

Bruce Alberts, Dennis Bray, Julian Lewis, Martin Raff,  
Keith Roberts, James D. Watson

# Molekularbiologie der Zelle

Dritte Auflage

Übersetzt von

Lothar Jaenicke (Leitung), Christine Becker,  
Martina Börsch-Supan, Ingrid Haas, Dagmar Krüger,  
Susanne Kuhlmann-Krieg, Jasmine Stabel-Burow,  
Marlies Thiedemann, Sebastian Vogel,  
Frederek Walter, Anette Weiskircher

Weinheim • New York • Basel • Cambridge • Tokyo



# Inhaltsübersicht

*Ausführliches Inhaltsverzeichnis* XVII

*Danksagung* XLIII

*Hinweis für den Leser* XLIX

## Einführung in die Zelle

Teil I

1. Die Evolution der Zelle 3
2. Kleine Moleküle, Energie und Biosynthese 47
3. Makromoleküle: Struktur, Form und Information 103
4. Methoden der Zellforschung 161

## Molekulare Genetik

Teil II

5. Protein-Funktion 225
6. Genetische Grundmechanismen 259
7. Techniken mit rekombinierter DNA 341
8. Der Zellkern 393
9. Kontrolle der Genexpression 473

## Die innere Organisation der Zelle

Teil III

10. Membranstruktur 563
11. Membrantransport kleiner Moleküle und Ionen als Grundlage der Membranerregbarkeit 599
12. Intrazelluläre Kompartimente und die Sortierung von Proteinen 651
13. Vesikelverkehr bei Sekretion und Endozytose 707
14. Energieumwandlung: Mitochondrien und Chloroplasten 771
15. Signalübertragungen in der Zelle 853
16. Das Cytoskelett 931
17. Der Zellteilungszyklus 1019
18. Die Mechanik der Zellteilung 1077

# Zelleii in ihrem sozialen Verband

Teil I\

19. Zellverbindungen, Zeil/Zeil-Adhäsion und die extrazelluläre Matrix	1121
20. Keimzellen und Befruchtung	1195
21. Zelluläre Mechanismen der Entwicklung	1227
22. Differenzierte Zellen und die Erhaltung von Geweben	1347
23. Das Immunsystem	1413
24. Krebs	1489

# Inhalt

## Einführung in die Zelle

## Teil I

1. Die Evolution der Zelle 3
    - 1.1 Vom Molekül zur ersten Zelle 4
      - 1.1.1 Einfache Biomoleküle bilden sich unter präbiotischen Bedingungen 4
      - 1.1.2 Komplizierte chemische Systeme können sich in einer Umgebung entwickeln, die fern vom chemischen Gleichgewicht ist 5
      - 1.1.3 Polynucleotide können ihre eigene Synthese lenken 6
      - 1.1.4 Selbst-replizierende Moleküle unterliegen der natürlichen Auslese 7
      - 1.1.5 Spezialisierte RNA-Moleküle können biochemische Reaktionen katalysieren 8
      - 1.1.6 Information fließt von Polynucleotiden zu Polypeptiden 9
      - 1.1.7 Membranen umgrenzten die erste Zelle 11
      - 1.1.8 Alle heutigen Zellen verwenden DNA als ihr Erbmaterial 12  
*Zusammenfassung 13*
    - 1.2 Vom Prokaryonten zum Eukaryonten 13
      - 1.2.1 Prokaryontenzellen sind einfach in der Struktur, aber vielfältig in der Biochemie 14
      - 1.2.2 Stoffwechselwege entwickeln sich 15
      - 1.2.3 Entwicklungsgeschichtliche Verwandtschaften können aus dem Vergleich von DNA-Sequenzen abgeleitet werden 17
      - 1.2.4 Cyanobakterien können CO<sub>2</sub> und N<sub>2</sub> fixieren 17
      - 1.2.5 Bakterien können ihre Nährstoffe aerob oxidieren 18
      - 1.2.6 Eukaryontenzellen haben verschiedene Arten von Organellen 19
      - 1.2.7 Eukaryontenzellen brauchen Mitochondrien für den oxidativen Stoffwechsel 22
      - 1.2.8 Chloroplasten stammen vermutlich von einer verschlungenen Prokaryontenzelle ab 23
      - 1.2.9 Eukaryontenzellen enthalten ein reichhaltiges Sortiment an inneren Membranen 25
      - 1.2.10 Eukaryontenzellen haben ein Cytoskelett 26
      - 1.2.11 Unter den Protozoen gibt es die komplexesten Zellen, die wir kennen 27
      - 1.2.12 In Eukaryontenzellen ist das genetische Material auf komplizierte Art gepackt 29  
*Zusammenfassung 30*
  - 1.3 Vom Einzeller zum Vielzeller 30
    - 1.3.1 Einzelzellen können sich zusammenlagern und Kolonien bilden 31
    - 1.3.2 Die Zellen höherer Organismen spezialisieren sich und arbeiten zusammen 34
    - 1.3.3 Vielzellerorganisation braucht den Zusammenhalt der Zellen 34
    - 1.3.4 Epithelzellschichten umschließen einen abgeschirmten Innenraum 35
    - 1.3.5 Zell-Zell-Kommunikation regelt den räumlichen Aufbau vielzelliger Organismen 37
    - 1.3.6 Zellgedächtnis ermöglicht die Entwicklung vielfältiger Muster 37
    - 1.3.7 Grundmuster der Entwicklung bleiben in der Evolution oft erhalten 38
    - 1.3.8 Die Zellen des Wirbeltierkörpers zeigen über 200 verschiedene Arten, sich zu spezialisieren 39
    - 1.3.9 Gene können ein- und ausgeklint werden 42
    - 1.3.10 Sequenzvergleich offenbart Hunderte von Familien homologer Gene 43  
*Zusammenfassung 45*  
*Literatur 45*
2. Kleine Moleküle, Energie und Biosynthese 47
    - 2.1 Die chemischen Bestandteile der Zelle 48
      - 2.1.1 Zellchemie gründet auf Kohlenstoff-Verbindungen 48
      - 2.1.2 Zellen verwenden vier Grundtypen kleiner Moleküle 49
      - 2.1.3 Zucker sind Nährstoff-Moleküle der Zelle 50
      - 2.1.4 Fettsäuren sind Komponenten der Zell-Membran 52
      - 2.1.5 Aminosäuren sind die Bausteine der Proteine 53
      - 2.1.6 Nucleotide sind die Bausteine von DNA und RNA 54  
*Zusammenfassung 68*
    - 2.2 Biologische Ordnung und Energie 68
      - 2.2.1 Biologische Ordnung wird durch Freisetzen von Wärmeenergie aus den Zellen möglich 69

## XVIII Inhalt

- 2.2.2 Photosynthetisierende Organismen nutzen Sonnenlicht, um organische Verbindungen aufzubauen 69
- 2.2.3 Chemische Energie geht von Pflanzen zu Tieren über 70
- 2.2.4 Zellen erhalten Energie durch die Oxidation von Biomolekülen 71
- 2.2.5 Organische Moleküle werden in aufeinanderfolgenden Enzymkatalysierten Reaktionen abgebaut 72
- 2.2.6 Ein Teil der bei Oxidations-Reaktionen freigesetzten Energie ist an die Bildung von ATP gekoppelt 73
- 2.2.7 Die Hydrolyse von ATP erzeugt Ordnung in Zellen 75  
*Zusammenfassung 75*
- 2.3 Nährstoffe und die Energiegewinnung der Zelle 76**
- 2.3.1 Nahrungsmoleküle werden in drei Stufen abgebaut, um ATP zu liefern 76
- 2.3.2 Glykolyse kann ATP auch in Abwesenheit von Sauerstoff bilden 78
- 2.3.3 NADH ist die zentrale Zwischenstufe des oxidativen Endabbaus 80
- 2.3.4 Der Stoffwechsel wird durch den Zitronensäurezyklus beherrscht 81
- 2.3.5 Die Übertragung von Elektronen auf Sauerstoff treibt die ATP-Synthese bei der oxidativen Phosphorylierung 83
- 2.3.6 Aminosäuren und Nucleotide sind Teil des Stickstoff-Kreislaufs 84  
*Zusammenfassung 84*
- 2.4 Biosynthese und die Schaffung von Ordnung 85**
- 2.4.1 Die Änderung der Freien Energie einer Reaktion bestimmt, ob sie ablaufen kann 85
- 2.4.2 Biosynthetische Reaktionen sind oft direkt an die ATP-Hydrolyse gekoppelt 86
- 2.4.3 Coenzyme sind an der Übertragung spezifischer chemischer Gruppen beteiligt 89
- 2.4.4 Die Struktur von Coenzymen deutet ihren Ursprung in einer RNA-Welt an 90
- 2.4.5 Biosynthesen erfordern Reduktionskraft 91
- 2.4.6 Biologische Polymere werden durch Wiederholung elementarer Wasserabspaltungsreaktionen synthetisiert 91  
*Zusammenfassung 93*
- 2.5 Die Koordination von Katabolismus und Biosynthese 93**
- 2.5.1 Der Stoffwechsel ist organisiert und reguliert 93
- 2.5.2 Stoffwechselwege werden durch Änderungen der Enzymaktivität reguliert 95
- 2.5.3 Katabole Reaktionen können durch Energiezufuhr umgekehrt werden 96
- 2.5.4 Enzyme können durch kovalente Modifikation aus- und eingeschaltet werden 98
- 2.5.5 Reaktionen sind kompartimentiert, sowohl innerhalb von Zellen wie auch innerhalb von Organismen 99  
*Zusammenfassung WO*  
Literatur 101
- 3. Makromoleküle: Struktur, Form und Information 103**
- 3.1 Molekulare Erkennungsvorgänge 103**
- 3.1.1 Die spezifischen Wechselwirkungen eines Makromoleküls beruhen auf schwachen, nicht-kovalenten Bindungen 104
- 3.1.2 Eine Helix ist ein gewöhnliches Strukturmotiv biologischer, aus wiederholten Untereinheiten aufgebauter, Gebilde 109
- 3.1.3 Diffusion ist der erste Schritt zum molekularen Erkennen 110
- 3.1.4 Thermische Bewegungen bringen Moleküle nicht nur zusammen, sondern ziehen sie auch auseinander 110
- 3.1.5 Die Gleichgewichtskonstante ist ein Maß der Stärke einer Wechselbeziehung zwischen zwei Molekülen 111
- 3.1.6 Atome und Moleküle bewegen sich sehr schnell 112
- 3.1.7 Molekulare Erkennungsvorgänge können niemals perfekt sein 112  
*Zusammenfassung 113*
- 3.2 Nukleinsäuren 113**
- 3.2.1 Gene bestehen aus DNA 113
- 3.2.2 DNA-Moleküle bestehen aus zwei langen komplementären Ketten, die durch Basenpaare zusammengehalten werden 114
- 3.2.3 Die Struktur der DNA gibt eine Erklärung für die Vererbung 115
- 3.2.4 Irrtümer in der DNA-Replikation bewirken Mutationen 118
- 3.2.5 Die Nucleotidsequenz eines Gens bestimmt die Aminosäuresequenz eines Proteins 119
- 3.2.6 Teile der DNA-Sequenz werden in RNA kopiert, um Protein zu machen 120
- 3.2.7 Eukaryonten-RNA-Moleküle werden gespleißt, um alle Intron-Sequenzen zu entfernen 121
- 3.2.8 Sequenzen von Nucleotiden in mRNA werden in Dreiergruppen „gelesen“ und in Aminosäuren übersetzt 122
- 3.2.9 tRNA-Moleküle verbinden Aminosäuren mit den passenden Nucleotidgruppen 123
- 3.2.10 Die RNA-Nachricht wird von einem Ende zum anderen durch ein Ribosom gelesen 124
- 3.2.11 Manche RNA-Moleküle fungieren als Katalysatoren 125  
*Zusammenfassung 128*
- 3.3 Protein-Struktur 128**
- 3.3.1 Die Form eines Proteinmoleküls wird durch seine Aminosäuresequenz bestimmt 128

- 3.3.2 Gleiche Faltungsmuster wiederholen sich in verschiedenen Proteinketten 131
- 3.3.3 Proteine sind erstaunlich vielseitige Moleküle 133
- 3.3.4 Proteine zeigen verschiedene Stufen struktureller Organisation 134
- 3.3.5 Domänen werden in einer Polypeptidkette ausgeformt, die sich vor und zurückwindet und scharfe Schlaufen auf der Protein-oberfläche bildet 137
- 3.3.6 Aus der Vielzahl möglicher Polypeptidketten wären nur verhältnismäßig wenige brauchbar 138
- 3.3.7 Neue Proteine entwickeln sich meist durch kleine Veränderungen in älteren Proteinen 138
- 3.3.8 Neue Proteine können sich durch Rekombination vorher vorhandener Polypeptid-Domänen entwickeln 140
- 3.3.9 Strukturhomologien helfen, neu-entdeckten Proteinen Funktionen zuzuweisen 142
- 3.3.10 Protein-Untereinheiten können in der Zelle zu größeren Strukturen selbstaggregieren 143
- 3.3.11 Individuen einer Sorte von Protein-Untereinheiten können mit ihresgleichen wechselwirken und geometrisch reguläre Aggregate ausbilden 143
- 3.3.12 Doppelwendel-Proteine helfen im Aufbau zahlreicher länglicher Strukturen in der Zelle 144
- 3.3.13 Proteine können sich zu Platten, Rohren oder Kugeln zusammenlagern 145
- 3.3.14 Viele Strukturen in den Zellen können sich selbst —aggregieren 147
- 3.3.15 Nicht alle biologischen Strukturen bilden sich durch Selbst-Aggregation 148
- Zusammenfassung 149*
- 3.4 Proteine als Katalysatoren 149**
- 3.4.1 Die Konformation eines Proteins bestimmt seine Chemie 150
- 3.4.2 Substratbindung ist der erste Schritt der Enzymkatalyse 152
- 3.4.3 Enzyme beschleunigen Reaktionen durch auswählende Stabilisierung von Übergangszuständen 152
- 3.4.4 Enzyme können Bilden und Lösen kovalenter Bindungen durch gleichzeitige Säure-/Base-Katalyse fördern 154
- 3.4.5 Enzyme können darüberhinaus Reaktionsgeschwindigkeiten durch Ausbildung kovalenter Zwischenstufen mit ihren Substraten erhöhen 154
- 3.4.6 Enzyme beschleunigen chemische Reaktionen, aber können sie nicht energetisch günstiger machen 155
- 3.4.7 Enzyme bestimmen Reaktionswege durch Koppelung ausgewählter Schritte an ATP-Hydrolyse 156
- 3.4.8 Multienzymkomplexe helfen die Geschwindigkeit des Zellstoffwechsels zu erhöhen 156
- Zusammenfassung 157*
- Literatur 158
- 4. Methoden der Zellforschung 161**
- 4.1 Betrachtung der Zellstrukturen unter dem Mikroskop 162**
- 4.1.1 Das Lichtmikroskop kann Details von 0,2 um Abstand auflösen 163
- 4.1.2 Für die Mikroskopie werden Gewebe meist fixiert und geschnitten 165
- 4.1.3 Verschiedene Zellbestandteile können selektiv gefärbt werden 165
- 4.1.4 Bestimmte Moleküle lassen sich in Zellen durch Fluoreszenz-Mikroskopie nachweisen 166
- 4.1.5 Lebende Zellen können deutlich im Phasenkontrast-Mikroskop oder im Differential-Interferenzkontrast-Mikroskop beobachtet werden 168
- 4.1.6 Abbildungen können durch elektronische Verfahren verstärkt und analysiert werden 169
- 4.1.7 Die Darstellung von komplexen dreidimensionalen Objekten wird durch das Konfokale Raster-Mikroskop möglich 170
- 4.1.8 Mit dem Elektronenmikroskop wird die Feinstruktur der Zelle sichtbar 172
- 4.1.9 Biologische Proben erfordern eine eigene Präparationsmethode für das Elektronenmikroskop 174
- 4.1.10 Dreidimensionale Bilder von Oberflächen werden im Raster-Elektronenmikroskop dargestellt 176
- 4.1.11 Die Beschattung mit Metallen erlaubt es, Oberflächenstrukturen bei hoher Auflösung im Transmissions-Elektronenmikroskop zu studieren 177
- 4.1.12 Gefrierbruch- und Gefrierätz-Elektronenmikroskopie ermöglichen neue Einblicke in die Zelle 177
- 4.1.13 Makromoleküle können durch Negativ-Kontrastierung und Kryo-Elektronenmikroskopie bei hoher Auflösung dargestellt werden 179
- Zusammenfassung 181*
- 4.2 Isolierung von Zellen und ihre Züchtung in Kultur 181**
- 4.2.1 Zellen eines Gewebes können isoliert und in unterschiedliche Klassen aufgetrennt werden 181
- 4.2.2 Zellen können in einem Kulturgefäß gezüchtet werden 183
- 4.2.3 Serum-freie, chemisch definierte Anzuchtmedien erlauben die Identifizierung spezifischer Wachstumsfaktoren 184
- 4.2.4 Eukaryonten-Zelllinien sind eine gute Quelle für homogene Zellpopulationen 184
- 4.2.5 Zellen können zu Hybridzellen fusioniert werden 186
- Zusammenfassung 187*
- 4.3 Fraktionierung von Zellen und die Analyse des Zellinhalts 188**
- 4.3.1 Organellen und Makromoleküle kann man durch Ultrazentrifugation trennen 188

## XX Inhalt

- 4.3.2 Die molekularen Einzelheiten komplexer zellulärer Prozesse können in zellfreien Systemen entschlüsselt werden 190
- 4.3.3 Proteine können durch Chromatographie getrennt werden 192
- 4.3.4 Die Größe eines Proteins und seine Zusammensetzung aus Untereinheiten können durch SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese ermittelt werden 195
- 4.3.5 Mehr als tausend Proteine lassen sich auf einem einzigen Gel durch zweidimensionale Gelelektrophorese auflösen 196
- 4.3.6 Die selektive Spaltung von Proteinen führt zu einem bestimmten Spektrum von Peptidfragmenten 200
- 4.3.7 Kurze Aminosäure-Sequenzen können durch Maschinen automatisch analysiert werden 200
- 4.3.8 Die exakte Struktur eines Proteins kann durch Röntgenbeugung am Proteinkristall ermittelt werden 201
- 4.3.9 Die molekulare Struktur kann auch durch Kernresonanzspektroskopie (NMR) ermittelt werden 203
- Zusammenfassung* 205
- 4.4 Verfolgung und Bestimmung von Molekülen im Inneren der Zelle 205**
- 4.4.1 Radioaktive Atome werden mit großer Empfindlichkeit nachgewiesen 206
- 4.4.2 Radioisotope werden verwendet, um Moleküle in Zellen und Organismen nachzuspüren 206
- 4.4.3 Ionenkonzentrationen können mit intrazellulären Elektroden gemessen werden 209
- 4.4.4 Rasch wechselnde intrazelluläre Ionenkonzentrationen können mit Licht-emittierenden Indikatoren gemessen werden 211
- 4.4.5 Es gibt mehrere Möglichkeiten, um Membran-impermeable Moleküle in Zellen einzuführen 212
- 4.4.6 Die Licht-induzierte Aktivierung von „Käfig“-Vorläufermolekülen ermöglicht Studien der intrazellulären Dynamik 213
- 4.4.7 Mit Antikörpern kann man spezifische Moleküle auffinden und isolieren 214
- 4.4.8 Hybridom-Zelllinien ergeben eine dauerhafte Quelle für monoklonale Antikörper 216
- Zusammenfassung* 218
- Literatur 219

# Molekulare Genetik

# Teil II

## 5. Protein-Funktion 225

### 5.1 Proteine werden zu Maschinen 225

- 5.1.1 Die Bindung eines Liganden kann die Proteingestalt verändern 226
- 5.1.2 Bindet ein Protein zwei Liganden, beeinflussen sich diese oft gegenseitig in der Bindung 227
- 5.1.3 Zwei Liganden, deren Bindungsstellen gekoppelt sind, müssen die Bindung des jeweils anderen Liganden reziprok beeinflussen 228
- 5.1.4 Allosterische Übergänge helfen bei der Regulierung des Stoffwechsels 229
- 5.1.5 Proteine bilden oft symmetrische Aggregate, die gemeinsam den allosterischen Übergang vollziehen 230
- 5.1.6 Der allosterische Übergang bei Aspartat-Transcarbamoylase ist bis in atomare Details aufgeklärt 231
- 5.1.7 Protein-Phosphorylierung ist eine gängige Methode, den allosterischen Übergang in Eukaryonten-Zellen in Gang zu setzen 233
- 5.1.8 Eine Eukaryonten-Zelle enthält viele Proteinkinasen und Phosphatasen 234
- 5.1.9 Die Struktur der Cdk-Proteinkinase zeigt, wie ein Protein als „Mikrochip“ funktionieren kann 235
- 5.1.10 GTP-bindende und -hydrolysierende Proteine sind allgegenwärtige Zell-Regulatoren 237
- 5.1.11 Regulationsproteine kontrollieren die Aktivität der GTP-bindenden Proteine durch Sondierung, ob sie GTP oder GDP enthalten 238
- 5.1.12 Der allosterische Übergang im EF-Tu-Protein zeigt, wie große Bewegungen aus kleinen entstehen können 239
- 5.1.13 Proteine, die ATP hydrolysieren, leisten in der Zelle mechanische Arbeit 240
- 5.1.14 Die Struktur von Myosin zeigt, wie Muskeln Kraft ausüben können 242
- 5.1.15 ATP-getriebene, Membran-gebundene allosterische Proteine können entweder als Ionen-Pumpen wirken oder, im Rückwärtsgang betrieben, zur ATP-Synthese eingesetzt werden 243
- 5.1.16 Energie-gekoppelte allosterische Übergänge erlauben es Proteinen, als Motoren, Zeitgeber, Montage-Faktoren und Informationsüberträger zu wirken 243
- 5.1.17 Proteine bilden oft große Komplexe, die als Protein-Maschinen funktionieren 244
- Zusammenfassung* 245
- 5.2 Geburt, Montage und Tod von Proteinen 246**
- 5.2.1 Proteine falten sich wahrscheinlich über die Zwischenstufe des „Molten Globule“ 246
- 5.2.2 Molekulare Chaperons betreuen die Faltung eines Proteins 247

- 5.2.3 Viele Proteine enthalten eine Reihe von unabhängig gefalteten Modulen 249
- 5.2.4 Modulen verleihen Vielseitigkeit und vermitteln oft Wechselwirkungen zwischen Proteinen 250
- 5.2.5 Mehrere Arten von Grenzflächen ermöglichen Proteinen, aneinander zu binden 251
- 5.2.6 Kopplung und selektive Proteolyse sichern die „Alles-oder-Nichts“-Montage 252
- 5.2.7 Ubiquitin-abhängige proteolytische Reaktionswege sind bei den Eukaryonten hauptsächlich für den selektiven Protein-Umsatz verantwortlich 253
- 5.2.8 Die Lebensdauer eines Proteins kann von Enzymen bestimmt werden, die sein Amino-Ende verändern 255
- Zusammenfassung* 256
- Literatur 256
- ## 6. Genetische Grundmechanismen 259
- ### 6.1 RNA- und Proteinsynthese 259
- 6.1.1 RNA-Polymerase schreibt DNA in RNA um: die Transkription 260
- 6.1.2 RNA-Moleküle entstehen nur an ausgewählten Chromosomen-Abschnitten 263
- 6.1.3 Die Moleküle der Transfer-RNA wirken als Adaptoren, die Nucleotidsequenzen in Proteinsequenzen übersetzen 265
- 6.1.4 Spezifische Enzyme koppeln jede Aminosäure an ihr zugehöriges tRNA-Molekül 266
- 6.1.5 Aminosäuren werden an das Carboxy-Ende einer wachsenden Polypeptidkette angehängt 268
- 6.1.6 Der genetische Code ist degeneriert 269
- 6.1.7 Die Einzelschritte der Proteinsynthese werden am Ribosom katalysiert 270
- 6.1.8 Das Ribosom bewegt sich schrittweise an der mRNA-Kette entlang 271
- 6.1.9 Eine Proteinkette wird vom Ribosom abgelöst, wenn eines von drei verschiedenen Stop-Codons erreicht wird 273
- 6.1.10 Der Initiationsvorgang legt das Leseraster für die Proteinsynthese fest 273
- 6.1.11 Bei Eukaryonten wird gewöhnlich an jedem mRNA-Molekül nur ein Polypeptidketten-Typ synthetisiert 274
- 6.1.12 Wenn viele Ribosomen an ein mRNA-Molekül binden, entsteht ein Polyribosom 276
- 6.1.13 Die Gesamtgeschwindigkeit der Proteinsynthese in Eukaryonten wird durch Initiationsfaktoren geregelt 277
- 6.1.14 Die Genauigkeit der Proteinsynthese wird durch zwei getrennte Korrekturlesevorgänge gesteigert 278
- 6.1.15 Viele Inhibitoren prokaryontischer Proteinsynthese werden als Antibiotika benutzt 279
- 6.1.16 Wie ist die Proteinsynthese in der Evolution entstanden? 280
- Zusammenfassung* 281
- ### 6.2 DNA-Reparaturmechanismen 282
- 6.2.1 Die DNA-Sequenz wird mit sehr hoher Genauigkeit beibehalten 282
- 6.2.2 Mutationsfrequenzen, die man an wachsenden Zellen unmittelbar beobachtet, stehen im Einklang mit Schätzungen aus der Evolution 283
- 6.2.3 Die meisten Mutationen in Proteinen sind schädlich und werden durch natürliche Selektion ausgemerzt 283
- 6.2.4 Geringe Mutationshäufigkeiten sind unerlässlich für das Leben, wie wir es kennen 284
- 6.2.5 Geringe Mutationshäufigkeiten bedeuten, daß verwandte Organismen im wesentlichen aus den gleichen Proteinen aufgebaut sind 284
- 6.2.6 Ohne Korrektur würden spontane DNA-Schäden die DNA-Sequenz schnell verändern 285
- 6.2.7 Die Stabilität der Gene ist von DNA-Reparatur abhängig 286
- 6.2.8 DNA-Schäden können auf mehreren Wegen entfernt werden 288
- 6.2.9 Zellen können DNA-Reparaturenzyme als Reaktion auf DNA-Schädigungen bilden 290
- 6.2.10 Struktur und Chemie der DNA-Doppelhelix machen Reparatur leicht 290
- Zusammenfassung* 292
- ### 6.3 DNA-Replikation 292
- 6.3.1 Basenpaarung ist die Grundlage für die DNA-Replikation wie für die DNA-Reparatur 292
- 6.3.2 Die DNA-Replikationsgabel ist unsymmetrisch 293
- 6.3.3 Die große Treue der DNA-Replikation verlangt einen „Korrekturlese“-Mechanismus 295
- 6.3.4 Nur die DNA-Replikation in 5' → 3'-Richtung erlaubt eine wirksame Fehlerkorrektur 296
- 6.3.5 Ein besonderes Nucleotid-polymerisierendes Enzym synthetisiert am Folgestrang kurze Primer-Moleküle 296
- 6.3.6 Besondere Proteine helfen, die DNA-Doppelhelix vor der Replikationsgabel zu öffnen 297
- 6.3.7 Ein gleitender Ring hält die wandernde DNA-Polymerase an der DNA fest 298
- 6.3.8 Die Proteine an der Replikationsgabel wirken zusammen als „Replikationsmaschine“ 299
- 6.3.9 Ein Fehlpaarungs-Korrektursystem entfernt Replikationsfehler, die der Replikationsmaschine entgehen 301
- 6.3.10 Replikationsgabeln entspringen an Replikations-Startpunkten 302
- 6.3.11 DNA-Topoisomerasen verhindern, daß sich die DNA während der Replikation verknäuel 303
- 6.3.12 Die DNA-Replikation verläuft in Eukaryonten und Prokaryonten im wesentlichen gleich 305
- Zusammenfassung* 305



## XXII Inhalt

### 6.4 Genetische Rekombination 306

- 6.4.1 Kontakte zwischen komplementären Strängen homologer DNA-Moleküle führen durch Basenpaarung zur allgemeinen Rekombination 306
- 6.4.2 Die allgemeine Rekombination kann durch einen Einzelstrangbruch in einer DNA-Doppelhelix eingeleitet werden 307
- 6.4.3 DNA-Hybridisierungsreaktionen sind ein einfaches Modell für den Basenpaarungs-Schritt bei der allgemeinen Rekombination 309
- 6.4.4 Das recA-Protein ermöglicht DNA-Einzelsträngen in *E. coli* die Paarung mit einem homologen Bereich der DNA-Doppelhelix 310
- 6.4.5 Genetische Rekombination schließt meist einen Strangaustausch über Kreuz ein 312
- 6.4.6 Genkonversion kommt durch das Zusammenwirken von allgemeiner Rekombination und begrenzter DNA-Synthese zustande 313
- 6.4.7 Fehlpaarungskorrektur kann die wahllose genetische Rekombination zwischen schlecht zusammenpassenden DNA-Sequenzen verhindern 314
- 6.4.8 Sequenzspezifische Rekombinationsenzyme bauen DNA-Sondersequenzen in den Genomen ein und aus 315
- 6.4.9 Durch Transpositions-Rekombination kann ein bewegliches genetisches Element in jede DNA-Sequenz eingebaut werden 317

*Zusammenfassung* 318

### 6.5 Viren, Plasmide und transponierbare genetische Elemente 318

- 6.5.1 Viren sind bewegliche genetische Elemente 319
- 6.5.2 Die Außenhaut eines Virus kann ein Protein-Capsid oder eine Membranhülle sein 320
- 6.5.3 Virusgenome treten in recht verschiedenen Formen auf und bestehen aus RNA oder aus DNA 322
- 6.5.4 Ein Viruschromosom codiert Enzyme, die an der Replikation seiner Nukleinsäure beteiligt sind 322
- 6.5.5 RNA- und DNA-Viren vermehren sich über die Bildung komplementärer Stränge 323
- 6.5.6 Viren nutzen den Transportapparat im Inneren ihrer Wirtszellen aus 324
- 6.5.7 Verschiedene komplexe Viren knospen von verschiedenen Zellmembranen ab 326
- 6.5.8 Virus-Chromosomen können sich in Wirts-Chromosomen integrieren 327
- 6.5.9 Die unablässige Synthese von Virusproteinen kann eine Zelle zur Krebszelle machen 328
- 6.5.10 RNA-Tumorviren sind Retroviren 329
- 6.5.11 Der AIDS-Erreger ist ein Retrovirus 330
- 6.5.12 Manche transponierbaren Elemente sind nahe Verwandte der Retroviren 331
- 6.5.13 Andere transponierbare Elemente springen unmittelbar von einer Stelle im Genom zur anderen 332

- 6.5.14 Die meisten Viren sind wahrscheinlich aus Plasmiden entstanden 333

*Zusammenfassung* 334

Literatur 335

## 7. Techniken mit rekombinierter DNA 341

### 7.1 Das Schneiden, Trennen und Sequenzieren von DNA-Molekülen 342

- 7.1.1 Restriktionsnucleasen hydrolysieren DNA-Moleküle an spezifischen Nucleotidsequenzen 343
- 7.1.2 Restriktionskarten zeigen die Verteilung kurzer Kennungs-Nucleotidsequenzen auf einem Chromosom 344
- 7.1.3 Gelelektrophorese trennt schnell DNA-Moleküle verschiedener Größe 345
- 7.1.4 Gereinigte DNA-Moleküle werden *in vitro* mit Radioisotopen oder chemischen Verbindungen markiert 347
- 7.1.5 Isolierte DNA-Fragmente lassen sich rasch sequenzieren 348
- 7.1.6 DNA-Footprinting zeigt die Bindungsstellen eines Proteins an einem DNA-Molekül 350

*Zusammenfassung* 351

### 7.2 Nukleinsäure-Hybridisierung 352

- 7.2.1 Die Hybridisierung von Nukleinsäuren stellt ein empfindliches Verfahren zur Identifizierung spezifischer Nukleinsäuresequenzen dar 352
- 7.2.2 Northern und Southern Blotting erleichtern die Hybridisierung von elektrophoretisch getrennten Nukleinsäure-Molekülen 354
- 7.2.3 RFLP-Marker erleichtern genetische Ansätze zur Kartierung und Analyse großer Genome 355
- 7.2.4 Synthetische DNA-Moleküle erleichtern die pränatale Diagnose genetisch bedingter Krankheiten 358
- 7.2.5 Durch Hybridisierung mit verringerter Bindungskraft lassen sich verwandte, aber nicht benachbarte Gene identifizieren 359
- 7.2.6 *In situ*-Hybridisierungstechniken lokalisieren spezifische Nukleinsäure-Sequenzen in Zellen und Chromosomen 360

*Zusammenfassung* 361

### 7.3 DNA-Klonierung 362

- 7.3.1 Eine DNA-Bibliothek kann man mit Virus- oder mit Plasmidvektoren anlegen 362
- 7.3.2 Zwei Arten von DNA-Bibliotheken dienen zu unterschiedlichen Zwecken 363
- 7.3.3 cDNA-Klone enthalten zusammenhängende, codierende Sequenzen 365
- 7.3.4 cDNA-Bibliotheken können aus einer ausgewählten Population von mRNA-Molekülen hergestellt werden 366
- 7.3.5 Eine DNA-Sonde oder ein Test auf ein exprimiertes Protein kann zur Identifizierung gesuchter Klone in einer DNA-Bibliothek eingesetzt werden 366

7.3.6	<i>In vitro</i> -Translation erleichtert die Identifizierung des richtigen DNA-Klons 368	8.1.2	Der größte Teil chromosomaler DNA codiert nicht für Proteine oder RNAs 398
7.3.7	Die Selektion sich überschneidender DNA-Klone erlaubt die „Wanderung“ auf einem Chromosom bis zu einem nahegelegenen Ziel-Gen 368	8.1.3	Jedes Gen erzeugt ein RNA-Molekül 399
7.3.8	Für bestimmte Organismen wurden geordnete genomische Klon-Bibliotheken angelegt 370	8.1.4	Beim Vergleich der DNAs verwandter Organismen lassen sich konservierte und nicht konservierte Abschnitte der DNA-Sequenz erkennen 400
7.3.9	Die positionelle DNA-Klonierung enthüllt menschliche Gene mit unerwarteten Funktionen 371	8.1.5	Histone sind die hauptsächlichen Struktur-Proteine der Eukaryonten-Chromosomen 401
7.3.10	Ausgewählte DNA-Abschnitte können im Reagenzglas mit der Polymerase-Kettenreaktion kloniert werden 372	8.1.6	Durch Bindung von Histonen an DNA entstehen die Nucleosomen, die Grundpartikel des Chromatins 401
	<i>Zusammenfassung</i> 374	8.1.7	Die Lage der Nucleosomen auf der DNA wird durch die Neigung der DNA, enge Schleifen zu bilden, und durch das Vorhandensein anderer DNA-bindender Proteine bestimmt 403
<b>7.4</b>	<b>DNA-Manipulation 374</b>	8.1.8	Nucleosomen werden gewöhnlich von Histon HI-Proteinen zu regelmäßigen Strukturen höherer Ordnung gepackt 404
7.4.1	Neue DNA-Moleküle beliebiger Sequenz lassen sich durch das Zusammenfügen von DNA-Fragmenten herstellen 375		<i>Zusammenfassung</i> 405
7.4.2	Homogene RNA-Moleküle werden in großem Maßstab durch DNA-Transkription <i>in vitro</i> gewonnen 376	<b>8.2</b>	<b>Die Gesamtstruktur der Chromosomen 406</b>
7.4.3	Seltene zelluläre Proteine lassen sich in großen Mengen mit Expressionsvektoren herstellen 376	8.2.1	Lampenbürstenchromosomen enthalten Schleifen mit entwundenem Chromatin 406
7.4.4	Reporter-Gene können regulatorische DNA-Sequenzen zergliedern 377	8.2.2	Regelmäßige Domänen des Interphase-Chromatins können auch in polytären Insekten-Chromosomen erkannt werden 409
7.4.5	Mutierte Organismen zeigen die Funktion eines Gens am besten an 378	8.2.3	Einzelne Chromosomendomänen können sich als Einheit entfalten und wieder zurückfalten 410
7.4.6	Zellen mit mutanten Genen können nach Bedarf konstruiert werden 379	8.2.4	Gene vermutet man sowohl in den Banden als auch den Zwischenbanden von Polytän-Chromosomen 411
7.4.7	Gene können so umgestaltet werden, daß sie Proteine mit jeder gewünschten Sequenz bilden 380	8.2.5	In Transkriptions-aktiven Bereichen ist das Chromatin weniger kondensiert 411
7.4.8	Fusionsproteine sind oft zur Analyse der Proteinfunktion nützlich 381	8.2.6	Aktives Chromatin ist biochemisch erkennbar 412
7.4.9	In Bakterien und einigen niederen Eukaryonten können normale Gene leicht durch mutierte Gene ersetzt werden 382	8.2.7	Heterochromatin ist hochkondensiert und Transkriptions-inaktiv 413
7.4.10	Gen-Konstrukte lassen sich nutzen, um in diploiden Organismen spezifische, dominante Mutationen zu erzeugen 383	8.2.8	Mitotische Chromosomen werden von besonders dicht kondensiertem Chromatin gebildet 414
7.4.11	Manipulierte Gene werden stabil in die Keimbahn von Mäusen oder Fruchtfliegen eingeführt und so transgene Tiere hergestellt 384	8.2.9	Jedes mitotische Chromosom enthält ein charakteristisches Muster sehr großer Domänen 416
7.4.12	Gen-Zielschießen erzeugt transgene Mäuse, denen ein bestimmtes Gen fehlt 386		<i>Zusammenfassung</i> 417
7.4.13	Transgene Pflanzen sind für die Zellbiologie und die Landwirtschaft wichtig 387	<b>8.3</b>	<b>Chromosomen-Replikation 418</b>
	<i>Zusammenfassung</i> 389	8.3.1	Spezifische DNA-Sequenzen dienen als Replikations-Startpunkte 418
	Literatur 390	8.3.2	Ein zellfreies System von Säugern repliziert das Chromosom eines Affen-Virus 419
<b>8.</b>	<b>Der Zellkern 393</b>	8.3.3	Replikations-Startpunkte werden auf Chromosomen höherer Eukaryonten in Häufungen aktiviert 421
<b>8.1</b>	<b>Chromosomen-DNA und ihre Verpackung 395</b>	8.3.4	Verschiedene Abschnitte desselben Chromosoms werden zu unterschiedlichen Zeiten repliziert 422
8.1.1	Jedes DNA-Molekül, das ein lineares Chromosom bildet, muß ein Centromer, zwei Telomere und einen Replikations-Startpunkt enthalten 396	8.3.5	Stark kondensiertes Chromatin repliziert spät, während Gene in aktivem Chromatin früh replizieren 422
		8.3.6	Die sich spät replizierenden Replikations-Einheiten entsprechen den A-T-reichen Banden auf den Metaphase-Chromosomen 423

## XXIV Inhalt

- 8.3.7 Die Zeitpunkt-Kontrolle der DNA-Replikation könnte zum Zellgedächtnis beitragen 424
- 8.3.8 Chromatin-gebundene Faktoren stellen sicher, daß jeder Abschnitt der DNA nur einmal repliziert wird 425
- 8.3.9 Neue Histone werden während der DNA-Replikation in Chromatin eingelagert 426
- 8.3.10 Telomere bestehen aus kurzen G-reichen Wiederholungen, die durch die Telomerase an die Chromosomen-Enden gefügt werden 427
- Zusammenfassung* 428
- 8.4 RNA-Synthese und RNA-Processing 429**
- 8.4.1 Die RNA-Polymerase wechselt zu Beginn einer jeden RNA-Kette ihre Untereinheiten aus 429
- 8.4.2 Drei verschiedene RNA-Polymerasen bilden RNA bei Eukaryonten 430
- 8.4.3 RNA-Polymerase II transkribiert einige DNA-Sequenzen häufiger als andere 431
- 8.4.4 Die Vorläufer der messenger-RNA werden an beiden Enden kovalent modifiziert 433
- 8.4.5 RNA-Processing entfernt lange Nucleotidsequenzen aus der Mitte von RNA-Molekülen 435
- 8.4.6 hnRNA-Transkripte werden sofort mit Proteinen und snRNPs bedeckt 436
- 8.4.7 Intron-Sequenzen werden in Form Schlingen-ähnlicher RNA-Moleküle entfernt 438
- 8.4.8 Normalerweise werden viele Introns von jedem RNA-Transkript entfernt 439
- 8.4.9 Untersuchungen der Thalassämie zeigen, wie mit Hilfe von RNA-Spleißen neue Proteine entstehen können 440
- 8.4.10 Spleißosom-katalysiertes RNA-Spleißen entstand vermutlich aus selbstspleißenden Mechanismen 441
- 8.4.11 Der Transport der mRNAs zum Cytoplasma wird verzögert, bis das Spleißen abgeschlossen ist 443
- 8.4.12 Ribosomale RNAs werden von hintereinander angeordneten identischen Gen-Sätzen gemacht 444
- 8.4.13 Der Nucleolus ist eine Ribosomenbau-Maschine 446
- 8.4.14 Der Nucleolus ist eine hoch organisierte Unterabteilung des Zellkerns 448
- 8.4.15 Der Nucleolus wird nach jeder Mitose an bestimmten Chromosomen neu gebildet 449
- 8.4.16 Einzelne Chromosomen nehmen festgelegte Plätze während der Interphase im Kern ein 449
- 8.4.17 Wie gut ist der Zellkern organisiert? 451
- Zusammenfassung* 452
- 8.5 Organisation und Evolution des Kern-Genoms 453**
- 8.5.1 Die Feinabstimmung der Genome erfolgt durch Punktmutationen, und durch genetische Rekombination werden sie von Grund auf umgestaltet oder vergrößert 453
- 8.5.2 Nacheinander wiederholte DNA-Sequenzen haben das Bestreben, sich nicht zu verändern 454
- 8.5.3 Die Evolution der Globin-Genfamilie ist ein Beispiel dafür, wie zufällig entstandene DNA-Duplikationen zur Evolution der Organismen beitragen 456
- 8.5.4 Gene, die für neue Proteine codieren, können durch Rekombination von Exons entstehen 457
- 8.5.5 Die meisten Proteine stammen wahrscheinlich von stark unterbrochenen Genen ab 458
- 8.5.6 Ein Großteil der DNA höherer Eukaryonten besteht aus sich wiederholenden, nicht codierenden Nucleotidsequenzen 460
- 8.5.7 Die Sequenzen der Satelliten-DNA haben keine bekannte Funktion 460
- 8.5.8 Die Evolution des Genoms wurde durch transponierbare Elemente beschleunigt 461
- 8.5.9 Transponierbare Elemente können oft die Gen-Regulation beeinflussen 463
- 8.5.10 Transpositions-Ausbrüche verursachen umwälzende Veränderungen im Genom und erhöhen die biologische Verschiedenartigkeit 464
- 8.5.11 Ungefähr 10 % des menschlichen Genoms besteht aus zwei Familien transponierbarer Elemente 464
- Zusammenfassung* 465
- Literatur 466
- 9. Kontrolle der Genexpression 473**
- 9.1 Ein Überblick über die Genkontrolle 473**
- 9.1.1 Die verschiedenen Zelltypen eines vielzelligen Organismus enthalten dieselbe DNA 474
- 9.1.2 Verschiedene Zelltypen synthetisieren einen unterschiedlichen Satz von Proteinen 474
- 9.1.3 Eine Zelle kann die Expression ihrer Gene als Antwort auf Außensignale verändern 475
- 9.1.4 Genexpression kann auf vielen Stufen des Informationstransfers von DNA zu RNA und Protein reguliert werden 476
- Zusammenfassung* 476
- 9.2 DNA-Bindungsmotive in Gen-Regulatorproteinen 477**
- 9.2.1 Gen-Regulatorproteine wurden mit Hilfe der Bakteriengenetik entdeckt 477
- 9.2.2 Die Außenseite der DNA-Helix kann von Proteinen gelesen werden 478
- 9.2.3 Die Geometrie der DNA-Doppelhelix hängt von ihrer Nucleotidsequenz ab 479
- 9.2.4 Kurze DNA-Sequenzen sind Grundkomponenten genetischer Schalter 480
- 9.2.5 Gen-Regulatorproteine enthalten Struktur motive, die DNA-Sequenzen lesen können 480
- 9.2.6 Das Helix-Turn-Helix-Motiv ist eines der einfachsten und der häufigsten DNA-bindenden Motive 482

- 9.2.7 Proteine mit Homöodomänen sind eine spezielle Klasse von Helix-Turn-Helix-Proteinen 483
- 9.2.8 Es gibt mehrere Arten von DNA-bindenden Zinkfinger-Motiven 484
- 9.2.9 Auch  $\beta$ -Faltblätter können DNA erkennen 486
- 9.2.10 Das Leucin-Zipper-Motiv vermittelt sowohl die DNA-Bindung als auch die Protein-Dimerisation 486
- 9.2.11 Das Helix-Loop-Helix-Motiv vermittelt ebenfalls die Dimerisation und die DNA-Bindung 488
- 9.2.12 Es ist noch nicht möglich, die von einem Gen-Regulatorprotein erkannte DNA-Sequenz vorherzusagen 489
- 9.2.13 Ein Gel-Verzögerungstest ermöglicht leicht den Nachweis Sequenz-spezifischer DNA-bindender Proteine 489
- 9.2.14 DNA-Affinitäts-Chromatographie erleichtert die Reinigung Sequenz-spezifischer DNA-bindender Proteine 490
- Zusammenfassung* 491
- 9.3 Wie genetische Schalter arbeiten 492**
- 9.3.1 Der Tryptophan-Repressor ist ein einfacher Schalter, der Gene in Bakterien ein- und ausschaltet 492
- 9.3.2 Transkriptions-Aktivatorproteine schalten Gene ein 494
- 9.3.3 Ein Transkriptions-Aktivator und ein Transkriptions-Repressor kontrollieren das *lac*-Operon 495
- 9.3.4 Die Kontrolle der Transkription in Eukaryontenzellen ist komplex 496
- 9.3.5 Eukaryontische RNA-Polymerase benötigt Allgemeine Transkriptionsfaktoren 496
- 9.3.6 Verstärker-Elemente regulieren Gene in Abstand 497
- 9.3.7 Eine eukaryontische Gen-Kontrollregion besteht aus einem Promotor plus Regulator-DNA-Sequenzen 499
- 9.3.8 Viele Gen-Aktivatorproteine beschleunigen den Prozeß der Ansammlung der Allgemeinen Transkriptionsfaktoren 500
- 9.3.9 Gen-Repressorproteine können die Transkription auf unterschiedlichen Wegen inhibieren 501
- 9.3.10 Eukaryontische Gen-Regulatorproteine sammeln sich oft als kleine Komplexe auf der DNA 502
- 9.3.11 Komplexe genetische Schalter, die die *Drosophila-Entwicklung* regulieren, sind aus kleineren Moduln aufgebaut 503
- 9.3.12 Das *eve*-Gen von *Drosophila* wird durch kombinatorische Kontrolle reguliert 504
- 9.3.13 Komplexe Gen-Kontroll-Regionen von Säugern sind ebenfalls aus einfachen Regulator-Moduln aufgebaut 506
- 9.3.14 Die Aktivität eines Gen-Regulatorproteins kann selbst reguliert werden 507
- 9.3.15 Bakterien verwenden austauschbare RNA-Polymerase-Untereinheiten zur Unterstützung der Regulation der Gen-Transkription 508
- 9.3.16 Genetische Schalter haben sich schrittweise entwickelt 508
- Zusammenfassung* 509
- 9.4 Chromatin-Struktur und die Kontrolle der Genexpression 510**
- 9.4.1 Die Transkription kann dort aktiviert werden, wo die DNA in Nucleosomen verpackt ist 511
- 9.4.2 Einige Chromatin-Formen machen die Transkription stumm 512
- 9.4.3 Ein Dekondensations-Schritt kann vor der Transkription von Säuger-Globin-Genen notwendig sein 513
- 9.4.4 Die zur Ausbildung aktiven Chromatins erforderlichen Mechanismen sind noch unklar 515
- 9.4.5 Spannung in der DNA-Superhelix erlaubt „Wirkung auf Distanz“ 516
- Zusammenfassung* 517
- 9.5 Die molekulargenetischen Mechanismen, die spezialisierte Zelltypen schaffen 518**
- 9.5.1 DNA-Neuanordnungen vermitteln Phasen-Variation in Bakterien 518
- 9.5.2 Verschiedene Gen-Regulatorproteine bestimmen die Zelltyp-Identität bei Hefen 519
- 9.5.3 Zwei Proteine, die ihre Synthese gegenseitig unterdrücken, bestimmen den vererbaren Zustand des Bakteriophagen  $\lambda$  522
- 9.5.4 Die Expression eines entscheidenden Gen-Regulatorproteins kann die Expression einer ganzen Batterie von stromabwärts gelegenen Genen auslösen 523
- 9.5.5 Kombinatorische Gen-Kontrolle ist bei Eukaryonten die Norm 524
- 9.5.6 Ein inaktives X-Chromosom wird vererbt 526
- 9.5.7 Gene von *Drosophila* und Hefen können ebenfalls durch vererbare Eigenschaften der Chromatin-Struktur inaktiviert werden 527
- 9.5.8 Das DNA-Methylierungs-Muster wird bei der Teilung von Vertebratenzellen vererbt 529
- 9.5.9 Die DNA-Methylierung verstärkt Entwicklungsentscheidungen in Wirbeltierzellen 530
- 9.5.10 Der genomische Stempel benötigt DNA-Methylierung 532
- 9.5.11 CG-reiche Inseln stehen bei Säugern mit etwa 40000 Genen in Verbindung 532
- Zusammenfassung* 534
- 9.6 Post-transkriptionale Kontrolle 534**
- 9.6.1 Transkriptions-Abschwächung bewirkt eine vorzeitige Beendigung der Transkription einiger RNA-Moleküle 535
- 9.6.2 Durch alternatives Spleißen können verschiedene Formen eines Proteins von ein und demselben Gen entstehen 535
- 9.6.3 Geschlechtsbestimmung bei *Drosophila* hängt von einer Reihe regulierter RNA-Spleiß-Ereignisse ab 537
- 9.6.4 Eine Veränderung an der Schnittstelle des RNA-Transkripts und Polyadenylierung können den carboxyterminalen Bereich eines Proteins verändern 538

- 9.6.5 Die Definition des Gens mußte mit der Entdeckung des alternativen Spleißens modifiziert werden 539
- 9.6.6 Der RNA-Transport aus dem Zellkern kann reguliert werden 540
- 9.6.7 Einige mRNAs sind ortsgebunden an bestimmte Stellen des Cytoplasmas 541
- 9.6.8 RNA-Editing verändert den Inhalt der RNA-Botschaft 542
- 9.6.9 Prokaryonten- und Eukaryontenzellen benutzen verschiedene Strategien, um den Startpunkt der Translation auf einem mRNA-Molekül festzulegen 544
- 9.6.10 Die Phosphorylierung eines Initiationsfaktors reguliert die Proteinsynthese 544
- 9.6.11 Proteine, die an die 5'-Leitsequenz der mRNA binden, bewirken negative Translationskontrolle 546
- 9.6.12 Genexpression kann durch Veränderungen der mRNA-Stabilität kontrolliert werden 547
- 9.6.13 Selektiver mRNA-Abbau ist an die Translation gekoppelt 548
- 9.6.14 Die cytoplasmatische Kontrolle der poly-A-Länge kann die Translation zusätzlich zur mRNA-Stabilität beeinflussen 549
- 9.6.15 Einige mRNAs enthalten ein Recodierungs-Signal, das den normalen Verlauf der Translation unterbricht 550
- 9.6.16 RNA-katalysierte Reaktionen in Zellen sind wahrscheinlich sehr alten Ursprungs 551
- Zusammenfassung* 552
- Literatur 552

## Die innere Organisation der Zelle

## Teil III

### 10. Membranstruktur 563

#### 10.1 Die Lipid-Doppelschicht 564

- 10.1.1 Membraniipide sind amphipathische Moleküle, die in den meisten Fällen von selbst Doppelschichten bilden 564
- 10.1.2 Die Lipid-Doppelschicht ist eine zweidimensionale Flüssigkeit 566
- 10.1.3 Die Fluidität der Lipid-Doppelschicht hängt von deren Zusammensetzung ab 567
- 10.1.4 Die Lipid-Doppelschicht ist asymmetrisch 570
- 10.1.5 Glykolipide befinden sich auf der Oberfläche einer jeden Plasmamembran 570
- Zusammenfassung* 572

#### 10.2 Membranproteine 572

- 10.2.1 Membranproteine können auf verschiedene Weise mit der Lipid-Doppelschicht verbunden sein 573
- 10.2.2 Man nimmt an, daß die Polypeptidketten der meisten Transmembranproteine die Lipid-Doppelschicht in Form einer  $\alpha$ -Helix durchqueren 575
- 10.2.3 Membranproteine lassen sich mit Hilfe von Detergentien in Lösung bringen und reinigen 576
- 10.2.4 Die Cytoplasma-Seite von Membranproteinen läßt sich gut an Erythrozyten-Ghosts untersuchen 577
- 10.2.5 Spectrin ist ein Cytoskelett-Protein, das nicht-kovalent der Cytoplasmaseite der Erythrozytenmembran zugeordnet ist 580
- 10.2.6 Glycophorin durchzieht die Doppelschicht der Erythrozytenmembran als einzelne  $\alpha$ -Helix 582
- 10.2.7 Bande 3 der roten Blutzellen ist ein multi-pass-Membranprotein, das den gekoppelten Transport von Anionen katalysiert 582

- 10.2.8 Bacteriorhodopsin ist eine Protonenpumpe, die die Lipid-Doppelschicht mit sieben  $\alpha$ -Helices durchspannt 584
- 10.2.9 Porine sind porenbildende Transmembranproteine, die die Lipid-Doppelschicht als  $\beta$ -Zylinder durchdringen 585
- 10.2.10 Membranproteine erfüllen häufig ihre Funktionen innerhalb großer Molekülkomplexe 586
- 10.2.11 Viele Membranproteine diffundieren innerhalb der Membranebene 587
- 10.2.12 Zellen können Proteine und Lipide auf bestimmte Membrandomänen beschränken 589
- 10.2.13 Die Zelloberfläche ist mit Zuckern bedeckt 591
- 10.2.14 Selektine sind Kohlenhydrat-bindende Zelloberflächen-Proteine, die zeitlich begrenzte Zell/Zell-Adhäsionen im Blut vermitteln 592
- Zusammenfassung* 594
- Literatur 594

### 11. Membrantransport kleiner Moleküle und Ionen als Grundlage der Membranerregbarkeit 599

#### 11.1 Prinzipien des Membrantransports 600

- 11.1.1 Proteinfreie Lipid-Doppelschichten sind hochgradig undurchlässig für Ionen 600
- 11.1.2 Es gibt zwei Hauptklassen von Membrantransport-Proteinen: Carrier und Kanäle 601
- 11.1.3 Den aktiven Transport bewerkstelligen Carrier-Proteine, die an eine Energiequelle gekoppelt sind 602
- 11.1.4 Die DNA-Rekombinationstechnologie hat die Erforschung der Membrantransport-Proteine revolutioniert 603

- 11.15 Ionophore können benutzt werden, um die Durchlässigkeit von Membranen für bestimmte Ionen zu erhöhen 604  
*Zusammenfassung* 605
- 11.2 Carrier-Proteine und aktiver Membrantransport 605**
- 11.2.1 Die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe der Plasmamembran ist eine ATPase 607
- 11.2.2 Die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase wird gebraucht, um das osmotische Gleichgewicht aufrecht zu erhalten und das Zellvolumen zu stabilisieren 609
- 11.2.3 Einige  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpen sind ebenfalls Membran-gebundene ATPasen 611
- 11.2.4 ATP-synthetisierende, Membran-gebundene Enzyme sind im Rückwärtsgang arbeitende Transport-ATPasen 612
- 11.2.5 Aktiver Transport kann durch Ionen-Gradienten angetrieben werden 612
- 11.2.6  $\text{Na}^+$ -getriebene Carrier-Proteine in der Plasmamembran regulieren den intrazellulärenpH-Wert 613
- 11.2.7 Der Transport gelöster Proteine von Zelle zu Zelle kommt durch die asymmetrische Verteilung der Carrier-Proteine in Epithelzellen zustande 614
- 11.2.8 Einige bakterielle Transport-ATPasen sind den eukaryontischen Transport-ATPasen, die mit Arzneimittelresistenz und zystischer Fibröse in Verbindung gebracht werden, homolog: Die Großfamilie der ABC-Transportsysteme 615  
*Zusammenfassung* 617
- 11.3 Ionenkanäle und elektrische Eigenschaften von Membranen 618**
- 11.3.1 Ionenkanäle sind ionenselektiv und pendeln zwischen geöffneten und geschlossenen Zuständen 619
- 11.3.2 Das Membranpotential tierischer Zellen ist hauptsächlich abhängig von  $\text{K}^+$ -Sickerkanälen und dem  $\text{K}^+$ -Gradienten über der Membran 620
- 11.3.3 Das Ruhepotential fällt nur langsam ab, wenn die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe angehalten wird 621
- 11.3.4 Die Funktion einer Nervenzelle ist von ihrer langgezogenen Form abhängig 623
- 11.3.5 Spannungs-kontrollierte Kationenkanäle sind für die Entstehung von Aktionspotentialen in elektrisch erregbaren Zellen verantwortlich 624
- 11.3.6 Die Myelinisierung erhöht die Geschwindigkeit und Effizienz der Fortleitung von Aktionspotentialen in Nervenzellen 627
- 11.3.7 Die Patch-clamp-Registrierung zeigt, daß sich einzelne  $\text{Na}^+$ -Kanäle nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip öffnen 629
- 11.3.8 Spannungs-kontrollierte Kationenkanäle sind entwicklungs-geschichtlich und strukturell verwandt 631
- 11.3.9 Transmitter-kontrollierte Ionenkanäle übersetzen an chemischen Synapsen chemische Signale in elektrische 633
- 11.3.10 Chemische Synapsen können erregend und hemmend sein 634
- 11.3.11 Die Acetylcholinrezeptoren an der neuromuskulären Endplatte sind Transmitter-kontrollierte Kationenkanäle 634
- 11.3.12 Transmitter-kontrollierte Ionenkanäle sind die Hauptangriffsorte für Psychopharmaka 636
- 11.3.13 Bei der neuromuskulären Signalübertragung werden nacheinander fünf verschiedene Gruppen von Ionenkanälen aktiviert 638
- 11.3.14 Das postsynaptische Summenpotential eines Neurons stellt die räumliche und zeitliche Summation vieler kleiner postsynaptischer Potentiale dar 639
- 11.3.15 Die neuronale Verrechnung setzt eine Kombination von mindestens drei Arten von  $\text{K}^+$ -Kanälen voraus 641
- 11.3.16 Die Langzeitpotenzierung im Hippocampus der Säuger hängt vom  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom durch NMDA-Rezeptor-Kanäle ab 643  
*Zusammenfassung* 645  
Literatur 646
- 12. Intrazelluläre Kompartimente und die Sortierung von Proteinen 651**
- 12.1 Die Kompartimentierung höherer Zellen 651**
- 12.1.1 Alle eukaryontischen Zellen besitzen die gleiche Grundausstattung an membranumschlossenen Organellen 652
- 12.1.2 Das Verständnis der topologischen Beziehung zwischen den membranumschlossenen Organellen kann aus ihrem evolutionären Ursprung abgeleitet werden 655
- 12.1.3 Proteine können sich auf unterschiedliche Weise zwischen den Kompartimenten bewegen 657
- 12.1.4 Signal-Peptide und Signal-Bereiche weisen Proteinen den Weg zur richtigen zellulären Adresse 658
- 12.1.5 Zellen können ihre membranumschlossenen Organelle nicht *de novo* herstellen: Zum Aufbau der Organelle benötigen sie die Information der Organelle selbst 660  
*Zusammenfassung* 660
- 12.2 Der Transport von Molekülen in den und aus dem Kern 662**
- 12.2.1 Kemporen durchlöchern die Doppelmembran 663
- 12.2.2 Kerntransportsignale weisen Kernproteinen den Weg in den Kern 665
- 12.2.3 Makromoleküle werden durch Kernporen aktiv in den Kern hinein- und aus dem Kern heraustransportiert 666
- 12.2.4 Die Kernhülle wird während der Mitose aufgelöst 668
- 12.2.5 Der Transport zwischen Kern und Cytosol kann dadurch reguliert werden, daß der Zugang zur Transportmaschinerie verhindert wird 669  
*Zusammenfassung* 670
- 12.3 Der Transport von Proteinen zu Mitochondrien und Chloroplasten 670**
- 12.3.1 Die Translokation in die mitochondriale Matrix hängt von einem spezifischen Signalpeptid ab 671

- 12.3.2 Die Translokation in die mitochondriale Matrix ist sowohl von einem elektrochemischen Gradienten in der Innenmembran als auch von ATP-Hydrolyse abhängig 672
- 12.3.3 Der Transport von Mitochondrienproteinen in die Matrix verläuft in zwei Schritten und findet an Kontaktstellen statt, die Innen- und Außenmembran verbinden 672
- 12.3.4 Proteine werden im ungefalteten Zustand in die Mitochondrien-Matrix importiert 674
- 12.3.5 Die aufeinanderfolgende Bindung des importierten Proteins an mitochondriales Hsp70 und Hsp60 unterstützt den Translokationsprozeß und die Proteinfaltung 674
- 12.3.6 Der Protein-Transport in die Innenmembran und den Zwischenmembranraum benötigt zwei Signale 675
- 12.3.7 Zwei Signalpeptide werden benötigt, um Proteine zur Thylakoidmembran der Chloroplasten zu dirigieren 676
- Zusammenfassung* 677
- 12.4 Peroxisomen 678**
- 12.4.1 Peroxisomen verwenden molekularen Sauerstoff und Wasserstoffperoxid, um Oxidationsreaktionen auszuführen 678
- 12.4.2 Eine kurze Signalsequenz dirigiert den Import von Proteinen in Peroxisomen 680
- Zusammenfassung* 680
- 12.5 Das Endoplasmatische Reticulum 681**
- 12.5.1 Membrangebundene Ribosomen kennzeichnen das raue ER 681
- 12.5.2 Glattes ER kommt in einigen spezialisierten Zellen reichlich vor 683
- 12.5.3 Glattes und rauhes ER kann man durch Zentrifugation voneinander trennen 685
- 12.5.4 Signalpeptide wurden zuerst bei Proteinen entdeckt, die ins ER transportiert werden 686
- 12.5.5 Eine Signalerkennungs-Partikel dirigiert ER-Signalpeptide zu einem spezifischen Rezeptor in der ER-Membran 687
- 12.5.6 Das Durchschleusen durch die ER-Membran muß nicht immer mit der Fortsetzung der Polypeptidketten-Verlängerung einhergehen 689
- 12.5.7 Die Polypeptidkette geht durch eine wässrige Pore im Translokationsapparat 689
- 12.5.8 Das ER-Signalpeptid der meisten löslichen Proteine wird nach ihrem Transport durch die Membran abgespalten 690
- 12.5.9 In Einspann-Transmembranproteinen verbleibt ein einzelnes, internes ER-Signalpeptid als membrandurchspannende  $\alpha$ -Helix in der Lipid-Doppelschicht 691
- 12.5.10 Die Topologie von Mehrspann-Transmembranproteinen wird durch die Kombination von Start- und Stop-Transfer-Signalen bestimmt 693
- 12.5.11 Polypeptid-Ketten, die durch die Membran transportiert werden, falten und assoziieren im Lumen des ER 694
- 12.5.12 Die meisten der im rauhen ER synthetisierten Proteine werden über die Anheftung desselben N-gekoppelten Oligosaccharids glykosyliert 695
- 12.5.13 Einige Membranproteine wechseln nach dem Transport in das ER ihren carboxyterminalen Transmembranteil gegen einen kovalent verknüpften Glykosylphosphatidylinositol-(GPI)-Anker aus 697
- 12.5.14 Die meisten Lipid-Doppelschichten für Membranen werden im ER zusammengesetzt 698
- 12.5.15 Phospholipid-Austauschproteine transportieren Phospholipide vom ER zu den Mitochondrien und Peroxisomen 700
- Zusammenfassung* 700
- Literatur 701
- 13. Vesikelverkehr bei Sekretion und Endozytose 707**
- 13.1 Transport aus dem ER durch den Golgi-Apparat 709**
- 13.1.1 Der Golgi-Apparat besteht aus einer geordneten Folge von Kompartimenten 709
- 13.1.2 Proteine, die Bestandteile des ER sind, werden gezielt aus dem cis-Golgi-Netz zurückgeholt 711
- 13.1.3 Golgi-Proteine gehen ins ER zurück, wenn Zellen mit Brefeldin A behandelt werden 712
- 13.1.4 Oligosaccharidketten werden im Golgi-Apparat weiterverarbeitet 713
- 13.1.5 Die Golgi-Zisternen sind als Serie aufeinanderfolgender Bearbeitungs-Kompartimente organisiert 715
- 13.1.6 Proteoglykane werden im Golgi-Apparat zusammengesetzt 717
- 13.1.7 In Zellmembranen ist das Kohlenhydrat nach derjenigen Seite der Membran ausgerichtet, die topologisch der Zellaußenseite entspricht 718
- 13.1.8 Welchen Zweck hat die N-Glykosylierung? 718
- Zusammenfassung* 719
- 13.2 Der Transport vom trans-Golgi-Netz zu Lysosomen 720**
- 13.2.1 Lysosomen sind der wichtigste Schauplatz intrazellulärer Verdauungsvorgänge 720
- 13.2.2 Lysosomen sind uneinheitlich 721
- 13.2.3 Die Vakuolen von Pflanzen und Pilzen sind bemerkenswert vielseitige Organellen 722
- 13.2.4 Lysosomen erhalten ihr Arbeitsmaterial über mehrere Wege 723
- 13.2.5 Einige Cytosol-Proteine werden zum Abbau direkt zu den Lysosomen transportiert 725
- 13.2.6 Lysosomen-Enzyme werden im trans-Golgi-Netz von anderen Proteinen durch ein membrangebundenes Rezeptorprotein getrennt, das Mannose-6-phosphat erkennt 725
- 13.2.7 Der Mannose-6-phosphat-Rezeptor pendelt zwischen spezifischen Membranen hin und her 726
- 13.2.8 Eine Signalmarke auf der Polypeptidkette ist das Kennzeichen, um lysosomale Enzyme mit Mannose-6-phosphat zu markieren 727
- 13.2.9 Defekte in der GlcNAc-Phosphotransferase verursachen beim Menschen eine lysosomale Speicherkrankheit 728
- Zusammenfassung* 729

- 13.3 Transport von der Plasmamembran über Endosomen: Endozytose 729**
- 13.3.1 Spezialisierte, phagozytotische Zellen können große Partikel verschlingen 730
- 13.3.2 Pinozytose-Vesikel bilden sich in der Plasmamembran aus CoatedPits 731
- 13.3.3 Clathrin-coated Pits dienen der Anreicherung bestimmter extrazellulärer Makromoleküle vor der Aufnahme 732
- 13.3.4 Zellen importieren Cholesterin durch Rezeptor-vermittelte Endozytose 733
- 13.3.5 Durch Endozytose aufgenommenes Material landet häufig in den Lysosomen 734
- 13.3.6 Spezifische Proteine werden aus den frühen Endosomen entfernt und zur Plasmamembran zurückgebracht 735
- 13.3.7 Die Beziehung zwischen frühen und späten Endosomen ist unsicher 737
- 13.3.8 Durch Transzytose können Makromoleküle durch Epithelzellschichten befördert werden 737
- 13.3.9 Epithelzellen besitzen drei Endosomen-Kompartimente: zwei getrennte frühe und ein gemeinsames spätes 738
- Zusammenfassung 739*
- 13.4 Der Transport vom ?rans-Golgi-Netz zur Zelloberfläche: Exozytose 739**
- 13.4.1 Viele Proteine und Lipide werden anscheinend automatisch vom ER und vom Golgi-Apparat aus zur Zelloberfläche transportiert 740
- 13.4.2 Sekretorische Vesikel schnüren sich vom frans-Golgi-Netz ab 741
- 13.4.3 Während sich die sekretorischen Vesikel bilden, werden Proteine oft proteolytisch weiterverarbeitet 742
- 13.4.4 Sekretorische Vesikel warten in der Nähe der Plasmamembran auf das Signal zur Freigabe ihrer Inhaltsstoffe 743
- 13.4.5 Die regulierte Exozytose ist eine lokale Antwort der Plasmamembran und des unter ihr liegenden Cytoplasmas 743
- 13.4.6 Membranbestandteile aus sekretorischen Vesikeln werden wiederverwendet 744
- 13.4.7 Synaptische Vesikel entstehen aus Endosomen 745
- 13.4.8 Zellen mit polarer Struktur dirigieren Proteine vom fram-Golgi-Netz zur richtigen Domäne der Plasmamembran 746
- Zusammenfassung 747*
- 13.5 Die molekularen Mechanismen des Vesikeltransports und die Aufrechterhaltung der Mannigfaltigkeit der Kompartimente 748**
- 13.5.1 Die Aufrechterhaltung der Unterschiede zwischen den Kompartimenten erfordert den Einsatz Freier Energie 749
- 13.5.2 Es gibt mehr als eine Art von Coated Vesicles 752
- 13.5.3 Der Aufbau einer Clathrin-Hülle treibt die Knospenbildung an 753
- 13.5.4 Adaptine erkennen spezifische Transmembranproteine und verknüpfen sie mit dem Clathrin-Käfig 755
- 13.5.5 Coatomer-bedeckte Vesikel vermitteln den nicht-selektiven Vesikeltransport 756
- 13.5.6 Der Vesikeltransport hängt von regulatorischen GTP-bindenden Proteinen ab 757
- 13.5.7 ARF scheint den Aufbau und den Zerfall des Coatomer-Belags zu signalisieren 757
- 13.5.8 Organell-Markierungsproteine, SNAREs genannt, helfen bei der Steuerung des Vesikeltransports 758
- 13.5.9 Rab-Proteine stellen vermutlich die Spezifität des Vesikel-Andockens sicher 759
- 13.5.10 Die Vesikelfusion wird durch eine „Membranfusions-Maschine“ katalysiert 760
- 13.5.11 Das am besten charakterisierte Fusionsprotein wird von einem Virus gemacht 761
- Zusammenfassung 763*
- Literatur 763*
- 14. Energieumwandlung: Mitochondrien und Chloroplasten 771**
- 14.1 Das Mitochondriutn 773**
- 14.1.1 Mitochondrien enthalten eine Außen- und eine Innenmembran, die zwei innere Kompartimente schaffen 774
- 14.1.2 Die mitochondriale Oxidation beginnt, sobald in der Matrix große Mengen von Acetyl-CoA aus Pyruvat oder Fettsäuren gebildet werden 776
- 14.1.3 Der Zitronensäure-Zyklus oxidiert die Acetylgruppe von Acetyl-CoA und bildet dabei NADH und FADH<sub>2</sub> für die Atmungskette 779
- 14.1.4 In der inneren Mitochondrien-Membran wandelt ein chemiosmotischer Vorgang Oxidationsenergie in ATP um 781
- 14.1.5 Drei große Atmungsenzym-Komplexe übertragen Elektronen vom NADH auf Sauerstoff 783
- 14.1.6 Die beim Elektronen-Transport entlang der Atmungskette frei werdende Energie wird in Gestalt eines elektrochemischen Protonengradienten über der inneren Membran gespeichert 784
- 14.1.7 Die im elektrochemischen Protonengradienten gespeicherte Energie wird zur Synthese von ATP und zum Transport von Metaboliten und anorganischen Ionen in den Matrixraum genutzt 785
- 14.1.8 Die rasche Umsetzung von ADP zu ATP in Mitochondrien hält das Verhältnis von ATP zu ADP in Zellen hoch 787
- 14.1.9 Der Unterschied zwischen AG<sup>o</sup> und AG: Ein hoher negativer Wert von AG ist nötig, damit die ATP-Hydrolyse der Zelle Nutzen bringen kann 787
- 14.1.10 Die zelluläre Atmung arbeitet außerordentlich effizient 789
- Zusammenfassung 792*



**14.2 Die Atmungskette und ATP-Synthase 793**

- 14.2.1 Aus Mitochondrien lassen sich funktionstüchtige „inside-out“-Partikel isolieren 793
- 14.2.2 Die ATP-Synthase kann gereinigt und den Membranen wieder zugesetzt werden 793
- 14.2.3 Die ATP-Synthase kann rückwärts arbeiten, um ATP zu hydrolysieren und  $H^+$  zu pumpen 795
- 14.2.4 Die Atmungskette pumpt  $H^+$  durch die innere Mitochondrien-Membran 796
- 14.2.5 Viele der Elektronen-Carrier in der Atmungskette wurden mit spektroskopischen Methoden identifiziert 797
- 14.2.6 Die Atmungskette enthält drei große Enzymkomplexe, die in die innere Mitochondrien-Membran eingebettet sind 799
- 14.2.7 Ein Eisen-Kupfer-Zentrum im Cytochrom-Oxidase-Komplex katalysiert eine effiziente  $O_2$ -Reduktion 800
- 14.2.8 Elektronenübertragungen werden durch Zufallskollisionen zwischen diffundierenden Donatoren und Akzeptoren in der inneren Mitochondrien-Membran vermittelt 802
- 14.2.9 Ein starker Abfall des Redoxpotentials entlang einem jeden der drei Atmungsenzymkomplexe liefert die Energie für die Protonenpumpe 802
- 14.2.10 Der Mechanismus der Protonenpumpe ist beim Bacteriorhodopsin am besten verstanden 804
- 14.2.11  $H^+$ -Ionophore verbrauchen den  $H^+$ -Gradienten und koppeln dadurch den Elektronen-Transport von der ATP-Synthase ab 805
- 14.2.12 Der Elektronenfluß durch die Atmungskette wird normalerweise durch die Atmungskontrolle reguliert 805
- 14.2.13 Natürliche Entkoppler wandeln die Mitochondrien in braunem Fettgewebe in Wärme-Erzeuger um 806
- 14.2.14 Alle Bakterien verwenden zur Einschirrung von Energie chemi-osmotische Mechanismen 806

*Zusammenfassung 807*

**14.3 Chloroplasten und Photosynthese 808**

- 14.3.1 Chloroplasten gehören zu einer Organellen-Familie, die nur in Pflanzen vorkommt — den Plastiden 808
- 14.3.2 Chloroplasten ähneln Mitochondrien, haben aber ein zusätzliches Kompartiment 809
- 14.3.3 Zwei einzigartige Reaktionen laufen in den Chloroplasten ab: Die Licht-induzierte Produktion von ATP und NADPH und die Umwandlung von  $CO_2$  in Kohlenhydrate 811
- 14.3.4 Die Kohlenstoff-Fixierung wird durch Ribulosebisphosphat-Carboxylase katalysiert 812
- 14.3.5 Für jedes fixierte  $CO_2$ -Molekül werden im Zyklus der Kohlenstoff-Fixierung drei Moleküle ATP und zwei Moleküle NADPH verbraucht 813
- 14.3.6 Bei manchen Pflanzen ist die  $CO_2$ -Fixierung auf verschiedene Zellräume verteilt, um das Wachstum bei geringen  $CO_2$ -Konzentrationen zu erleichtern 814
- 14.3.7 Die Photosynthese hängt von der Photochemie der Chlorophyll-Moleküle ab 815

- 14.3.8 Ein Photosystem enthält ein Reaktionszentrum und einen Antennenkomplex 816
- 14.3.9 In einem Reaktionszentrum erzeugt die von Chlorophyll eingefangene Lichtenergie einen starken Elektronendonator aus einem schwachen 817
- 14.3.10 Bei Pflanzen und Cyanobakterien entsteht sowohl NADPH als auch ATP durch nicht-zyklische Photophosphorylierung 819
- 14.3.11 Chloroplasten sind in der Lage, durch zyklische Phosphorylierung ATP herzustellen, ohne dabei NADPH zu bilden 820
- 14.3.12 Der elektrochemische Protonengradient ist bei Mitochondrien und Chloroplasten ähnlich 821
- 14.3.13 Ebenso wie die innere Mitochondrien-Membran enthält auch die innere Chloroplasten-Membran Carrier-Proteine, die den Metaboliten-Austausch mit dem Cytosol erleichtern 822
- 14.3.14 Chloroplasten führen auch andere Biosynthesen durch *Zusammenfassung 823*

**14.4 Die Evolution der Elektronen-Transportketten 823**

- 14.4.1 Die ersten Zellen stellten ATP wahrscheinlich durch Gärungsprozesse her 824
- 14.4.2 Die Evolution Energie-speichernder Elektronen-Transportketten setzt anaerobe Bakterien in die Lage, nicht-vergärbare organische Verbindungen als Energiequelle zu nutzen 825
- 14.4.3 Durch die Schaffung eines unerschöpflichen Vorrats an Reduktionskraft überwand photosynthetische Bakterien ein Haupthindernis im Rahmen der Zellevolution 826
- 14.4.4 Die komplexeren photosynthetischen Elektronen-Transportketten der Cyanobakterien erzeugten atmosphärischen Sauerstoff und ermöglichten neue Lebensformen *Zusammenfassung 831*

**14.5 Die Genome der Mitochondrien und Chloroplasten 831**

- 14.5.1 Die Biosynthese von Mitochondrien und Chloroplasten ist auf die Beteiligung zweier getrennter genetischer Systeme angewiesen 832
- 14.5.2 Wachstum und Teilung von Mitochondrien und Chloroplasten erhält die Organellenzahl einer Zelle aufrecht 833
- 14.5.3 Die Genome von Mitochondrien und Chloroplasten sind in der Regel ringförmige DNA-Moleküle 833
- 14.5.4 Mitochondrien und Chloroplasten enthalten vollständige genetische Systeme 835
- 14.5.5 Das Chloroplasten-Genom höherer Pflanzen enthält ungefähr 120 Gene 835
- 14.5.6 Mitochondriale Genome haben einige überraschende Eigenschaften 836
- 14.5.7 Tierische Mitochondrien enthalten die einfachsten aller bekannten genetischen Systeme 838
- 14.5.8 Warum sind die Genome pflanzlicher Mitochondrien so groß? 838
- 14.5.9 Einige Organellen-Gene enthalten Introns 839

- 14.5.10 Mitochondriale Gene lassen sich aufgrund ihres nicht-Mendelschen (cytoplasmatischen) Vererbungsmusters von Kern-Genen unterscheiden 840
- 14.5.11 Organellen-Gene werden bei vielen Organismen über die Mutter vererbt 841
- 14.5.12 „petite“ Mutanten bei Hefen beweisen die überragende Bedeutung des Zellkerns für die Mitochondrien-Biogenese 842
- 14.5.13 Mitochondrien und Chloroplasten enthalten gewebespezifische Proteine 842
- 14.5.14 Mitochondrien importieren den größten Teil ihrer Lipide; Chloroplasten stellen die meisten ihrer Lipide selbst her 843
- 14.5.15 Sowohl Mitochondrien als auch Chloroplasten haben sich vermutlich aus endosymbiontischen Bakterien entwickelt 843
- 14.5.16 Weshalb verfügen Mitochondrien und Chloroplasten über eigene genetische Systeme? 845
- Zusammenfassung* 846
- Literatur 847

## 15. Signalübertragungen in der Zelle 853

### 15.1 Allgemeine Prinzipien der zellulären Signalübertragung 854

- 15.1.1 Extrazelluläre Signalmoleküle werden von spezifischen Rezeptoren auf der Oberfläche oder innerhalb der Zielzelle erkannt 854
- 15.1.2 Sezernierte Moleküle vermitteln drei Formen der Signalübertragung: parakrin, synaptisch und endokrin 855
- 15.1.3 Autokrine Signale koordinieren das Verhalten von Gruppen identischer Zellen 857
- 15.1.4 Der Austausch von Signalen zwischen benachbarten Zellen erfolgt über „Gap-Junctions“ 858
- 15.1.5 Jede Zelle ist programmiert, auf bestimmte Kombinationen von Signalmolekülen zu antworten 859
- 15.1.6 Unterschiedliche Zellen antworten unterschiedlich auf ein gleiches Signal 859
- 15.1.7 Die Ausgangskonzentration eines Moleküls kann nur dann schnell wieder eingestellt werden, wenn es das Molekül eine kurze Halbwertszeit hat 860
- 15.1.8 Die Signalübertragung durch Stickstoffmonoxidgas erfolgt über eine direkte Bindung an ein Enzym innerhalb der Zelle 861
- 15.1.9 Steroidhormone, Thyreoidhormone, Retinoide und Vitamin D binden an intrazelluläre Rezeptoren, die in der Ligand-aktivierten Form genregulatorische Funktionen übernehmen 862
- 15.1.10 Es gibt drei Klassen von Zelloberflächen-Rezeptorproteinen: Ionenkanal-gekoppelte, G-Protein-gekoppelte und solche, die selbst katalytische Aktivität besitzen 864
- 15.1.11 Aktivierte Zelloberflächen-Rezeptoren regen die Phosphorylierung intrazellulärer Proteine an, die untereinander ein Netzwerk bilden 866
- Zusammenfassung* 868

### 15.2 Signalübertragung durch G-Protein-gekoppelte Zelloberflächen-Rezeptoren 869

- 15.2.1 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren leiten ihr Signal intrazellulär über trimere G-Proteine weiter 870
- 15.2.2 Einige Rezeptoren erhöhen den intrazellulären cAMP-Spiegel, indem sie über ein stimulatorisches G-Protein ( $G_s$ ) die Adenylylcyclase aktivieren 871
- 15.2.3 Es wird angenommen, daß trimere G-Proteine bei der Aktivierung desaggregieren 872
- 15.2.4 Manche Rezeptoren senken den cAMP-Spiegel der Zelle über ein inhibitorisches trimeres G-Protein ( $G_i$ ), das die Adenylylcyclase hemmt 873
- 15.2.5 Die Wirkung von cAMP wird über die cAMP-abhängige Proteinkinase (A-Kinase) vermittelt 875
- 15.2.6 Serin/Threonin-Proteinphosphatasen heben die Wirkung der A-Kinase wieder auf 877
- 15.2.7 Zellen halten die cytosolische  $Ca^{2+}$ -Konzentration niedrig, um  $Ca^{2+}$  als intrazelluläres Signalmolekül benutzen zu können 878
- 15.2.8  $Ca^{2+}$  wirkt als überall vorhandener intrazellulärer Botenstoff 879
- 15.2.9 Manche G-Protein-gekoppelte Rezeptoren stimulieren den Inositol-Phospholipid-Signalübertragungsweg, indem sie Phospholipase C- $\beta$  aktivieren 880
- 15.2.10 Inositoltrisphosphat (IP<sub>3</sub>) koppelt die Rezeptoraktivierung an die Freisetzung von  $Ca^{2+}$  aus dem ER 881
- 15.2.11  $Ca^{2+}$ -Oszillationen führen oft zur Verlängerung der IP<sub>3</sub>-vermittelten  $Ca^{2+}$ -Reaktion 882
- 15.2.12 Diacylglycerol aktiviert die Proteinkinase C (C-Kinase) 883
- 15.2.13 Calmodulin ist ein überall vorkommender intrazellulärer  $Ca^{2+}$ -Rezeptor 885
- 15.2.14  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-abhängige Proteinkinasen (CaM-Kinasen) vermitteln die meisten  $Ca^{2+}$ -Effekte in tierischen Zellen 886
- 15.2.15 Die cAMP- und  $Ca^{2+}$ -Wege interagieren miteinander 887
- 15.2.16 Einige trimere G-Proteine sind unmittelbar an der Regulation von Ionenkanälen beteiligt 888
- 15.2.17 Riechen und Sehen werden durch G-Protein-gekoppelte Rezeptoren und durch cyclo-Nucleotid-abhängige Ionenkanäle ermöglicht 889
- 15.2.18 Extrazelluläre Signale werden über intrazelluläre Mediatoren und Enzymkaskaden enorm verstärkt 891
- 15.2.19 Zellen können auf eine stetig ansteigende Konzentration eines extrazellulären Signals plötzlich reagieren 893
- 15.2.20 Die Zelle kann sich an die Wirkung einiger Signale erinnern 895
- Zusammenfassung* 895

### 15.3 Signalübertragung mittels Enzym-gekoppelter Zelloberflächen-Rezeptoren 896

- 15.3.1 Rezeptor-Guanylylcyclasen stellen cGMP auf direkte Weise her 896

- 15.3.2 Die Rezeptoren für die meisten Wachstumsfaktoren sind Transmembranproteine mit Tyrosin-spezifischer Proteinkinase-Aktivität 897
- 15.3.3 Phosphorylierte Tyrosin-Reste werden von Proteinen erkannt, die eine SH2-Domäne besitzen 899
- 15.3.4 Die Ras-Proteine stellen eine wichtige Verbindungsmöglichkeit unter den intrazellulären Signalkaskaden dar, die über Rezeptor-Tyrosinkinasen aktiviert werden 900
- 15.3.5 Ein SH-Adapterprotein verknüpft Rezeptor-Tyrosinkinasen mit Ras: Untersuchungen zur Entwicklung des Auges in *Drosophila* 902
- 15.3.6 Ras aktiviert eine Serin/Threonin-Phosphorylierungskaskade, die zur Aktivierung der MAP-Kinase führt 903
- 15.3.7 Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptoren hängen in ihrer Aktivierung von Nicht-Rezeptor-Tyrosinkinasen ab 905
- 15.3.8 Einige Rezeptoren sind Protein-Tyrosinphosphatasen 906
- 15.3.9 Krebsauslösende Oncogene haben zur Identifizierung vieler Komponenten des Rezeptor-Tyrosinkinase-vermittelten Signaltransduktionsweges beigetragen 907
- 15.3.10 Proteine der TGF- $\beta$ -Großfamilie aktivieren Rezeptoren, die Serin/Threonin-Proteinkinasen sind 908
- 15.3.11 Der Transmembranrezeptor Notch vermittelt laterale Inhibition über einen unbekanntes Mechanismus 908
- Zusammenfassung* 909
- 15.4 Zielzell-Adaptation 910**
- 15.4.1 Die langsame Adaptation hängt von der Erniedrigung der Rezeptorexpression ab 911
- 15.4.2 Die schnelle Adaptation geht oft mit einer Phosphorylierung des Rezeptors einher 911
- 15.4.3 Einige Formen der Adaptation beruhen auf Veränderungen, die in der Signalkaskade weiter stromabwärts stattfinden 912
- 15.4.4 Die Adaptation spielt bei der bakteriellen Chemotaxis eine entscheidende Rolle 913
- 15.4.5 Die bakterielle Chemotaxis wird durch eine Familie von vier homologen Transmembranrezeptoren und einem Phosphorylierungs-Relaisystem vermittelt 915
- 15.4.6 Rezeptormethylierung ist für die Adaptation der bakteriellen Chemotaxis verantwortlich 917
- Zusammenfassung* 918
- 15.5 Die Logik der intrazellulären Signalttbertragung: Lehren aus computergestützten „neuronalen Netzwerken“ 918**
- 15.5.1 Computergestützte neuronale Netzwerke können geschult werden 919
- 15.5.2 Die Signal-Netzwerke der Zelle können als neuronale Netzwerke angesehen werden, die von der Evolution geschult wurden 920
- 15.5.3 Signal-Netzwerke ermöglichen es der Zelle, auf komplexe Muster extrazellulärer Signale zu antworten 921
- 15.5.4 Signal-Netzwerke sind widerstandsfähig 922

*Zusammenfassung* 923

Literatur 923

## 16. Das Cytoskelett 931

### 16.1 Der Aufbau des Cytoskeletts 932

- 16.1.1 Das Cytoplasma einer Eukaryontenzelle erhält seine Raumaufteilung durch Actin-Filamente, Mikrotubuli und Intermediärfilamente 932
- 16.1.2 Vom Centrosom gehen dynamische Mikrotubuli aus 934
- 16.1.3 Das Mikrotubuli-Geflecht kann die Mitte der Zelle finden 934
- 16.1.4 Motorproteine nutzen das Mikrotubuli-Geflecht als Gerüst zur Verschiebung membranumhüllter Organellen 936
- 16.1.5 Die Actin-haltige Zellrinde kann die Polarität der Zelle erzeugen und aufrecht erhalten 937
- 16.1.6 Actin-Filamente und Mikrotubuli verleihen der Zelle durch ihr Zusammenwirken eine Polarität 939
- 16.1.7 Die Funktionen des Cytoskeletts lassen sich nur schwer untersuchen 940

*Zusammenfassung* 940

### 16.2 Intermediärfilamente 941

- 16.2.1 Intermediärfilamente sind Polymere aus Faserproteinen 941
- 16.2.2 Epithelzellen enthalten eine sehr vielfältige Familie von Keratin-Filamenten 943
- 16.2.3 Viele Nicht-Epithelzellen enthalten in ihrem Cytoplasma eigene charakteristische Intermediärfilamente 944
- 16.2.4 Die Kernlamina besteht aus einer besonderen Gruppe der Intermediärfilament-Proteine, den Laminen 946
- 16.2.5 Die Intermediärfilamente verleihen den Tierzellen mechanische Stabilität 947

*Zusammenfassung* 948

### 16.3 Mikrotubuli 949

- 16.3.1 Mikrotubuli sind hohle Röhren aus Tubulin 949
- 16.3.2 Mikrotubuli sind sehr labile Strukturen, die empfindlich auf bestimmte Mitose-hemmende Wirkstoffe reagieren 950
- 16.3.3 Mikrotubuli werden schnell länger, aber ihre Neubildung verläuft langsam 950
- 16.3.4 Die Enden eines Mikrotubulus sind verschiedenartig und wachsen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit 951
- 16.3.5 In Tierzellen sind Centrosomen die wichtigsten Ausgangspunkte für Mikrotubuli 953
- 16.3.6 Mikrotubuli depolymerisieren und polymerisieren in Tierzellen ständig 955
- 16.3.7 GTP-Hydrolyse ist eine Erklärung für die dynamische Instabilität einzelner Mikrotubuli 956
- 16.3.8 Die dynamische Stabilität der Mikrotubuli ist ein Organisationsprinzip in der Morphogenese der Zellen 957

- 16.3.9 Mikrotubuli machen eine langsame „Reifung“ durch, erkennbar an der Modifikation des Tubulins nach der Translation 958
- 16.3.10 Mikrotubuli-assoziierte Proteine (MAPs) binden an die Mikrotubuli und wandeln ihre Eigenschaften ab 959
- 16.3.11 MAPs tragen zur Schaffung eines Cytoplasmas mit differenzierten Funktionen bei 960
- 16.3.12 Kinesin und Dynein sorgen für die Bewegung der Organellen an den Mikrotubuli entlang 961
- 16.3.13 Geschwindigkeit und Richtung der Bewegung entlang den Mikrotubuli werden von der Kopf-Domäne der Motorproteine festgelegt 962  
*Zusammenfassung* 963
- 16.4 Cilien und Centriolen 963**
- 16.4.1 Cilien bewegen sich durch die Krümmung des Axonems, eines komplexen Bündels aus Mikrotubuli 964
- 16.4.2 Die Bewegung der Cilien und Flagellen wird von Dynein angetrieben 965
- 16.4.3 Flagellen und Cilien wachsen von Basalkörpern aus, die eng mit den Centriolen verwandt sind 967
- 16.4.4 Centriolen entstehen gewöhnlich durch die Verdoppelung bereits vorhandener Centriolen 968  
*Zusammenfassung* 969
- 16.5 Actin-Filamente 970**
- 16.5.1 Actin-Filamente sind dünn und biegsam 970
- 16.5.2 Actin und Tubulin polymerisieren durch ähnliche Mechanismen 971
- 16.5.3 Für das dynamische Verhalten der Actin-Filamente ist die Hydrolyse von ATP erforderlich 972
- 16.5.4 Die Funktion der Actin-Filamente wird durch Polymer-stabilisierende und Polymer-destabilisierende Wirkstoffe gehemmt 973
- 16.5.5 Das Actin-Molekül bindet an kleine Proteine, die zur Steuerung der Polymerisation beitragen 976
- 16.5.6 Viele Zellen strecken von ihrem Leitsaum dynamische Actin-haltige Mikrospikes und Lamellipodien aus 977
- 16.5.7 Der Leitsaum beweglicher Zellen setzt die Polymerisation des Actins in Gang 978
- 16.5.8 Manche krankheitserzeugende Bakterien bewegen sich mit Hilfe des Actins in und zwischen den Zellen 980
- 16.5.9 Die Polymerisation des Actins in der Zellrinde wird von Zelloberflächen-Rezeptoren gesteuert 981
- 16.5.10 Heterotrimere der G-Proteine und kleine GTPasen leiten Signale von der Zelloberfläche in die Actin-haltige Rinde weiter 983
- 16.5.11 Die Mechanismen der Zellpolarisierung kann man an Hefezellen untersuchen 983  
*Zusammenfassung* 984
- 16.6 Actin-bindende Proteine 985**
- 16.6.1 Ein einfaches, an die Membran geheftetes Cytoskelett dient als mechanische Stütze der Plasmamembran von Erythrozyten 985
- 16.6.2 Quervernetzende Proteine mit unterschiedlichen Eigenschaften organisieren bestimmte Actin-Anordnungen 986
- 16.6.3 Actin-bindende Proteine mit unterschiedlichen Eigenschaften sind aus ähnlichen Moduln aufgebaut 987
- 16.6.4 Gelsolin zerstückelt Actin-Filamente als Reaktion auf die Aktivierung durch  $\text{Ca}^{2+}$  988
- 16.6.5 In Eukaryontenzellen findet man mehrere Typen von Myosin 989
- 16.6.6 In Nicht-Muskelzellen gibt es vorübergehend muskelähnliche Anordnungen 991
- 16.6.7 Fokalkontakte ermöglichen es den Actin-Filamenten, an der Unterlage zu ziehen 992
- 16.6.8 Mikrovilli machen deutlich, wie Bündel quervernetzter Actin-Filamente örtliche Ausstülpungen der Plasmamembran stabilisieren können 994
- 16.6.9 Das Verhalten der Zellrinde hängt von einem Gleichgewicht zwischen kooperativen und kompetitiven Wechselwirkungen zwischen vielen Actin-bindenden Proteinen ab 995
- 16.6.10 Die Wanderung von Tierzellen kann man in drei getrennte Actin-abhängige Einzelvorgänge zerlegen 996
- 16.6.11 Den Fortbewegungsmechanismus der Zellen kann man genetisch analysieren 998  
*Zusammenfassung* 999
- 16.7 Muskeln 1000**
- 16.7.1 Myofibrillen bestehen aus Anordnungen sich wiederholender dicker und dünner Filamente 1000
- 16.7.2 Die Kontraktion entsteht, indem Myosin- und Actin-Filamente aneinander vorbeigleiten 1002
- 16.7.3 Ein Myosin-Köpfchen „wandert“ zum plus-Ende eines Actin-Filaments 1004
- 16.7.4 Die Muskelkontraktion wird durch einen plötzlichen Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Cytosol ausgelöst 1006
- 16.7.5 Troponin und Tropomyosin vermitteln die  $\text{Ca}^{2+}$ -Regulation der Skelettmuskel-Kontraktion 1007
- 16.7.6 Andere Zubehör-Proteine halten die Architektur der Myofibrille aufrecht und verleihen ihr Elastizität 1008
- 16.7.7 Den gleichen kontraktilem Apparat findet man in abgewandelter Form auch im Herzen und in glatter Muskulatur 1009
- 16.7.8 Die Aktivierung des Myosins ist in vielen Zellen von der Phosphorylierung der leichten Myosin-Ketten abhängig 1010  
*Zusammenfassung* 1011  
Literatur 1012
- 17. Der Zellteilungszyklus 1019**
- 17.1 Die allgemeine Strategie des Zellzyklus 1020**
- 17.1.1 Die Replikation der DNA im Zellkern läuft während einem bestimmten Abschnitt der Interphase ab — der S-Phase 1021
- 17.1.2 Einzelne Ereignisse im Zellzyklus laufen vor einem Hintergrund kontinuierlichen Wachstums ab 1023

- 17.1.3 Ein zentrales Kontrollsystem löst die wesentlichen Abläufe im Zellzyklus aus 1023
- 17.1.4 Das Kontrollsystem des Zellzyklus ist ein Mechanismus, der auf einer Proteinkinase beruht 1025  
*Zusammenfassung* 1027
- 17.2 Der früh-embryonale Zellzyklus und die Funktion von MPF 1028**
- 17.2.1 Das Wachstum der *Xenopus-Oozyte* wird über die Eifurchung ausgeglichen 1028
- 17.2.2 MPF, ein Regulatorprotein im Cytoplasma, kontrolliert den Eintritt in die Mitose 1030
- 17.2.3 Wellen in der MPF-Aktivität kontrollieren den Zellteilungszyklus 1032
- 17.2.4 Anhäufung und Abbau von Cyclin kontrollieren die Aktivierung und Inaktivierung von MPF 1033
- 17.2.5 Der Abbau von Cyclin signalisiert den Austritt aus der Mitose 1034
- 17.2.6 MPF kann autokatalytisch reagieren, um seine eigene Aktivierung zu stimulieren 1035
- 17.2.7 Aktives MPF verursacht die Anschluß-Ereignisse der Mitose 1035
- 17.2.8 Das Kontrollsystem des Zellzyklus ermöglicht in jeder Interphase die Replikation der DNA 1036
- 17.2.9 Eine Doppelreplikations-Sperre verhindert, daß kein Abschnitt der DNA mehr als einmal in jedem Zellzyklus verdoppelt wird 1037
- 17.2.10 Das Durchlaufen der Mitose entfernt die Doppelreplikations-Sperre 1038  
*Zusammenfassung* 1039
- 17.3 Hefen und die Molekulargenetik der Zellzyklus-Kontrolle 1039**
- 17.3.1 Das Zellwachstum benötigt eine verlängerte Interphase mit Zellzyklus-Restriktionspunkten 1040
- 17.3.2 Spalt- und Sproßhefen ändern ihre Form, wenn sie den Zellzyklus durchlaufen 1041
- 17.3.3 Mutationen im Zellteilungszyklus halten den Zyklus bei bestimmten Punkten an; *wee*-Mutationen überspringen im Zyklus einen Größen-Restriktionspunkt 1042
- 17.3.4 Die Untereinheiten des MPF sind in Hefen und Tieren gleichartig 1043
- 17.3.5 Die Aktivität von MPF wird durch Phosphorylierung und Dephosphorylierung reguliert 1044
- 17.3.6 Der Mechanismus der MPF-Aktivierung kontrolliert die Größe von Spalthefen 1045
- 17.3.7 Der wichtigste Zellzyklus-Restriktionspunkt ist bei den meisten Zellen START in der G<sub>1</sub>-Phase 1046
- 17.3.8 Das Cdc2-Protein assoziiert sich mit Gi-Cyclinen, damit eine Zelle START durchlaufen kann 1046
- 17.3.9 Die Gi-Cycline vermitteln multiple, an START eingreifende Kontrollen 1048
- 17.3.10 Die START-Kinase löst die Produktion der Komponenten aus, die für die DNA-Replikation benötigt werden 1049
- 17.3.11 Die Rückkopplungskontrolle stellt sicher, daß Zellen einen Zellzyklus vollenden, bevor der nächste gestartet wird 1049
- 17.3.12 Beschädigte DNA sendet ein Signal aus, das die Mitose verzögert 1050
- 17.3.13 Die Rückkopplungskontrolle im Zellzyklus hängt grundsätzlich von inhibitorischen Signalen ab 1051  
*Zusammenfassung* 1052
- 17.4 Zellteilungskontrolle in vielzelligen Tieren 1053**
- 17.4.1 Das Zellzyklus-Kontrollsystem der Säuger ist wesentlich komplexer als das der Hefen 1054
- 17.4.2 Die Regulation von Wachstum und Proliferation von Säugerzellen wird normalerweise an Kultur-Zell-Linien untersucht 1055
- 17.4.3 Wachstumsfaktoren stimulieren die Proliferation von Säugerzellen 1055
- 17.4.4 Zellwachstum und Zellteilung werden voneinander unabhängig reguliert 1057
- 17.4.5 Zellen verzögern die Teilung, wenn sie ein bestimmtes, nicht-wachsendes Stadium erreichen 1058
- 17.4.6 Der Entzug von Serum verhindert das Durchlaufen des Restriktionspunkts in der G<sub>1</sub>-Phase 1059
- 17.4.7 Das Zellzyklus-Kontrollsystem wird rasch zerlegt, aber nur langsam wieder zusammengesetzt 1060
- 17.4.8 Benachbarte Zellen konkurrieren um Wachstumsfaktoren 1061
- 17.4.9 Normale tierische Zellen brauchen in der Gewebekultur den Kontakt zur Unterlage, um START durchlaufen zu können 1062
- 17.4.10 Untersuchungen von Krebszellen zeigen Gene, die in die Kontrolle der Zellproliferation einbezogen sind 1064
- 17.4.11 Wachstumsfaktoren lösen Kettenreaktionen von intrazellulären Signalen aus 1065
- 17.4.12 Cycline und Cdk werden von einem Wachstumsfaktor nach einer langen Verzögerung induziert 1066
- 17.4.13 Das Retinoblastom-Protein hält die Proliferation in Schach 1066
- 17.4.14 Die Wahrscheinlichkeit, daß eine Zelle in den Go-Zustand übergeht, steigt mit der Anzahl der durchlaufenen Zellteilungen: Die Zellaalterung 1068
- 17.4.15 In ausgeklügelter Weise regulierte Zellteilungsmuster bilden und erhalten den Körper 1069  
*Zusammenfassung* 1070  
Literatur 1071

**18. Die Mechanik der Zellteilung 1077****18.1 Ein Überblick über die M-Phase 1077**

- 18.1.1 Drei Ereignisse sind in der M-Phase einzigartig: die Kondensation der Chromosomen, die Mitosespindel und der kontraktile Ring 1078
- 18.1.2 Die Zellteilung hängt von der Verdopplung des Centrosoms ab 1079
- 18.1.3 Traditionell unterteilt man die M-Phase in sechs Stadien 1081
- 18.1.4 Große cytoplasmatische Organellen werden während der M-Phase zerteilt, um sicher vererbt zu werden 1085

*Zusammenfassung 1086*

**18.2 Die Mitose 1086**

- 18.2.1 Die Bildung der Mitosespindel wird in einer Zelle in der M-Phase von auffallenden Veränderungen der dynamischen Eigenschaften der Mikrotubuli begleitet 1087
- 18.2.2 Die Interaktionen zwischen entgegengesetzt orientierten Mikrotubuli verursachen die Bildung der Spindel 1088
- 18.2.3 Replizierte Chromosomen werden über ihr Kinetochor an die Mikrotubuli angeheftet 1089
- 18.2.4 Kinetochor-Proteinkomplexe werden in Hefechromosomen von spezifischen DNA-Sequenzen des Centromers gebildet 1090
- 18.2.5 Kinetochoren fangen die Mikrotubuli ein, die von den Spindelpolen ausgehen 1092
- 18.2.6 Die plus-Enden der Kinetochor-Mikrotubuli können bei der Anheftung an das Kinetochor Tubulin-Untereinheiten gewinnen und verlieren 1093
- 18.2.7 Die Spindelpole weisen Chromosomen zurück 1093
- 18.2.8 Schwesterchromatiden verbinden sich über ihre Kinetochoren mit entgegengesetzten Spindelpolen 1094
- 18.2.9 Ein Gleichgewicht entgegengesetzt wirkender Kräfte hält die Chromosomen in der Metaphaseplatte fest 1095

- 18.2.10 Mikrotubuli sind in der Metaphasespindel in einem dynamischen Zustand 1096
- 18.2.11 Die Schwesterchromatiden trennen sich in der Anaphase sehr plötzlich 1098
- 18.2.12 Die Anaphase wird so lange verzögert, bis alle Chromosomen in der Metaphaseplatte ausgerichtet sind 1098
- 18.2.13 Zwei verschiedene Vorgänge trennen in der Anaphase die Schwesterchromatiden 1099
- 18.2.14 In der Anaphase A zerfallen die Kinetochor-Mikrotubuli 1100
- 18.2.15 Zur Anaphase B dürften zwei getrennte Kräfte beitragen 1101
- 18.2.16 In der Telophase bildet sich die neue Kernhülle zunächst um die einzelnen Chromosomen herum 1103

*Zusammenfassung 1104*

**18.3 Die Cytokinese 1104**

- 18.3.1 Die Mitosespindel bestimmt die Stelle, an der sich während der Cytokinese das Cytoplasma teilt 1105
- 18.3.2 Die Spindel ist besonders dazu geeignet, asymmetrische Zellteilungen auszuführen 1106
- 18.3.3 Actin und Myosin erzeugen die Teilungskräfte 1107
- 18.3.4 In Sonderfällen können einzelne Zellbestandteile nur an eine Tochterzelle weitergegeben werden 1109
- 18.3.5 In Pflanzenzellen unterliegt die Cytokinese einem vollkommen anderen Mechanismus 1110
- 18.3.6 Ein Cytoskelett-Netzwerk bestimmt die Zellteilungsebene bei Pflanzen 1111
- 18.3.7 Die hochentwickelte M-Phase höherer Organismen ist stufenweise aus prokaryontischen Teilungsmechanismen hervorgegangen 1113

*Zusammenfassung 1115*

Literatur 1115

**Zellen in ihrem sozialen Verband****Teil IV****19. Zellverbindungen, Zell/Zell-Adhäsion und die extrazelluläre Matrix 1121****19.1 Zellverbindungen 1122**

- 19.1.1 Tight Junctions bilden eine Permeabilitätsbarriere über die Zeil-Lagen hinweg 1123
- 19.1.2 Haftverbindungen koppeln das Cytoskelett einer Zelle an das ihrer Nachbarn oder an die extrazelluläre Matrix 1126
- 19.1.3 Adhärenz-Verbindungen koppeln Bündel aus Actin-Filamenten von Zelle zu Zelle oder zwischen Zelle und extrazellulärer Matrix 1127
- 19.1.4 Desmosomen verbinden Intermediärfilamente von Zelle zu Zelle; Hemidesmosomen verbinden sie mit der Basalmembran 1129

- 19.1.5 Gap Junctions ermöglichen kleinen Molekülen den unmittelbaren Übergang von Zelle zu Zelle 1131
- 19.1.6 Die Connexons der Gap Junctions bestehen aus sechs Untereinheiten 1132
- 19.1.7 Im frühen Embryonalstadium sind die meisten Zellen durch Gap Junctions verbunden 1133
- 19.1.8 Die Permeabilität der Gap Junctions wird gesteuert 1134
- 19.1.9 Bei Pflanzen erfüllen Plasmodesmata vielfach die gleichen Aufgaben wie die Gap Junctions 1135

*Zusammenfassung 1136*

**19.2 Zell/Zell-Adhäsion 1137**

- 19.2.1 Tierzellen können sich auf zwei grundlegenden Wegen zu Geweben zusammenlagern 1138
- 19.2.2 Dissoziierte Wirbeltierzellen können sich durch selektive Zell/Zell-Adhäsion wieder zu strukturierten Geweben zusammenlagern 1138
- 19.2.3 Die Cadherine vermitteln bei Wirbeltieren die  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Zell/Zell-Adhäsion 1140
- 19.2.4 Cadherine vermitteln die Zell/Zell-Adhäsion durch einen homophilen Mechanismus 1142
- 19.2.5 Die  $\text{Ca}^{2+}$ -unabhängige Zell/Zell-Adhäsion wird vorwiegend von Proteinen der Immunglobulin-Überfamilie vermittelt 1143
- 19.2.6 Mehrere Typen von Zelloberflächenmolekülen wirken parallel und sorgen so für selektive Zeil/Zeil- und Zeil/Matrix-Adhäsion 1145
- 19.2.7 Allgemeine Kontakte dürften die gewebespezifische Zell/Zell-Adhäsion in Gang setzen, die dann durch Zellverbindungen ausgerichtet und stabilisiert wird 1146  
*Zusammenfassung 1147*

**19.3 Die extrazelluläre Matrix bei Tieren 1148**

- 19.3.1 Die extrazelluläre Matrix wird von den in ihr liegenden Zellen gebildet und in Richtung gebracht 1149
- 19.3.2 Glykosaminoglykan-Ketten (GAG) besetzen außerordentlich viel Raum und bilden hydratisierte Gele 1149
- 19.3.3 Hyaluronsäure erleichtert vermutlich die Zellwanderung bei der Morphogenese und Reparatur von Geweben 1151
- 19.3.4 Proteoglykane bestehen aus Glykosaminoglykan-Ketten, die kovalent an einen Proteinkern gekoppelt sind 1152
- 19.3.5 Proteoglykane können die Aktivität sezernierter Signalmoleküle steuern 1153
- 19.3.6 Glykosaminoglykan-Ketten können in der extrazellulären Matrix hochorganisiert sein 1154
- 19.3.7 Zelloberflächen-Proteoglykane wirken als Co-Rezeptoren 1155
- 19.3.8 Die Kollagene sind die Hauptproteine der extrazellulären Matrix 1156
- 19.3.9 Kollagene tragen bei ihrer Sekretion an jedem Ende einen nicht-helikalen Abschnitt 1158
- 19.3.10 Nach der Sekretion werden die fibrillären Prokollagen-Moleküle zu Kollagen-Molekülen gespalten, die sich dann zu Fibrillen zusammenlagern 1159
- 19.3.11 Fibrillen-assoziierte Kollagene helfen, die Fibrillen zu organisieren 1161
- 19.3.12 Zellen können zur Organisation der von ihnen ausgeschiedenen Kollagen-Fibrillen beitragen, indem sie Zug auf die Matrix ausüben 1162
- 19.3.13 Elastin gibt den Geweben ihre Elastizität 1163
- 19.3.14 Fibronectin ist ein extrazelluläres Adhäsionsprotein, das dazu beiträgt, Zellen mit der Matrix zu verbinden 1165

- 19.3.15 Die verschiedenen Formen des Fibronectins entstehen durch unterschiedliches RNA-Spleißen 1166
- 19.3.16 Glykoproteine in der Matrix tragen dazu bei, die Wege der Zeil Wanderung festzulegen 1167
- 19.3.17 Kollagen-Moleküle des Typs IV lagern sich zu einem flächigen Netz zusammen und tragen so zur Bildung der Basalmembran bei 1167
- 19.3.18 Die Basalmembran besteht vor allem aus Kollagen des Typs IV, dem Proteoglykan Heparansulfat, Laminin und Entactin 1169
- 19.3.19 Basalmembranen haben verschiedene und komplexe Funktionen 1172
- 19.3.20 Der Abbau von Bestandteilen der extrazellulären Matrix wird genau reguliert 1173  
*Zusammenfassung 1175*

**19.4 Rezeptoren für die extrazelluläre Matrix auf Tierzellen: die Integrine 1175**

- 19.4.1 Integrine sind Transmembran-Heterodimere 1176
- 19.4.2 Integrine müssen mit dem Cytoskelett in Wechselwirkung treten, um Zellen an die extrazelluläre Matrix zu binden 1177
- 19.4.3 Integrine ermöglichen dem Cytoskelett und der extrazellulären Matrix die Kommunikation durch die Plasmamembran 1178
- 19.4.4 Zellen können die Aktivität ihrer Integrine regulieren 1179
- 19.4.5 Integrine können intrazelluläre Signal-Übertragungskaskaden auslösen 1180  
*Zusammenfassung 1181*

**19.5 Die Zellwand der Pflanzen 1182**

- 19.5.1 Die Zusammensetzung der Zellwand hängt vom Zelltyp ab 1183
- 19.5.2 Die Zugfestigkeit der Zellwand erlaubt den Pflanzenzellen, einen inneren hydrostatischen Druck, den Turgor, aufzubauen 1183
- 19.5.3 Die Zellwand besteht aus Cellulose-Mikrofibrillen, die mit einem Geflecht aus Polysacchariden und Proteinen verwoben sind 1184
- 19.5.4 Beim Aufbau der Zellwand sorgen Mikrotubuli für Ausrichtung 1185  
*Zusammenfassung 1188*  
Literatur 1188

**20. Keimzellen und Befruchtung 1195****20.1 Der Vorteil der Sexualität 1195**

- 20.1.1 Vielzellige Tiere haben eine komplexe und lange diploide, aber eine einfache und kurze haploide Phase 1196
- 20.1.2 Sexuelle Fortpflanzung gibt einen Überlebensvorteil in einer Umwelt, die sich unvorhersehbar ändert 1197  
*Zusammenfassung 1198*

**20.2 Meiose 1198**

- 20.2.1 Die Meiose umfaßt nicht nur eine, sondern zwei Kernteilungen 1199
- 20.2.2 Crossing-over verstärkt die Neuverteilung der genetischen Information zwischen den homologen Nicht-Schwester-Chromatiden 1201
- 20.2.3 Die meiotische Chromosomen-Paarung gipfelt im synaptonemalen Komplex 1203
- 20.2.4 Rekombinationsknoten vermitteln vermutlich den Chromatid-Austausch 1204
- 20.2.5 Chiasmata haben entscheidend teil bei der Chromosomentrennung während der Meiose 1205
- 20.2.6 Die Paarung der Geschlechtschromosomen stellt sicher, daß sie auch getrennt werden 1205
- 20.2.7 Teilung II der Meiose gleicht der normalen Mitose 1207
- Zusammenfassung 1207*

**20.3 Eizellen 1208**

- 20.3.1 Die Eizelle ist die einzige Zelle in einem höheren Tier, die sich zu einem neuen Individuum entwickeln kann 1208
- 20.3.2 Das Ei ist hochspezialisiert für eine unabhängige Entwicklung, es besitzt große Nährstoff-Reserven und eine aufwendige Schutzhülle 1209
- 20.3.3 Eier entwickeln sich in Stadien 1210
- 20.3.4 Oozyten erreichen ihre enorme Größe durch mehrere eigenartige Mechanismen 1212
- Zusammenfassung 1213*

**20.4 Spermienzellen 1213**

- 20.4.1 Spermien sind hervorragend zur Abgabe ihrer DNA an die Eizellen angepaßt 1214
- 20.4.2 Die Spermien werden bei vielen Säugetieren fortwährend gebildet 1215
- Zusammenfassung 1218*

**20.5 Befruchtung 1219**

- 20.5.1 Die Bindung des Spermiums an die *Zona pellucida* löst die Akrosomen-Reaktion aus 1219
- 20.5.2 Die Ei-Rinden-Reaktion hilft sicherzustellen, daß nur ein Spermium die Eizelle befruchtet 1220
- 20.5.3 Ein die Plasmamembran durchspannendes Verschmelzungs-Protein katalysiert die Verschmelzung von Spermium und Ei 1222
- 20.5.4 Das Spermium liefert der Zygote ein Centriol 1223
- Zusammenfassung 1224*
- Literatur 1224

**21. Zelluläre Mechanismen der Entwicklung 1227****21.1 Morphogenetische Bewegungen und die Ausbildung des Körperbauplans 1228**

- 21.1.1 Die Polarität des Amphibien-Embryos hängt von der Polarität des Eies ab 1228
- 21.1.2 Furchung erzeugt viele Zellen aus einer 1229
- 21.1.3 Die Blastula besteht aus einem Epithel, das eine Höhle umgibt 1230
- 21.1.4 Die Gastrulation formt eine hohle Zellkugel in eine dreischichtige Struktur mit einem Urdarm um 1231
- 21.1.5 Die Gastrulations-Bewegungen werden um die dorsale Lippe der Blastopore herum organisiert 1233
- 21.1.6 Aktive Veränderungen der Zellpackung liefern die Antriebskraft für die Gastrulation 1234
- 21.1.7 Die drei durch die Gastrulation entstandenen Keimblätter haben unterschiedliche Schicksale 1234
- 21.1.8 Das Mesoderm zu beiden Seiten der Körperachse bricht in Somiten auseinander, von denen die Muskelzellen abstammen 1237
- 21.1.9 Die Veränderung der Muster der Zell-Adhäsionsmoleküle reguliert morphogenetische Bewegungen 1238
- 21.1.10 Embryonale Gewebe werden auf streng kontrollierte Weise von Wanderzellen besiedelt 1239
- 21.1.11 Der Bauplan des Vertebraten-Körpers wird zunächst als Miniaturausgabe gebildet und dann beim Wachstum des Embryos beibehalten 1241
- Zusammenfassung 1242*

**21.2 Zelldiversifizierung im frühen Tier-Embryo 1243**

- 21.2.1 Anfängliche Unterschiede zwischen XraopMs-Blastomeren stammen aus der räumlichen Trennung von Determinanten im Ei 1244
- 21.2.2 Induktive Wechselwirkungen erzeugen neue Zelltypen in einem fortschreitend feineren Muster 1245
- 21.2.3 Ein einfacher Morphogen-Gradient kann ein kompliziertes Muster von Zellreaktionen organisieren 1248
- 21.2.4 Zellen können - je nach Empfangszeit - unterschiedlich auf ein Induktionssignal reagieren: Die Bedeutung der intrazellulären Uhr 1249
- 21.2.5 Bei Säugetieren erlaubt die geschützte Umgebung im Uterus eine ungewöhnliche Art der frühen Entwicklung 1250
- 21.2.6 Alle Zellen im sehr frühen Säugetier-Embryo verfügen über das gleiche Entwicklungspotential 1251
- 21.2.7 Stammzellen in Säuger-Embryonen zeigen, wie Umwelteinflüsse sowohl das Tempo als auch den Weg der Entwicklung kontrollieren können 1252
- Zusammenfassung 1253*

**21.3 Zellgedächtnis, Zelldeterminierung und das Konzept der Positionswerte 1254**

- 21.3.1 Zellen werden, oft lange bevor sie sich sichtbar differenzieren, für ihre zukünftige Spezialrolle determiniert 1254



## XXXVIII Inhalt

- 21.3.2 Der Zeitpunkt der Zelldeterminierung kann durch Transplantations-Experimente ermittelt werden 1255
- 21.3.3 Zelldeterminierung und -differenzierung spiegeln die Expression regulatorischer Gene wider 1256
- 21.3.4 Der Determinierungszustand kann durch das Cytoplasma oder die Chromosomen selbst bestimmt werden 1256
- 21.3.5 Zellen in sich entwickelnden Geweben erinnern sich an ihre Positionswerte 1257
- 21.3.6 Das Muster der Positionswerte kontrolliert die Zellteilung und wird durch Intercalation reguliert 1259
- Zusammenfassung* 1261
- 21.4 Der Fadenwurm: Kontroll-Gene für die Entwicklung und die Regeln des Zellverhaltens 1261**
- 21.4.1 *Caenorhabditis elegans* ist anatomisch und genetisch gesehen einfach 1262
- 21.4.2 Die Nematoden-Entwicklung ist praktisch immer die gleiche 1263
- 21.4.3 Entwicklungskontroll-Gene legen die Regeln des Zell Verhaltens fest, die den Bauplan des Körpers erstellen 1265
- 21.4.4 Die Induktion der Vulva hängt von einer großen Gruppe von Entwicklungskontroll-Genen ab 1265
- 21.4.5 Genetische und mikrochirurgische Untersuchungen enthüllen die Logik der Entwicklungskontrolle, das Klonieren und Sequenzieren von Genen ihre Biochemie 1267
- 21.4.6 Heterochrone Mutationen identifizieren Gene, die Änderungen in den Verhaltensregeln für die Zellen festlegen, während die Zeit vergeht 1270
- 21.4.7 Das Tempo der Entwicklung wird nicht vom Zellteilungszyklus kontrolliert 1272
- 21.4.8 Zellen sterben geordnet als ein Teil des Entwicklungsprogramms 1272
- Zusammenfassung* 1273
- 21.5 *Drosophila* und die Molekulargenetik der Musterbildung - I. Die Erstellung des Körperbauplans 1274**
- 21.5.1 Der Insektenkörper wird durch Modulation eines Grundmusters sich wiederholender Einheiten aufgebaut 1275
- 21.5.2 *Drosophila* beginnt ihre Entwicklung als Syncytium 1276
- 21.5.3 Zwei orthogonale Systeme legen den Grundriß des Embryos fest 1278
- 21.5.4 Die Musterbildung im Embryo beginnt unter den Einflüssen der das Ei umgebenden Zellen 1279
- 21.5.5 Die dorso-ventrale Achse wird im Innern des Embryos durch ein Gen-Regulatorprotein mit abgestufter intranuklearer Konzentration spezifiziert 1281
- 21.5.6 Das posteriore System spezifiziert die Keimzellen und ebenso die posterioren Körpersegmente 1283
- 21.5.7 mRNA, die am anterioren Pol liegt, codiert ein Gen-Regulatorprotein, das einen anterioren Morphogen-Gradienten bildet 1283
- 21.5.8 Drei Klassen von Segmentierungs-Genen unterteilen den Embryo 1285
- 21.5.9 Die lokalisierte Expression von Segmentierungs-Genen wird durch eine Hierarchie von Positionssignalen reguliert 1287
- 21.5.10 Das Produkt eines Segmentierungs-Gens kontrolliert die Expression eines anderen, um ein feines Muster zu erzeugen 1289
- 21.5.11 Eipolaritäts-, Lücken- und Paar-Regel-Gene erzeugen ein vorübergehendes Muster, an das sich andere Gene erinnern 1290
- 21.5.12 Die Segmentpolaritäts-Gene kennzeichnen die grundlegenden Unterteilungen eines jeden Parasegments 1290
- Zusammenfassung* 1291
- 21.6 *Drosophila* und die Molekulargenetik der Musterbildung - II. Homöotische Selektor-Gene und die Musterbildung in den Körperteilen 1292**
- 21.6.1 Die homöotischen Selektor-Gene des bithorax- und des Antennapedia-Komplexes spezifizieren die Unterschiede zwischen den Parasegmenten 1292
- 21.6.2 Die homöotischen Selektor-Gene codieren ein System von molekularen Adreßaufklebern 1293
- 21.6.3 Die Kontrollbereiche der homöotischen Selektor-Gene wirken als Gedächtnis-Chips für die Positionsinformation 1294
- 21.6.4 Die adulte Fliege entwickelt sich aus einem Satz von Imaginalscheiben, die gespeicherte Positionsinformationen tragen 1296
- 21.6.5 Homöotische Selektor-Gene sind für die Erinnerung der Positionsinformationen der Imaginalscheiben-Zellen essentiell 1298
- 21.6.6 Die homöotischen Selektor-Gene und die Segmentpolaritäts-Gene definieren die Kompartimente des Körpers 1300
- 21.6.7 Die lokalisierte Expression spezifischer Gen-Regulatorproteine bereitet die Bildung sensorischer Borsten vor 1301
- 21.6.8 Laterale Hemmung reguliert das feinrastrige Muster differenzierter Zellen 1302
- 21.6.9 Zu den Entwicklungskontroll-Genen von *Drosophila* gibt es Homologe in Vertebraten 1303
- 21.6.10 Säuger haben vier homologe HOM-Komplexe 1304
- 21.6.11 Hox-Gene spezifizieren Positionswerte bei Vertebraten wie bei Insekten 1306
- 21.6.12 Untergruppen von Hox-Genen werden entlang zweier orthogonaler Achsen in der Gliedmaßenknospe der Vertebraten geordnet exprimiert 1307
- Zusammenfassung* 1308
- 21.7 Entwicklung der Pflanzen 1309**
- 21.7.1 Die Entwicklung der Pflanzenembryos beginnt mit der Definition einer Wurzel-Sproß-Achse und endet dann im Samen 1310
- 21.7.2 Die sich wiederholenden Bausteine einer Pflanze werden hintereinander von Meristemen gebildet 1312
- 21.7.3 Die Formung jeder neuen Struktur hängt von einer gerichteten Zellteilung und -Streckung ab 1313

- 21.7.4 Jede Pflanzen-Baueinheit wächst aus einem mikroskopisch kleinen Satz von Primordial-Anlagen in einem Meristem 1314
  - 21.7.5 Weitreichende Hormon-Signale koordinieren die Entwicklungsereignisse in den einzelnen Pflanzenteilen 1316
  - 21.7.6 *Arabidopsis* dient als Modellorganismus für die Molekulargenetik der Pflanzen 1317
  - 21.7.7 Homöotische Selektor-Gene spezifizieren die Teile einer Blüte 1318
- Zusammenfassung 1321*

**21.8 Entwicklung des Nervensystems 1322**

- 21.8.1 Am Beginn der neuralen Entwicklung werden Vorräte von Neuronen angelegt und anschließend nicht wieder aufgefüllt 1323
  - 21.8.2 Zeitpunkt und Ort der Geburt eines Neurons bestimmen Verbindungen, die es eingehen wird 1325
  - 21.8.3 Jedes Axon und jeder Dendrit dehnt sich mit Hilfe eines Wachstumskegels an seiner Spitze aus 1326
  - 21.8.4 Der Wachstumskegel lotst *in vivo* den sich entwickelnden Neuriten entlang einem genau festgelegten Weg 1328
  - 21.8.5 Zielgewebe setzen neurotrophe Faktoren frei, die Wachstum und Überleben der Nervenzellen kontrollieren 1329
  - 21.8.6 Die Positionswerte von Neuronen lenken die Herstellung geordneter neuraler Karten: Die Lehre von der neuronalen Spezifität 1331
  - 21.8.7 Die Axone von gegenüberliegenden Seiten der Retina reagieren unterschiedlich auf einen Gradienten abweisender Moleküle im *Tectum opticum* 1332
  - 21.8.8 Unschärfe Muster synaptischer Verbindungen werden durch Aktivitäts-abhängige Synapsen-Eliminierung geschärft 1333
  - 21.8.9 Erfahrung formt das Muster der synaptischen Verbindungen im Gehirn 1335
- Zusammenfassung 1336*
- Literatur 1337

**22. Differenzierte Zellen und die Erhaltung von Geweben 1347**

**22.1 Aufrechterhaltung des differenzierten Zustands 1348**

- 22.1.1 Die meisten Zellen erinnern sich selbst in einer neuen Umgebung an ihre grundlegenden Eigenschaften 1349
  - 22.1.2 Der differenzierte Zustand kann durch die Umgebung der Zelle moduliert werden 1350
- Zusammenfassung 1350*

**22.2 Gewebe mit Dauerzellen 1351**

- 22.2.1 Die Zellen im Zentrum einer ausgewachsenen Linse sind Überreste des Embryos 1351
  - 22.2.2 Die meisten Dauerzellen erneuern ihre Bestandteile: Die Photorezeptoren der Retina 1353
- Zusammenfassung 1355*

**22.3 Erneuerung durch einfache Verdoppelung 1356**

- 22.3.1 Die Leber arbeitet als Vermittler zwischen Verdauungstrakt und Blut 1356
  - 22.3.2 Der Verlust von Leberzellen stimuliert die Teilung der Leberzellen 1358
  - 22.3.3 Die Regeneration setzt ein koordiniertes Wachstum der Gewebebestandteile voraus 1359
  - 22.3.4 Endothelzellen kleiden alle Blutgefäße aus 1360
  - 22.3.5 Neue Endothelzellen entstehen durch einfache Verdoppelung bestehender Endothelzellen 1361
  - 22.3.6 Neue Kapillaren bilden sich durch Sprossung 1362
  - 22.3.7 Angiogenese wird von Wachstumsfaktoren kontrolliert, die von den umliegenden Geweben freigesetzt werden 1363
- Zusammenfassung 1364*

**22.4 Erneuerung durch Stammzellen: Die Epidermis 1365**

- 22.4.1 Stammzellen können sich unbegrenzt teilen und erzeugen differenzierte Nachkommen 1366
  - 22.4.2 Die Stammzellen der Epidermis liegen in der Basalschicht 1367
  - 22.4.3 Differenzierende Epidermiszellen synthetisieren während ihrer Reifung eine Folge verschiedener Keratine 1369
  - 22.4.4 Die Stammzellen der Epidermis sind eine Unterklasse der Basalzellen 1369
  - 22.4.5 Die Proliferation der Basalzellen wird entsprechend der Dicke der Epidermis reguliert 1371
  - 22.4.6 Die sekretorischen Zellen der Epidermis liegen abgegrenzt in Drüsen, die ihre eigene Populationskinetik haben 1371
- Zusammenfassung 1372*

**22.5 Erneuerung durch pluripotente Stammzellen: Bildung der Blutzellen 1373**

- 22.5.1 Es gibt drei Hauptkategorien von weißen Blutkörperchen: Granulozyten, Monozyten und Lymphozyten 1374
- 22.5.2 Die Bildung eines jeden Typs von Blutzellen im Knochenmark wird individuell kontrolliert 1376
- 22.5.3 Das Knochenmark enthält die blutbildenden Stammzellen 1377
- 22.5.4 Eine pluripotente Stammzelle erzeugt alle Klassen von Blutzellen 1379
- 22.5.5 Die Anzahl spezialisierter Blutzellen wird durch Teilung determinierter Vorläuferzellen vermehrt 1380
- 22.5.6 Die Faktoren, die die Blutbildung regulieren, können in Kultur analysiert werden 1381
- 22.5.7 Die Erythropoese ist von dem Hormon Erythropoietin abhängig 1381
- 22.5.8 Viele CSFs beeinflussen die Bildung von Neutrophilen und Makrophagen 1383
- 22.5.9 Blutbildende Stammzellen sind vom Kontakt zu Zellen abhängig, die den Steel-Faktor exprimieren 1385

## XL Inhalt

- 22.5.10 Das Verhalten einer blutbildenden Zelle beruht teilweise auf Zufall 1385
- 22.5.11 Die Regelung des Überlebens einer Zelle ist genauso wichtig wie die Kontrolle ihrer Proliferation 1386
- Zusammenfassung 1388*
- 22.6 Entstehung, Modulation und Regeneration von Skelettmuskeln 1389**
- 22.6.1 Neue Skelettmuskelzellen entstehen durch die Verschmelzung von Myoblasten 1390
- 22.6.2 Muskelzellen können ihre Eigenschaften verändern, indem sie ihre Protein-Isoformen wechseln 1391
- 22.6.3 Einige Myoblasten überdauern als ruhende Stammzellen im Erwachsenen 1392
- Zusammenfassung 1393*
- 22.7 Fibroblasten und ihre Transformationen: Die Familie der Bindegewebezellen 1393**
- 22.7.1 Fibroblasten verändern ihre Eigenschaften als Antwort auf Signale in der extrazellulären Matrix 1394
- 22.7.2 Die extrazelluläre Matrix kann durch Einwirkung auf Zellgestalt und -anheftung die Differenzierung der Bindegewebezellen beeinflussen 1395
- 22.7.3 Verschiedene Signalmoleküle wirken nacheinander bei der Regulation der Produktion von Fettzellen 1395
- 22.7.4 Knochen wird ständig von den Zellen in seinem Innern umgebaut 1396
- 22.7.5 Osteoblasten scheiden Knochenmatrix aus, während Osteoklasten sie abtragen 1397
- 22.7.6 Während der Entwicklung wird Knorpel von Osteoklasten abgebaut, um den Weg für den Knochen frei zu machen 1400
- 22.7.7 Der Aufbau des Körpers wird durch sein Bindegewebe-Gerüst und durch die selektive Kohäsion von Zellen stabilisiert 1401
- Zusammenfassung 1402*
- Anhang 1403
- Die Zellen des erwachsenen menschlichen Körpers:  
Ein Katalog 1403
- Literatur 1406
- 23. Das Immunsystem 1413**
- 23.1 Die zellulären Grundlagen der Immunität 1414**
- 23.1.1 Das Immunsystem besteht aus Milliarden von Lymphozyten 1414
- 23.1.2 B-Lymphozyten sind für die humorale Antikörper-Antwort verantwortlich, T-Lymphozyten für die zelluläre Immunantwort 1416
- 23.1.3 Lymphozyten entwickeln sich in primären lymphoiden Organen, treffen aber erst in den sekundären lymphoiden Organen auf die fremden Antigene 1417
- 23.1.4 T- und B-Zellen können durch Oberflächen-Kennzeichen unterschieden und getrennt werden 1418
- 23.1.5 Das Immunsystem funktioniert durch Klon-Selektion 1419
- 23.1.6 Die meisten Antigene stimulieren viele verschiedene Lymphozyten-Klone 1421
- 23.1.7 Die meisten Lymphozyten sind ständig unterwegs 1422
- 23.1.8 Immunologisches Gedächtnis beruht auf klonaler Expansion und der Differenzierung von Lymphozyten 1423
- 23.1.9 Das Unvermögen, gegen Selbst-Antigene zu reagieren, beruht auf erworbener immunologischer Toleranz 1425
- Zusammenfassung 1426*
- 23.2 Die funktionellen Eigenschaften der Antikörper 1427**
- 23.2.1 Die Antigen-spezifischen Rezeptoren auf B-Zellen sind Antikörper-Moleküle 1427
- 23.2.2 B-Zellen können in Zellkultur zur Antikörper-Produktion stimuliert werden 1428
- 23.2.3 Antikörper haben zwei identische Antigen-Bindungsstellen 1428
- 23.2.4 Ein Antikörper-Molekül setzt sich aus zwei identischen leichten Ketten und zwei identischen schweren Ketten zusammen 1429
- 23.2.5 Es gibt fünf Klassen von H-Ketten, jede mit einer anderen biologischen Funktion 1431
- 23.2.6 Antikörper tragen entweder K- oder  $\Lambda$ -Leichtketten, aber niemals beide gleichzeitig 1434
- 23.2.7 Die Stärke der Antikörper-Antigen-Wechselwirkung ist sowohl durch die Affinität, als auch durch die Zahl der Bindungsstellen bedingt 1434
- 23.2.8 Antikörper erneuern Complement, um im Kampf gegen bakterielle Infektionen zu gewinnen 1436
- Zusammenfassung 1438*
- 23.3 Die Feinstruktur von Antikörpern 1439**
- 23.3.1 Leichte und schwere Ketten bestehen aus konstanten und variablen Regionen 1440
- 23.3.2 Leichte und schwere Ketten enthalten je drei hypervariable Regionen, die zusammen die Antigen-Bindungsstelle bilden 1440
- 23.3.3 Leichte und schwere Ketten sind in mehrere, sich wiederholende, homologe Domänen gefaltet 1441
- 23.3.4 Die dreidimensionale Struktur der Immunglobulin-Domänen und der Antigen-Bindungsstellen sind durch Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt worden 1442
- Zusammenfassung 1445*
- 23.4 Die Entstehung der Antikörper-Vielfalt 1445**
- 23.4.1 Während der B-Zell-Entwicklung werden die Antikörper-Gene aus einzelnen Gen-Segmenten zusammengesetzt 1446
- 23.4.2 Jede V-Region wird von mehr als einem Gen-Segment codiert 1447
- 23.4.3 Ungenauigkeiten bei der Verknüpfung der Immunglobulin-Gen-Segmente erhöhen die Vielfalt der V-Regionen 1448
- 23.4.4 Antigen-selektierte, somatische Hypermutation sorgt für die Feinabstimmung der Antikörper-Antwort 1449

- 23.4.5 Die Zusammenlagerung der Antikörper-Gen-Segmente wird so reguliert, daß B-Lymphozyten auf jeden Fall monospezifisch sind 1449
- 23.4.6 Nach der Stimulation durch ein Antigen schaltet die Zelle von der Produktion eines Membran-gebundenen Antikörpers auf die Produktion eines sezernierten Antikörpers um 1451
- 23.4.7 B-Zellen können die Antikörper-Klasse, die sie exprimieren, wechseln 1452  
*Zusammenfassung* 1453
- 23.5 T-Zell-Rezeptoren und Unterklassen 1454**
- 23.5.1 T-Zell-Rezeptoren sind Antikörper-ähnliche Heterodimere 1454
- 23.5.2 Unterschiedliche Klassen von T-Zellen sind für unterschiedliche T-Zell-Antworten zuständig 1455  
*Zusammenfassung* 1456
- 23.6 MHC-Moleküle und Antigen-Präsentation für T-Zellen 1456**
- 23.6.1 Es gibt zwei Hauptklassen von MHC-Molekülen 1457
- 23.6.2 Die Antigen-Bindungsstelle eines Klasse I-MHC-Glykoproteins sowie das gebundene Peptid wurden in der Röntgenstrukturanalyse aufgezeigt 1458
- 23.6.3 Klasse I- und II-MHC-Moleküle haben unterschiedliche Funktionen 1461
- 23.6.4 CD4- und CD8-Proteine bilden MHC-Komplex-bindende Co-Rezeptoren auf Helfer-T-Zellen bzw. cytotoxischen T-Zellen 1462  
*Zusammenfassung* 1463
- 23.7 Cytotoxische T-Zellen 1463**
- 23.7.1 Cytotoxische T-Zellen erkennen Fragmente viraler Proteine auf der Oberfläche Virus-infizierter Zellen 1463
- 23.7.2 MHC-codierte ABC-Transport-Proteine schleusen Peptid-Fragmente vom Cytoplasma in das ER-Lumen 1465
- 23.7.3 Cytotoxische T-Zellen bewirken, daß infizierte Zielzellen sich selbst abtöten 1466  
*Zusammenfassung* 1467
- 23.8 Helfer-T-Zellen und T-Zell-Aktivierung 1467**
- 23.8.1 Helfer-T-Zellen erkennen Fragmente von endozytisierten fremden Antigenen in Assoziation mit Klasse II-MHC-Proteinen 1468
- 23.8.2 Helfer-T-Zellen werden durch Antigen-präsentierende Zellen aktiviert 1469
- 23.8.3 Der T-Zell-Rezeptor ist Teil eines großen Signal-Komplexes in der Plasma-Membran 1470
- 23.8.4 Zwei simultane Signale sind zur Helfer-T-Zell-Aktivierung notwendig 1470
- 23.8.5 Nach ihrer Aktivierung stimulieren Helfer-T-Zellen sich und andere T-Zellen durch die Sekretion von Interleukin-2 zur Proliferation 1472
- 23.8.6 Helfer-T-Zellen werden von den meisten B-Zellen während einer Immun-Antwort gebraucht 1473
- 23.8.7 Helfer-T-Zellen aktivieren B-Zellen sowohl durch Membran-gebundene als auch durch sezernierte Signale 1473
- 23.8.8 Einige Helfer-T-Zellen aktivieren cytotoxische T-Zellen und Makrophagen durch die Sekretion von Interleukinen 1475  
*Zusammenfassung* 1476
- 23.9 Die Auslese des T-Zell-Repertoires 1477**
- 23.9.1 T-Zellen, die während ihrer Entwicklung Peptide im Komplex mit eigenen MHC-Molekülen erkennen, werden im Thymus positiv ausgewählt 1477
- 23.9.2 Reifende T-Zellen, die gegen körpereigene, an eigene MHC-Moleküle gebundene Peptide stark reagieren, werden im Thymus eliminiert 1478
- 23.9.3 Einige Allele von MHC-Molekülen können bestimmte Antigene nicht präsentieren: Immunrespons (/R)-Gene 1480
- 23.9.4 Die Rolle von MHC-Proteinen in der Antigen-Präsentation gegenüber T-Zellen liefert eine Erklärung für Transplantations-Reaktionen und den MHC-Polymorphismus 1481
- 23.9.5 Viele Erkennungs-Moleküle des Immun-Systems gehören einer sehr alten Großfamilie an 1482  
*Zusammenfassung* 1483  
Literatur 1484
- 24. Krebs 1489**
- 24.1 Krebs als Mikroevolutionsprozeß 1489**
- 24.1.1 Die Krebsarten unterscheiden sich je nach dem Zelltyp, von dem sie abstammen 1490
- 24.1.2 Die meisten Krebsgeschwüre stammen von einer einzigen anormalen Zelle ab 1492
- 24.1.3 Die meisten Tumoren werden wahrscheinlich durch eine Sequenzveränderung in der Zell-DNA ausgelöst 1493
- 24.1.4 Eine einzelne Mutation reicht nicht aus, damit Krebs entsteht 1495
- 24.1.5 Krebs entwickelt sich in langsamen Schritten aus leicht gestörten Zellen 1496
- 24.1.6 An der Tumorprogression sind mehrere Zyklen von Mutation und natürlicher Auslese beteiligt 1499
- 24.1.7 Die Krebsentstehung kann auch durch Faktoren begünstigt werden, die die DNA-Sequenz der Zellen nicht verändern 1499
- 24.1.8 Die meisten Krebserkrankungen entstehen durch vermeidbare Kombinationen von Umwelteinflüssen 1501
- 24.1.9 Die Suche nach Heilungsmöglichkeiten für Krebs ist schwierig, aber nicht aussichtslos 1502
- 24.1.10 Krebsartiges Wachstum ist oft mit Störungen der Zelldifferenzierung oder des Zelltodes gekoppelt 1503
- 24.1.11 Um Metastasen zu bilden, müssen Krebszellen die Basalmembranen durchdringen können 1504

## XLII Inhalt

- 24.1.12 Mutationen, die zu einer höheren Mutationsrate führen, begünstigen die Krebsentstehung 1506
- 24.1.13 Die höhere Mutationsfähigkeit hilft den Krebszellen, der Zerstörung durch Krebsmedikamente zu entgehen 1507  
*Zusammenfassung* 1509
- 24.2 Die Molekulargenetik von Krebs 1509**
- 24.2.1 Retroviren können als Vehikel für Oncogene dienen, die das Zellverhalten ändern 1510
- 24.2.2 Retroviren nehmen Oncogene zufällig auf 1512
- 24.2.3 Ein Retrovirus kann seine DNA in der Nähe eines Proto-Oncogens der Wirtszelle einbauen und so die Zelle transformieren 1514
- 24.2.4 Wenn man mit verschiedenen Methoden nach der genetischen Ursache von Krebs sucht, stößt man immer wieder auf Störungen in den gleichen Proto-Oncogenen 1514
- 24.2.5 Ein Proto-Oncogen kann auf viele verschiedene Arten zum Oncogen werden 1516
- 24.2.6 Die Wirkung der Oncogene kann man einzeln und in Kombination an transgenen Mäusen prüfen 1517
- 24.2.7 Der Verlust einer Kopie eines Tumorsuppressor-Gens kann eine erbliche Veranlagung für Krebs schaffen 1519
- 24.2.8 Der Verlust des Retinoblastom-Tumorsuppressor-Gens ist für viele verschiedene Krebserkrankungen von Bedeutung 1521
- 24.2.9 Bei DNA-Tumoviren ist die Aktivierung des zelleigenen DNA-Replikationsapparats ein Teil der Überlebensstrategie 1522
- 24.2.10 DNA-Tumoviren aktivieren den DNA-Replikationsapparat der Zelle, indem sie die Wirkung wichtiger Tumorsuppressor-Gene blockieren 1523
- 24.2.11 Mutationen im *p53-G&a* setzen eine Notbremse der Zellvermehrung außer Kraft und führen zu genetischer Instabilität 1524
- 24.2.12 Dickdarmkrebs entsteht langsam in einer Abfolge erkennbarer Strukturveränderungen 1526
- 24.2.13 Mutationen, die zu Dickdarmkrebs führen, kann man durch Untersuchung von Krebszellen und Studien an krebsanfälligen Familien identifizieren 1527
- 24.2.14 Genetische Deletionen in Dickdarmcarcinomzellen zeigen, wo Tumorsuppressor-Gene verlorengegangen sind 1528
- 24.2.15 Die Schritte der Tumorprogression kann man mit bestimmten Mutationen in Zusammenhang bringen 1529
- 24.2.16 Jeder Krebsfall ist durch eine eigene Kombination genetischer Schäden gekennzeichnet 1530  
*Zusammenfassung* 1531  
Literatur 1532
- Glossar 1537**
- Register 1569**