Elektronenfluss wird im  $\text{PSI}$  ATP ohne gleichzeitige Bildung von NADPH erzeugt 717

Zwischen  $\text{PSI}$  und  $\text{PSII}$  besteht eine funktionelle Kopplung 717

Pflanzen sind beide Photosysteme für die Jung von NADPH und Sauerstoff lebensichtig 719

### Stoffwechsel während der Photosynthese 720

Die  $\text{CO}_2$ -Fixierung erfolgt im Stroma der Chloroplasten 721

Im Cytosol endet die Synthese von Saccharose aus fixierten  $\text{CO}_2$ -Molekülen 723

Die  $\text{CO}_2$ -Fixierung wird durch Licht auf mehrfache Weise aktiviert 723

Bei der Photorespiration wird unter  $\text{O}_2$ -Verbrauch  $\text{CO}_2$  freigesetzt 723

Bei einer ganzen Reihe von tropischen Pflanzen erfolgt die  $\text{CO}_2$ -Fixierung über den C4-Weg 724

Saccharose wird aus den Blättern durch das Phloem in alle Pflanzengewebe transportiert 725

## 17. Proteinsortierung bei der Biogenese von Organellen und bei der Proteinsekretion 732

### 17.1 Synthese und Zielsteuerung von Proteinen der Mitochondrien und Chloroplasten 734

Die meisten mitochondrialen Proteine werden im Cytosol als Vorläufer mit Zielsteuerungssequenzen synthetisiert 736

Cytosolische Chaperone übergeben die Proteine an kanalgekoppelte Rezeptoren in der Mitochondrienmembran 737

Chaperone und Chaperonine in der Matrix sind für den Import und die Faltung von Mitochondrienproteinen erforderlich 737

Mithilfe chimärer Proteine lassen sich die wichtigsten Schritte des Mitochondrienimports nachweisen 739

Die Aufnahme mitochondrialer Proteine benötigt Energie 740

Zahlreiche Signale lenken die Proteine auf verschiedenen Wegen in das richtige submitochondriale Kompartiment 741

Mitochondriale Proteine werden auf koordinierte Weise gebildet 743

Die im Cytosol synthetisierten Chloroplastenproteine werden durch mehrere Zielsteuerungssequenzen in das richtige Chloroplastenkompartiment dirigiert 743

### 17.2 Synthese und Zielsteuerung peroxisomaler Proteine 747

Aufgrund von spezifischen C- und N-terminalen Zielsteuerungssequenzen werden gefaltete Proteine in die Matrix der Peroxisomen aufgenommen 747

Verschiedene genetisch bedingte Krankheiten beruhen auf einem fehlerhaften Proteinimport in Peroxisomen 748

### 17.3 Überblick über den sekretorischen Weg 749

Der Weg der Sekretproteine verläuft vom Lumen des rauen ER durch den Golgi-Apparat zur Zelloberfläche 750

Wichtige Schritte der Proteinsekretion lassen sich mithilfe von Hefemutanten untersuchen 752

Der anterograde Transport durch den Golgi-Apparat findet mithilfe der Zisternenprogression statt 753

Die Reifungswege von Glykoproteinen der Plasmamembran und von kontinuierlich sezernierten Proteinen sind identisch 754

#### 17.4 Der Transport von Sekretproteinen durch die Membran des ER 754

Eine Signalsequenz an dem naszierenden Sekretprotein dirigiert das Polypeptid zunächst zum ER, wo sie anschließend abgespalten wird 754

Für die Wechselwirkung zwischen Signalpeptiden und der ER-Membran werden zwei Proteine benötigt 756

Polypeptide wandern durch das Translocon in das ER-Lumen 757

Bei Säugetierzellen wird der Proteintransport in das ER durch GTP-Hydrolyse angetrieben 759

#### 17.5 Insertion von Membranproteinen in die ER-Membran 760

Transmembranproteine, deren C-Terminus im Cytosol lokalisiert ist, besitzen ein N-terminales Signalpeptid sowie eine interne topogene Sequenz 760

Manche Proteine mit einer Transmembran- $\alpha$ -Helix werden aufgrund einer einzigen topogenen Sequenz in die Membran eingebaut 761

Proteine mit mehreren Transmembran- $\alpha$ -Helices besitzen mehrfache topogene Sequenzen 763

Nach ihrem Einbau in die Membran erhalten manche Proteine einen GPI-Anker 764

#### 17.6 Posttranslationale Modifikationen und Qualitätskontrolle im rauen ER 765

Im ER erfolgt die Bildung und Umordnung von Disulfidbindungen 766

Mehrere ER-Proteine erleichtern die korrekte Faltung naszierender Proteine 767

Multimere Proteine werden im ER zusammengesetzt 767

Nur korrekt gefaltete Proteine werden vom rauen ER zum Golgi-Apparat transportiert 768

Viele nicht in Oligomere eingebaute oder falsch gefaltete Proteine werden vom ER ins Cytosol transportiert und dort abgebaut 769

Manche ER-spezifische Proteine werden selektiv vom rauen Golgi-Kompartiment zurückgeschleust 770

#### 17.7 Proteinglykosylierung im ER und im Golgi-Apparat 771

N- und O-glykosidisch gebundene Oligosaccharide haben unterschiedliche chemische Strukturen 771

O-glykosidisch gebundene Oligosaccharide entstehen durch aneinanderfolgenden Transfer von Zuckern aus Nucleotidvorstufen 771

Die Blutgruppen A, B und O werden durch zwei Glykosyltransferasen festgelegt 774

Im rauen ER wird an zahlreichen Proteinen ein vorgefertigtes Oligosaccharid N-glykosidisch gebunden 776

Die letzten Modifikationen N-glykosidisch gebundener Oligosaccharide erfolgen im Golgi-Apparat 777

Oligosaccharide haben wahrscheinlich einen Einfluss auf die Faltung und Stabilität von Glykoproteinen 778

Durch phosphorylierte Mannosereste werden Proteine zu den Lysosomen dirigiert 779

Hinweise auf die Sortierung von lysosomalen Enzymen erhielt man bei Untersuchungen von lysosomalen Speicherkrankheiten 781

#### 17.8 Sortierung und Reifung von Proteinen im Golgi-Apparat und nach dem Verlassen des Organells 782

Sequenzen in der membrandurchspannenden Domäne bewirken die Zurückhaltung der Proteine im Golgi-Apparat 782

Für die kontinuierliche und die regulierte Sekretion von Proteinen werden unterschiedliche Vesikel verwendet 782

Während der letzten Reifungsschritte werden Proproteine proteolytisch gespalten 783

Einige Proteine werden vom Golgi-Apparat zur apikalen oder zur basolateralen Plasmamembran gelenkt 784

#### 17.9 Rezeptorvermittelte Endocytose und Zielsteuerung aufgenommener Proteine

Der LDL-Rezeptor ermöglicht die Aufnahme von sterinhaltiger Partikel 788

Rezeptoren der Zellmembran werden durch Signale in ihren cytosolischen Domänen für die Endocytose markiert 788

Die saure Umgebung des späten Endosoms bewirkt eine Dissoziation von Rezeptoren und Liganden 789

Durch Endocytose wird das an Transferrin gebundene Eisen in die Zellen transportiert 791

Manche durch Endocytose in die Zelle aufgenommene Proteine verbleiben dort 792

Manche Liganden werden im Verlauf der Translocation durch die Zelle transportiert 793

#### 17.10 Die molekularen Mechanismen des Vesikeltransports 793

Proteine werden auf mindestens drei verschiedenen Arten von *coated vesicles* von Organell zu Organell transportiert 794

Verschiedene Transportvorgänge in der Zelle ereignen sich in *clathrin-coated vesicles* 795

COP-I-Vesikel sind für den retrograden Transport innerhalb des Golgi-Apparats und vom Golgi-Apparat zum ER verantwortlich 798

Der Transport vom ER zum Golgi-Apparat erfolgt über COP-II-Vesikel 801

An der Fusion intrazellulärer Vesikel ist eine GTP-konservierende Fusionsproteine beteiligt 802

Das HA-Protein des Influenzavirus löst die Membranfusion aufgrund einer Konformationsänderung aus 804

## 18. Zellbewegung und Zellgestalt I: Mikrofilamente 813

### [18.1 Das Actincytoskelett 814

Alle eukaryotischen Zellen enthalten große Mengen an Actin 815

Die zwei Hälften des Actinmonomers werden von ATP zusammengehalten 816

G-Actin lagert sich zu langen helixförmigen F-Actin-Polymeren zusammen 817 /

F-Actin weist strukturelle und funktionelle Polarität auf 817

Das Actincytoskelett ist in Bündeln und Netzwerken aus einzelnen Filamenten angeordnet 817

Die corticalen Actinnetzwerke sind mit der Zellmembran verbunden 820

Actinbündel stabilisieren fingerförmige Membranfortsätze 823

### 12 Die Zusammenlagerung von Actin ist ein dynamischer Prozess 824

*In vitro* verläuft die Polymerisation von Actin in drei Schritten 824

Die Actinfilamente wachsen an einem Ende der Kette schneller als an dem anderen 824

Toxine können das Gleichgewicht zwischen Actinmonomeren und -polymeren stören 826

G-actinbindende Proteine steuern die Actinpolymerisation 826

Einige Proteine zerlegen Actinfilamente und regulieren so deren Länge 828

Actinfilamente werden durch Capping-Proteine stabilisiert 829

Viele Bewegungsformen werden durch die Polymerisation von Actin angetrieben 829

### Myosin ist das Motorprotein für Actin 832

Alle Myosine besitzen Kopf-, Hals- und Schwanzdomänen, die jeweils eine ganz bestimmte Funktion erfüllen 832

Die Myosinkopfgruppen wandern entlang der Actinfilamente 834

Die Myosinköpfe bewegen sich pro Molekül hydrolysiertem ATP mit einer ganz bestimmten Schrittlänge vorwärts 834

Die Ras-Falte bestimmter Signalproteine findet man auch in Myosin und Kinesin 836

Konformationsänderungen des Myosinkopfes koppeln die Hydrolyse von ATP mit der Erzeugung von Bewegung 836

### Muskeln sind spezialisierte kontraktile Strukturen 838

Starke Muskeln kontrahieren sich, andere bauen Spannung auf 838

In quergestreiften Muskeln liegen Actin und Myosin in regelmäßiger Anordnung vor 839

Im glatten Muskel sind dicke und dünne Filamente nicht regelmäßig angeordnet 841

Dicke und dünne Filamente gleiten bei der Kontraktion aneinander vorbei 841

Das Sarcomer erhält seine Struktur durch Titin- und Nebulinfilamente 842

Ein Anstieg der  $Ca^{2+}$ -Konzentration im Cytosol löst die Kontraktion aus 843

Die Muskelkontraktion in glatten und quergestreiften Muskeln wird durch actinbindende Proteine gesteuert 843

In manchen Muskeln wird die Kontraktion auch über myosinabhängige Mechanismen gesteuert 845

### 18.5 Actin und Myosin in Nichtmuskelzellen 847

Actin und Myosin II sind zu kontraktile Bündeln angeordnet, die der Zelladhäsion dienen 847

Myosin II versteift corticale Membranen 848

Actin und Myosin II spielen eine zentrale Rolle bei der Cytokinese 849

Einige Vesikel werden mithilfe von membranständigem Myosin transportiert 850

### 18.6 Zellbewegung 852

Bei der Bewegung von Keratinocyten werden Actinfilamente in regulierter Weise auf- und umgebaut 852

Bei der Bewegung von Amöben erfolgen reversible Gel-Sol-Übergänge der Actinnetzwerke 852

Myosin I und Myosin II erfüllen wichtige Aufgaben bei der Zellbewegung 854

Zellbewegungen werden von verschiedenen *second messenger-Molekülen* und über unterschiedliche Signalübertragungsmechanismen koordiniert 855

## 19. Zellbewegung und Zellgestalt II: Mikrotubuli und Intermediärfilamente 861

### 19.1 Struktur von Mikrotubuli 862

Heterodimere Tubulinuntereinheiten bilden die Wand eines Mikrotubulus 862

Mikrotubuli bilden sowohl permanente als auch transiente Strukturen 863

Das Wachstum der Mikrotubuli beginnt an den Mikrotubuliorganisationszentren 865

Die meisten Mikrotubuli haben in Bezug auf die MTOCs eine konstante Orientierung 866

Der  $\gamma$ -Tubulin-Ringkomplex bildet den Keim für die Tubulinpolymerisation 867

### 19.2 Auf- und Abbau von Mikrotubuli und mikrotubulassozierten Proteinen 868

Auf- und Abbau von Mikrotubuli erfolgen vorzugsweise am Plus-Ende 868

Die dynamische Instabilität ist eine wesentliche Eigenschaft von Mikrotubuli 869



Colchicin und andere Substanzen unterbinden die Dynamik von Mikrotubuli 872

Mikrotubuliassoziierte Proteine (MAPs) vernetzen Mikrotubuli miteinander und mit anderen Strukturen 874

An Mikrotubuli gebundene MAPs verändern die Mikrotubulidynamik 875

### 19.3 Kinesin, Dynein und intrazellulärer

#### Transport 876

Der schnelle axonale Transport erfolgt entlang von Mikrotubuli 876

Mikrotubuli bilden die Schienen für die Bewegung von Pigmentgranula 877

Intrazelluläre Membranvesikel bewegen sich entlang von Mikrotubuli 878

Das Motorprotein Kinesin bewegt sich zum Plus-Ende von Mikrotubuli 880

Jedes Mitglied der Kinesinfamilie transportiert eine spezifische Fracht 881

Dynein ist ein zum Minus-Ende wanderndes Motorprotein 882

Dynein geht eine Wechselwirkung mit mikrotubulinbindenden Proteinen (MBPs) ein, welche die Fracht mit den Mikrotubuli verknüpfen 882

Zahlreiche Motorproteine sind mit Membranvesikeln assoziiert 883

### 19.4 Cilien und Geißeln: Struktur und Bewegung 884

Cilien und Geißeln von Eukaryoten enthalten Bündel von Duplettmikrotubuli 885

Die Bewegung der Geißeln und Cilien entsteht durch gesteuertes Übereinandergleiten der äußeren Duplettmikrotubuli 887

Die Gleitkräfte im Axonem werden von den Dyneinarmen erzeugt 887

Die Dyneine des Axonems sind vielköpfige Motorproteine 888

Beim Geißelschlag wird die Gleitbewegung der Mikrotubuli in eine Krümmung des Axonems umgewandelt 888

Der Geißelschlag wird vermutlich durch Proteine an den Radialspeichen reguliert 889

Die Mikrotubuli der Axoneme sind gleichzeitig dynamisch und stabil 889

### 19.5 Die Rolle von Mikrotubuli und Motorproteinen bei der Mitose 890

Der mitotische Apparat ist ein System aus Mikrotubuli und dient zur Trennung der Chromosomen 891

Das Kinetochor ist eine spezialisierte Anheftungsstelle am Centromer des Chromosoms 894

Die Duplikation der Centrosomen signalisiert den Beginn der Mitose und ist für deren Ablauf notwendig 895

Die dynamische Instabilität der Mikrotubuli vergrößert sich während der Mitose 895

Die Orientierung der Spindelpole richtet den mitotischen Apparat aus 896

Die Bildung der Spindelpole und das Einfangen der Chromosomen sind entscheidend für den Zusammenbau des Spindelapparats 896

Vom Kinetochor ausgehende Kräfte bewegen die Chromosomen zu den Polen 898

In der Anaphase trennen sich die Chromosomen während sich die Spindel verlängert 898

Astralmikrotubuli bestimmen den Ort der Cytokinese 901

In Pflanzenzellen erfolgt bei der Mitose eine Umstrukturierung der Mikrotubuli und die Bildung einer neuen Zellwand 903

### 19.6 Intermediärfilamente 903

Aufgrund ihrer Struktur und ihrer Aufgabe unterscheiden sich Intermediärfilamente von anderen Cytoskelettfasern 904

IF-Proteine lassen sich in sechs Gruppen einteilen 904

Anhand der Intermediärfilamente kann man der zellulären Ursprung bestimmter Tumoren erkennen 906

Alle IF-Proteine haben konservierte zentrale Domänen und bilden Filamente auf ähnliche Weise. In der Zelle verhalten sich Intermediärfilamente dynamische Polymere 908

Bestimmte Proteine verbinden Intermediärfilamente untereinander und mit anderen zellulären Strukturen 908

Das IF-Netzwerk verstärkt Membranen in der Zelle 909

Intermediärfilamente sind an Desmosomen und Hemidesmosomen verankert 910

Sarcomere werden durch Desmin und damit verbundene Proteine stabilisiert 911

Bestimmte Hautkrankheiten werden durch Zerstörung der Keratinnetze hervorgerufen 911

## Teil IV: Wechselwirkungen zwischen Zellen

### 20. Signalübertragung zwischen Zellen: Hormone und Rezeptoren 917

#### 20.1 Einführung in die extrazelluläre Signalübertragung 918

Signalmoleküle wirken bei Tieren über unterschiedliche Entfernungen 918

Rezeptorproteine verfügen über Bindungs- und Wirksamkeit 919

Hormone unterscheiden sich durch ihre Löslichkeit und durch die Lokalisierung ihrer Rezeptoren

Die Rezeptoren der Plasmamembran lassen sich in vier Hauptklassen einteilen 922  
 Die Wirkungen vieler Hormone werden durch *second messenger* vermittelt 922  
 Weitere konservierte Proteine sind an der Signalübertragung beteiligt 924  
 Verschiedene Rezeptoren einer Klasse starten gemeinsame Signalwege 925  
 Synthese, Sekretion und Abbau der Hormone werden reguliert 926

### Reinigung und Charakterisierung von membranständigen Rezeptoren 928

Hormonrezeptoren lassen sich durch einen Bindungstest nachweisen 928  
 Die Dissoziationskonstanten für Hormonrezeptoren entsprechen annähernd den Hormonkonzentrationen im Blut 929  
 Rezeptorproteine können durch Affinitätsverfahren gereinigt werden 930  
 Viele Rezeptoren können ohne vorherige Reinigung isoliert werden 930

### G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und deren Effektoren 932

Die Bindung von Adrenalin an adrenerge Rezeptoren löst gewebespezifische Reaktionen aus 932  
 Durch Stimulation  $\beta$ -adrenerger Rezeptoren erhöht sich der cAMP-Spiegel 933  
 Entscheidende Strukturmerkmale von Catecholaminen und deren Rezeptoren wurden identifiziert 933  
 $\beta$ -adrenerge Rezeptoren werden durch ein trimeres  $G_s$ -Protein mit der Adenylat-Cyclase verbunden 935  
 Durch verschiedene Bakterientoxine werden  $G$ -Proteine irreversibel modifiziert 938  
 Verschiedene Rezeptor-Ligand-Komplexe stimulieren oder hemmen die Adenylat-Cyclase 939  
 TP-induzierte Konformationsänderungen von  $G_{\alpha}$  begünstigen die Ablösung von  $G_{\beta\gamma}$  und die Aktivierung mit Adenylat-Cyclase 939  
 $G_{\alpha_i}$  und  $G_{\alpha_o}$  gehen mit verschiedenen Abschnitten der Adenylat-Cyclase Wechselwirkungen ein 941  
 Auch der cAMP-Abbau wird reguliert 941

### Rezeptor-Tyrosin-Kinasen und Ras 942

Die Ligandenbindung wird RTK autophosphoryliert 942  
 $G_{\alpha}$  und  $G_{\beta}$ -Untereinheiten gehören zur  $G_{\alpha}$ -Superfamilie der intrazellulären Schalterproteine 943  
 Adapterprotein und GEF koppeln Ras an die meisten aktivierten Tyrosin-Rezeptor-Kinasen 944  
 Das Adapterprotein GRB2 bindet sich mit seiner SH2-Domäne an einen bestimmten Phosphotyrosinrest einer aktivierten RTK 946  
 Der GTPase-aktivierende Faktor Sos bindet sich an die SH3-Domänen von GRB2 947

### 20.5 MAP-Kinase-Signalwege 949

Die Signale werden vom aktivierten Ras auf eine Kaskade von Proteinkinasen weitergeleitet 949  
 Möglicherweise dient Ksr als Gerüstprotein für die mit Ras gekoppelte MAP-Kinase-Kaskade 950  
 Die MAP-Kinase wird durch Phosphorylierung eines Tyrosin- und Threoninrestes aktiviert 952  
 Die MAP-Kinase erhält von unterschiedlichen Rezeptortypen Signale 952  
 In eukaryotischen Zellen lassen sich zahlreiche MAP-Kinase-Signalwege nachweisen 953  
 Die Spezifität der MAP-Kinase-Signalwege wird durch unterschiedliche Mechanismen erreicht 954

### 20.6 Second messenger-Moleküle 956

cAMP und andere *second messenger-Moleküle* aktivieren bestimmte Proteinkinasen 956  
 Durch Adrenalin stimulierte cAMP-abhängige Proteinkinasen steuern den Glykogenstoffwechsel 956  
 Kinasekaskaden sind zur Regulation von Multienzimsystemen geeignet und verstärken die hormonellen Signale 957  
 In Abhängigkeit von der Zellart werden durch cAMP unterschiedliche Reaktionen ausgelöst 958  
 Verankerungsproteine begrenzen die cAMP-Wirkungen auf bestimmte subzelluläre Bereiche 960  
 Durch Modifikation eines weit verbreiteten Phospholipids entstehen verschiedene *second messenger-Moleküle* 960  
 Die hormonabhängige Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus dem endoplasmatischen Reticulum wird durch IP<sub>3</sub> vermittelt 960  
 In Muskel- und Nervenzellen wird  $Ca^{2+}$  auch nach Stimulation der Ryanodinrezeptoren aus intrazellulären Speichern freigesetzt 962  
 Der  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-Komplex vermittelt viele Zellreaktionen 963  
 1,2-Diacylglycerin aktiviert Proteinkinase C, die wiederum die Aktivität zahlreicher weiterer Proteine steuert 964  
 Die cGMP-Bildung wird sowohl durch Peptidhormone als auch durch Stickstoffmonoxid induziert 965

### 20.7 Wechselwirkung und Regulation der Signalübertragungswege 966

Die gleiche Rezeptor-Tyrosin-Kinase (RTK) kann mit verschiedenen Signalübertragungswegen gekoppelt sein 967  
 Zahlreiche G-Proteine übertragen Signale auf unterschiedliche Effektorproteine 967  
 In Säugetierzellen beeinflusst  $G_{\beta\gamma}$  einige Effektoren direkt 968  
 Die Glykogenolyse wird durch mehrere *second messenger* stimuliert 969  
 Nach Stimulation durch Insulin werden die MAP-Kinase und die Proteinkinase B aktiviert 969

An der Aufrechterhaltung eines stabilen Blutzuckerspiegels sind Insulin und Glucagon gemeinsam beteiligt 971

Der Gehalt an Rezeptoren vieler Peptidhormone wird durch Endocytose vermindert (Down-Regulation) 971

Durch Phosphorylierung wird die Aktivität plasmamembranständiger Rezeptoren verändert 973

Arrestine spielen bei der Regulation G-Proteingekoppelter Rezeptoren eine zweifache Rolle 973

## 20.8 Von der Plasmamembran zum Zellkern 975

CREB verknüpft die von cAMP ausgehenden Signale mit der Transkription 975 /

MAP-Kinase steuert die Aktivität vieler Transkriptionsfaktoren 975

Der von der Phosphorylierung abhängige Proteinabbau reguliert NF-KB 977

## 21. Nervenzellen 984

### 21.1 Überblick über die Struktur und Funktion von Neuronen 984

Spezialisierte Bereiche der Neuronen übernehmen unterschiedliche Funktionen 985

Synapsen sind spezialisierte Kontaktstellen für die Kommunikation der Neuronen mit anderen Zellen 988

Neuronen bilden Schaltkreise 989

### 21.2 Das Aktionspotenzial und die Fortleitung des elektrischen Impulses 990

Das Ruhepotenzial wird im Wesentlichen durch offene, im Ruhezustand aktive Kaliumkanäle erzeugt und erreicht nahezu den Wert des Kaliumgleichgewichtspotenzials 991

Öffnen und Schließen von Ionenkanälen verursacht spezifische, vorhersagbare Änderungen im Membranpotenzial 992

Membrandepolarisationen können sich nur über kurze Strecken passiv ausbreiten 993

Spannungsgesteuerte Ionenkanäle erzeugen Aktionspotenziale 995

Aktionspotenziale werden in einer Richtung ohne Abschwächung weitergeleitet 998

Bereits die Bewegung weniger Na<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Ionen erzeugt ein Aktionspotenzial 998

Die Leitungsgeschwindigkeit wird durch Myelinisierung erhöht 998

### 21.3 Molekulare Eigenschaften spannungsgesteuerter Ionenkanäle 1001

Der Ionenstrom durch einzelne Kanäle ist mit der Patch-Clamp-Methode messbar 1001

Spannungsgesteuerte K<sup>+</sup>-Kanäle bestehen aus vier Untereinheiten mit jeweils einer Transmembran- $\alpha$ -Helix 1003

Die P-Segmente sind für die Ionenselektivität verantwortlich 1004

Das S4-Segment dient als Spannungsfühler 1006

Das N-terminale Segment des Shaker-Proteins verursacht die Inaktivierung des Kanals 1006

Alle porenbildenden Ionenkanäle gleichen in ihrem Bau dem Shaker-K<sup>+</sup>-Kanal 1007

Wahrscheinlich entwickelten sich alle Gene für spannungsgesteuerte Ionenkanalproteine aus einem gemeinsamen Ursprungsgen 1008

## 21.4 Neurotransmitter, Synapsen und die Übertragung von Signalen 1009

An chemischen Synapsen werden Signale durch zahlreiche kleine Moleküle übertragen 1009

Die Freisetzung von Neurotransmittern wird durch einen Calciumeinstrom ausgelöst 1010

Synaptische Vesikel können innerhalb einer Minute gefüllt, entleert und recycelt werden 1011

An der Membrananlagerung und -fusion synaptischer Vesikel sind mehrere Proteine beteiligt 1011

Es gibt exzitatorische und inhibitorische chemische Synapsen 1013

Es gibt zwei Klassen von Neurotransmitterrezeptoren mit sehr unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten 1014

Acetylcholin und andere Neurotransmitter können verschiedene Rezeptoren aktivieren 1015

Die durch Neurotransmitter ausgelösten Signale werden auf unterschiedliche Weise beendet 1016

Die an chemischen Synapsen übertragenen Signale können verstärkt und verarbeitet werden 1017

An elektrischen Synapsen erfolgt die Signalübertragung nahezu ohne Verzögerung 1017

## 21.5 Neurotransmitterrezeptoren 1019

Die Öffnung acetylcholingesteuerter Kationenkanäle löst eine Muskelkontraktion aus 1020

Der Ionenkanal des nicotinischen Acetylcholinrezeptors wird von allen fünf Untereinheiten gebildet 1021

Zwei Arten von glutamatgesteuerten Kationenkanälen sind am „zellulären Gedächtnis“ beteiligt 1022

In vielen inhibitorischen Synapsen findet man GABA- und glycingesteuerte Cl<sup>-</sup>-Kanäle 1023

Der kardiale muscarinische Acetylcholinrezeptor aktiviert ein G-Protein, das Kaliumkanäle öffnet 1024

Catecholaminrezeptoren verändern den second messenger-Spiegel und beeinflussen so die Aktivität von Ionenkanälen 1025

Ein Serotoninrezeptor moduliert K<sup>+</sup>-Kanäle indirekt über die Aktivierung der Adenylat-Cyclase 1026

Einige Neuropeptide wirken als Neurotransmitter und als Neurohormone 1026

## 21.6 Die sensorische Transduktion 1027

Bei Mechanorezeptoren und einigen anderen Sinnesrezeptoren handelt es sich um spannungsgesteuerte Kationenkanäle 1027

Visuelle Signale werden auf mehreren Ebenen verarbeitet 1029

Stäbchenzellen werden durch lichtabhängiges Schließen von  $\text{Na}^+$ -Kanälen hyperpolarisiert 1029

Die Absorption eines Photons bewirkt die Isomerisierung von Retinal und die Aktivierung von Opsin 1029

In der Stäbchenzelle wirkt cyclisches GMP als Signalüberträger 1031

Stäbchenzellen passen sich unterschiedlichen Lichtverhältnissen an 1032

Zum Farbsehen werden drei Opsinpigmente verwendet 1034

Für Geruchsstoffe existieren mehr als tausend verschiedene Rezeptoren, die an G-Proteine gekoppelt sind 1034

## 7 Lernen und Gedächtnis 1036

Durch wiederholte bedingte Reize wird der Kiemenrückzugsreflex von *Aplysia* abgeschwächt 1037

11 Beim Kiemenrückzugsreflex von *Aplysia* wird die Sensibilisierung durch bahnde Neuronen vermittelt 1037

Klassische Konditionierung und Sensibilisierung erfolgen unter Beteiligung von Koinzidenzdetektoren 1038

Das Langzeitgedächtnis beruht auf der Synthese von Proteinen 1039

## Integration von Zellen in Gewebe 1046

### Zell-Zell-Adhäsion und -Kommunikation 1048

Cadherine vermitteln eine  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige homophile Zell-Zell-Adhäsion 1048

N-CAM-Moleküle sind an der Ausbildung  $\text{Ca}^{2+}$ -unabhängiger homophiler Kontakte beteiligt 1050

Leukocyten müssen beim Eintritt in Gewebe mit Selectinen und anderen Zelladhäsionsproteinen in Wechselwirkung treten 1051

Zellen werden durch cadherinhaltige Verbindungen zusammengehalten 1052

Über *gap junctions* können kleine Moleküle zwischen enachbarten Zellen ausgetauscht werden 1053

Das Transmembranprotein Connexin bildet in *gap junctions* zylindrische Kanäle 1054

### »II-Matrix-Verbindungen 1055

Integrine vermitteln schwache Zell-Matrix- und J-Zell-Wechselwirkungen 1056

I-Matrix-Wechselwirkungen werden durch Änderungen der Aktivität und Anzahl von Integrinmoduliert 1056

Lösende Faktoren fördern die Zellwanderung und lenken eine Umgestaltung der Zelloberfläche ein 1057

Integrinhaltige Verbindungen ermöglichen die Anheftung von Zellen an ein Substrat 1057

## 22.3 Kollagen: Die Faserproteine der Matrix 1059

Die Grundstruktur des Kollagens ist eine Tripelhelix 1059

Kollagenfibrillen entstehen durch laterale Wechselwirkungen zwischen den Tripelhelices 1061

Der Zusammenbau von Kollagenfasern beginnt im ER und die Fertigstellung erfolgt außerhalb der Zelle 1061

Mutierte Kollagengene geben Hinweise auf Struktur und Biosynthese der Kollagene 1063

Die Kollagene bilden viele unterschiedliche Strukturen 1063

## 22.4 Weitere Bestandteile der extrazellulären Matrix 1065

Laminin und Typ-IV-Kollagen bilden die Hauptbestandteile des zweidimensionalen Netzwerkes der Basallamina 1066

Fibronectine binden viele Zellen an fibrilläre Kollagene und andere Bestandteile der Matrix 1067

Proteoglykane bestehen aus einem Core-Protein, an dem verschiedene Glykosaminoglykane gebunden sind 1069

Proteoglykane können sich an zahlreiche Wachstumsfaktoren binden und diese bestimmten Zellen präsentieren 1071

Hyaluronsäure verleiht den Zellen Druckelastizität und erleichtert die Wanderung von Zellen 1072

## 22.5 Die dynamische Zellwand der Pflanzen 1073

Die Zellwand besteht aus lamellenförmig angeordneten Cellulosefibrillen, die in eine pektin- und hemicellulosehaltige Matrix eingebettet sind 1074

Die Zellwände enthalten Lignin und ein langes hydroxyprolinreiches Glykoprotein 1076

Das Pflanzenhormon Auxin induziert die Zellstreckung 1076

Die Synthese der Cellulosemikrofibrillen und ihre räumliche Ausrichtung erfolgt im Pflanzen-cortex 1077

In höheren Pflanzen ist das Cytosol benachbarter Zellen durch Plasmodesmen verbunden 1078

## 23. Zell-Zell-Wechselwirkungen bei Entwicklungsvorgängen 1084

### 23.1 Dorsoventrale Musterbildung durch Proteine der TGF $\beta$ -Superfamilie 1086

TGF $\beta$ -Proteine binden sich an Rezeptoren mit Serin/Threonin-Kinase-Aktivität 1087

Smad-Transkriptionsfaktoren werden von den aktivierten TGF $\beta$ -Rezeptoren phosphoryliert 1087

Bei *Drosophila*-Embryonen wird die dorsoventrale Musterbildung durch das Protein Dpp reguliert, das zu TGF $\beta$  homolog ist 1088

Die Frühentwicklung von *Xenopus* wird durch aufeinander folgende Induktionsereignisse gesteuert 1089

Proteine mit Homologie zu TGF $\beta$ 3 haben eine Induktionswirkung, die posttranslational reguliert wird 1091

Die Musterbildung entlang der Dorsoventralachse läuft bei Wirbeltieren und Wirbellosen nach einem hochkonservierten Mechanismus ab 1093

### 23.2 Musterbildung der Gewebe durch die Proteine Hedgehog und Wingless 1095

Aus dem sezernierten Hedgehog-Vorläuferprotein entsteht durch Modifikation ein zellgebundenes Induktionssignal 1095

Die Hemmung des Proteins Smo wird durch Bindung von Hedgehog an den Patch-Rezeptor aufgehoben 1096

Die Musterbildung in Hühnergliedmaßen und in den Flügeln von *Drosophila* wird durch das Protein Hedgehog gesteuert 1097

Hedgehog induziert die Expression von Wingless, das einen hochkonservierten Signalmechanismus auslöst 1099

### 23.3 Die molekularen Grundlagen der Reaktion auf Morphogene 1100

Ein Hedgehog-Gradient ist für die unterschiedliche Differenzierung von Zellen im Neuralrohr der Wirbeltiere verantwortlich 1101

Zellen können die Anzahl der mit Liganden besetzten Rezeptoren messen 1101

Verschiedenartige Kontrollregionen in den Zielgenen bewirken eine unterschiedliche Reaktion auf Morphogene 1103

### 23.4 Reziproke und laterale Induktionsvorgänge 1104

Die Entwicklung der Niere wird von reziproken Wechselwirkungen zwischen Epithel und Mesenchym gesteuert 1104

Nach der Aktivierung des Rezeptors Ret erfolgen das Wachstum und die Verzweigung der Ureterknospe 1105

Die Basallamina ist für die Differenzierung vieler Epithelzellen essenziell 1106

Ephrinrezeptoren und deren Liganden sind bei der Angiogenese für reziproke Induktionsereignisse verantwortlich 1107

Über Notch verläuft ein konservierter Signalübertragungsweg, der laterale Wechselwirkungen vermittelt 1108

Bei *C. elegans* werden die AC- und VU-Zellen aufgrund von Wechselwirkungen zwischen gleichartigen Zellen gebildet 1109

Bei *Drosophila* und Vertebraten beruht die neuronale Entwicklung auf lateralen Wechselwirkungen 1109

### 23.5 Überblick über das Nervenwachstum 1110

Bestimmte Neuronen lassen sich reproduzierbar nachweisen und dadurch untersuchen 1111

Der Wachstumskegel steuert die Wanderung und Verlängerung des wachsenden Axons 1112

Benachbarte Neuronen erreichen auf unterschiedlichen Wegen ihre Zielgewebe 1112

Verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix ermöglichen das Axonwachstum 1113

Wachstumskegel bewegen sich an ganz bestimmten Axonen entlang 1114

Abgestufte lösliche Signale können Wachstumskegel anziehen oder abstoßen 1116

### 23.6 Steuerung des Nervenwachstums 1117

Bei *C. elegans* steuern drei Gene das Wachstum von Nervenzellen in dorsoventraler Richtung 1117

Bei Wirbeltieren können Proteine mit Homologie zu UNC-6 von *C. elegans* den Wachstumskegel anziehen und abstoßen 1117

Die Wirkung von Netrin als chemischer Lockstoff wird bei Wirbeltieren durch UNC-40 vermittelt 1119

UNC-5 und UNC-40 vermitteln gemeinsam eine Abstoßung durch Netrin 1119

Frühere Erfahrungen beeinflussen die Reaktion des Wachstumskegels auf Netrin 1120

Andere Signalübertragungssysteme können Wachstumskegel ebenfalls anziehen und abstoßen 1120

### 23.7 Entstehung topographischer Karten und Blick von Synapsen 1121

Visuelle Reize werden im Tectum abgebildet : Die Axone temporaler Netzhautneuronen werden durch posteriore Tectummembranen abgestoßen 1122

Im Tectum bilden die Ephrin-A-Liganden einen Gradienten in anterioposteriorer Richtung 1121

In der Netzhaut besteht ein Konzentrationsgradient des Rezeptors EphA3 1124

Motoneuronen induzieren die Entstehung einer motorischen Endplatte 1125

### 23.8 Der Zelltod und seine Regulation 1128

Der programmierte Zelltod erfolgt über Apoptose 1128

Neurotrophine sind für das Überleben von Neuronen verantwortlich 1129

Der Apoptoseweg wird von drei Klassen von Proteinen ausgelöst 1131

Für die Aktivierung der Caspasen sind proapoptische Regulatoren verantwortlich 1132

Bestimmte trophische Faktoren hemmen die Apoptose, indem sie ein proapoptisches Regulationsprotein inaktivieren 1134

## 24. Krebs 1140

### 24.1 Tumorzellen und der Beginn einer Krebserkrankung 1141

Maligne Tumorzellen wachsen invasiv und bilden Metastasen 1141

Das maligne Wachstum von Tumorzellen geht mit Veränderungen in Zell-Zell-Wechselwirkungen einher 1142

Für das Tumorwachstum sind neue Blutgefäße erforderlich 1143  
 Mit DNA aus Tumorzellen lassen sich normale kultivierte Zellen transformieren 1144  
 Krebs entwickelt sich erst nach mehreren Mutationen 1145  
 Krebs entsteht in proliferierenden Zellen 1148

**Protoonkogene und Tumorsuppressorgene 1150**  
 Funktionsgewinnmutationen wandeln Protoonkogene in Onkogene um <sup>^</sup>,1151  
 Onkogene wurden erstmals in krebsauslösenden Retroviren identifiziert 1152  
 Langsam wirkende karzinogene Retroviren können zelluläre Protoonkogene aktivieren 1152  
 Viele DNA-Viren enthalten ebenfalls Onkogene 1153  
 Funktionsverlustmutationen in Tumorsuppressorgen sind onkogen 1153  
 Das erste Tumorsuppressorgen wurde bei Patienten mit erblichem Retinoblastom gefunden 1154  
 Durch mitotische Rekombination oder Fehler bei der Chromosomensegregation kann die Heterozygotie von Tumorsuppressorgen verloren gehen 1155

**Onkogene Mutationen, die die Zellteilung beeinflussen 1156**  
 Fehlerhaft exprimierte Gene für Wachstumsfaktoren können die Zellproliferation stimulieren 1156  
 Viruscodierte Aktivatoren von Rezeptoren für Wachstumsfaktoren wirken als Onkoproteine 1156  
<sup>1</sup> Durch aktivierende Mutationen oder durch die Überexpression von Rezeptoren für Wachstumsfaktoren können Zellen transformiert werden 1157

Viele Onkogene codieren konstitutiv aktive Signalübertragungsmoleküle 1158  
 Vielen menschlichen Tumoren fehlt nach einer Deletion die Phosphatase PTEN 1160  
 Die unausgewogene Expression von Transkriptionsfaktoren kann eine Transformation auslösen 1160

#### **24.4 Mutationen, die zum Verlust der Zellzykluskontrolle führen 1162**

Der Übergang von der G<sub>1</sub>- in die S-Phase wird durch Protoonkogene und Tumorsuppressorgene gesteuert 1162

An der anomalen Zellteilung und Bildung maligner Tumoren ist der Verlust des TGFβ-Signalweges beteiligt 1163

#### **24.5 Mutationen, die die Genomstabilität beeinflussen 1164**

Mutationen von p53 heben die Regulation durch den G<sub>1</sub>-Kontrollpunkt auf 1164

Von DNA-Tumoviren codierte Proteine können die Aktivität von p53 hemmen 1165

Beim Menschen erzeugen einige Karzinogene im Gen *p53* inaktivierende Mutationen 1166

Defekte in den DNA-Reparatursystemen setzen die Mutationen fort und sind mit bestimmten Krebserkrankungen verbunden 1166

In menschlichen Tumoren kommen häufig anomale Chromosomen vor 1167

Die Expression der Telomerase trägt möglicherweise zur Immortalisierung von Krebszellen bei 1169

#### **Glossar 1175**

#### **Index 1205**