

Alberts · Johnson · Lewis · Raff · Roberts · Walter

# Molekularbiologie der Zelle

Übersetzung herausgegeben von U. Schäfer

5. Auflage



Mit „Molecular Biology of the Cell“

## LESEPROBE

 WILEY-VCH

# In dieser Lehrbuch- information finden Sie die folgenden Abschnitte:

- Die Autoren
- Inhaltsverzeichnis
- Vorwort
- Hinweise für den Leser
- Probekapitel in Auszügen
- Bestellschein

*Bruce Alberts, Alexander Johnson, Julian Lewis,  
Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter*

# Molekularbiologie der Zelle

**Fünfte Auflage**

*Übersetzung herausgegeben von U. Schäfer*



WILEY-  
VCH

WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA



## Die Autoren

### **Bruce Alberts**

ist Editor-in-Chief der Zeitschrift *Science* sowie Professor für Biochemie und Biophysik an der University of California, San Francisco.

### **Alexander Johnson**

ist Professor für Mikrobiologie und Immunologe an der University of California in San Francisco sowie Co-Direktor des Biochemie- und Molekularbiologie-Programms.

### **Julian Lewis**

ist Forschungsvorstand am London Research Institute of Cancer Research UK.

### **Martin Raff**

ist am Medical Research Council Laboratory for Molecular Cell Biology & Cell Biology Unit sowie im Biologie-Department des University College London tätig.

### **Keith Roberts**

ist Stellvertretender Forschungsdirektor am John Innes Centre, Norwich.

### **Peter Walter**

ist Professor und Chairman des Department of Biochemistry and Biophysics an der University of California, San Francisco, sowie Forscher am Howard Hughes Medical Institute.

## Inhaltsverzeichnis (gekürzt)

### Teil I: Einführung in die Zelle

- 1 Zellen und Genome**
  - 1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde
  - 1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens
  - 1.3 Genetische Information bei Eukaryoten
- 2 Zellchemie und Biosynthese**
  - 2.1 Die chemischen Bestandteile einer Zelle
  - 2.2 Katalyse und Energienutzung durch Zellen
  - 2.3 Wie Zellen Energie aus Nahrung gewinnen
- 3 Proteine**
  - 3.1 Form und Struktur von Proteinen
  - 3.2 Proteinfunktion

### Teil II: Genetische Grundmechanismen

- 4 DNA, Chromosomen und Genome**
  - 4.1 Struktur und Funktion von DNA
  - 4.2 Chromosomen-DNA und ihre Verpackung in der Chromatinfaser
  - 4.3 Die Regulation der Chromatinstruktur
  - 4.4 Die Gesamtstruktur der Chromosomen
  - 4.5 Wie sich Genome entwickeln
- 5 Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA**
  - 5.1 Die Erhaltung der DNA-Sequenzen
  - 5.2 Mechanismen der DNA-Replikation
  - 5.3 Die Initiation und Vollendung der DNA-Replikation der Chromosomen
  - 5.4 DNA-Reparatur
  - 5.5 Homologe Rekombination
  - 5.6 Transposition und konservative sequenzspezifische Rekombination
- 6 Wie Zellen das Genom ablesen: Von der DNA zum Protein**
  - 6.1 Von der DNA zur RNA
  - 6.2 Von der RNA zum Protein
  - 6.3 Die RNA-Welt und die Ursprünge des Lebens
- 7 Kontrolle der Genexpression**
  - 7.1 Ein Überblick über die Genkontrolle
  - 7.2 DNA-Bindungsmotive in Genregulatorproteinen
  - 7.3 Wie genetische Schalter arbeiten
  - 7.4 Die molekulargenetischen Mechanismen, die spezialisierte Zelltypen schaffen
  - 7.5 Posttranskriptionale Kontrolle

### Teil III: Methoden

- 8 Handhabung von Proteinen, DNA und RNA**
  - 8.1 Isolierung von Zellen und ihre Aufzucht in Kultur
  - 8.2 Reinigung von Proteinen
  - 8.3 Proteine analysieren
  - 8.4 DNA analysieren und handhaben
  - 8.5 Untersuchung der Genexpression und -funktion
- 9 Das Abbild der Zellen**
  - 9.1 Betrachtung der Zellstrukturen unter dem Lichtmikroskop
  - 9.2 Betrachtung der Zellen und Moleküle im Elektronenmikroskop

### Teil IV: Die innere Organisation der Zelle

- 10 Der Aufbau der Membran**
  - 10.1 Die Lipid-Doppelschicht
  - 10.2 Membranproteine
- 11 Membrantransport kleiner Moleküle und elektrische Eigenschaften von Membranen**
  - 11.1 Grundlagen des Transports durch Membranen
  - 11.2 Transporter und aktiver Membrantransport
  - 11.3 Ionenkanäle und die elektrischen Eigenschaften von Membranen
- 12 Zellkompartimente und Proteinsortierung**
  - 12.1 Die Kompartimentierung der Zelle
  - 12.2 Molekültransport zwischen Zellkern und Cytosol
  - 12.3 Proteintransport in Mitochondrien und Chloroplasten
  - 12.4 Peroxisomen
  - 12.5 Das Endoplasmatische Reticulum
- 13 Intrazellulärer Vesikeltransport**
  - 13.1 Die molekularen Mechanismen des Membrantransports und die Erhaltung der Kompartimentunterschiede
  - 13.2 Transport vom ER durch den Golgi-Apparat
  - 13.3 Transport vom *trans*-Golgi-Netzwerk zu den Lysosomen
  - 13.4 Transport von der Plasmamembran ins Zellinnere: Endocytose
  - 13.5 Transport vom *trans*-Golgi-Netzwerk zur Zelloberfläche: Exocytose
- 14 Energieumwandlung: Mitochondrien und Chloroplasten**
  - 14.1 Das Mitochondrium
  - 14.2 Elektronentransportketten und ihre Protonenpumpen
  - 14.3 Chloroplasten und Photosynthese
  - 14.4 Die genetischen Systeme von Mitochondrien und Plastiden
  - 14.5 Die Evolution von Elektronentransportketten

## Inhaltsverzeichnis IV

### 15 Mechanismen der Zellkommunikation

- 15.1 Allgemeine Grundsätze der Zellkommunikation
- 15.2 Signalisieren über G-Protein-gekoppelte Zelloberflächen-Rezeptoren (GPCRs) und kleine intrazelluläre Mediatoren
- 15.3 Signalisierung über Enzym-gekoppelte Zelloberflächen-Rezeptoren
- 15.4 Signalwege, die von der gesteuerten Proteolyse latenter Genregulatorproteine abhängen
- 15.5 Signalisierungsvorgänge in Pflanzen

### 16 Das Cytoskelett

- 16.1 Selbstaggregation und dynamische Struktur der Cytoskelettfilamente
- 16.2 Wie Zellen ihre Cytoskelettfilamente regulieren
- 16.3 Molekulare Motoren
- 16.4 Cytoskelett und Zellverhalten

### 17 Zellzyklus

- 17.1 Überblick über den Zellzyklus
- 17.2 Das Zellzyklus-Kontrollsystem
- 17.3 S-Phase
- 17.4 Mitose
- 17.5 Cytokinese
- 17.6 Kontrolle von Zellteilung und Zellwachstum

### 18 Apoptose

- 18.1 Der programmierte Zelltod beseitigt unerwünschte Zellen
- 18.2 Apoptotische Zellen lassen sich biochemisch erkennen
- 18.3 Die Apoptose hängt von einer intrazellulären proteolytischen Kaskade ab, die durch Caspasen vermittelt wird
- 18.4 Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche aktivieren den extrinsischen Apoptoseweg
- 18.5 Der intrinsische Weg der Apoptose hängt von Mitochondrien ab
- 18.6 Bcl2-Proteine regulieren den intrinsischen Weg der Apoptose
- 18.7 IAPs hemmen Caspasen
- 18.8 Extrazelluläre Überlebensfaktoren hemmen die Apoptose auf verschiedene Weisen
- 18.9 Sowohl eine überschießende als auch eine unzureichende Apoptose kann zu Krankheiten führen

## Teil V: Zellen in ihrem sozialen Umfeld

### 19 Zellverbindungen, Zelladhäsion und die extrazelluläre Matrix

- 19.1 Cadherine und Zell-Zell-Adhäsionen
- 19.2 Tight Junctions und die Organisation von Epithelien
- 19.3 Passagen von Zelle zu Zelle: Gap Junctions und Plasmodesmata
- 19.4 Die Basallamina
- 19.5 Integrine und Zell-Matrix-Adhäsion
- 19.6 Die extrazelluläre Matrix in Bindegewebe von Tieren
- 19.7 Die Pflanzenzellwand

### 20 Krebs

- 20.1 Krebs als Mikro-Evolutionsprozess
- 20.2 Die vermeidbaren, exogenen Ursachen von Krebs
- 20.3 Das Auffinden krebskritischer Gene
- 20.4 Die molekulare Grundlage des Verhaltens von Krebszellen
- 20.5 Die Behandlung von Krebs: Heute und in Zukunft

### 21 Keimzellen und Befruchtung

- 21.1 Überblick über die sexuelle Fortpflanzung
- 21.2 Meiose
- 21.3 Primordiale Keimzellen und Geschlechtsbestimmung bei Säugetieren
- 21.4 Eizellen
- 21.5 Spermien
- 21.6 Befruchtung

### 22 Die Entwicklung vielzelliger Organismen

- 22.1 Allgemeine Mechanismen tierischer Entwicklung
- 22.2 *Caenorhabditis elegans*: Entwicklung aus der Perspektive einer Einzelzelle
- 22.3 *Drosophila* und die molekulare Genetik der Musterbildung: Genese des Körperbauplans
- 22.4 Homöotische Auswahl-Gene und die Untergliederung der anteroposterioren Achse
- 22.5 Organogenese und die Musterbildung von Körperanhängen
- 22.6 Zellbewegungen und die Ausformung des Wirbeltierkörpers
- 22.7 Die Maus
- 22.8 Neuronale Entwicklung
- 22.9 Die Entwicklung von Pflanzen

### 23 Spezialisierte Gewebe, Stammzellen und Gewebeerneuerung

- 23.1 Die Epidermis und ihre Erneuerung durch Stammzellen
- 23.2 Sinnesepithelien
- 23.3 Die Atemwege und der Verdauungstrakt
- 23.4 Blutgefäße, Lymphgefäße und Endothelzellen
- 23.5 Erneuerung durch multipotente Stammzellen: Bildung der Blutzellen
- 23.6 Entstehung, Anpassung und Neubildung der Skelettmuskulatur
- 23.7 Fibroblasten und ihre Abkömmlinge: die Familie der Bindegewebszellen
- 23.8 Stammzell-Engineering

### 24 Krankheitserreger, Infektion und angeborene Immunität

- 24.1 Einführung in die Krankheitserreger
- 24.2 Zellbiologie der Infektion
- 24.3 Infektionsbarrieren und das angeborene Immunsystem

### 25 Das adaptive Immunsystem

- 25.1 Lymphocyten und die zellulären Grundlagen der adaptiven Immunität
- 25.2 B-Zellen und Antikörper
- 25.3 Die Entstehung der Antikörpervielfalt
- 25.4 T-Zellen und MHC-Proteine
- 25.5 Aktivierung von Helfer-T-Zellen und Lymphocyten

## Vorwort

In vielerlei Hinsicht verstehen wir die Struktur des Universums besser als das Funktionieren lebender Zellen. Wissenschaftler können das Alter der Sonne berechnen und vorhersagen, wann sie aufhören wird zu scheinen, aber wir können nicht erklären, warum ein Mensch achtzig Jahre leben kann, eine Maus aber nur zwei. Wir kennen die kompletten Genomsequenzen dieser und vieler anderer Arten, aber wir können immer noch nicht vorhersagen, wie sich eine Zelle verhalten wird, wenn wir ein vorher noch nicht untersuchtes Gen mutieren. Sterne mögen  $10^{43}$ -mal größer sein, Zellen sind aber viel komplexer, komplizierter strukturiert und stellen überraschendere Ergebnisse der Gesetze von Physik und Chemie dar. Durch Vererbung und natürliche Selektion, die seit der Entstehung des Lebens auf der Erde bis zum heutigen Tag – d. h. seit etwa 20 % des Alters des Universums – am Werk sind, haben lebende Zellen nach und nach ihre molekularen Mechanismen verbessert und erweitert, und indem sie die Ergebnisse ihrer Experimente in genetischen Anweisungen speichern, geben sie sie an ihre Nachkommen weiter.

Mit jeder Neuauflage dieses Buchs staunen wir über die neuen Informationen, die Zellbiologen in nur wenigen Jahren zusammengetragen haben. Wir sind aber noch verblüffter – und entmutigter – angesichts der Ausgereiftheit der Mechanismen, denen wir begegnen. Je weiter wir die Zelle erforschen, desto mehr wird uns bewusst, wie viel mehr es noch zu verstehen gibt. In den Tagen unserer Unwissenheit, als wir an der ersten Auflage gearbeitet haben, bejubelten wir die Identifizierung eines einzigen Proteins, eines Signalrezeptors, als großen Schritt nach vorne. Jetzt verstehen wir, dass im Großen und Ganzen jedes Protein Teil eines Komplexes mit vielen anderen ist, die alle als ein System zusammenarbeiten, in dem ein Protein die Aktivitäten eines anderen auf ausgeklügelte Art und Weise reguliert. Jedes Protein wird durch Bindung an Gerüstproteine in einer bestimmten Position gehalten. Dies verleiht dem chemischen System eine eindeutige räumliche Struktur. Durch die Genomsequenzierung besitzen wir für viele verschiedene Organismen nahezu komplette Listen der molekularen Bestandteile. Genetik und Biochemie haben uns sehr viel darüber erzählt, wozu die einzelnen Bestandteile jeweils imstande sind und welche mit welchen anderen in Wechselwirkung treten. Aber wir besitzen nur ein sehr primitives Verständnis von der Dynamik dieser biochemischen Systeme, mit all ihren ineinandergreifenden Kontrollschleifen. Daher sehen Zellbiologen, obwohl es große Errungenschaften zu berichten gibt, in der Zukunft noch größeren Herausforderungen entgegen.

In diese Auflage haben wir neues Material zu vielen Themen aufgenommen. Die Themen reichen von Epigenetik, Histonmodifikationen, kleinen RNAs und vergleichender Genomik bis hin zu genetischem Rauschen, Cytoskelettdynamik, Zellzykluskontrolle, Apoptose, Stammzellen und neuen Krebstherapien. Wie in früheren Auflagen haben wir versucht, zu all diesen Themen dem Leser ein verständliches System für die Masse an Information, die wir nun über die Zellen besitzen, zu liefern. Das bedeutet, dass wir über das Rezitieren von Fakten hinausgehen müssen. Das Ziel besteht darin zu lernen, wie man die Fakten nutzt, um das Verhalten von lebenden Systemen zu begründen, vorherzusagen und zu kontrollieren.

(...) Ein Begleitbuch, *Molecular Biology of the Cell, Fifth Edition: The Problems Book* (ISBN 978-0-8153-4110-9) von John Wilson und Tim Hunt liefert enthält über 1700 Aufgaben und Lösungen.

Eine weitere wichtige Ergänzung zum Hauptbuch ist die beigefügte DVD-ROM. Sie bietet Hunderte von Filmen und Animationen (viele von ihnen sind in dieser Auflage neu), die Zellen und zelluläre Prozesse in Aktion zeigen und den Text zum Leben erwecken. Die DVD enthält jetzt auch alle Abbildungen und Tabellen des Hauptbuchs als PowerPoint-Präsentationen. (...)

Die Einzelheiten der Konventionen, denen wir in diesem Buch gefolgt sind, sind unter den „Hinweisen für den Leser“ im Anschluss an dieses Vorwort

## Vorwort VI

dargelegt. Wie dort erklärt, haben wir einen drastischen Ansatz gewählt, um den verschiedenen Regeln für das Schreiben von Gennamen in verschiedenen Spezies entgegenzutreten: Im gesamten Buch verwenden wir denselben Stil, ohne Rücksicht auf die Spezies und oft ungeachtet der Spezies-spezifischen Konventionen.

Wie immer sind wir vielen Leuten dankbar. Ausführliche Danksagungen für die wissenschaftliche Hilfe erfolgen separat. Wir müssen hier aber einige außerordentlich wichtige Beiträge herausgreifen: Julie Theriot ist fast vollends verantwortlich für die Kapitel 16 (Cytoskelett) und 24 (Krankheitserreger, Infektion und angeborene Immunität) und David Morgan gleichermaßen für Kapitel 17 (Zellzyklus). Wallace Marshall und Laura Attardi halfen jeweils wesentlich bei den Kapiteln 8 und 20, so wie auch Maynard Olson beim Abschnitt über Genomik in Kapitel 4, Wiaodong Wang bei Kapitel 18 und Nicholas Harberd beim Abschnitt über Pflanzen in Kapitel 15.

Dank schulden wir auch den Mitarbeitern von Garland Science und anderen, die mitgeholfen haben, die Leistung der Autoren in ein ausgefeiltes Endprodukt umzuwandeln. Denise Schanck steuerte das gesamte Unternehmen und begleitete die eigenwilligen Autoren mit Weisheit, Geschicklichkeit und Freundlichkeit auf ihrem Weg. Nigel Orme brachte mit seinem gewohnten Talent das Bildmaterial in seine endgültige Form und überwachte das visuelle Äußere des Buches, einschließlich des Rückdeckels. Matthew McClements gestaltete das Buch und sein Titelbild. Emma Jeffcock gestaltete die Seiten mit außerordentlicher Geschwindigkeit und unerschütterlicher Effizienz und erledigte einwandfrei die unzähligen Korrekturen. Michael Morales bewerkstelligte die Umwandlung einer Masse von Animationen, Videoclips und anderer Materialien in eine benutzerfreundliche DVD-ROM. Eleanor Lawrence und Sherry Granum brachten das Glossar auf den neuesten Stand und erweiterten es. Jackie Harbor und Sigrid Masson haben uns organisiert gehalten. Adam Sendroff hielt uns über unsere Leser und ihre Bedürfnisse und Reaktionen auf dem Laufenden. Marjorie Anderson, Bruce Goatly und Sherra Granum durchkämmten den Text auf Unverständlichkeit, ungeschickte Ausdrücke und Fehler. Wir danken ihnen allen nicht nur für ihr professionelles Können und Engagement und für die Leistung, die die unsere weit übertrifft, sondern auch für ihre unerschöpfliche Hilfsbereitschaft und Freundschaft: Sie haben es zu einem Vergnügen gemacht, an diesem Buch zu arbeiten.

Zuletzt und mit nicht weniger Anerkennung danken wir unseren Ehepartnern, Familien, Freunden und Kollegen. Ohne ihre geduldige, ausdauernde Unterstützung hätten wir keine der Auflagen dieses Buchs herausbringen können.

# Hinweise für den Leser

## Struktur des Buchs

Obwohl die Kapitel dieses Buchs unabhängig voneinander gelesen werden können sind sie doch in einer logischen Folge von fünf Teilen angeordnet. Die ersten drei Kapitel von **Teil I** decken die wesentlichen Prinzipien und die Grundlagen der Biochemie ab. Sie können entweder als Einführung für diejenigen dienen, die keine Biochemie studiert haben, oder als Auffrischkurs für jene, die dies hatten.

**Teil II** behandelt die Speicherung, Expression und Übersetzung genetischer Information.

**Teil III** befasst sich mit den Prinzipien der wichtigsten Experimentalmethoden zur Untersuchung von Zellen. Man muss diese beiden Kapitel nicht gelesen haben, um die späteren Kapitel zu verstehen, aber wer es tut, wird sie als nützlichen Bezug auf das Ganze erkennen.

**Teil IV** bespricht die innere Organisation der Zelle.

**Teil V** verfolgt das Verhalten von Zellen in vielzelligen Systemen, angefangen mit Zell/Zell-Verbindungen und der extrazellulären Matrix bis hin zu zwei Kapiteln über das Immunsystem.

## Literaturhinweise

Eine zusammengefasste Liste ausgewählter Literaturzitate schließt jedes Kapitel ab. Diese sind, jeweils unter der Überschrift des Kapitelabschnitts, alphabetisch geordnet. Die Zitate sind häufig Originalarbeiten, in denen wichtige Entdeckungen erstmals veröffentlicht wurden. Kapitel 8 enthält mehrere Tabellen mit den Daten wesentlicher Entwicklungen und den Namen der daran beteiligten Wissenschaftler. An anderen Stellen des Buchs haben wir vermieden, Namen einzelner Forscher zu nennen.

## Mediencode

Im gesamten Text sind Mediencodes eingefügt, die anzeigen, wenn relevante Videos und Animationen auf der DVD-ROM verfügbar sind. Die Codes, die aus vier Buchstaben bestehen sind in eckige Klammern gesetzt und farbig hervorgehoben, wie z. B. <ATCG>. Die Schnittstelle für den *Cell Biology Interactive* Mediaplayer auf der DVD-ROM enthält ein Fenster, wo man den Vier-Buchstaben-Code eingeben kann. Wenn der Code eingetippt wird, wird der entsprechende **Media-Film** in den Mediaplayer geladen.

## Glossar

Im gesamten Buch ist **Fettdruck** verwendet, um die Haupttermini in einem Kapitel dort anzuzeigen, wo ihre wesentliche Diskussion erfolgt. *Kursiv*-Schrift ist verwendet worden, um einen wichtigen Begriff mit geringerem Nachdruck herauszuheben. Am Ende des Buchs findet man ein ausführliches **Glossar** mit technischen Fachausdrücken, die zur zellbiologischen Grundausrüstung gehören. Es ist als erste Hilfe für einen Leser gedacht, der einen ihm unbekanntem Begriff unerklärt findet.

## Nomenklatur für Gene und Proteine

Für jede Spezies gibt es eigene Regeln, um Gene zu bezeichnen. Das einzige gemeinsame Merkmal besteht darin, dass sie immer kursiv geschrieben werden. In einigen Spezies (wie z. B. beim Menschen) werden Gennamen mit Großbuchstaben geschrieben. In anderen Arten (wie z. B. dem Zebrafisch) werden nur Kleinbuchstaben verwendet. In wieder anderen (den meisten Mäusegenen) ist der erste Buchstabe großgeschrieben und der Rest klein oder (wie z. B. bei *Drosophila*) Groß- und Kleinbuchstaben werden unterschiedlich kombiniert, je nachdem, ob das erste Mutantenallel, das entdeckt wurde, zu einem dominanten oder zu einem rezessiven Phänotyp führte. Regeln für die Namensgebung von Proteinprodukten sind ebenso abwechslungsreich.

Wir haben uns entschieden, in diesem Buch die Regeln für einzelne Spezies beiseite zu legen und folgen einer einheitlichen Regel: Wir schreiben alle Gennamen, wie die Namen von Personen und Plätzen mit dem ersten Buchstaben in Großbuchstaben und dem Rest in Kleinbuchstaben, aber alle kursiv, also: *Apc*, *Bazooka*, *Cdc2*, *Dishevelled*, *Eg11*. Die entsprechenden Proteine werden, wenn sie nach dem Gen benannt sind, genauso geschrieben, aber in normaler Schrift, nicht kursiv: *Apc*, *Bazooka*, *Cdc2*, *Dishevelled*, *Eg11*. Wenn es nötig ist, den Organismus zu spezifizieren, kann dies durch ein Präfix vor dem Gennamen geschehen.



# GENETISCHE GRUNDMECHANISMEN

## Teil II

### Kapitel

- 4 DNA, Chromosomen und Genome
- 5 Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA
- 6 Wie Zellen das Genom ablesen: Von der DNA zum Protein
- 7 Kontrolle der Genexpression



# DNA, Chromosomen und Genome

# 4

Das Leben hängt von der Fähigkeit der Zellen ab, die genetischen Informationen, die für die Herstellung und Aufrechterhaltung eines lebenden Organismus nötig sind, zu bewahren, aufzuspüren und zu übersetzen. Diese vererbte Information wird bei der Zellteilung von einer Zelle an ihre Tochterzellen, von einer Generation eines Lebewesens zur nächsten durch die reproduktiven Zellen des Organismus weitergegeben. Diese Informationen werden in jeder lebenden Zelle in ihren **Genen** aufbewahrt, den Informationsträgern, die die Charaktermerkmale einer Art als Gesamtes und eines jeden Individuums bestimmen.

Als sich zu Beginn des 20. Jahrhunderts Genetik als eigene Wissenschaft entwickelte, waren die Wissenschaftler von Anfang an gefesselt von der Frage nach der chemischen Struktur der Gene. Die Geninformation wird im Laufe des Lebens eines vielzelligen Lebewesens millionenfach kopiert und von einer Zelle an ihre Tochterzellen vererbt und bleibt dabei im Wesentlichen unverändert. Welche Art Molekül ist zu dieser genauen und praktisch unbegrenzten Replikation fähig und dabei auch noch in der Lage, die Entwicklung und das tägliche Leben einer Zelle zu steuern? Welche Befehle enthält die genetische Information? Wie sind diese Befehle physikalisch aufgebaut, sodass die unglaubliche Informationsmenge, die für die Entwicklung und das tägliche Leben selbst des einfachsten Lebewesens nötig ist, in dem begrenzten Raum einer Zelle enthalten sein kann? Wie kann die enorme Informationsmenge, die für die Entwicklung und Erhaltung eines Lebewesens nötig ist, in den winzigen Raum einer Zelle passen?

Die Antworten zu einigen dieser Fragen begannen sich im Laufe der 1940er-Jahre zu entwickeln. Damals erkannten Forscher bei Studien an einfachen Pilzen, dass genetische Information hauptsächlich aus Anweisungen für die Synthese von Proteinen besteht. Proteine sind Makromoleküle, die die meisten zellulären Funktionen ausführen: Sie stellen die Bausteine für zelluläre Strukturen und bilden die Enzyme, die alle chemischen Reaktionen der Zelle ausführen (Kapitel 3), sie regulieren die Genexpression (Kapitel 7) und sie ermöglichen es einer Zelle, mit anderen Zellen zu kommunizieren (Kapitel 15) und sich zu bewegen (Kapitel 16). Eigenschaften und Funktionen einer Zelle werden fast ausschließlich durch die von ihr erstellten Proteine bestimmt. Im Nachhinein ist es schwer, sich für die genetische Information eine andere Art Anweisungen vorzustellen.

Akribische Beobachtungen an Zellen und Embryonen im späten 19. Jahrhundert führten zu der Erkenntnis, dass die Erbinformation auf Chromosomen, fadenartigen Strukturen im Zellkern einer eukaryotischen Zelle, weitergegeben wird; diese Chromosomen kann man im Lichtmikroskop sehen, wenn die Zelle anfängt sich zu teilen. (...)

## 4.1 Struktur und Funktion von DNA

## 4.2 Chromosomen-DNA und ihre Verpackung in der Chromatinfaser

## 4.3 Die Regulation der Chromatinstruktur

## 4.4 Die Gesamtstruktur der Chromosomen

## 4.5 Wie sich Genome entwickeln

### 4.3 Die Regulation der Chromatinstruktur

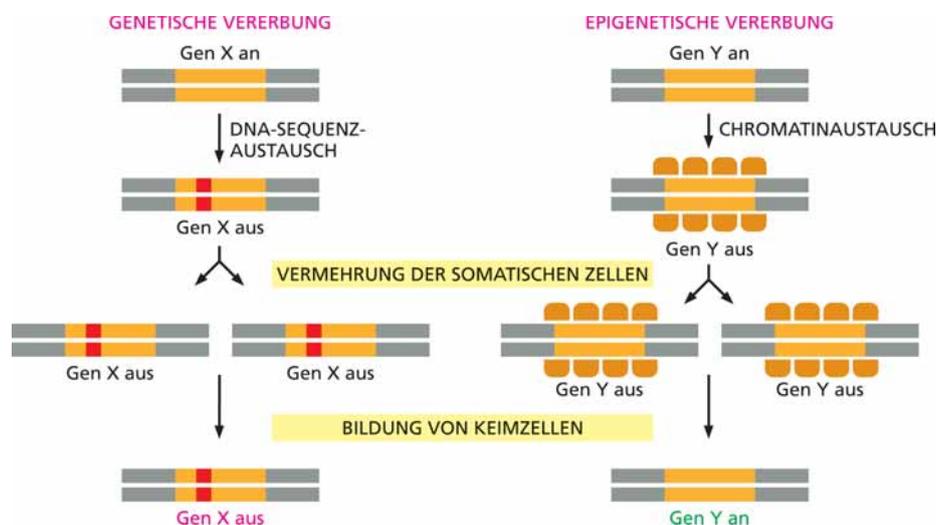
Nachdem wir beschrieben haben, wie DNA in Nucleosomen verpackt wird, sodass eine Chromatinfaser entsteht, wenden wir uns nun den Mechanismen zu, die verschiedene Chromatinstrukturen in unterschiedlichen Regionen des Zellgenoms erzeugen. Wir wissen jetzt, dass Mechanismen dieses Typs dazu verwendet werden, viele Gene in Eukaryoten zu steuern. Besonders wichtig ist, dass bestimmte Chromatinstrukturarten vererbt werden können; das heißt, die Struktur kann direkt von einer Zelle auf ihre Nachkommen weitergegeben werden. Weil das resultierende Zellgedächtnis auf der vererbten Proteinstruktur basiert anstatt auf einer Änderung der DNA-Sequenz, handelt es sich um eine Form von **epigenetischer Vererbung**. Die Vorsilbe *epi* kommt aus dem Griechischen und bedeutet „auf“; dies passt, weil die Epigenetik eine Form der Vererbung darstellt, die die auf der DNA basierende genetische Vererbung überlagert (Abb. 4–35).

In Kapitel 7 werden wir die vielen unterschiedlichen Weisen, auf welche die Expression der Gene reguliert wird, einführen. Dort erörtern wir die epigenetische Vererbung im Detail und stellen verschiedene Mechanismen zu ihrer Verwirklichung vor. Hier befassen wir uns nur mit dem Mechanismus, der auf der Chromatinstruktur basiert. Wir beginnen diesen Abschnitt mit einer Einführung in die vererbten Chromatinstrukturen und beschreiben dann die Basis dafür – die kovalente Modifikation der Histone in Nucleosomen. Wir werden sehen, dass diese Modifikationen als Erkennungsstellen für Proteinmodule dienen können, die spezifische Proteinkomplexe zu den entsprechenden Chromatinregionen bringen; dabei ergeben sich spezifische Auswirkungen auf die Genexpression oder andere biologische Funktionen werden ausgelöst. Über solche Mechanismen spielt die Chromatinstruktur eine zentrale Rolle bei der Entwicklung, beim Wachstum und beim Erhalt eukaryotischer Lebewesen, einschließlich uns selbst.

#### 4.3.1 Einige frühe Rätsel, die die Chromatinstruktur betreffen

Noch vor dreißig Jahren hat man Histone als relativ uninteressante Proteine angesehen. Man wusste, dass Nucleosomen die gesamte DNA in Chromosomen abdecken, und man dachte, dass sie existieren, damit die enormen DNA-Mengen in vielen eukaryotischen Zellen in kompakte Chromosomen verpackt werden können. Abgeleitet von dem, was man von Bakterien wusste, glaubten die Wissenschaftler, dass die Genregulation in Eukaryoten die Nucleosomen einfach umgeht und sie als unbeteiligte Zuschauer behandelt.

**Abb. 4–35 Ein Vergleich der genetischen Vererbung mit der auf Chromatin basierenden epigenetischen Vererbung.** Die genetische Vererbung basiert auf der direkten Vererbung der DNA-Nucleotidsequenz während der DNA-Replikation. Änderungen der DNA-Sequenz werden nicht nur getreu von einer Körperzelle auf ihre Nachkommen weitergegeben, sondern auch durch Keimzellen von einer Generation auf die nächste. Das in Kapitel 8 betrachtete Gebiet der Genetik fußt auf der Vererbung dieser Änderungen zwischen den Generationen. Die Art der hier gezeigten epigenetischen Vererbung basiert auf anderen Molekülen, die an die DNA gebunden sind; sie ist deshalb weniger dauerhaft als eine Änderung der DNA-Sequenz. So wird die epigenetische Information gewöhnlich (aber nicht immer) während der Bildung von Eizellen und Spermien gelöscht. In diesem Kapitel wird nur der epigenetische Mechanismus erörtert, der auf der Vererbung von Chromatin basiert. In Kapitel 7, das sich auf die Kontrolle der Genexpression konzentriert, werden andere epigenetische Mechanismen vorgestellt (s. Abb. 7–86).



Aber es gab Gründe, diese Ansicht anzuzweifeln. So hatten beispielsweise Biochemiker ermittelt, dass das Chromatin der Säugetiere aus annähernd der gleichen Masse an Histonen und an Nicht-Histon-Proteinen besteht. Dies würde bedeuten, dass in unseren Zellen *durchschnittlich* jeweils 200 DNA-Nucleotidpaare mit über 1000 Aminosäuren von Nicht-Histon-Proteinen assoziiert sind (das heißt, eine Proteinmasse äquivalent zur Gesamtmasse des Histon-Oktamers plus Histon H1). Wir wissen heute, dass viele dieser Proteine an Nucleosomen binden, und ihr reichliches Vorkommen lässt vermuten, dass Histone mehr als nur Verpackungsproteine sind.

Ein weiterer Grund, die Ansicht infrage zu stellen, dass Histone für die Genregulation belanglos sind, fußte auf der erstaunlich langsamen Geschwindigkeit evolutionärer Veränderungen der Sequenzen der vier Kernhistone. Die zuvor erwähnte Tatsache, dass es nur zwei Aminosäurenunterschiede in der Sequenz des Säuger- im Vergleich zum Erbsen-Histon H4 gibt, besagt, dass eine Änderung bei nahezu jeder der 102 Aminosäuren in H4 für diese Lebewesen schädlich sein muss. Welche Art Vorgang könnte das Leben eines Organismus so empfindlich für die exakte Struktur des Nucleosomenkerns machen, dass sich nur zwei Aminosäuren in über 500 Millionen Jahren zufälliger Variation und natürlicher Selektion geändert haben?

Zu guter Letzt hat eine Kombination von Genetik und Cytologie enthüllt, dass eine bestimmte Chromatinform die Gene stilllegt, die sie verpackt, ohne Rücksicht auf die Nucleotidsequenz – und diese Stilllegung geschieht auf eine Weise, die direkt auf die beiden Tochterzellen vererbt wird, wenn eine Zelle sich teilt. Diesem Thema werden wir uns als Nächstes zuwenden.

### 4.3.2 Heterochromatin ist hoch geordnet und ungewöhnlich widerstandsfähig gegenüber der Genexpression

Lichtmikroskopische Untersuchungen in den 1930er Jahren unterschieden zwei Chromatinarten in den Interphasezellkernen vieler höherer eukaryotischer Zellen: eine stark verdichtete Form namens **Heterochromatin** und den Rest, der weniger kondensiert ist, das **Euchromatin**. Heterochromatin stellt eine besonders kompakte Chromatinform dar (s. Abb. 4–9), und wir fangen letztendlich an, wichtige Aspekte seiner molekularen Eigenschaften zu verstehen. Obwohl es an vielen Stellen entlang der Chromosomen vorkommt, ist es in bestimmten Regionen stark konzentriert, vor allem an den Centromeren und Telomeren, die zuvor vorgestellt wurden (s. Abb. 4–21). In einer typischen Säugetierzelle sind über zehn Prozent des Genoms auf diese Weise verpackt.

Die DNA im Heterochromatin enthält sehr wenige Gene, und diejenigen euchromatischen Gene, die zu Heterochromatin verpackt werden, werden durch diese Verpackungsart abgeschaltet. Wir wissen jedoch heute, dass der Begriff *Heterochromatin* mehrere verschiedene Chromatinstrukturarten umfasst, deren gemeinsame Eigenschaft ein besonders hoher Verdichtungsgrad ist. Heterochromatin sollte man also nicht für eine Verkapselung „toter“ DNA halten, sondern eher als Gestaltungsmöglichkeit für verschiedene kompakte Chromatinarten mit individuellen Eigenschaften, die dazu führen, dass es sich der Expression der überwiegenden Mehrzahl der Gene stark widersetzt.

Wenn ein Gen, das normalerweise in Euchromatin exprimiert ist, experimentell in einen Heterochromatinbereich verlagert wird, dann wird es nicht mehr exprimiert; man sagt, das Gen ist *stillgelegt*. Diese Unterschiede der Genexpression sind Beispiele für Positionseffekte, bei denen die Aktivität eines Gens von seiner Lage relativ zu einer nahe gelegenen Heterochromatinregion auf dem Chromosom abhängt. **Positionseffekte** hat man zuerst in *Drosophila* entdeckt, inzwischen aber auch bei vielen Eukaryoten wie der Hefe, Pflanzen und dem Menschen.

Die mit Heterochromatin assoziierten Positionseffekte zeigen eine Eigenschaft, die *Positionseffekt-Variation* genannt wird; sie lieferte im Rückblick entscheidende Hinweise auf die Chromatinfunktion. Bei *Drosophila* inaktivieren Chromosomenbrüche, die eine Heterochromatinregion direkt mit einer Euchromatinregion verbin-

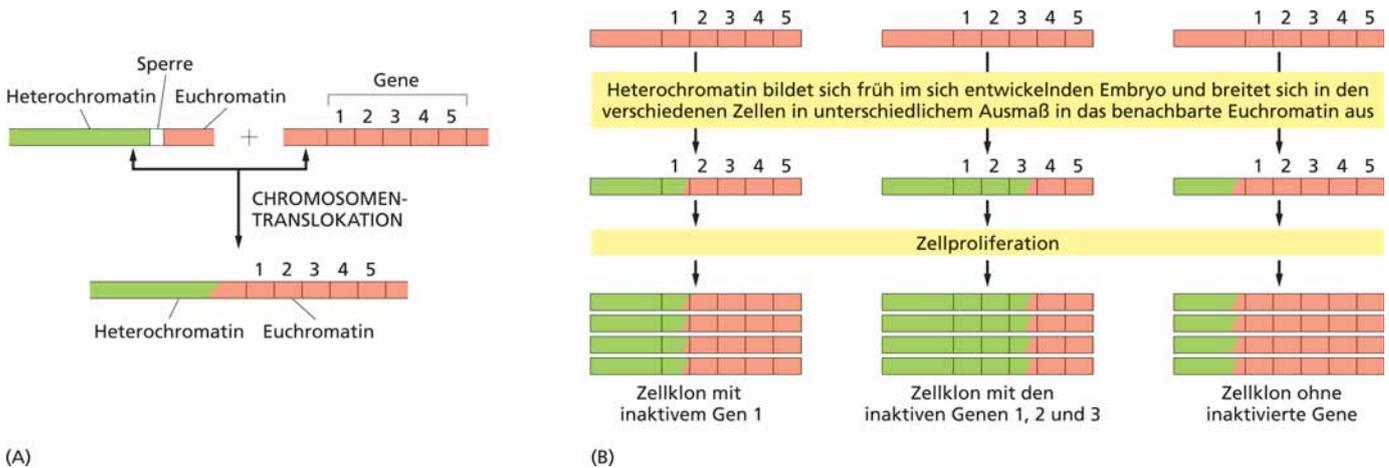


Abb. 4-36 Die Ursache der Positionseffekt-Variation in *Drosophila*.

(A) Normalerweise wird das Heterochromatin (grün) an der Ausbreitung in benachbarte Euchromatinbereiche (rot) durch spezielle Sperr-DNA-Sequenzen gehindert, die wir in Kürze erörtern. In Fliegen, die bestimmte Chromosomenumordnungen vererben, ist diese Sperre jedoch nicht mehr vorhanden. (B) Während der frühen Entwicklung solcher Fliegen kann sich Heterochromatin in benachbarte chromosomale DNA ausbreiten und setzt sich in verschiedenen Zellen über unterschiedliche Strecken fort. Die Ausbreitung hört bald auf, aber das errichtete Heterochromatinmuster wird vererbt, sodass große Klone der Nachkommenszellen gebildet werden, bei denen die gleichen Nachbargene zu Heterochromatin verdichtet und damit inaktiviert sind (daher die „vielfältige“ (engl. *variegated*) Erscheinung einiger dieser Fliegen; s. Abb. 4-37). Obwohl der Begriff „Ausbreitung“ dazu verwendet wird, die Bildung von neuem Heterochromatin in der Nähe von zuvor vorhandenem Heterochromatin zu beschreiben, ist er nicht ganz korrekt. Es gibt Hinweise darauf, dass Heterochromatin während der Ausbreitung einige Chromatinbereiche „überspringen“ und dabei die Gene, die darin liegen, von hemmenden Auswirkungen verschonen kann.

den, die nahe gelegenen euchromatischen Gene. Die Inaktivierungszone dehnt sich in den verschiedenen frühen Zellen im Fliegenembryo auf eine unterschiedliche Entfernung aus; aber sobald der Heterochromatinzustand auf einem Gen errichtet ist, wird er von allen Nachkommen der Zelle stabil vererbt (Abb. 4-36). Dieses bemerkenswerte Phänomen erkannte man zuerst durch detaillierte genetische Untersuchungen des fleckenweisen Verlusts an rotem Pigment im Fliegenauge (Abb. 4-37); aber es hat viele Eigenschaften gemeinsam mit der ausgedehnten Ausbreitung des Heterochromatins, die zur Inaktivierung eines der beiden X-Chromosomen in weiblichen Säugetieren führt.

Bei der Suche nach Genprodukten, die die Ausbreitung des Heterochromatins oder seine stabile Vererbung entweder verstärken oder unterdrücken – das heißt nach Genen, die, wenn sie mutiert sind, entweder als Enhancer oder Suppressoren der Positionseffekt-Variation dienen – hat man ausgiebige genetische Screening-Experimente bei *Drosophila* und Pilzen vorgenommen. Auf diese Weise hat man über 50 Gene identifiziert, die eine entscheidende Rolle bei diesen Vorgängen spielen. In den letzten Jahren hat die detaillierte Charakterisierung der von diesen Genen codierten Proteine ergeben, dass es sich bei vielen um chromosomale Nicht-Histon-Proteine handelt, die einem bemerkenswerten Mechanismus für die eukaryotische Genkontrolle zugrunde liegen – einem Mechanismus, der die exakte Aminosäuresequenz der Kernhistone erfordert. Dieser Genkontrollmechanismus trägt dazu bei, die bemerkenswert langsame Veränderung der Histone im Laufe der Zeit zu erklären.

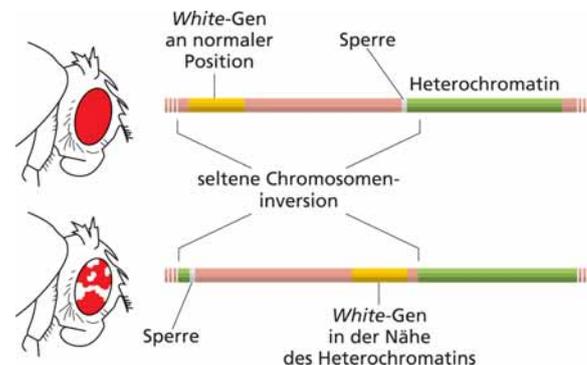


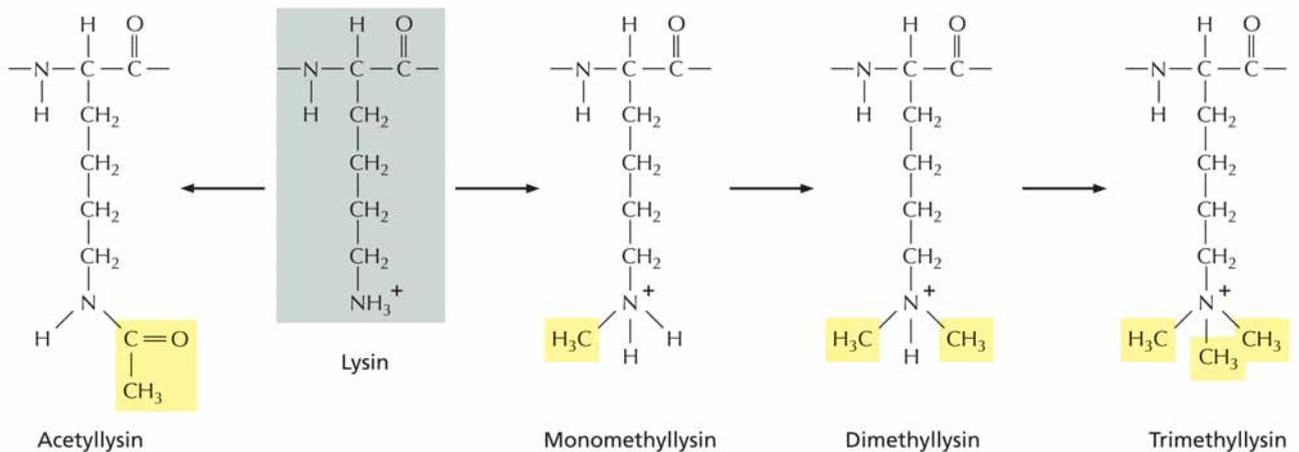
Abb. 4-37 Der Nachweis von Positionseffekten auf die Genexpression. Das *White*-Gen steuert in der Taufliege *Drosophila* die Bildung des Augenpigments; es ist nach der Mutation benannt, durch die es erstmals identifiziert wurde. Wildtypfliegen mit einem normalen *White*-Gen (*White*<sup>+</sup>) haben eine normale Pigmentbildung, wodurch sie rote Augen besitzen. Wenn aber das *White*-Gen mutiert und inaktiviert ist, dann bilden die Fliegenmutanten (*White*<sup>-</sup>) kein Pigment und haben weiße Augen. Bei Fliegen, bei denen das normale *White*<sup>+</sup>-Gen in die Nähe einer Heterochromatinregion verlagert worden ist, sind die Augen marmoriert, mit roten und weißen Flecken. Die weißen Flecken stellen Zelllinien dar, in denen das *White*<sup>+</sup>-Gen durch Heterochromatineffekte stillgelegt wurde. Im Gegensatz dazu stellen rote Flecken Zelllinien dar, in denen das *White*<sup>+</sup>-Gen exprimiert ist. Früh in der Entwicklung, wenn das Heterochromatin erstmals gebildet wird, breitet es sich in verschiedenen embryonalen Zellen in unterschiedlichem Ausmaß in das benachbarte Euchromatin aus (s. Abb. 4-36). Das Vorkommen von großen Flecken roter und weißer Zellen verrät, dass der Zustand der Transkriptionsaktivität – wie durch die Verpackung dieses Gens in das Chromatin in den Vorfahrenzellen festgelegt – von allen Tochterzellen weitervererbt wird.

### 4.3.3 Die Kernhistone werden an vielen verschiedenen Stellen kovalent modifiziert

Die Aminosäure-Seitenketten der vier Histone im Nucleosomenkern sind Gegenstand einer bemerkenswerten Vielfalt kovalenter Modifikationen, dazu gehören die Acetylierung der Lysine, die Mono-, Di- und Trimethylierung der Lysine und die Phosphorylierung der Serine (Abb. 4–38). Eine große Zahl dieser Seitenkettenmodifikationen tritt auf den acht relativ unstrukturierten N-terminalen „Histonschwänzen“ auf, die aus dem Nucleosom ragen (Abb. 4–39). Es gibt jedoch auch spezifische Seitenkettenmodifikationen auf dem globulären Kern des Nucleosoms (Abb. 4–40).

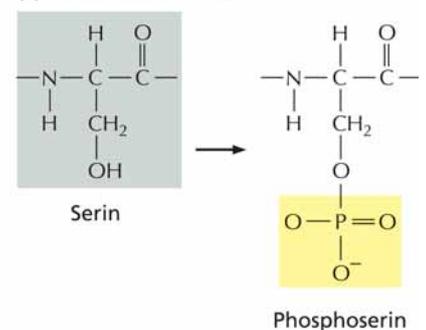
Alle oben genannten Modifikationsarten sind reversibel. Die Modifikation einer bestimmten Aminosäure-Seitenkette in einem Nucleosom wird durch ein spezifisches Enzym erzeugt, wobei die meisten dieser Enzyme nur auf eine oder einige wenige Stellen einwirken. Für die Beseitigung jeder Seitenkettenmodifikation ist ein anderes Enzym verantwortlich. So werden zum Beispiel Acetylgruppen an spezifische Lysine durch eine Reihe verschiedener Histon-Acetyltransferasen (HATs) angefügt und durch eine Reihe von Histon-Deacetylase-Komplexen (HDACs) entfernt. Entsprechend werden Methylgruppen durch eine Reihe verschiedener Histon-Methyltransferasen an Lysin-Seitenketten geheftet und durch eine Reihe von Histon-Demethylasen entfernt. Jedes Enzym wird an spezifischen Stellen auf dem Chromatin zu bestimmten Zeiten in der Lebensgeschichte jeder Zelle rekrutiert. Zum größten Teil hängt die anfängliche Rekrutierung dieser Enzyme von *Genregulatorproteinen* ab, die entlang der Chromosomen an spezifische DNA-Sequenzen binden, und diese werden zu verschiedenen Zeiten im Leben eines Organismus gebildet, wie in Kapitel 7 beschrieben. Aber zumindest in einigen Fällen können die kovalenten Modifikationen bestehen bleiben, lange nachdem die Genregulatorproteine, die sie zunächst hervorgerufen haben, verschwunden sind; dadurch bilden sie

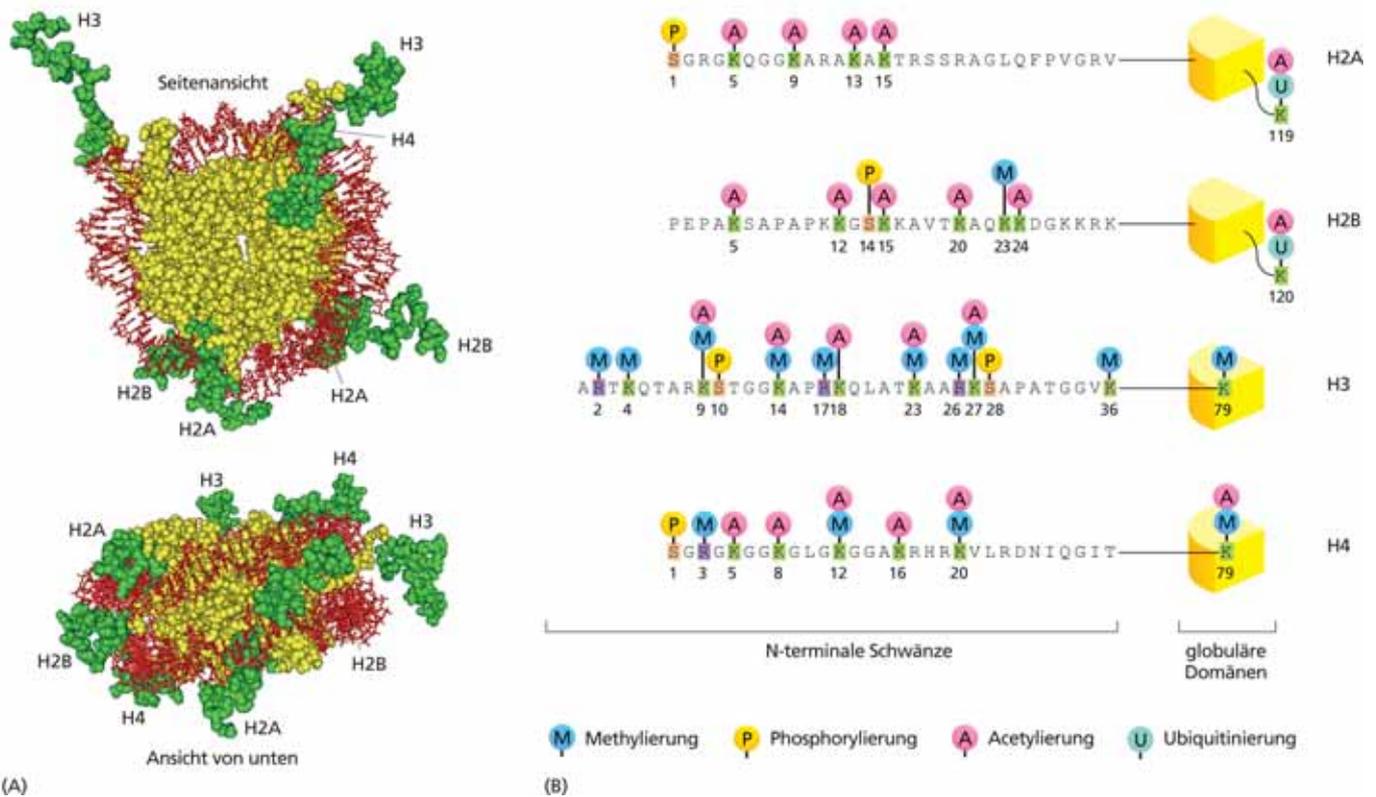
#### (A) DIE LYSINACETYLIERUNG UND -METHYLIERUNG SIND KONKURRIERENDE REAKTIONEN



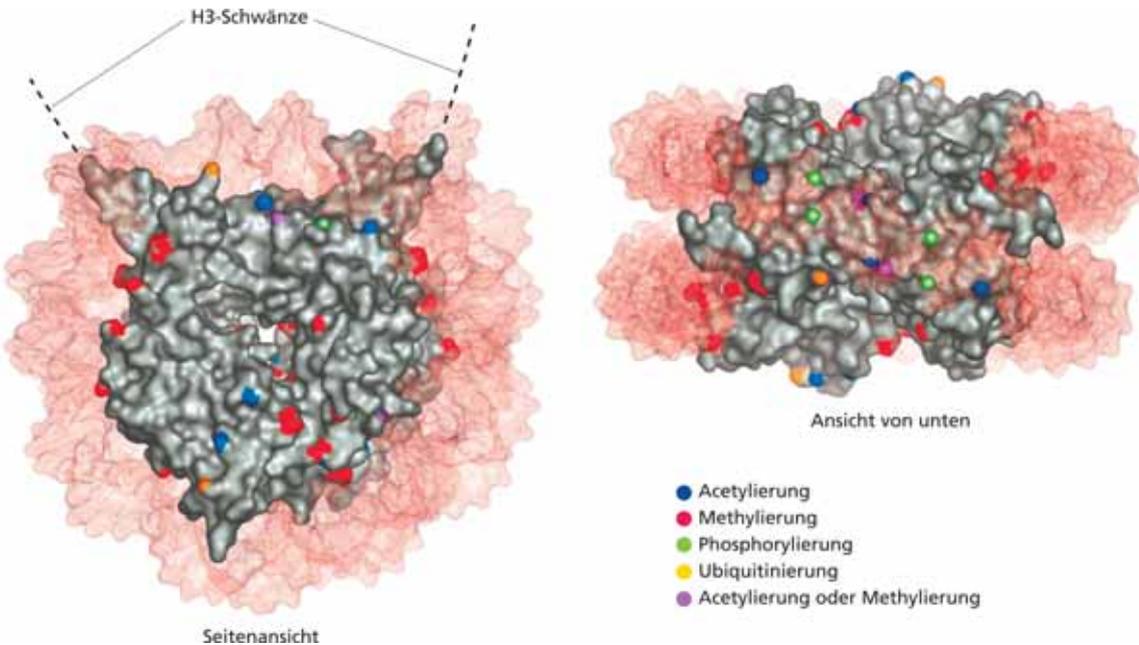
**Abb. 4–38 Einige bedeutende Arten kovalenter Seitenkettenmodifikationen, die in Histonen der Nucleosomen vorkommen.** (A) Es sind drei verschiedene Stufen der Lysinmethylierung gezeigt; jede kann von einem anderen Bindungsprotein erkannt werden und somit kann jede eine andere Bedeutung für die Zelle haben. Man beachte, dass die Acetylierung die positive Ladung auf Lysin entfernt und dass, am wichtigsten, ein acetyliertes Lysin nicht methyliert werden kann und umgekehrt. (B) Die Serin-Phosphorylierung fügt einem Histon eine negative Ladung hinzu. Hier nicht gezeigte Modifikationen sind die Mono- oder Dimethylierung eines Arginins, die Phosphorylierung eines Threonins, die Anheftung einer ADP-Ribose an eine Glutaminsäure und die Addition einer Ubiquityl-, Sumoyl- oder Biotingruppe an ein Lysin.

#### (B) SERINPHOSPHORYLIERUNG





**Abb. 4-39 Die kovalente Modifikation von Kernhistonschwänzen.** (A) Die Struktur des Nucleosoms mit Hervorhebung der Lage der ersten 30 Aminosäuren jedes seiner acht N-terminalen Histonschwänze (*grün*). (B) Gezeigt sind gut dokumentierte Modifikationen der vier Histone-Histone. Obwohl hier nur ein einziges Symbol für die Methylierung verwendet wird (M), kann jedes Lysin (K) oder Arginin (R) auf mehrere verschiedene Weisen methyliert werden. Man beachte auch, dass manche Positionen (z. B. Lysin 9 von H3) entweder durch Methylierung oder durch Acetylierung modifiziert werden können, aber nicht durch beides. Die meisten gezeigten Modifikationen fügen an die Histonschwänze ein relativ kleines Molekül an; die Ausnahme bildet Ubiquitin, ein Protein aus 76 Aminosäuren, das auch für andere Zellvorgänge verwendet wird (s. *Abb. 6-92*). (Nach H. Santos-Rosa und C. Caldas, *Eur. J. Cancer* 41: 2381-2402, 2005. Mit Erlaubnis von Elsevier.)



**Abb. 4-40 Eine Karte der Histonmodifikationen auf der Oberfläche des Nucleosomenkerns.** Man beachte, dass die Histonschwänze hier weggelassen sind (vergleiche mit *Abb. 4-39*). Die Funktionen der meisten dieser Kernmodifikationen sind noch nicht bekannt. (Nach M. S. Cosgrove, J. D. Boeke und C. Wolberger, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11:1037-1043, 2004. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)

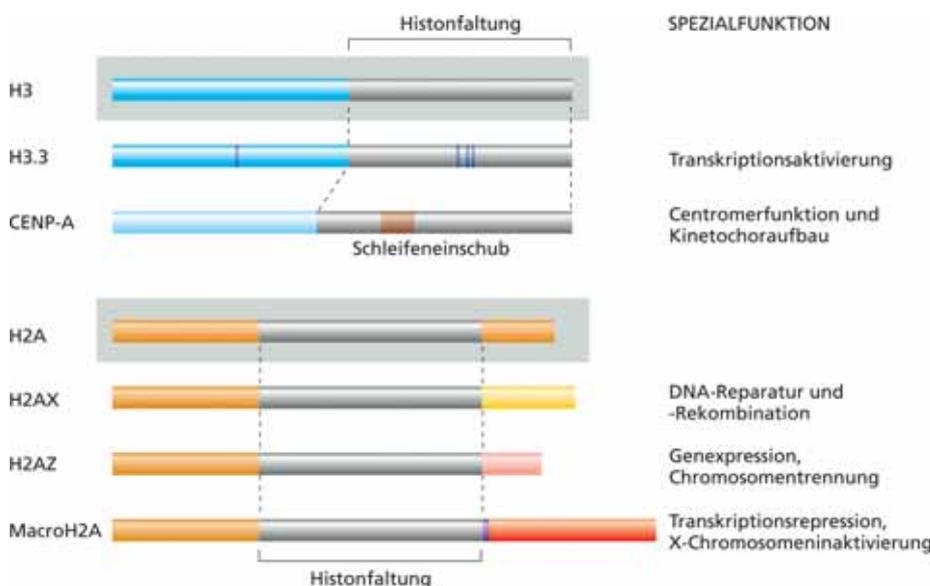
ein Gedächtnis der Entwicklungsgeschichte der Zelle. Deshalb findet man sehr unterschiedliche Muster kovalenter Modifikationen auf verschiedenen Gruppen der Nucleosomen, entsprechend ihrer exakten Position auf einem Chromosom und dem Zustand der Zelle.

Die Modifikationen der Histone werden sorgfältig kontrolliert und sie haben bedeutende Folgen. Die Acetylierung der Lysine auf den N-terminalen Schwänzen lockert die Chromatinstruktur – zum Teil deshalb, weil das Anfügen einer Acetylgruppe an Lysin dessen positive Ladung beseitigt; dadurch verringert sich die Affinität der Schwänze zu den benachbarten Nucleosomen (s. Abb. 4–33). Die umfassendste Wirkung der Histonmodifikationen ist jedoch ihre Fähigkeit, spezifische Proteine an einen Chromatinabschnitt zu ziehen, der in geeigneter Weise modifiziert wurde. Diese neuen Proteine legen fest, wie und wann Gene exprimiert werden, und bestimmen weitere biologische Funktionen. Auf diese Weise bestimmt die exakte Struktur einer Chromatinomäne die Expression der in ihr verpackten Gene und damit die Struktur und Funktion der eukaryotischen Zelle.

#### 4.3.4 Chromatin erhält eine zusätzliche Vielfalt durch ortsspezifisches Einfügen einer kleinen Reihe von Histonvarianten

Trotz der strengen Konservierung der Aminosäuresequenzen der vier Kernhistone über Hunderte von Millionen von Jahren enthalten Eukaryoten einige wenige Histonvarianten, die in die Nucleosomen eingebaut sind. Diese Histone sind in weit kleineren Mengen vorhanden als die Haupt-Histone, und sie sind während der langen Evolutionszeiten nicht so gut konserviert worden. Mit Ausnahme von Histon H4 existieren für alle Kernhistone Varianten; einige Beispiele sind in Abb. 4–41 dargestellt.

Die Haupt-Histone werden vorwiegend während der S-Phase des Zellzyklus synthetisiert (s. Abb. 17–4) und direkt hinter der Replikationsgabel (s. Abb. 5–38) auf den DNA-Tochterhelices zu Nucleosomen zusammengebaut. Im Gegensatz dazu werden die meisten Histonvarianten während der gesamten Interphase synthetisiert. Oft werden sie in bereits gebildetes Chromatin eingefügt, was einen von ATP-abhängigen Chromatin-Umformungskomplexen katalysierten Histon-Austauschvorgang erforderlich macht, wie zuvor besprochen wurde. Diese Umformungskomplexe enthalten Untereinheiten, die sie dazu veranlassen, sowohl an spezifische Stellen auf dem Chromatin als auch an Histon-Chaperone, die eine bestimmte Variante tragen, zu binden. Die Folge ist, dass jede Histonvariante auf hoch selektive Weise in das Chromatin eingefügt wird (s. Abb. 4–30).



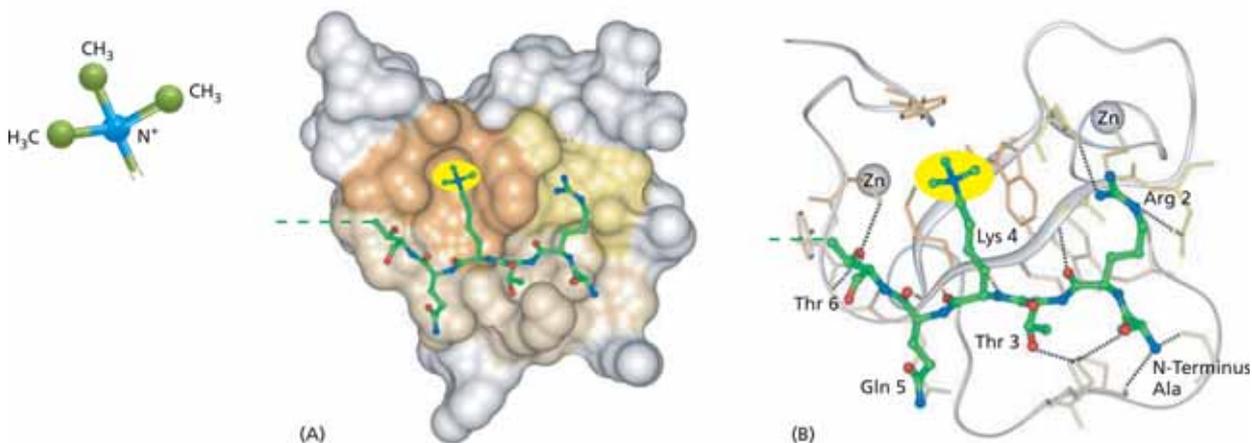
**Abb. 4–41 Die Struktur einiger Histonvarianten im Vergleich mit dem Haupt-Histon, das sie ersetzen.** Diese Histone werden an bestimmten Stellen auf dem Chromosom in die Nucleosomen eingefügt; dies geschieht durch ATP-abhängige Chromatin-Umformungsenzyme, die zusammen mit Histon-Chaperonen arbeiten (s. Abb. 4–30). Die CENP-A-Variante von Histon H3 wird später in diesem Kapitel besprochen (s. Abb. 4–48 bis 4–51); andere Varianten werden in Kapitel 7 behandelt. Die Sequenzen, die in jeder Variante unterschiedlich gefärbt sind, unterscheiden sich von der entsprechenden Sequenz des Haupt-Histons. (Nach K. Sarma und D. Reinberg, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 6:139–149, 2005. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)

#### 4.3.5 Die kovalenten Modifikationen und die Histonvarianten arbeiten zusammen, um einen „Histon-Code“ zu erzeugen, der bei der Festlegung der biologischen Funktion hilft

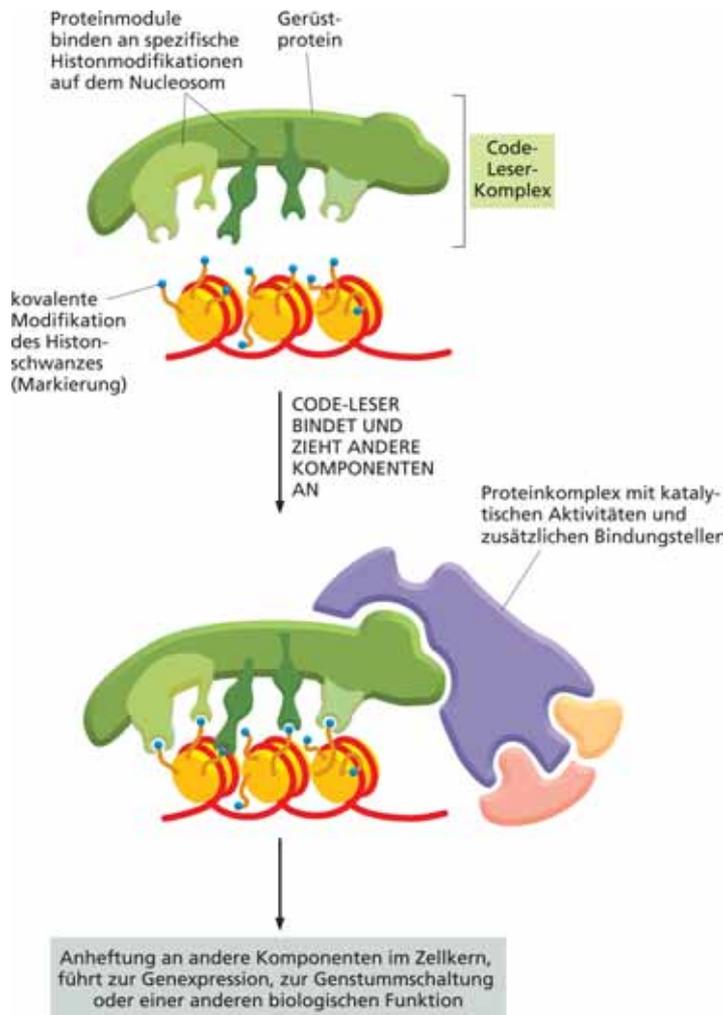
Die Zahl der möglichen individuellen Markierungen auf einem einzelnen Nucleosom ist enorm. Sogar mit der Erkenntnis, dass manche der kovalenten Modifikationen sich gegenseitig ausschließen (z. B. ist es für Lysin nicht möglich, gleichzeitig sowohl acetyliert als auch methyliert zu sein) und dass andere Modifikationen zusammen als Set gebildet werden, ist klar, dass Tausende Kombinationen vorkommen können. Zusätzlich entsteht eine weitere Vielfalt durch Nucleosomen, die Histonvarianten enthalten.

Viele der Kombinationen scheinen eine bestimmte Bedeutung für die Zelle zu haben, weil sie festlegen, wie und wann auf die in Nucleosomen verpackte DNA zugegriffen wird; dies führte zur **Histon-Code-Hypothese**. Eine Art Markierung signalisiert beispielsweise, dass ein Chromatinstück neu repliziert wurde, eine andere signalisiert, dass die DNA in jenem Chromatin beschädigt wurde und repariert werden muss, während viele andere Markierungen signalisieren, wann und wie die Genexpression stattfinden sollte. Kleine Proteinmodule binden an spezifische Markierungen und erkennen z. B. ein trimethyliertes Lysin 4 auf Histon H3 (Abb. 4-42). Man glaubt, dass diese Module zusammen mit anderen Modulen als Teil eines *Code-Leser-Komplexes* arbeiten, sodass es bestimmten Markierungskombinationen auf dem Chromatin möglich ist, weitere Proteinkomplexe anzuziehen; diese üben dann zur richtigen Zeit die entsprechende biologische Funktion aus (Abb. 4-43).

Die auf kovalente Anheftung von Histonen zurückzuführenden Nucleosomenmarkierungen sind dynamisch, sie werden mit einer von der Position auf dem Chromosom abhängigen Geschwindigkeit ständig entfernt und hinzugefügt. Da die Histonschwänze aus den Nucleosomen ragen und wahrscheinlich auch dann zugänglich sind, wenn das Chromatin verdichtet ist, scheinen sie ein besonders geeignetes Format für die Schaffung von Markierungen zu sein – in einer Form, die leicht verändert werden kann, wenn sich der Bedarf der Zelle ändert. Obwohl noch viel über die Bedeutung der vielen verschiedenen Histon-Code-Kombinationen in Erfahrung gebracht werden muss, sind in Abb. 4-44 einige wenige gut untersuchte Beispiele der Informationen aufgeführt, die im Histon-H3-Schwanz chiffriert sein können.



**Abb. 4-42 Wie jede Markierung auf einem Nucleosom gelesen wird.** Gezeigt ist die Struktur eines Proteinmoduls, das spezifisch Histone H3 erkennt, das an Lysin 4 trimethyliert ist. (A) Kalottenmodell einer ING-PHD-Domäne, die an einen Histonschwanz (grün, wobei die trimethylierten Gruppen gelb hervorgehoben sind) gebunden ist. (B) Das Bändermodell zeigt, wie die N-terminalen sechs Aminosäuren im H3-Schwanz erkannt werden. Die gestrichelten Linien stellen Wasserstoffbindungen dar. Dies ist eine von vielen PHD-Domänen, die methylierte Lysine auf Histonen erkennen; die verschiedenen Domänen binden fest an Lysine in den verschiedenen Positionen, und sie können zwischen einem mono-, di- und trimethylierten Lysin unterscheiden. Auf ähnliche Weise erkennen andere kleine Proteinmodule spezifische Histon-Seitenketten, die mit Acetylgruppen, Phosphatgruppen usw. markiert sind. (Nach P. V. Pena *et al.*, *Nature* 442:100–103, 2006. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)



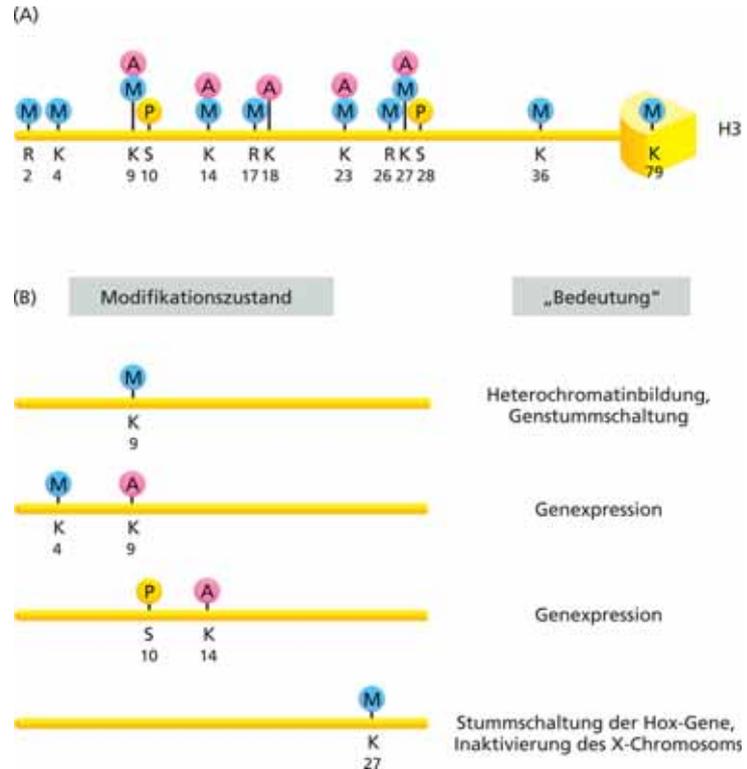
**Abb. 4-43** Das Schema zeigt, wie der Histone-Code vom Code-Leser-Komplex gelesen werden könnte. Hier ist ein großer Proteinkomplex (grün) schematisch dargestellt, der eine Reihe von Proteinmodulen enthält; jedes Modul erkennt eine spezifische Histonmarkierung. Der „Code-Leser-Komplex“ bindet nur eine solche Chromatinregion fest, die mehrere der verschiedenen Histonmarkierungen enthält, die er erkennt. Deshalb veranlasst nur eine bestimmte Kombination von Markierungen den Komplex dazu, an Chromatin zu binden und weitere Proteinkomplexe (violett) anzuziehen, die eine biologische Funktion katalysieren.

#### 4.3.6 Ein Komplex aus Code-Leser- und Code-Schreiber-Proteinen kann spezifische Chromatinmodifikationen über lange Strecken entlang eines Chromosoms ausbreiten

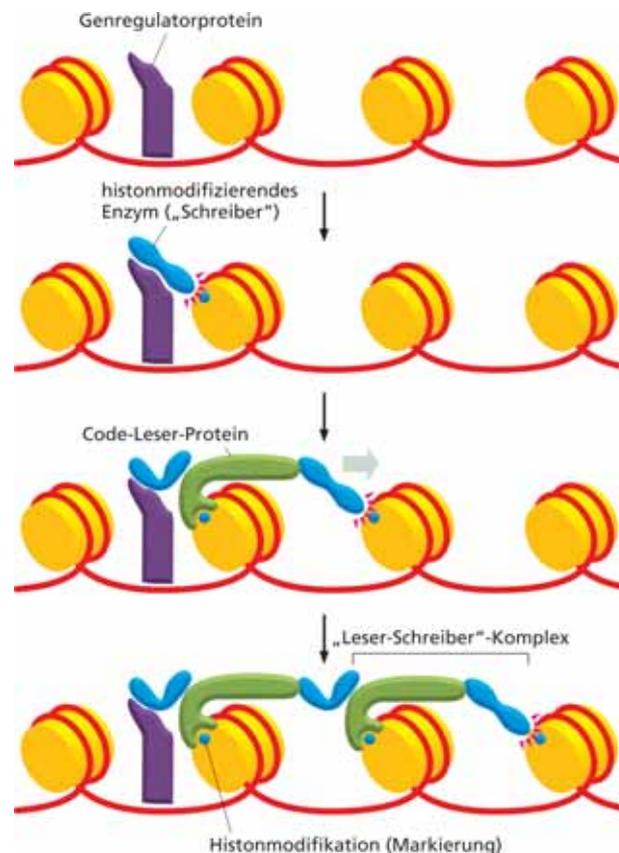
Das schon beschriebene Phänomen der Positionseffekt-Variation erfordert zumindest, dass einige modifizierte Chromatinformen die Fähigkeit besitzen, sich über beträchtliche Strecken auf dem chromosomalen DNA-Molekül auszudehnen (s. [Abb. 4-36](#)). Wie ist dies möglich?

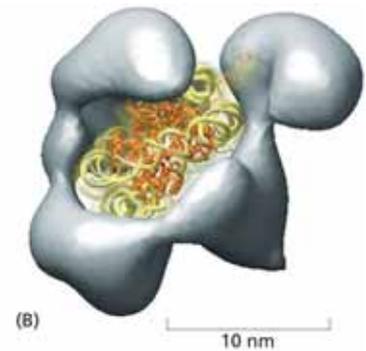
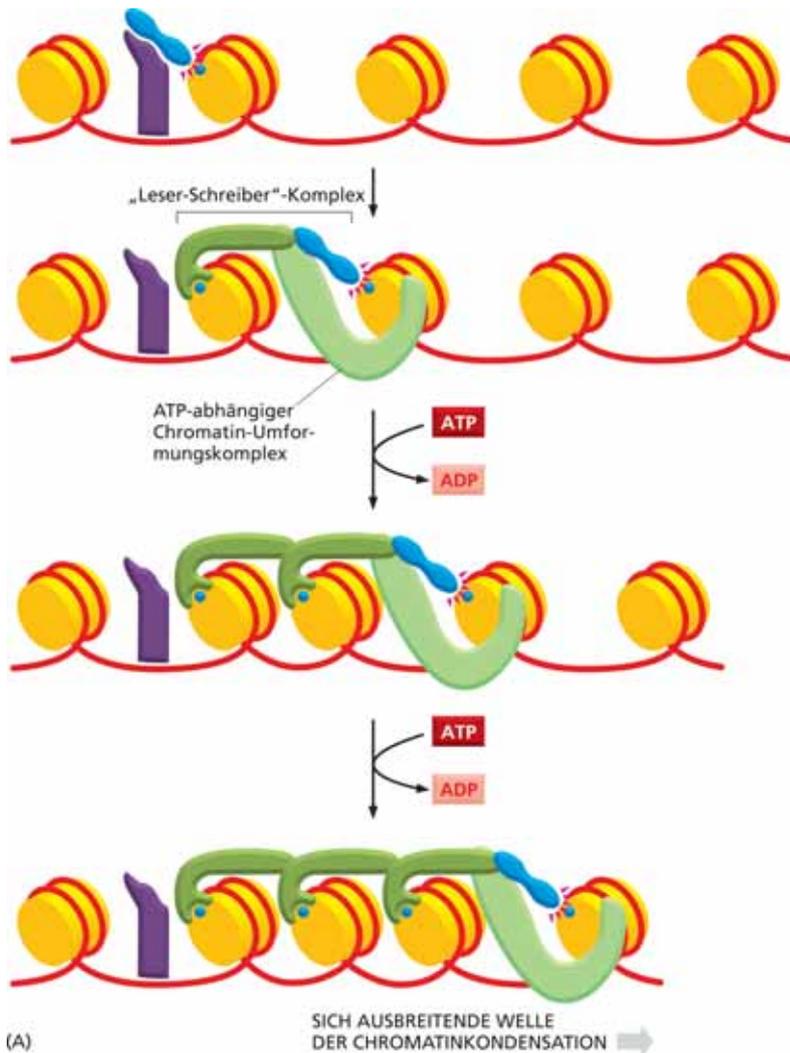
Die Enzyme, die die Histone in den Nucleosomen modifizieren (oder Modifikationen an ihnen beseitigen), sind Teil eines aus vielen Untereinheiten bestehenden Komplexes. Sie können anfangs durch eines der in Kapitel 6 und 7 behandelten sequenzspezifischen DNA-Bindungsproteine (Genregulatorproteine) in eine bestimmte Chromatinregion gebracht werden (für ein spezielles Beispiel siehe [Abb. 7-87](#)). Aber nachdem ein Modifizierungsenzym seine Markierung auf ein oder ein paar benachbarte Nucleosomen „geschrieben“ hat, können Ereignisse folgen, die einer Kettenreaktion ähneln. In diesem Fall arbeitet das „Code-Schreiber“-Protein zusammen mit einem Code-Leser-Protein, das im gleichen Proteinkomplex lokalisiert ist. Dieses zweite Protein enthält ein Code-Leser-Modul, das die Markierung erkennt und fest an das neu modifizierte Nucleosom bindet (s. [Abb. 4-42](#)); dabei wird das angeheftete Schreiber-Enzym in der Nähe eines benachbarten Nucleosoms positioniert. Mithilfe vieler solcher Lese-Schreib-Zyklen kann das Leserprotein das Schrei-

**Abb. 4-44 Einige spezielle Bedeutungen des Histon-Codes.** (A) Hier sind wiederholt die in Abb. 4-39 gezeigten Modifikationen auf dem N-terminalen Schwanz von Histon H3 gezeigt. (B) Der H3-Schwanz kann durch verschiedene Kombinationen der Modifikationen markiert sein; dort wo sie vorkommen, verleihen sie dem Chromatinstück eine spezifische Bedeutung. Man kennt nur einige wenige der Bedeutungen, dazu gehören die vier gezeigten Beispiele. Um sich auf ein Beispiel zu konzentrieren: Die Trimethylierung von Lysin 9 zieht das heterochromatinspezifische Protein HP1 an, das eine sich ausbreitende Welle weiterer Lysin-9-Trimethylierungen einleitet, gefolgt von weiterer HP1-Bindung, gemäß dem allgemeinen Schema, das in Kürze erklärt wird (s. Abb. 4-46). Nicht dargestellt ist die Tatsache, wie eben angedeutet (s. Abb. 4-43), dass das Lesen des Histon-Codes im Allgemeinen die Erkennung der Markierungsverbindungen an anderen Stellen auf dem Nucleosom zusammen mit der gezeigten Erkennung des H3-Schwanzes beinhaltet. Außerdem sind wie in Abb. 4-42 bestimmte Methylierungsstufen (Mono-, Di- oder Trimethylgruppen) erforderlich.



**Abb. 4-45 Wie die Rekrutierung eines Code-Leser-Schreiber-Komplexes Chromatinveränderungen entlang eines Chromosoms ausbreiten kann.** Der Code-Leser ist ein Enzym, das eine spezifische Modifikation auf einem oder mehreren der vier Nucleosomenhistone erzeugt. Nachdem der Schreiber an bestimmten Stellen auf dem Chromosom durch ein Genregulatorprotein rekrutiert wurde, arbeitet er mit einem Code-Leser-Protein zusammen, um mithilfe des gezeigten Leser-Schreiber-Komplexes seine Markierung von Nucleosom zu Nucleosom auszudehnen. Damit dieser Mechanismus funktioniert, muss der Leser die gleiche Histon-Modifikationsmarkierung lesen, die der Schreiber bildet (s. auch Abb. 4-43).





**Abb. 4-46** Wie ein Komplex, der Leser-Schreiber- und ATP-abhängige Chromatin-Umformungsproteine enthält, Chromatinänderungen entlang eines Chromosoms ausbreiten kann. (A) Eine sich ausbreitende Welle der Chromatinkondensation. Dieser Mechanismus ist mit demjenigen in Abb. 4-45 identisch, mit der Einschränkung, dass der Leser-Schreiber-Komplex mit einem ATP-abhängigen Chromatin-Umformungskomplex zusammenarbeitet (s. Abb. 4-29), um Nucleosomen erneut zu positionieren und sie in hoch verdichtete Anordnungen zu packen. Es handelt sich um eine stark vereinfachte Ansicht des Mechanismus, von dem man weiß, dass er eine Hauptform des Heterochromatins über lange Strecken entlang von Chromosomen ausbreiten kann (s. Abb. 4-36). Das heterochromatinspezifische Protein HP1 spielt bei diesem Vorgang eine wichtige Rolle. HP1 bindet an Trimethyl-Lysin 9 auf Histon H3, und es bleibt als einer der Leser in einem Leser-Schreiber-Umformungskomplex mit dem kondensierten Chromatin verbunden; diesen Komplex hat man nicht vollständig verstanden und er ist komplizierter als hier gezeigt. (B) Die tatsächliche Struktur eines Chromatin-Leser-Umformungskomplexes, die zeigt, wie man sich seine Wechselwirkung mit einem Nucleosom vorstellt. *Grau* modelliert ist der RSC-Komplex der Hefe, der 15 Untereinheiten enthält – ein ATP-abhängiges Chromatin-Umformungsprotein und zumindest vier Untereinheiten mit Code-Leser-Domänen eingeschlossen. (B, aus A. E. Leschziner *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104:4913–4918, 2007. Mit Erlaubnis der National Academy of Sciences.)

berenzym entlang der DNA befördern – dabei wird die Markierung durch eine Art Entlanghangeln auf dem Chromosom verbreitet (Abb. 4-45).

In Wirklichkeit ist der Vorgang komplizierter als das eben beschriebene Schema. Sowohl die Schreiber als auch die Leser sind Teil eines Proteinkomplexes, der wahrscheinlich viele Leser und Schreiber enthält und viele Markierungen auf dem Nucleosom erfordert, um sich auszudehnen. Zudem enthalten viele dieser Leser-Schreiber-Komplexe ein ATP-abhängiges Chromatin-Umformungsprotein, und Leser-, Schreiber- und Umformungsproteine arbeiten zusammen, um entweder lange Chromatinstücke zu verdichten oder zu decondensieren, wenn der Schreiber immer weiter an der in Nucleosomen verpackten DNA entlangwandert (Abb. 4-46).

Eine Vorstellung von der Komplexität der eben beschriebenen Vorgänge kann man aus den Ergebnissen genetischer Screening-Experimente auf Mutanten-Gene ableiten, die entweder die Ausbreitung und Stabilität des Heterochromatins in Tests für die Positioneffekt-Variation in *Drosophila* (s. Abb. 4-37) verstärken oder unterdrücken. Wie zuvor betont, kennt man über 50 solcher Gene, und die meisten der davon codierten Proteine arbeiten wahrscheinlich in einem oder mehreren Leser-Schreiber-Umformungsproteinkomplexen.

#### 4.3.7 DNA-Sperrsequenzen blockieren die Ausbreitung von Leser-Schreiber-Komplexen und trennen dadurch benachbarte Chromatindomänen

Der obige Mechanismus für die Ausbreitung der Chromatinstrukturen wirft ein mögliches Problem auf. Da jedes Chromosom aus einem fortlaufenden, sehr dünnen DNA-Molekül besteht, was verhindert die Kakophonie des verwirrenden Zwiegesprächs zwischen benachbarten Chromatindomänen verschiedener Struktur und Funktion? Frühe Untersuchungen der Positionseffekt-Variation haben eine Antwort vorgeschlagen: das Vorkommen spezifischer DNA-Sequenzen, die Chromatindomänen voneinander trennen (s. Abb. 4–37). Man hat nun durch den Einsatz der Gentechnik mehrere solcher *Sperrsequenzen* identifiziert und charakterisiert, die es ermöglichen, dass bestimmte Regionen der DNA-Sequenz von Chromosomen entfernt oder an sie geheftet werden können.

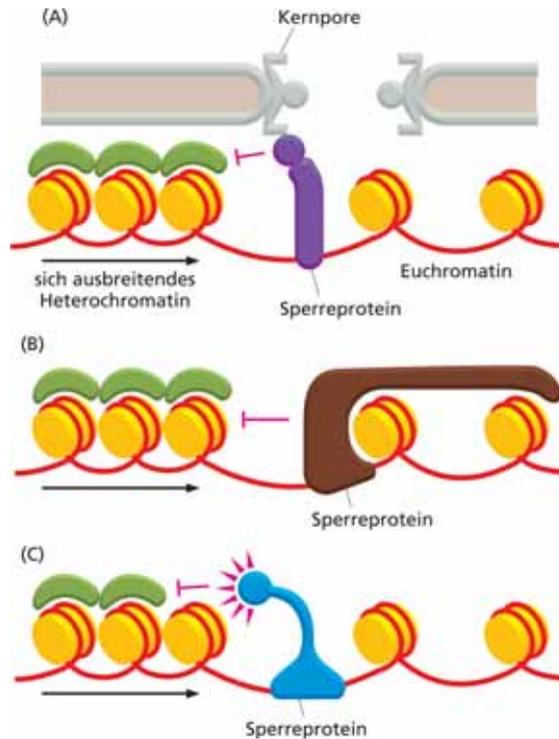
In Erythrocyten trennt beispielsweise eine Sequenz namens HS4 normalerweise die aktive Chromatindomäne, die den  $\beta$ -Globin-Locus enthält, von einer benachbarten stillgelegten kondensierten Chromatinregion (s. Abb. 7–61). Wenn diese Sequenz verloren gegangen ist, dann dringt in den  $\beta$ -Globin-Locus kondensiertes Chromatin ein. Dieses Chromatin legt die Gene still, die es bedeckt, und breitet sich in unterschiedlichem Maße in verschiedenen Zellen aus. Dabei verursacht es ein Muster der Positionseffekt-Variation, das dem in *Drosophila* beobachteten ähnelt. Wie in Kapitel 7 beschrieben, hat dieses Eindringen schwerwiegende Folgen: Die Globin-Gene werden kaum exprimiert, und Personen, bei denen eine solche Deletion vorliegt, leiden an einer schweren Form von Anämie.

Die HS4-Sequenz wird oft an beide Enden eines Gens angefügt, das experimentell in ein Säuger genom eingebracht wird, damit dieses Gen vor der Stilllegung durch sich ausbreitendes Heterochromatin geschützt ist. Die Untersuchung dieser Sperrsequenz zeigt, dass sie eine Gruppe von Bindungsstellen für Histon-Acetylasen enthält. Da sich die Acetylierung einer Lysin-Seitenkette nicht mit der Methylierung der gleichen Seitenkette verträgt, sind die Histon-Acetylasen und Histon-Deacetylasen plausible Kandidaten für die Bildung der Sperren auf der DNA, die die Ausbreitung verschiedener Chromatinformen blockieren (Abb. 4–47). Man kennt aber mehrere andere Arten von Chromatinmodifikationen, die ebenso Gene vor der Stilllegung bewahren können.

#### 4.3.8 Das Chromatin in Centromeren verrät, wie Histonvarianten spezielle Strukturen erzeugen können

Man glaubt, dass die Anwesenheit von Nucleosomen mit Histonvarianten Markierungen im Chromatin erzeugt, die ungewöhnlich langlebig sind. Man betrachte beispielsweise die Bildung und Vererbung des Chromatins, das sich auf den Centromeren bildet, der DNA-Region jedes Chromosoms, die bei jeder Zellteilung für die ordnungsgemäße Trennung und Aufteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen erforderlich ist (s. Abb. 4–21). Bei vielen komplexen Lebewesen einschließlich des Menschen ist jedes Centromer in ein Stück spezielles *centrisches Heterochromatin* eingebettet, das während der Interphase bestehen bleibt – obgleich die centromer-vermittelte DNA-Bewegung nur während der Mitose vorkommt. Dieses Chromatin enthält eine als CENP-A bezeichnete centromerspezifische Histon-H3-Variante (s. Abb. 4–41) sowie zusätzliche Proteine, die die Nucleosomen in besonders dichte Anordnungen packen und die Kinetochore bilden, jene Spezialstrukturen, die für die Anheftung der Mitosespindel erforderlich sind.

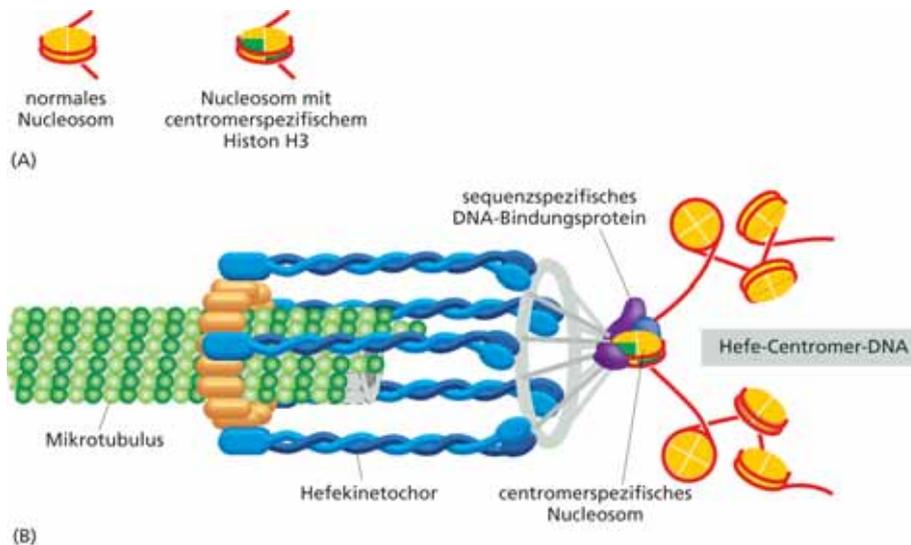
Eine spezifische DNA-Sequenz aus etwa 125 Nucleotidpaaren reicht in der Hefe *S. cerevisiae* aus, um als Centromer zu dienen. Obwohl sie so klein ist, versammeln sich über ein Dutzend verschiedene Proteine auf dieser DNA-Sequenz; zu den Proteinen gehört die CENP-A-Histon-H3-Variante, die zusammen mit den drei



**Abb. 4-47 Einige Wirkmechanismen der Sperre.** Diese Modelle sind von verschiedenen Analysen der Sperrenwirkung abgeleitet, und eine Kombination mehrerer dieser Modelle wirkt unter Umständen an der jeweiligen Stelle. (A) Die Ankerung einer Chromatinregion an eine große festgelegte Stelle, wie den hier gezeigten Kernporenkomplex, kann eine Sperre bilden, die die Ausbreitung des Heterochromatins stoppt. (B) Die feste Bindung eines Sperrenproteins an eine Nucleosomengruppe kann mit der Heterochromatinausbreitung rivalisieren. (C) Durch Rekrutierung einer Gruppe hoch aktiver Histonmodifizierender Enzyme können die Sperren Histonmarkierungen löschen, die für die Heterochromatinausbreitung erforderlich sind. Beispielsweise konkurriert eine mögliche Acetylierung von Lysin 9 auf Histon H3 mit der Lysin-9-Methylierung und verhindert dabei die HP1-Proteinbindung, die erforderlich ist, um einige Heterochromatinformen zu bilden (s. Abb. 4-46). (Nach A. G. West und P. Fraser, *Hum. Mol. Genet.* 14:R101–R111, 2005. Mit Erlaubnis der Oxford University Press.)

anderen Kernhistonen ein centromerspezifisches Nucleosom bildet. Die zusätzlichen Proteine am Hefecentromer heften dieses Nucleosom an einen einzigen Mikrotubulus aus der Mitosespindel der Hefe (Abb. 4-48).

In komplexeren Organismen sind die Centromere beträchtlich größer als diejenigen in der Sprosshefe. Die Centromere der Fliege und des Menschen z. B. erstrecken sich über Hunderttausende von Nucleotidpaaren und scheinen keine centromerspezifische DNA-Sequenz zu enthalten. Diese Centromere bestehen größtenteils aus kurzen, wiederholten DNA-Sequenzen, die beim Menschen als *Alpha-Satelliten-DNA* bezeichnet werden. Aber die gleichen Wiederholungssequenzen finden sich auch an anderen (Nicht-Centromer-)Positionen auf Chromosomen, was zeigt, dass sie nicht ausreichen, um die Centromerbildung zu lenken. Viel überzeugender ist, dass man in manchen ungewöhnlichen Fällen beobachtet hat, wie sich neue menschliche Centromere (Neocentromere genannt) spontan auf Chromosomenbruchstücken bil-



**Abb. 4-48 Ein Modell für die Struktur eines einfachen Centromers.** Bei der Hefe *Saccharomyces cerevisiae* baut eine spezielle Centromer-DNA-Sequenz ein einzelnes Nucleosom auf, in dem zwei Kopien einer Histon-H3-Variante (bei den meisten Organismen CENP-A genannt) das normale H3 ersetzen. Peptidsequenzen, die für diese Histonvariante einmalig sind (s. Abb. 4-41), helfen dann mit, weitere Proteine anzusammeln und zusammenzufügen, von denen manche ein Kinetochor bilden. Ungewöhnlich an diesem Kinetochor ist, dass es nur einen einzelnen Mikrotubulus ergreift; der Mensch besitzt weit größere Centromere und bildet Kinetochore, die 20 oder mehr Mikrotubuli ergreifen können (s. Abb. 4-50). Das Kinetochor wird in Kapitel 17 ausführlich behandelt. (Nach A. Joglekar *et al.*, *Nat. Cell. Biol.* 8:381–383, 2006. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)

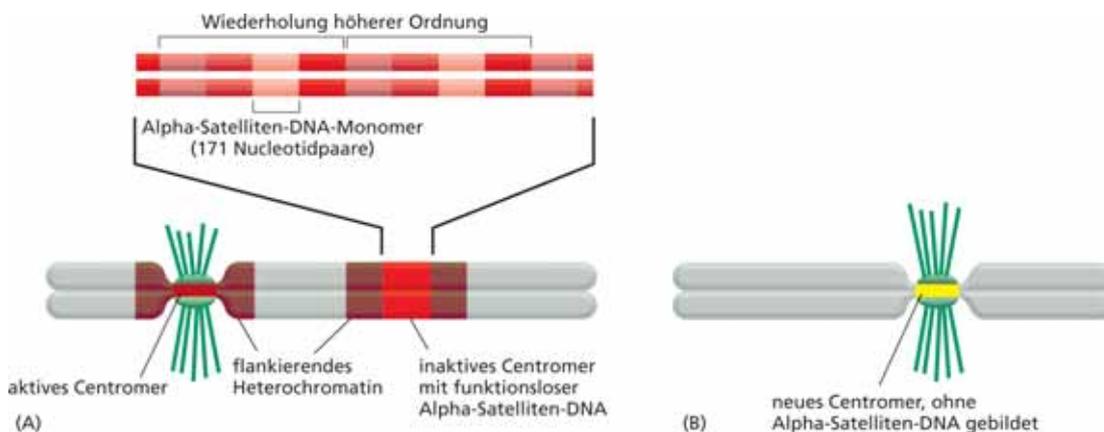
den. Manche dieser neuen Positionen waren ursprünglich euchromatisch und allesamt waren frei von Alpha-Satelliten-DNA (Abb. 4-49).

Es scheint deshalb, dass Centromere in komplexen Organismen durch einen Zusammenschluss von Proteinen definiert werden anstatt durch eine spezifische DNA-Sequenz. Wenn man für die Untersuchung ausgestreckter Chromosomenfasern des Centromers Antikörper verwendet, die spezifisch modifizierte Nucleosomen anfärben, beobachtet man auffällige alternierende Anordnungen von zwei modifizierten Chromatinformen (Abb. 4-50). Es scheint, dass diese Anordnung dem centrischen Heterochromatin erlaubt, sich so zu falten, dass es die CENP-A-haltigen Nucleosomen auf der Außenseite der Mitosechromosomen positionieren kann; dort binden diese die Reihe von Proteinen, die die Kinetochorplatte bilden. Diese Platten ergreifen wiederum eine Gruppe von Mikrotubuli aus der Mitosespindel, um die Chromosomen exakt zu teilen, wie in Kapitel 17 beschrieben.

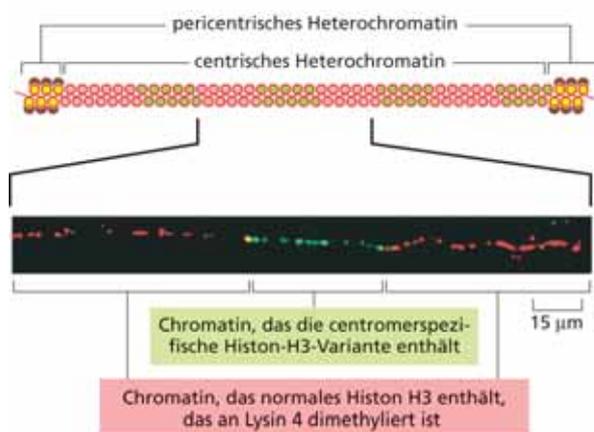
#### 4.3.9 Chromatinstrukturen können direkt vererbt werden

Um die obigen Beobachtungen zu erklären, hat man vorgeschlagen, dass die *De-novo*-Centromer-Bildung einen anfänglichen „Initiationsvorgang“ benötigt, der die Bildung einer spezialisierten DNA-Proteinstruktur beinhaltet; diese enthält Nucleosomen, die mit der CENP-A-Variante von Histon H3 gebildet sind. Beim Menschen spielt sich dieser Initiationsvorgang leichter auf Anordnungen der Alpha-Satelliten-DNA ab als auf anderen DNA-Sequenzen. Die H3-H4-Tetramere aus jedem Nucleosom auf der Eltern-DNA-Helix werden direkt von den Tochter-DNA-Helices an der Replikationsgabel geerbt (s. Abb. 5-38). Sobald einmal eine Reihe von CENP-A-haltigen Nucleosomen auf einem DNA-Strang zusammengebaut wurde, kann man somit leicht verstehen, wie nach jeder Zellteilungsrunde ein neues Centromer an der gleichen Stelle auf beiden Tochterchromosomen erzeugt werden könnte (Abb. 4-51).

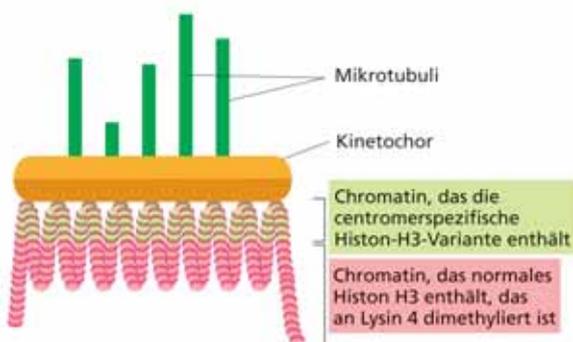
Die Formbarkeit der Centromere kann einen wichtigen Evolutionsvorteil verschaffen. Wir haben gesehen, dass sich Chromosomen zum Teil durch Brüche und Wiederverknüpfen entwickeln (s. Abb. 4-18). Viele dieser Vorgänge erzeugen Chromosomen mit zwei Centromeren oder Chromosomenbruchstücke, die über-



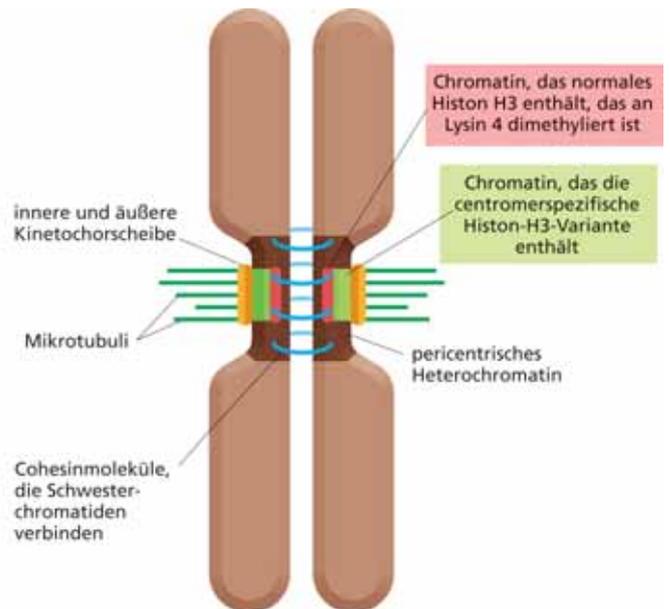
**Abb. 4-49 Beweis der Formbarkeit der menschlichen Centromerbildung.** (A) Eine Reihe A-T-reicher Alpha-Satelliten-DNA-Sequenzen liegt an jedem menschlichen Centromer (rot) viele Tausend Mal wiederholt vor und ist von pericentrischem Heterochromatin (braun) umgeben. Aufgrund eines alten Chromosomenbruches und einer Wiederverbindung enthalten manche menschlichen Chromosomen zwei Blöcke Alpha-Satelliten-DNA, von denen jeder vermutlich in seinem ursprünglichen Chromosom als Centromer fungiert hat. Gewöhnlich werden diese dicentrischen Chromosomen nicht stabil weitergegeben, weil sie sich nicht korrekt an die Spindel heften und während der Mitose auseinanderbrechen. In den überlebenden Chromosomen ist eines der Centromere jedoch irgendwie inaktiviert, obwohl es alle nötigen DNA-Sequenzen enthält. Dadurch kann das Chromosom stabil weitergegeben werden. (B) Bei einem kleinen Teil (1/2000) menschlicher Geburten beobachtet man zusätzliche Chromosomen in den Zellen der Kinder. Einigen dieser zusätzlichen Chromosomen, die sich durch Brüche gebildet haben, fehlt überhaupt Alpha-Satelliten-DNA; dennoch sind neue Centromere (Neocentromere) aus ursprünglich euchromatischer DNA entstanden.



(A)



(B)



(C)

**Abb. 4-50 Die Organisation und Funktion des Chromatins, das menschliche Centromere bildet.** (A) Färbt man gestreckte Chromatinfasern mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern, dann sieht man, dass die Alpha-Satelliten-DNA, die beim Menschen centrisches Heterochromatin bildet, in sich abwechselnde Chromatinblöcke verpackt ist. Ein Block wird aus einer langen Nucleosomenkette gebildet, die die H3-Histonvariante CENP-A (*grün*) enthält; der andere Block enthält Nucleosomen, die speziell mit einem Dimethyl-Lysin 4 (*rot*) markiert sind. Jeder Block ist über tausend Nucleosomen lang. (B) Ein Modell für die Organisation der zwei centrischen Heterochromatinarten. Wie bei der Hefe bilden die Nucleosomen, die die H3-Histonvariante enthalten, das Kinetochor. (C) Die Anordnung des centrischen und pericentrischen Heterochromatins auf einem menschlichen Metaphasechromosom, durch Fluoreszenzmikroskopie und mithilfe der gleichen Antikörper wie in (A) bestimmt. (Nach B. A. Sullivan und G. H. Karpen, *Nat. Struct. Mol. Biol.* 11:1076–1083, 2004. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)

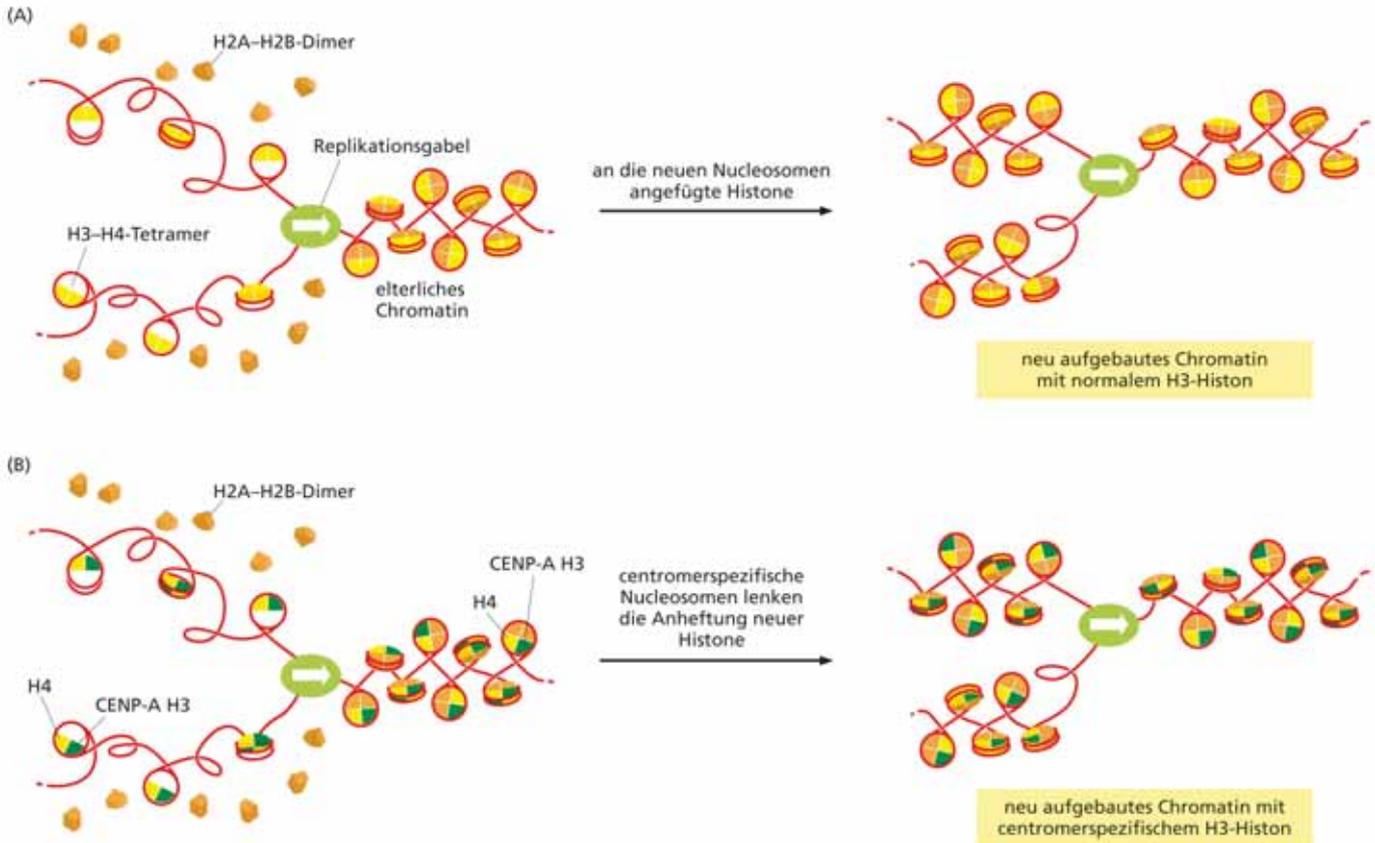
haupt kein Centromer haben. Obwohl selten vorkommend, können sowohl die Inaktivierung der Centromere als auch ihre Fähigkeit, *de novo* aktiviert zu werden, gelegentlich dazu führen, dass neu gebildete Chromosomen stabil bleiben; dadurch wird der Prozess der Chromosomenevolution erleichtert.

Es gibt einige auffällige Ähnlichkeiten zwischen der Bildung und der Erhaltung der Centromere und der Bildung und der Erhaltung anderer Heterochromatinregionen. Insbesondere bilden sich ganze Centromere als eine Alles-oder-Nichts-Einheit, was eine hoch kooperative Ergänzung von Proteinen nach dem Initiationsereignis nahelegt. Zudem wird die Struktur, sobald sie sich einmal gebildet hat, direkt auf der DNA vererbt, als Teil jeder Chromosomenreplikationsrunde.

#### 4.3.10 Chromatinstrukturen verleihen der Funktion eukaryotischer Chromosomen einzigartige Eigenschaften

Obwohl es noch eine Menge über die Funktionen der verschiedenen Chromatinstrukturen zu erfahren gibt, war die Verpackung der DNA in Nucleosomen vermutlich entscheidend für die Evolution von Eukaryoten wie uns. Komplexe vielzellige Lebewesen scheinen nur möglich zu sein, wenn sich die Zellen in verschiedene Zelllinien spezialisieren können, indem sie die Zugänglichkeit und Ansprechbarkeit vieler Hundert Gene für die genetische Ablesung ändern. Wie in Kapitel 22 erörtert, hat jede Zelle eine gespeicherte Erinnerung an ihre vergangene Entwicklungsgeschichte in den Regelkreisen, die ihre vielen Gene steuern.

Obwohl auch Bakterien Mechanismen des Zellgedächtnisses benötigen, ist die Komplexität der von höheren Eukaryoten benötigten Gedächtniskreise ohnegleichen. Die Verpackung ausgewählter Bereiche des eukaryotischen Genoms in verschiedene Chromatinformen macht eine Art des Zellgedächtnismechanismus mög-



**Abb. 4-51 Ein Modell für die direkte Vererbung des Centromer-Heterochromatins.** (A) Der normale Aufbau von Chromatin auf den beiden DNA-Tochter-Helices, die an einer Replikationsgabel gebildet werden, erfordert die Ablage von H2A-H2B-Dimeren auf die direkt vererbten H3-H4-Tetramere sowie den Aufbau neuer Histonoktamere (s. [Abb. 5-38](#) für Einzelheiten). (B) An einem Centromer initiiert die Vererbung der H3-Variante-H4-Tetramere neue Histonoktamere, die ebenfalls die H3-Histonvariante enthalten. Ein ähnlicher „Initiationsvorgang“ könnte verursachen, dass die benachbarten Blöcke auf dem centrischen Heterochromatin (die H3 enthalten, das an Dimethyl-Lysin 4 modifiziert ist; s. [Abb. 4-50](#)) vererbt werden. Obwohl man die Einzelheiten nicht kennt, beinhaltet der Initiationsvorgang andere Centromer-Proteine, die zusammen mit den Nucleosomen vererbt werden (s. [Abb. 4-52](#)).

lich, der Bakterien nicht zur Verfügung steht. Das entscheidende Merkmal dieser einzigartigen eukaryotischen Form der Genregulation ist die Gedächtnisspeicherung eines Genzustands auf einer Gen-für-Gen-Grundlage – in Form lokaler Chromatinstrukturen, die über unterschiedlich lange Zeiträume bestehen bleiben können. Im einen Extrem sind Strukturen wie centrisches Heterochromatin, die, einmal errichtet, stabil von einer Zellgeneration auf die nächste vererbt werden (s. [Abb. 4-51](#)). Man glaubt, dass eng verwandte Mechanismen, die gleichermaßen auf der direkten Vererbung elterlicher Chromatinformen an die Tochter-DNA-Helices hinter der Replikationsgabel beruhen, für andere kondensierte Chromatinarten verantwortlich sind ([Abb. 4-52](#)). Die dauerhaft stillgelegte klassische Heterochromatinart enthält das HP1-Protein, wohingegen das kondensierte Chromatin, das wichtige Entwicklungsregulator-Gene überzieht, durch die Gruppe der Polycomb-Proteine aufrechterhalten wird. Letztgenannter Heterochromatintyp legt eine große Zahl von Genen still, die früh in der Embryonalentwicklung für Genregulatorproteine codieren; sie machen etwa zwei Prozent des menschlichen Genoms aus, und das Heterochromatin wird nur dann entfernt, wenn jedes einzelne Gen vom sich entwickelnden Organismus benötigt wird (in [Kapitel 22](#) behandelt). Obwohl es andere vererbte Chromatinstrukturen gibt, ist bis jetzt nicht klar, wie viele verschiedene Arten es sind; Es könnten sicher mehr als zehn sein. Die grundlegende Bedeutung dieses Mechanismus zur Unterscheidung verschiedener Gene ist schematisch in [Abb. 4-53](#) dargestellt.

Andere Chromatinformen können eine kürzere Lebensdauer haben, weit weniger als die Teilungszeit der Zelle; viele haben jedoch eine „eingebaute“ Lebensdauer, die die biologische Funktion vermitteln hilft. (...)

## 4.5 Wie sich Genome entwickeln

In diesem Kapitel haben wir den Aufbau von Genen und die Art ihrer Verpackung und Anordnung auf Chromosomen besprochen. In diesem letzten Abschnitt wollen wir einige der Wege besprechen, auf denen sich Gene und Genome im Laufe der Zeit entwickelt haben, um die ungeheure Vielfalt der heutigen Lebensformen auf unserem Planeten zu erzeugen. Unsere Sicht dieses Vorgangs der *molekularen Evolution* wurde durch die Sequenzierung ganzer Genome revolutioniert, die eine überraschende Fülle an Informationen über die Familienbeziehungen unter den Lebewesen und über die entwicklungsgeschichtlichen Mechanismen im Allgemeineren aufgedeckt hat.

Es ist vielleicht nicht überraschend, dass Gene mit ähnlichen Funktionen in den unterschiedlichsten Lebewesen gefunden werden. Die große Erkenntnis der letzten 25 Jahre war die Entdeckung, dass die tatsächlichen Nucleotidsequenzen vieler Gene so gut konserviert sind, dass **homologe** Gene – das sind Gene, die aufgrund ihrer gemeinsamen Abstammung eine ähnliche Nucleotidsequenz haben – oft über weite phylogenetische Entfernungen wiedererkannt werden können. So können z. B. unverwechselbare Homologe zu vielen menschlichen Genen leicht in Organismen wie Fadenwürmern, Taufliegen, Hefen und sogar Bakterien entdeckt werden. In vielen Fällen ist die Ähnlichkeit so stark, dass der für Proteine codierende Anteil der Hefe-Gene durch sein menschliches Homolog ersetzt werden kann – obwohl wir und die Hefe durch über eine Milliarde Jahre an Entwicklungsgeschichte voneinander getrennt sind.

Wie wir in Kapitel 3 besprochen haben, wurde das Erkennen von Sequenz-homologien ein wichtiges Hilfsmittel, um auf die Gen- und Proteinfunktion zu schließen. Obwohl das Auffinden einer solchen Homologie eine Gleichartigkeit der Funktion nicht garantiert, hat sich doch gezeigt, dass sie ausgezeichnete Anhaltspunkte dafür gibt. So ist es oft möglich, die Funktion eines menschlichen Gens, für das weder biochemische noch genetische Informationen vorliegen, einfach durch Vergleich der Sequenz mit der eines gut untersuchten Gens bei anderen Organismen vorherzusagen.

Gensequenzen sind oft viel strikter konserviert als die Struktur des gesamten Genoms. Wie wir früher schon besprochen haben, unterscheiden sich andere Aspekte der Genomorganisation, wie Genomgröße, Chromosomenzahl, Anordnung der Gene auf den Chromosomen, Anzahl und Größe der Introns und die Menge an repetitiver DNA, und auch die tatsächliche Anzahl der Gene ganz wesentlich zwischen Lebewesen.

Die Anzahl der Gene korreliert nur sehr grob mit der phänotypischen Komplexität eines Lebewesens (s. [Tabelle 1–1](#)). Ein großer Teil der zunehmenden Genzahl, die man mit zunehmender biologischer Komplexität beobachtet, umfasst die Ausweitung von Familien eng verwandter Gene – eine Beobachtung, die die Genduplikation und Gendivergenz als einen wichtigen Evolutionsvorgang etabliert. Es ist in der Tat wahrscheinlich, dass alle heutigen Gene – über einen Vorgang der Duplikation, Divergenz und Umsortierung von Gensegmenten – von wenigen Ur-Genen abstammen, die bei den frühesten Lebensformen vorkamen.

### 4.5.1 Änderungen im Genom werden durch Fehler bei den normalen Kopier- und Erhaltungsmechanismen der DNA verursacht

Zellen in der Keimbahn haben keine besondere Vorrichtung zur strukturellen Veränderung ihres Genoms: Evolution beruht stattdessen auf Zufällen und Fehlern, gefolgt von nicht zufälligem Überleben. Die meisten genetischen Änderungen, die auftreten, sind ganz einfach die Ergebnisse von Fehlern im Laufe der normalen Vorgänge, durch die Genome kopiert oder nach Schäden repariert werden, wenn auch die Aktivität springender DNA-Elemente eine wichtige Funktion hat. Wie wir in Kapitel 5 sehen werden, sind die Mechanismen zur Wartung der DNA-Sequenzen erstaunlich genau, aber sie sind nicht perfekt. So werden z. B., dank der ausgeklü-

gelten Mechanismen der DNA-Replikation und -Reparatur, die DNA-Sequenzen mit so erstaunlicher Genauigkeit vererbt, dass in der Keimbahn nur alle Millionen Jahre ein Nucleotidpaar unter tausend zufällig geändert wird. Trotzdem wird in einer Population 10.000 diploider Individuen jede mögliche Nucleotidsubstitution im Laufe von einer Million Jahren – einer kurzen Zeitspanne für die Evolution der Arten – etwa 20-mal „ausprobiert“ worden sein.

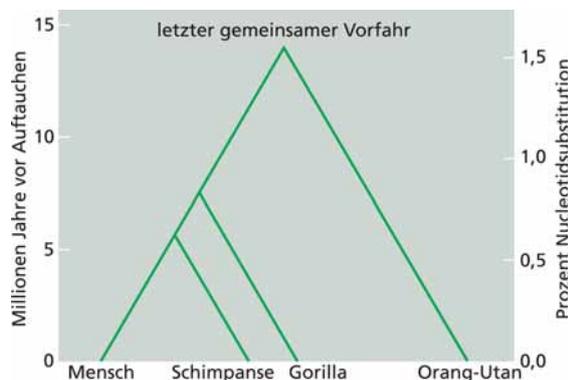
Fehler bei der DNA-Replikation, der DNA-Rekombination oder der DNA-Reparatur können entweder zu einer einfachen Änderung in der DNA-Sequenz führen, z. B. der Substitution eines Basenpaars gegen ein anderes, oder zu weiträumigeren genomischen Umlagerungen wie Deletionen, Duplikationen, Inversionen oder Translokationen von einem Chromosom auf ein anderes. Zusätzlich zu diesen Fehlern der genetischen Maschinerie sind die in Kapitel 5 beschriebenen mobilen DNA-Elemente eine wichtige Quelle für genetische Veränderungen (s. Tabelle 5–3). Diese springenden DNA-Elemente (*Transposons*) sind parasitäre DNA-Sequenzen, die ein Genom besiedeln und sich darin ausbreiten können. Bei diesem Vorgang zerstören sie oft die Funktion oder ändern die Regulation der vorhandenen Gene. Gelegentlich können sie sogar durch Fusion zwischen Transposonsequenzen und Abschnitten der vorhandenen Gene neue Gene erzeugen. Diese Transposons haben über die langen Zeiträume der Evolution tiefgreifend auf die Struktur der Genome eingewirkt. In der Tat hat fast die Hälfte der DNA im menschlichen Genom erkennbare Sequenzähnlichkeiten mit bekannten Transposonsequenzen; dies lässt vermuten, dass diese Sequenzen Überbleibsel vergangener Transpositionereignisse sind (s. Abb. 4–17). Zweifellos stammt sogar noch mehr unseres Genoms von Transpositionereignissen, die sich vor so langer Zeit ereigneten ( $>10^8$  Jahre), dass sich die Sequenzen nicht mehr auf Transposons zurückverfolgen lassen.

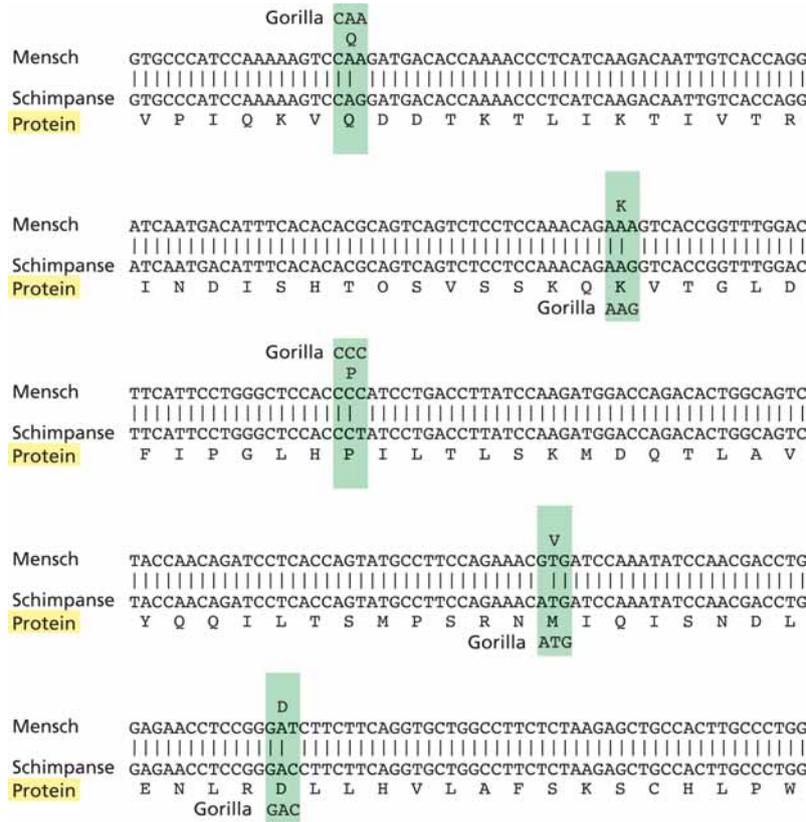
#### 4.5.2 Die Genomsequenzen zweier Spezies unterscheiden sich im Verhältnis zur Dauer ihrer getrennten Entwicklung

Die Unterschiede zwischen den Genomen der heutigen Arten haben sich im Laufe von über 3 Milliarden Jahren angesammelt. Obwohl wir keine direkten Aufzeichnungen der Änderungen während dieser Zeit haben, können wir doch den Vorgang der Genomevolution durch genauen Vergleich der Genome heutiger Lebewesen rekonstruieren.

Das wichtigste Werkzeug der vergleichenden Genomik ist der phylogenetische Stammbaum. Ein einfaches Beispiel ist der Stammbaum, der die Abzweigung der Menschen von den Menschenaffen darstellt (Abb. 4–75). Die wichtigste Unterstützung für diesen Stammbaum stammt aus Vergleichen von Gen- und Proteinsequenzen. Beispielsweise zeigen Vergleiche zwischen den Sequenzen von menschlichen Genen oder Proteinen mit denen der Menschenaffen üblicherweise die geringsten Unterschiede zwischen Mensch und Schimpanse und die meisten zwischen Mensch und Orang-Utan.

**Abb. 4–75 Phylogenetischer Stammbaum, der die Verwandtschaft zwischen dem Menschen und den Menschenaffen anhand von Nucleotidsequenzdaten zeigt.** Man schätzt, dass sich die Sequenzen der Genome der vier Spezies, wie angegeben, etwas mehr als 1,5 % von ihrem letzten gemeinsamen Vorfahren unterscheiden. Da Basenänderungen unabhängig voneinander in beiden divergierenden Linien auftreten, zeigt ein paarweiser Sequenzvergleich die doppelte Sequenzdivergenz vom letzten gemeinsamen Urahnen. So zeigt beispielsweise ein Sequenzvergleich zwischen Mensch und Orang-Utan normalerweise eine Sequenzdivergenz von etwas über 3 %, während ein Vergleich Mensch-Schimpanse eine Divergenz von ungefähr 1,2 % ergibt. (Verändert nach F.-C. Chen und W.-H. Li, *Am. J. Hum. Genet.* 68:444–456, 2001. Mit Erlaubnis der University of Chicago Press.)





**Abb. 4-76** Aufspüren der Vorläufersequenz durch Sequenzvergleich der codierenden Regionen des Leptin-Gens von Mensch und Schimpanse. Leptin ist ein Hormon, das die Nahrungsaufnahme und Energienutzung in Abhängigkeit von den Fettreserven reguliert. Wie durch die grün hinterlegten Codons angedeutet, unterscheiden sich die zwei Sequenzen nur in 5 (von insgesamt 441) Nucleotiden. Wenn man darüber hinaus die von der Sequenz des Menschen und des Schimpansen codierten Aminosäuren anschaut, unterscheidet sich die codierte Aminosäure in nur einer der fünf Positionen. Für jede der fünf unterschiedlichen Nucleotidpositionen ist auch die korrespondierende Sequenz des Gorillas angegeben. In zwei Fällen stimmt die Sequenz des Gorillas mit der des Menschen überein, während sie in den anderen drei Positionen mit der des Schimpansen übereinstimmt. Wie sah die Sequenz des Leptin-Gens des letzten gemeinsamen Vorfahren aus? Ein Evolutionsmodell, das versucht, die Anzahl der während der Evolution des Menschen und des Schimpansen aufgetretenen Mutationen zu minimieren, wird annehmen, dass die Leptinsequenz des letzten gemeinsamen Vorfahren identisch war mit den Sequenzen von Mensch und Schimpanse, wenn sie übereinstimmen. Wenn sie nicht übereinstimmen, wird die Sequenz des Gorillas als Lösungshilfe hinzugezogen. Zur Vereinfachung werden nur die ersten 300 Nucleotide der leptin codierenden Sequenz gezeigt. Die fehlenden 141 sind bei Mensch und Schimpanse identisch.

Für nahe verwandte Lebewesen wie Mensch und Schimpanse lassen sich die Gensequenzen des ausgestorbenen, letzten gemeinsamen Vorfahren der beiden Arten relativ leicht rekonstruieren (Abb. 4-76). Die hohe Ähnlichkeit der Gene von Mensch und Schimpanse beruht vor allem auf der kurzen Zeit, die für die Ansammlung von Mutationen in den beiden auseinanderstrebenden Linien verfügbar war, und weniger auf funktionellen Einschränkungen, die die Sequenzen gleich halten. Ein Hinweis dafür stammt aus der Beobachtung, dass auch DNA-Sequenzen, deren Nucleotidfolge funktionell nicht eingeschränkt ist, beispielsweise die für die Fibrinopeptide (Abschnitt 5.1.1) codierenden Sequenzen oder die dritte Position „synonymer“ Codons (Codons, die die gleiche Aminosäure spezifizieren – Abb. 4-76), bei Mensch und Schimpanse praktisch identisch sind.

Bei weniger nahe verwandten Organismen wie Mensch und Huhn (die sich seit etwa 300 Millionen Jahre getrennt entwickelt haben) beruht die aufgefundene Sequenzkonservierung zum großen Teil auf **reinigender Selektion** (d. h. eine Selektion, die Individuen mit Mutationen, die wichtige Genfunktionen beeinträchtigen, eliminiert) und nicht auf einer für das Auftreten von Mutationen zu kurzen Zeitspanne. Dadurch wurden proteincodierende, RNA-codierende und Kontrollsequenzen auf der DNA oft erstaunlich konserviert. Dagegen weichen die meisten anderen DNA-Sequenzen bei Mensch und Huhn aufgrund vieler Mutationen so weit voneinander ab, dass es oft unmöglich ist, sie miteinander abzugleichen.

### 4.5.3 Durch DNA-Vergleiche erstellte Stammbäume zeichnen die Verwandtschaft aller Lebewesen nach

Die Einbindung der aufgrund von molekularen Sequenzvergleichen gebildeten Stammbäume mit den dokumentierten fossilen Funden führte zu einem bestmöglichen Bild von der Evolution der heutigen Lebensformen. Die dokumentierten

fossilen Funde bleiben auch weiterhin als Quelle einer auf dem Zerfall von Radioisotopen in fossilhaltigen Gesteinsformationen beruhenden absoluten Zeitskala wichtig. Es ist aber schwierig, den genauen Zeitpunkt der Divergenz zweier Spezies selbst für Arten, die gute Fossilien mit klarer Morphologie liefern, aus der fossilen Datenquelle zu bestimmen.

Solche übergreifenden phylogenetischen Stammbäume legen nahe, dass Veränderungen in den Sequenzen einzelner Gene oder Proteine mit einer nahezu konstanten Geschwindigkeit eintreten, auch wenn Geschwindigkeiten, die von der Norm um bis zum Zweifachen abweichen, in einzelnen Abstammungslinien beobachtet werden. Wie oben und in Kapitel 5 erörtert, läuft die „molekulare Uhr“ am schnellsten und regelmäßigsten bei solchen Sequenzen, die keiner reinigenden Selektion unterworfen sind; dazu gehören intergenische Regionen, Anteile von Introns, die keine Spleiß- oder Kontrollsignale beinhalten, oder durch Mutation irreversibel inaktivierte Gene (so genannte *Pseudo-Gene*). Die Uhr läuft am langsamsten bei Sequenzen, die einem starken funktionellen Zwang unterliegen, z. B. die Aminosäuresequenz von Proteinen wie Actin, die spezifische Wechselwirkungen mit einer Vielzahl anderer Proteine eingehen und deren Struktur daher starken Beschränkungen unterliegt (z. B. [Abb. 16–18](#)).

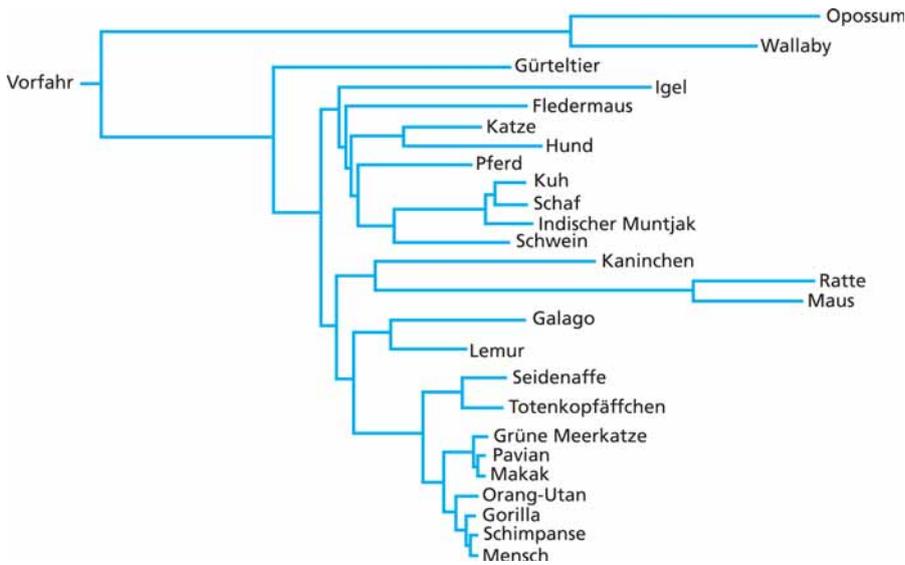
Gelegentlich sieht man rasche Veränderungen in zuvor hoch konservierten Sequenzen. Wie später in diesem Kapitel erörtert, sind solche Episoden besonders interessant, weil man glaubt, dass sie Zeiträume starker positiver Selektion für Mutationen widerspiegeln, die einer bestimmten Linie, in der die rasche Veränderung stattfand, einen Selektionsvorteil verliehen.

Da die Geschwindigkeit der molekularen Uhr durch die Mutationsgeschwindigkeit einer bestimmten Sequenz und die auf sie wirkende reinigende Selektion bedingt wird, muss sie für jedes Gen, das einem anderen Replikations- und Reparatursystem der Zelle unterliegt, kalibriert werden. Am bemerkenswertesten ist, dass in Tieren – obgleich nicht in Pflanzen – Uhren, die auf funktionell nicht beschränkten Mitochondrien-DNA-Sequenzen basieren, sehr viel schneller laufen als Uhren, die auf funktionell nicht beschränkten nucleären Sequenzen fußen; dies ist auf eine ungewöhnlich hohe Mutationsrate in den tierischen Mitochondrien zurückzuführen.

Molekulare Uhren haben eine höhere Zeitauflösung als fossile Befunde und sind ein verlässlicherer Leitfadens beim Aufbau eines detaillierten phylogenetischen Stammbaums als die klassischen Methoden, die auf dem Vergleich der Morphologie und der Entwicklung unterschiedlicher Arten beruhen. So war z. B. die genaue Verwandtschaft zwischen den Menschenaffen und dem Menschen nicht entschieden, bis in den 1980er Jahren genügend molekulare Sequenzdaten zusammengekommen waren, um den in [Abb. 4–75](#) gezeigten Stammbaum aufzustellen. Und mit den riesigen DNA-Sequenzmengen, die heute von einer Vielzahl von Säugetieren vorliegen, erhält man sehr viel bessere Abschätzungen unserer Verwandtschaft mit ihnen ([Abb. 4–77](#)).

#### 4.5.4 Ein Vergleich der Chromosomen von Mensch und Maus zeigt, wie sich die größeren Strukturen des Genoms auseinanderentwickeln

Wie man erwarten würde, zeigen die Genome von Mensch und Schimpanse viel mehr Ähnlichkeit als die von Mensch und Maus. Obwohl die Größe des Mausgenoms etwa die gleiche ist und auch etwa genauso viele Gene enthält, war die Zeitspanne, in der sich Änderungen ansammeln konnten, viel länger – etwa 80 Millionen Jahre gegenüber 6 Millionen Jahren. Wie in [Abb. 4–77](#) aufgezeigt, haben die Nagerlinien (durch Ratte und Maus repräsentiert) obendrein ungewöhnlich schnelle molekulare Uhren. Somit sind diese Linien von der Humanlinie weit rascher divergiert, als man andernfalls erwartet hätte.



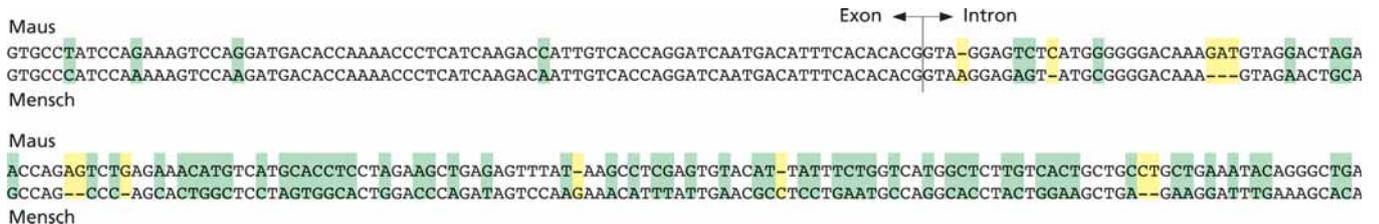
**Abb. 4-77** Ein phylogenetischer Baum, der einige der Säugetiere hervorhebt, deren Genome intensiv untersucht werden. Die Länge jeder Linie ist proportional zur Anzahl der „neutralen Austausche“ – und spiegelt die Nucleotidaustausche wider, die in Abwesenheit der reinigenden Selektion beobachtet werden. (Nach G. M. Cooper *et al.*, *Genome Res.* 15:901–913, 2005. Mit Erlaubnis von Cold Spring Harbor Laboratory Press.)

Mutationen haben, wie der in [Abb. 4-78](#) gezeigte Sequenzvergleich veranschaulicht, zu der umfassenden Sequenzdivergenz zwischen Mensch und Maus an allen Stellen geführt, die nicht unter Selektionsdruck stehen, wie vor allem den Nucleotidsequenzen der Introns. Im Gegensatz dazu sind bei Vergleichen zwischen Mensch und Schimpanse nahezu alle Sequenzpositionen einfach deshalb gleich, weil seit dem letzten gemeinsamen Vorfahren nicht genug Zeit verstrichen ist, dass viele Änderungen hätten stattfinden können.

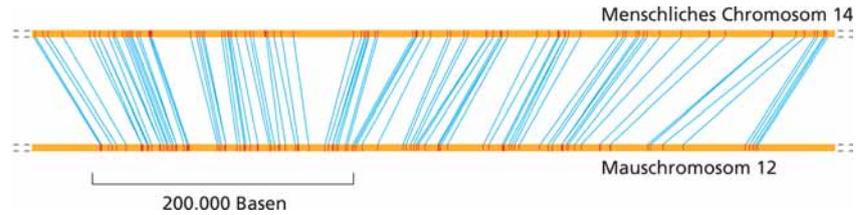
Im Gegensatz zur Situation bei Mensch und Schimpanse haben sich die lokale Genanordnung und die Gesamtorganisation der Chromosomen zwischen Mensch und Maus stark auseinanderentwickelt. Nach groben Schätzungen haben in den Genomen von Mensch und Maus, seit sich die beiden Linien trennten, etwa 180-mal Chromosomenbrüche und Verschmelzungsereignisse stattgefunden. Daher weichen die Chromosomen, obwohl ihre Zahl mit 23 je haploidem Genom beim Menschen gegenüber 20 bei der Maus ähnlich ist, in ihrem Gesamtaufbau stark voneinander ab. Trotz dieses weitläufigen genomischen Mischens kommen aber noch viele große DNA-Blöcke vor, auf denen die Gene bei Mensch und Maus in der gleichen Reihenfolge vorliegen. Diese Bereiche konservierter Genfolge auf Chromosomen werden als **Syntenie-Blöcke** bezeichnet.

Eine unerwartete Schlussfolgerung aus dem detaillierten Vergleich der vollständigen Maus- und Humangenomsequenzen, die sich durch nachfolgende Vergleiche zwischen Genomen anderer Wirbeltiere bestätigte, ist, dass kleine Sequenzblöcke mit überraschend hoher Geschwindigkeit von Genomen entfernt und an sie angefügt werden. Wenn wir also annehmen, dass unser gemeinsamer Vorfahr ein Genom der menschlichen Größe hatte (etwa 3 Milliarden Nucleotidpaare), dann hätten Mäuse etwa 45 Prozent dieses Genoms durch angehäufte Deletionen während der vergangenen 80 Millionen Jahre verloren; der Mensch hätte hingegen etwa 25 Prozent verloren. Diese Deletionen wurden jedoch durch nennenswerte Sequenzzugewinne als Folge von vielen kleinen Chromosomenduplikationen und von Vermehrung der Transposons kompensiert. Die Folge ist, dass unsere Genomgröße,

**Abb. 4-78** Vergleich eines Teils der **Leptin-Gen** von Maus und Mensch. Positionen, in denen sich die Sequenzen durch eine Nucleotidsubstitution unterscheiden, sind *grün* unterlegt, Positionen, die sich durch Einfügen oder Weglassen von Nucleotiden unterscheiden, sind *gelb* unterlegt. Man beachte: Die codierende Sequenz des Exons ist viel stärker konserviert als die benachbarte Intronsequenz.



**Abb. 4-79 Vergleich eines Syntenie-Anteils des Maus- und Humangenoms.** Etwa 90 Prozent der beiden Genome können auf diese Weise zur Deckung gebracht werden. Man beachte: Während es eine identische Anordnung der übereinstimmenden Indexsequenzen (*rote Markierungen*) gibt, hat ein Netto-DNA-Verlust in der Mausabstammungslinie stattgefunden, mit dem die ganze Region durchsetzt ist. Diese Art Nettoverlust ist typisch für alle derartigen Regionen, und darauf beruht die Tatsache, dass das Mausgenom 14 Prozent weniger DNA enthält als das Humangenom. (Verändert nach dem Mausequenzierungskonsortium (Mouse Genome Sequencing Consortium), *Nature* 420:520–573, 2002. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)



bezogen auf den letzten gemeinsamen Vorfahren des Menschen und der Maus, unverändert ist; das Mausgenom ist hingegen nur 0,3 Milliarden Nucleotide kleiner.

Gute Beweise für den Verlust von DNA-Sequenzen in kleinen Blöcken während der Evolution kann man aus detaillierten Vergleichen der meisten Syntenie-Regionen im Human- und Mausgenom erhalten. Das relative Schrumpfen des Mausgenoms lässt sich aus solchen Vergleichen klar erkennen – mit dem Nettoverlust von Sequenzen, die über lange DNA-Strecken verstreut sind, die ansonsten homolog sind (Abb. 4-79).

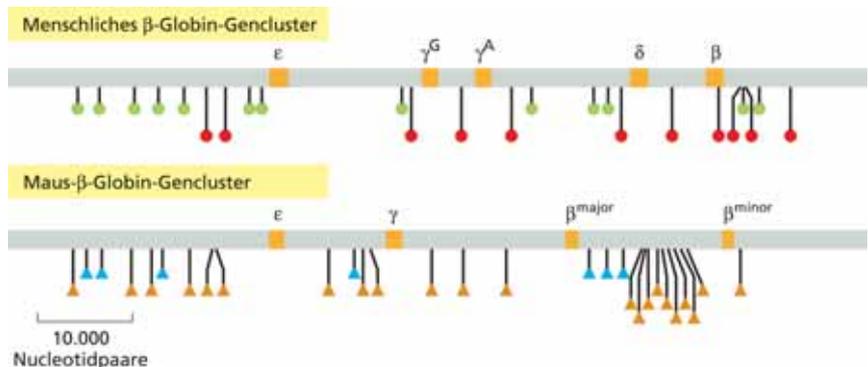
DNA wird Genomen durch zwei Vorgänge hinzugefügt: durch die spontane Duplikation von Chromosomenabschnitten, die Zehntausende Nucleotidepaare enthalten (was in Kürze erörtert wird), und durch aktive springende Gene (die meisten Transposonumlagerungen führen zur Verdoppelung, da die ursprüngliche Kopie des Transposons dort bleibt, wo sie war, wenn eine Kopie sich an einer neuen Stelle einfügt; als Beispiel siehe Abb. 5-74). Der Vergleich der aus Transposons abgeleiteten DNA-Sequenzen im Menschen und in der Maus lässt einen deshalb sofort einige der Sequenzergänzungen erkennen (Abb. 4-80).

Aus unbekanntem Gründen haben alle Säugetiere Genomgrößen von rund 3 Milliarden Nucleotidepaaren, die nahezu identische Gensätze enthalten, auch wenn nur größenordnungsmäßig 150 Millionen Nucleotidepaare unter sequenzspezifischen Funktionsbeschränkungen zu sein scheinen.

#### 4.5.5 Die Größe eines Wirbeltiergenoms spiegelt die relative Geschwindigkeit der DNA-Ergänzung und des DNA-Verlusts in einer Linie wider

Jetzt, da wir die vollständige Sequenz einer Reihe von Wirbeltiergenomen kennen, sehen wir, dass die Genomgröße beträchtlich schwanken kann – offensichtlich ohne eine drastische Auswirkung auf den Organismus oder seine Genzahl zu haben. Während sich das Maus- und das Hundegenom beide in der üblichen Säugergröße bewegen, hat das Huhn ein Genom, das nur etwa ein Drittel des Humangenoms ausmacht (eine Milliarde Nucleotidepaare). Ein besonders bemerkenswertes Beispiel für ein Lebewesen mit einer anormalen Genomgröße ist der Kugelfisch *Fugu rubripes* (Abb. 4-81); dessen Genom ist für ein Wirbeltier winzig (0,4 Milliarden Nucleotidepaare im Vergleich zu 1 Milliarde oder mehr bei vielen anderen Fischen).

**Abb. 4-80 Ein Vergleich der  $\beta$ -Globin-Gencluster in den Genomen von Mensch und Maus zeigt die Insertionsstellen springender Elemente.** Dieser Abschnitt des Genoms des Menschen trägt fünf funktionsfähige  $\beta$ -Globin-artige Gene (*orange*); die vergleichbare Region des Genoms der Maus enthält nur vier. Die Lage der *ALU*-Sequenz des Menschen wird durch *grüne Kreise* und die *L1*-Sequenzen durch *rote Kreise* angegeben. Das Genom der Maus trägt andere, aber verwandte springende Elemente: Die Lage der *B1*-Elemente (die verwandt sind mit der *ALU*-Sequenz des Menschen) ist durch *blaue Dreiecke* angezeigt, und die Lage der *L1*-Elemente der Maus (die mit den *L1*-Elementen des Menschen verwandt sind) ist durch *orange Dreiecke* angezeigt. Das Fehlen von springenden Elementen in Globinstruktur-Genen kann auf reinigende Selektion zurückgeführt werden, die alle Einfügungen, die die Funktion des Gens beeinträchtigt, vernichtet haben würde. (Mit freundlicher Genehmigung von Ross Hardison und Webb Miller.)



Die geringe Größe des *Fugu*-Genoms ist größtenteils auf die geringe Größe seiner Introns zurückzuführen. Den *Fugu*-Introns sowie anderen nicht codierenden Sequenzen des *Fugu*-Genoms fehlt speziell die repetitive DNA-Sequenz, die einen großen Teil der Genome der meisten gut untersuchten Wirbeltiere ausmacht. Nichtsdestotrotz sind die Positionen der *Fugu*-Introns bezogen auf ihre Positionen in Säugergenomen nahezu perfekt konserviert (Abb. 4–82).

Heute haben wir eine einfache Erklärung für das anfängliche Rätsel dieser stark unterschiedlichen Genomgrößen in ähnlichen Lebewesen: Da alle Wirbeltiere einen ständigen Prozess von DNA-Verlust und DNA-Ergänzungen erfahren, hängt die Größe eines Genoms nur vom Gleichgewicht zwischen diesen entgegengesetzten Vorgängen ab, die über Millionen Jahre wirken. Beispielsweise angenommen, in der Linie, die zum *Fugu* führt, verlangsamte sich die Geschwindigkeit der DNA-Ergänzung außerordentlich. Über lange Zeiträume führte dies zu einer bedeutenden „Säuberung“ dieses Fischgenoms von DNA-Sequenzen, deren Verlust tolerierbar war. Im Rückblick hat der Vorgang der reinigenden Selektion in der *Fugu*-Linie diejenigen Wirbeltier-DNA-Sequenzen, die am ehesten von funktioneller Bedeutung waren, auf 400 Millionen Nucleotidpaare an DNA verteilt – und dabei Wissenschaftlern eine wichtige Datenquelle zur Verfügung gestellt.

#### 4.5.6 Wir können die Sequenz einiger ehemaliger Genome rekonstruieren

Die Genome von Vorläuferorganismen können erschlossen, aber niemals direkt beobachtet werden: Heutzutage leben keine fossilen Organismen mehr. Obwohl ein modernes Lebewesen wie der Pfeilschwanzkreb (*Limulus polyphemus*) einem fossilen Vorgänger, der vor 200 Millionen Jahren lebte, bemerkenswert ähnlich ist, gibt es allen Grund anzunehmen, dass das Genom des Pfeilschwanzkrebses sich während dieser Zeit mit einer ähnlichen Geschwindigkeit verändert hat wie in allen anderen evolutionären Linien. Selektionszwänge müssen wichtige funktionelle Eigenschaften des Pfeilschwanzkrebsgenoms erhalten haben, um die morphologische Stabilität der Linie zu begründen. Genomsequenzen zeigen jedoch, dass der der reinigenden Selektion unterworfenen Teil eines Genoms klein ist; das Genom der heutigen Pfeilschwanzkrebse muss sich also von dem des ausgestorbenen Vorfahren, den wir nur aus Fossilien kennen, beträchtlich unterscheiden.

Führt irgendein Weg an diesem Problem vorbei? Können wir jemals hoffen, große Abschnitte der Genomsequenz ausgestorbener Vorfahren von heute lebenden Organismen zu entziffern? Bei Organismen, die so eng miteinander verwandt sind wie der Mensch und der Schimpanse, haben wir gesehen, dass dies nicht schwierig sein muss. In diesem Fall kann ein Bezug auf die Gorillasequenz verwendet werden, um herauszufinden, welche der wenigen Unterschiede zwischen den Menschen- und



Abb. 4–81 Kugelfisch, *Fugu rubripes*. (Mit freundlicher Genehmigung von Byrappa Venkatesh.)

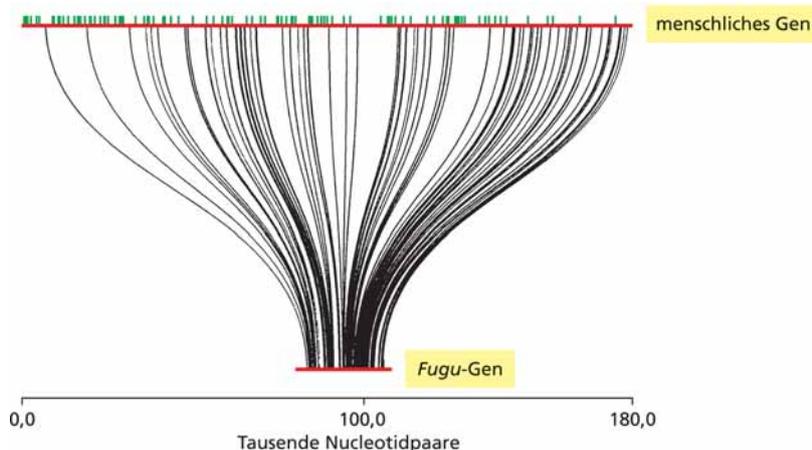
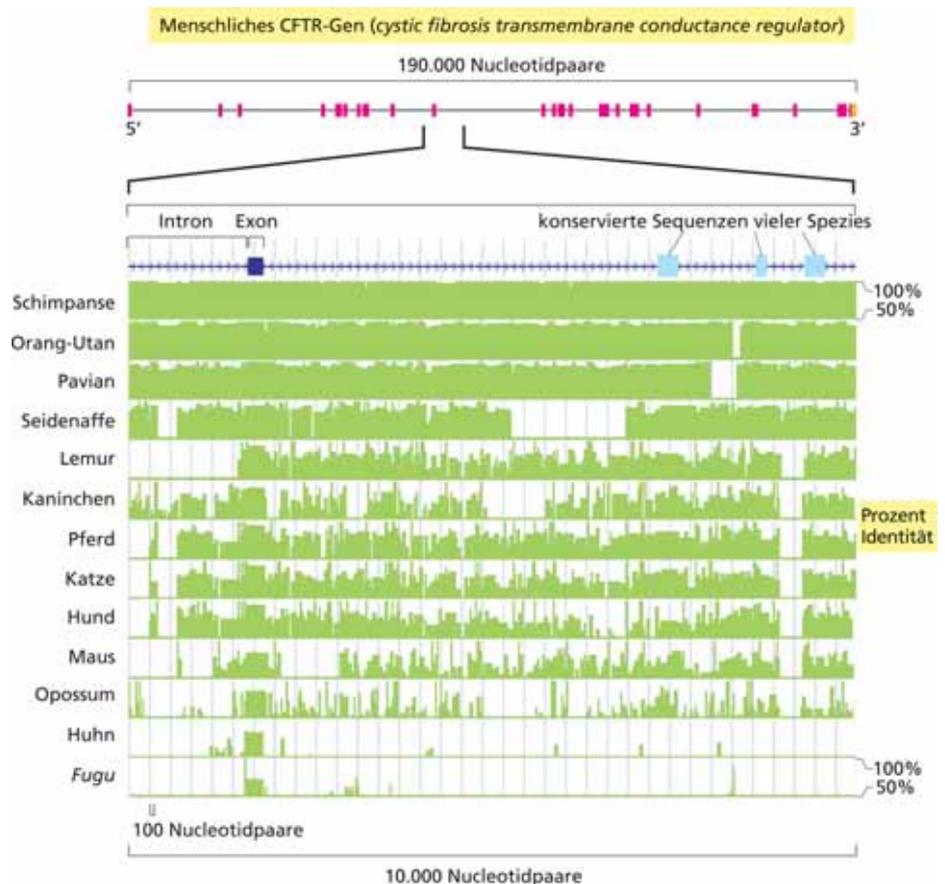


Abb. 4–82 Vergleich der genomischen Sequenzen des für das Protein Huntingtin codierenden Gens von Mensch und *Fugu*. Beide Gene (in rot gezeichnet) enthalten 67 kurze Exons, die, wie durch die sie verbindenden Linien angedeutet, genau miteinander korrespondieren. Das Gen des Menschen ist 7,5-mal so lang wie das Gen des *Fugu* (180.000 gegen 27.000 Nucleotidpaare). Der Größenunterschied beruht in Gänze auf längeren Introns im Gen des Menschen. Die größere Intronlänge beim Menschen ist teilweise auf die Gegenwart von Retrotransposons zurückzuführen, deren Positionen durch grüne vertikale Linien markiert sind; die *Fugu*-Introns enthalten überhaupt keine Retrotransposons. Mutationen im Huntingtin-Gen des Menschen verursachen Chorea Huntington, eine neurodegenerative Erbkrankheit. (Verändert nach S. Baxendale et. al., *Nat. Genet.* 10:67–76, 1995. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)

Schimpansen-DNA-Sequenzen von unserem gemeinsamen Vorfahr vor etwa 6 Millionen Jahren ererbt wurden (s. Abb. 4-76). Für einen Vorfahren, der eine große Anzahl verschiedener heute lebender Organismen erzeugt hat, kann die DNA-Sequenz vieler Spezies gleichzeitig verglichen werden, um die Vorfahrensequenz zu entziffern; dies erlaubt Wissenschaftlern, DNA-Sequenzen zeitlich viel weiter zurückzuverfolgen. Beispielsweise sollte es möglich sein, aus den bald zu erwartenden, vollständigen Genomsequenzen von 20 rezenten Säugetieren den größten Teil der Genomsequenz des 100 Millionen Jahre alten Boreoeutheria-Säugers zu entziffern, von dem so unterschiedlichen Arten wie Hund, Maus, Kaninchen, Gürteltier und Mensch abstammen (s. Abb. 4-77).

#### 4.5.7 Sequenzvergleiche vieler Spezies identifizieren wichtige DNA-Sequenzen unbekannter Funktion

Die jetzt in Datenbanken vorhandene enorme Menge an DNA-Sequenzen (mehr als hundert Milliarden Nucleotidpaare) stellt eine reiche Datenquelle dar, die Wissenschaftler für viele Zwecke durchstöbern können. Wir haben bereits erörtert, wie diese Information dazu dienen kann, die Evolutionswege zu entwirren, die zu den rezenten Lebewesen geführt haben. Aber Sequenzvergleiche verschaffen auch viele Einblicke in die Funktionsweise von Zellen und Lebewesen. Die vielleicht bemerkenswerteste Entdeckung in diesem Bereich war die Beobachtung, dass, obwohl nur 1,5 % des menschlichen Genoms für Proteine codieren, etwa dreimal so viele Sequenzen (insgesamt 5 % des Genoms – s. Tabelle 4-1) während der Säuger-evolution streng konserviert wurden. Diese Menge konservierter Sequenzen wird am deutlichsten sichtbar, wenn wir DNA-Syntenie-Blöcke vieler verschiedener Spezies in eine Reihe bringen und vergleichen. Auf diese Weise lassen sich so



**Abb. 4-83 Das Aufspüren von konservierten Multispeziessequenzen.** In diesem Beispiel wurden die Genomsequenzen für jeden der gezeigten Organismen mit der eingezeichneten Region des menschlichen CFTR-Gens verglichen, indem Blöcke von 25 Nucleotiden abgesucht wurden. Für jedes Lebewesen ist die prozentuale Übereinstimmung seiner Synthesie-Sequenzen grün dargestellt. Zusätzlich wurde ein Computeralgorithmus verwendet, um die Sequenzen innerhalb dieser Region aufzuspüren, die am meisten konserviert sind, wenn man die Sequenzen aller Organismen heranzieht. Neben dem Exon sind drei andere Blöcke mit konservierten Multispeziessequenzen gezeigt. Die Funktion der meisten derartigen Sequenzen im menschlichen Genom ist nicht bekannt. (Mit freundlicher Genehmigung von Eric D. Green.)

genannte *konservierte Multispeziessequenzen* leicht identifizieren (Abb. 4-83). Die meisten auf diese Weise entdeckten, nicht codierenden konservierten Sequenzen stellten sich als relativ kurz heraus; sie enthalten zwischen 50 und 200 Nucleotidpaare. Die strenge Konservierung unterstellt, dass sie wichtige Funktionen haben, die durch die reinigende Selektion beibehalten wurden. Das zu lösende Rätsel ist, um welche Funktionen es sich handelt. Manche konservierte Sequenz, die nicht für Proteine codiert, codiert für nicht translatierte RNA-Moleküle, die, wie wir später sehen werden, wichtige Funktionen erfüllen. Ein anderer Teil der nicht codierenden konservierten DNA ist sicherlich an der Regulation benachbarter Gene beteiligt (s. Kapitel 7). Aber bis jetzt wissen wir nicht, wie viel von der konservierten DNA darauf entfällt, und die große Masse ist immer noch ein großes Geheimnis. Die Lösung dieses Rätsels hat sicher tiefgreifende Folgen für die Medizin, und sie verrät, wie viel mehr wir noch über die Biologie der Wirbeltiere erfahren müssen.

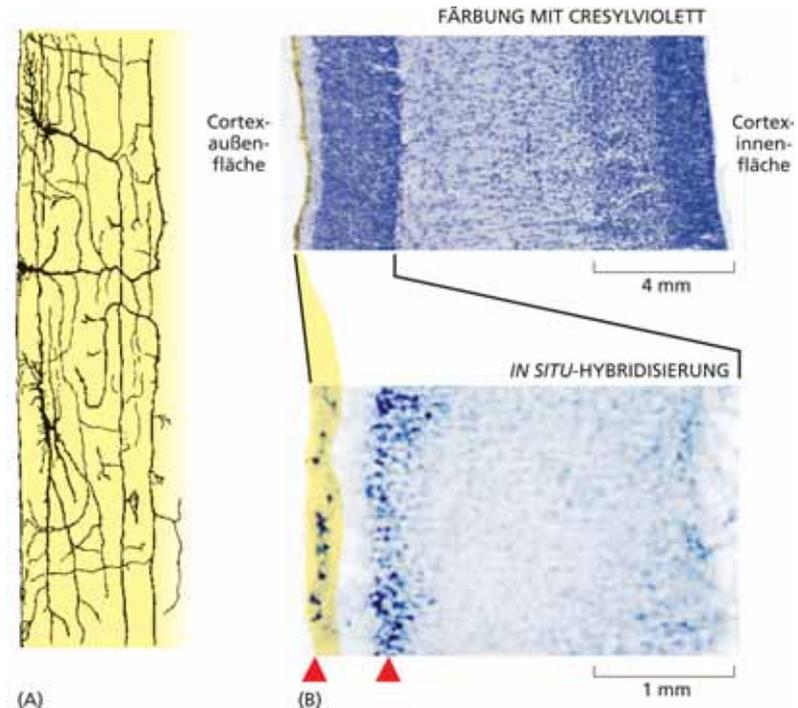
Wie können Zellbiologen dieses Problem angehen? Der erste Schritt besteht darin, zwischen konservierten Regionen, die für Proteine codieren, und solchen, die dies nicht tun, zu unterscheiden, und dann unter Letzteren sich auf diejenigen zu konzentrieren, die nicht bereits eine andere identifizierte Funktion haben, z. B. für strukturelle RNA-Moleküle codieren. Die nächste Aufgabe ist, zu entdecken, welche Proteine oder RNA-Moleküle an diese rätselhaften DNA-Sequenzen binden, wie sie in Chromatin verpackt werden und ob sie jemals als Matrize für die RNA-Synthese dienen. Der größte Teil dieser Aufgabe liegt noch vor uns, aber ein Anfang ist gemacht, und man hat einige bemerkenswerte Einblicke erhalten. Einer der faszinierendsten betrifft die entwicklungsgeschichtlichen Änderungen, die dazu geführt haben, dass wir Menschen uns von den Tieren unterscheiden – d. h. Änderungen in Sequenzen, die bei unseren engen Verwandten konserviert wurden, aber in der menschlichen Sublinie eine plötzliche Veränderung erfahren haben.

#### 4.5.8 Beschleunigte Veränderungen in zuvor konservierten Sequenzen können mithelfen, die entscheidenden Schritte in der menschlichen Evolution zu entziffern

Sobald die Human- und die Schimpansen genomsequenzen verfügbar waren, fingen Wissenschaftler an, nach DNA-Sequenzveränderungen zu suchen, die für die auffälligen Unterschiede zwischen uns und den Schimpansen verantwortlich sein könnten. Drei Milliarden Nucleotidpaare in zwei Spezies zu vergleichen, mag als unmögliche Aufgabe erscheinen. Aber die Arbeit wurde viel einfacher, indem man die Suche auf 35.000 klar definierte konservierte Multispezies-Sequenzen beschränkte (insgesamt etwa 5 Millionen Nucleotidpaare), die Teile des Genoms darstellen, die höchstwahrscheinlich eine wichtige Funktion erfüllen. Obwohl diese Sequenzen stark konserviert sind, sind sie nicht perfekt konserviert. Vergleicht man die Version in einer Spezies mit derjenigen in einer anderen Spezies, so findet man im Allgemeinen, dass sie sich in kleinem Umfang auseinanderentwickelt haben, was einfach der Zeit entspricht, die seit dem letzten gemeinsamen Vorfahr verstrichen ist. Bei einem kleinen Teil der Fälle sieht man jedoch Zeichen eines plötzlichen Evolutionsspurts. Beispielsweise haben sich DNA-Sequenzen, die in anderen Säugerarten stark konserviert wurden, während der sechs Millionen Jahre der menschlichen Evolution, seit wir uns vom Schimpansen wegentwickelt haben, außerordentlich geändert. Man glaubt, dass solche *beschleunigt veränderten Regionen des Menschen (human accelerated regions, HARs)* Funktionen widerspiegeln, die besonders wichtig dafür waren, uns auf irgendeine brauchbare Weise anders zu machen.

Etwa 50 solcher Stellen wurden in einer Untersuchung identifiziert, von denen ein Viertel in der Nähe von Genen lokalisiert ist, die mit der neuronalen Entwicklung zu tun haben. Die Sequenz, die die rascheste Änderung aufwies (18 Änderungen zwischen Mensch und Schimpanse im Vergleich zu nur zwei Änderungen zwischen Schimpanse und Huhn) wurde weiter untersucht, und man stellte fest,

**Abb. 4–84** Vorläufige Charakterisierung eines neuen Gens, das als zuvor konservierte DNA-Sequenz aufgespürt wurde, die sich im Menschen rasch entwickelt hat. (A) Von Ramon y Cajal stammende Zeichnung der Außenfläche des menschlichen Neocortexes, die die Cajal-Retzius-Neuronen zeigt. (B) Gewebeschnitte eines embryonalen menschlichen Gehirns, die einen Teil des Cortexes (Hirnrinde) zeigen, wobei die Region mit den Cajal-Retzius-Neuronen *gelb* hervorgehoben ist. Oberes Foto: Kresylviolett-Färbung. Unteres Foto: *in situ*-Hybridisierung. Die roten Pfeile weisen auf Zellen hin, die, wie durch die *in situ*-Hybridisierung (*blau*) nachgewiesen, HAR1F-RNA bilden. HAR1F ist eine neue nicht codierende RNA, die sich in der von den Menschenaffen wegführenden Humanlinie rasch entwickelt hat. Die Cajal-Retzius-Neuronen bilden diese RNA zu der Zeit, wenn sich der Neocortex entwickelt. Die Ergebnisse sind verblüffend, weil ein großer Neocortex eine Besonderheit des Menschen ist. Zum Verhalten der Zellen bei der Bildung dieses Cortexes siehe [Abb. 22–99](#). (Nach K. S. Pollard *et al.*, *Nature* 443:167–172, 2006. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)



dass sie für ein nicht codierendes RNA-Molekül mit 118 Nucleotiden codiert, das während einer entscheidenden Phase in der Gehirnentwicklung in der menschlichen Hirnrinde gebildet wird ([Abb. 4–84](#)). Obwohl man die Funktion dieser HAR1F-RNA nicht kennt, regt diese spannende Erkenntnis weitere Untersuchungen an, die hoffentlich Licht auf entscheidende Eigenschaften des menschlichen Gehirns werfen werden.

#### 4.5.9 Die Duplikation eines Gens liefert eine wichtige Quelle für genetische Neuerungen während der Evolution

Die Evolution hängt von der Schaffung neuer Gene sowie der Modifikation bereits vorhandener Gene ab. Wie spielt sich dies ab? Wenn wir Organismen vergleichen, die sehr unterschiedlich zu sein scheinen – beispielsweise einen Primaten mit einem Nager oder eine Maus mit einem Fisch – stoßen wir selten auf Gene in der einen Art, die keine Homologe in der anderen Art haben. Gene ohne homologe Entsprechungen sind relativ rar, sogar dann, wenn wir solch divergierende Organismen wie einen Säuger und einen Wurm vergleichen. Andererseits finden wir häufig Genfamilien, die eine unterschiedliche Anzahl von Vertretern in verschiedenen Spezies haben. Um solche Familien zu erzeugen, wurden Gene wiederholt verdoppelt, und die Kopien sind dann divergiert, um neue Funktionen zu übernehmen, die sich oft von Spezies zu Spezies unterscheiden.

Die Gene, die für einen Hormonrezeptor im Zellkern bei Mensch, Nematode und Tauffliege codieren, beleuchten diesen Punkt ([Abb. 4–85](#)). Viele Unterarten dieser Kernrezeptoren (auch als intrazelluläre Rezeptoren bezeichnet) besitzen nahe Homologe in allen drei Lebewesen, die zueinander ähnlicher sind als zu anderen Subtypen der Familie in der gleichen Spezies. Die funktionelle Divergenz dieser großen Genfamilie muss also zum Großteil vor der Divergenz dieser drei Evolutionslinien erfolgt sein. Anschließend machte ein Hauptast der Genfamilie nur im Wurm eine enorme Expansion durch. Ähnliche, aber geringere linienspezifische Entfaltungen einzelner Subtypen sind über den gesamten Stammbaum der Genfamilie zu erkennen.

## Literatur

### 4 Allgemeines

- Hartwell, L., Hood, L., Goldberg, M. L. *et al.* (2010) *Genetics: from Genes to Genomes*, 4th edn. Boston: MacGraw Hill.
- Olson, M. V. (2002) The Human Genome Project: a player's perspective. *J. Mol. Biol.* **319**, 931–942.
- Strachan, T. & Read, A. P. (2010) *Human Molecular Genetics*. New York: Garland Science.
- Wolffe, A. (1999) *Chromatin: Structure and Function*, 3<sup>rd</sup> edn. New York: Academic Press.

#### 4.1 Struktur und Funktion von DNA

- Avery, O. T., MacLeod, C. M. & McCarty, M. (1944) Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *J. Exp. Med.* **79**, 137.
- Meselson, M. & Stahl, F. W. (1958) The replication of DNA in *E. coli*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **44**, 671–682.
- Watson, J. D. & Crick, F. H. C. (1953) Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acids. *Nature* **171**, 737–738.

#### 4.2 Chromosomen-DNA und ihre Verpackung in der Chromatinfaser

- Jin, J., Cai, Y., Li, B. *et al.* (2005) In and out: histone variant exchange in chromatin. *Trends Biochem. Sci.* **30**, 680–687.
- Kornberg, R. D. & Lorch, Y. (1999) Twenty-five years of the nucleosome, fundamental particle of the eukaryote chromosome. *Cell* **98**, 285–294.
- Li, G., Levitus, M., Bustamante, C. & Widom, J. (2005) Rapid spontaneous accessibility of nucleosomal DNA. *Nat. Struct. Mol. Biol.* **12**, 46–53.
- Lorch, Y., Maier-Davis, B. & Kornberg, R. D. (2006) Chromatin remodeling by nucleosome disassembly *in vitro*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 3090–3093.
- Luger, K., Mader, A. W., Richmond, R. K. *et al.* (1997) Crystal structure of the nucleosome core particle at 2.8 Å resolution. *Nature* **389**, 251–260.
- Luger, K. & Richmond, T. J. (1998) The histone tails of the nucleosome. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **8**, 140–146.
- Malik, H. S. & Henikoff, S. (2003) Phylogenomics of the nucleosome. *Nat. Struct. Biol.* **10**, 882–891.
- Ried, T., Schrock, E., Ning, Y. & Wienberg, J. (1998) Chromosome painting: a useful art. *Hum. Mol. Genet.* **7**, 1619–1626.
- Robinson, P. J. & Rhodes, R. (2006) Structure of the 30 nm chromatin fibre: a key role for the linker histone. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **16**, 1–8.
- Saha, A., Wittmeyer, J. & Cairns, B. R. (2006) Chromatin remodeling: the industrial revolution of DNA around histones. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **7**, 437–446.
- Woodcock, C. L. (2006) Chromatin architecture. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **16**, 213–220.

#### 4.3 Die Regulation der Chromatinstruktur

- Egger, G., Liang, G., Aparicio, A. & Jones, P. A. (2004) Epigenetics in human disease and prospects for epigenetic therapy. *Nature* **429**, 457–463.
- Henikoff, S. (1990) Position-effect variegation after 60 years. *Trends Genet.* **6**, 422–426.
- Henikoff, S. & Ahmad, K. (2005) Assembly of variant histones into chromatin. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* **21**, 133–153.
- Gaszner, M. & Felsenfeld, G. (2006) Insulators: exploiting transcriptional and epigenetic mechanisms. *Nat. Rev. Genet.* **7**, 703–713.
- Hake, S. B. & Allis, C. D. (2006) Histone H3 variants and their potential role in indexing mammalian genomes: the “H3 barcode hypothesis”. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 6428–6435.
- Jenuwein, T. (2006) The epigenetic magic of histone lysine methylation. *FEBS J.* **273**, 3121–3155.
- Martin, C. & Zhang, Y. (2005) The diverse functions of histone lysine methylation. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **6**, 838–849.
- Mellone, B., Erhardt, S. & Karpen, G. H. (2006) The ABCs of centromeres. *Nat. Cell Biol.* **8**, 427–429.
- Peterson, C. L. & Laniel, M. A. (2004) Histones and histone modifications. *Curr. Biol.* **14**, R546–R551.
- Ruthenburg, A. J., Allis, C. D. & Wysocka, J. (2007) Methylation of lysine 4 on histone H3: intricacy of writing and reading a single epigenetic mark. *Mol. Cell* **25**, 15–30.
- Shahbazian, M. D. & Grunstein, M. (2007) Functions of site-specific histone acetylation and deacetylation. *Annu. Rev. Biochem.* **76**, 75–100.

#### 4.4 Die Gesamtstruktur der Chromosomen

- Akhtar, A. & Gasser, S. M. (2007) The nuclear envelope and transcriptional control. *Nat. Rev. Genet.* **8**, 507–517.
- Callan, H. G. (1982) Lampbrush chromosomes. *Proc. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.* **214**, 417–448.
- Chakalova, L., Debrand, E., Mitchel, J. A. *et al.* (2005) Replication and transcription: shaping the landscape of the genome. *Nat. Rev. Genet.* **6**, 669–678.
- Cremer, T., Cremer, M., Dietzel, S. *et al.* (2006) Chromosome territories – a functional nuclear landscape. *Curr. Opin. Cell Biol.* **18**, 307–316.
- Ebert, A., Lein, S., Schotta, G. & Reuter, G. (2006) Histone modification and the control of heterochromatic gene silencing in *Drosophila*. *Chromosome Res.* **14**, 377–392.
- Fraser, P. & Bickmore, W. (2007) Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature* **447**, 413–417.
- Handwerger, K. E. & Gall, J. G. (2006) Subnuclear organelles: new insights into form and function. *Trends Cell Biol.* **16**, 19–26.
- Hirano, T. (2006) At the heart of the chromosome: SMC proteins in action. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **7**, 311–322.
- Maeshima, K. & Laemmli, U. K. (2003) A two-step scaffolding model for mitotic chromosome assembly. *Dev. Cell* **4**, 467–480.
- Sims, J. K., Houston, S. I., Magazinnik, T. & Rice, J. C. (2006) A trans-tail histone code defined by monomethylated H4 Lys-20 and H3 Lys-9 demarcates distinct regions of silent chromatin. *J. Biol. Chem.* **281**, 12760–12766.
- Speicher, M. R. & Carter, N. P. (2005) The new cytogenetics: blurring the boundaries with molecular biology. *Nat. Rev. Genet.* **6**, 782–792.

#### 4.5 Wie sich Genome entwickeln

- Batzer, M. A. & Deininger, P. L. (2002) Alu repeats and human genomic diversity. *Nat. Rev. Genet.* **3**, 370–379.
- Blanchette, M., Green, E. D., Miller, W., & Haussler, D. (2004) Reconstructing large regions of an ancestral mammalian genome *in silico*. *Genome Res.* **14**, 2412–2423.
- Cheng, Z., Ventrura, M., She, X. *et al.* (2005) A genome-wide comparison of recent chimpanzee and human segmental duplications. *Nature* **437**, 88–93.
- Feuk, L., Carson, A. R. & Scherer, S. (2006) Structural variation in the human genome. *Nat. Rev. Genet.* **7**, 85–97.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**, 860–921.
- International Human Genome Consortium (2004) Finishing the euchromatic sequence of the human genome. *Nature* **431**, 931–945.
- Kozul, R., Caburet, S., Dujon, B. & Fischer, G. (2004) Eucaryotic genome evolution through the spontaneous duplication of large chromosomal segments. *EMBO J.* **23**, 234–243.
- Margulies, E. H., NISC Comparative Sequencing Program & Green, E. D. (2003) Detecting highly conserved regions of the human genome by multispecies sequence comparisons. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* **68**, 255–263.
- Mouse Genome Sequencing Consortium (2002) Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* **420**, 520–562.
- Pollard, K. S., Salama, S. R., Lambert, N. *et al.* (2006) An RNA gene expressed during cortical development evolved rapidly in humans. *Nature* **443**, 167–172.
- Sharp, A. J., Cheng, Z. & Eichler, E. E. (2007) Structural variation of the human genome. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **7**, 407–442.
- Siepel, A., Bejerano, G., Pedersen, J. S. *et al.* (2005) Evolutionarily conserved elements in vertebrate, insect, worm, and yeast genomes. *Genome Res.* **15**, 1034–1050.
- The International HapMap Consortium (2005) A haplotype map of the human genome. *Nature* **437**, 1299–1320.
- The ENCODE Project Consortium (2007) Identification and analysis of functional elements in 1 % of the human genome by the ENCODE pilot project. *Nature* **447**, 799–816.

# Bestellformular

## Molekularbiologie der Zelle

Übersetzung herausgegeben von U. Schäfer  
5. Auflage

Mit „Molecular Biology of the Cell“

WILEY-VCH

### Ich bestelle:

Exemplare

BRUCE ALBERTS et al.

## Molekularbiologie der Zelle

April 2011. Ca. 1920 S. mit 1686 Abb.,  
davon 1526 in Farbe, und ca. 70 Tab.  
ISBN: 978-3-527-32384-5

**Einführungspreis € 119,-**  
ab 1. Januar 2012: € 129,-

### Ich möchte gerne regelmäßig Informationen über neue Produkte aus folgendem Fachgebiet erhalten:

Biochemie

Biologie

Bitte senden Sie mir kostenlos und unverbindlich Ihren monatlichen **E-Mail Newsletter**

[www.wiley-vch.de/home/pas](http://www.wiley-vch.de/home/pas)

an folgende E-Mail-Adresse:

(Diese Genehmigung kann jederzeit per E-Mail oder telefonisch beim Verlag widerrufen werden)

### Vielen Dank für Ihre Bestellung

Bitte senden Sie sie an Ihre Buchhandlung

oder an den Verlag:

#### Wiley-VCH

Postfach 10 11 61  
69451 Weinheim  
Telefon: +49 (0) 6201-606-400  
Fax: +49 (0) 6201-606-184  
E-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)  
Besuchen Sie uns unter [www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)

USt-Id. Nr.: DE 813481633

Der €-Preis ist ausschließlich gültig für Deutschland. Alle Preise enthalten die gesetzliche Mehrwertsteuer. Die Lieferung erfolgt zuzüglich Versandkosten. Es gelten die Lieferungs- und Zahlungsbedingungen des Verlags. Irrtum und Preisänderung vorbehalten. Stand der Daten: Februar 2011

### Liefer- und Rechnungsanschrift:

privat

geschäftlich

Name / Vorname

Telefon / E-Mail

Kundennummer (falls zur Hand)

Firma / Institution

Abteilung / Bereich

Straße / Postfach

PLZ / Ort

Datum / Unterschrift

906002

#### Zahlungsweise

- Bitte senden Sie mir eine Rechnung  
 Scheck liegt bei  
 Bitte belasten Sie meine Kreditkarte



Kartennr.

gültig bis     Prüfziffer

Datum/Unterschrift

#### Adresse des Kreditkarteninhabers

(falls abweichend von Bestelladresse):

Strasse

PLZ / Ort

**WILEY-VCH**



## Die Zelle – das ganze Wissen in einem Buch

Seit einem Vierteljahrhundert ist „Molekularbiologie der Zelle“ das führende Lehrbuch der Zellbiologie. Vollständig überarbeitet stellt die Neuauflage unser aktuelles, sich rasch weiterentwickelndes Wissen zum zentralen Gegenstand der Biologie dar – der Zelle. Studierende in den Fächern Molekularbiologie, Zellbiologie und Biochemie führt dieses Buch vom ersten Semester des Bachelor- bis ins Master-Studium und darüber hinaus:

- zum Lesen verführender, unverwechselbarer „Alberts“-Stil
- aktuelle Themen, wie Epigenetik, Stammzellen, RNAi, vergleichende Genomik und neueste Krebstherapien, werden verständlich dargestellt
- beiliegende DVD mit 120 kommentierten Animationen und mikroskopischen Aufnahmen vertieft den Stoff des Buches (Spieldauer über vier Stunden)
- Glossar mit mehr als 1200 grundlegenden Begriffen
- über 1500 anschauliche Farbbildungen, größtenteils neu gestaltet
- großformatige Tafeln veranschaulichen komplexe Vorgänge, klassische Experimente und aktuelle Methoden
- weiterführende Literatur mit wichtigen Originalarbeiten und Lehrbüchern

**Abbildungen als kostenloses Bonusmaterial  
für Dozenten unter**  
[www.wiley-vch.de/textbooks/](http://www.wiley-vch.de/textbooks/)

Wiley-VCH  
Postfach 10 11 61  
69451 Weinheim  
Tel. +49 (0) 6201-606-400  
Fax +49 (0) 6201-606-184  
E-Mail [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)

Besuchen Sie uns unter [www.wiley-vch.de](http://www.wiley-vch.de)