

Inhaltsübersicht

Vorwort v

Über dieses Buch vii

Nomenklatur für Gene und Proteine ix

Über die Autoren xi

Danksagungen xiii

Teil I Einführung in Die Zelle 1

1 Zellen und Genome und die Diversität des Lebens	1
2 Zellchemie und Bioenergetik	55
3 Proteine	127

Teil II Genetische Grundmechanismen 203

4 DNA, Chromosomen und Genome	203
5 Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA	281
6 Wie Zellen das Genom ablesen: von der DNA zum Protein	357
7 Kontrolle der Genexpression	443

Teil III Methoden Für Die Arbeit MIT Zellen 533

8 Untersuchung von Zellen, Molekülen und Systemen	533
9 Die Visualisierung von Zellen und ihrer Moleküle	637

Teil IV Die Innere Organisation Der Zelle 683

10 Der Aufbau der Membran	683
11 Membrantransport kleiner Moleküle und elektrische Eigenschaften von Membranen	721
12 Zellkompartimente und Proteinsortierung	777
13 Intrazellulärer Membranverkehr	853
14 Energieumwandlung und Kompartimentierung des Stoffwechsels: Mitochondrien und Chloroplasten	925
15 Zellsignalübertragung	995
16 Das Cytoskelett	1083
17 Zellzyklus	1173
18 Der Zelltod	1245

Teil V Zellen in Ihrem Sozialen Umfeld 1263

19 Zellverbindungen und die extrazelluläre Matrix	1263
20 Krebs	1331
21 Die Entwicklung vielzelliger Organismen	1395
22 Stammzellen bei der Gewebemöostase und Gewebeerneuerung	1469
23 Krankheitserreger und Infektion	1509
24 Angeborene und adaptive Immunsysteme	1555

Glossar 1615

Register 1671

Besondere Übersichten

Tab. 1.1	Die Zahl der Genfamilien, eingeteilt nach Funktionen, die allen drei Reichen der Lebewesen gemeinsam sind	25
Tab. 1.2	Einige Modellorganismen und ihre Genome	33
Tafel 2.1	Chemische Bindung und die häufigsten Gruppen in biologischen Molekülen	56
Tafel 2.2	Wasser und sein Einfluss auf das Verhalten biologischer Moleküle	60
Tab. 2.1	Kovalente und nichtkovalente chemische Bindungen	62
Tafel 2.3	Die Haupttypen schwacher nichtkovalenter Bindungen, die Makromoleküle zusammenhalten	64
Tafel 2.4	Ein Überblick über die Zuckerarten, die gewöhnlich in Zellen gefunden werden	68
Tafel 2.5	Fettsäuren und andere Lipide	70
Tafel 2.6	Eine Übersicht über die Nukleotide	72
Tafel 2.7	Freie Energie und biologische Reaktionen	90
Tab. 2.2	Beziehung zwischen der Änderung der Freien Standardenergie ΔG^0 und der Gleichgewichtskonstanten K .	93
Tab. 2.3	Einige aktivierte Trägermoleküle, die häufig im Stoffwechsel verwendet werden	101
Tafel 2.8	Details der 10 Stufen der Glykolyse	108
Tafel 2.9	Der vollständige Zitronensäurezyklus	116
Tafel 3.1	Die 20 an der Synthese von Proteinen beteiligten Aminosäuren	130
Tab. 3.1	Einige häufige Enzymtypen	162
Tafel 3.2	Einige Methoden, die zur Untersuchung von Enzymen benutzt werden	164
Tab. 3.2	Viele Vitaminderivate sind wichtige Coenzyme für Zellen des Menschen	170
Tab. 3.3	Makromolekulare Maschinen im Vergleich mit biomolekularen Kondensaten und membranumschlossenen Kompartimenten	194
Tab. 3.4	Einige Moleküle, die kovalent mit Proteinen verbunden werden, regulieren die Proteinfunktion	194
Tab. 4.1	Wesentliche Kennzahlen des Humangenoms	216
Tab. 4.2	Einige Auswirkungen von Histonmodifikationen	233
Tab. 4.3	Typische Unterschiede zwischen irgendeiner Sequenz und dem menschlichen Referenzgenom	276
Tab. 5.1	Drei Replikationsschritte gewähren die hohe Genauigkeit der DNA-Replikation	289
Tab. 5.2	Erbkrankheiten mit Defekten in der DNA-Reparatur	317
Tab. 5.3	Endogene DNA-Läsionen, die in einer diploiden Säugerzelle in 24 Stunden entstehen und repariert werden	318
Tab. 5.4	Drei Hauptklassen transponierbarer Elemente	343
Tab. 6.1	Hauptklassen von zellulären RNAs	365

Tab. 6.2	Die drei RNA-Polymerasen in eukaryotischen Zellen	369
Tab. 6.3	Allgemeine Transkriptionsfaktoren, die zur Initiation der Transkription durch die eukaryotische RNA-Polymerase II nötig sind	371
Tab. 6.4	Inhibitoren der Protein- oder RNA-Synthese	422
Tab. 6.5	Einige biochemische Reaktionen, die von Ribozymen katalysiert werden können	437
Tafel 7.1	Häufige Struktur motive in Transkriptionsregulatoren	452
Tab. 8.1	Einige häufig verwendete Zelllinien	537
Tafel 8.1	Übersicht zur klassischen Genetik	586
Tab. 10.1	Ungefähre Lipidzusammensetzung verschiedener Zellmembranen	691
Tab. 11.1	Vergleich der Ionenkonzentrationen innerhalb und außerhalb einer typischen Säugetierzelle	722
Tafel 11.1	Die Ableitung der Nernst'schen Gleichung	744
Tab. 12.1	Relative Volumina, die von den Hauptkompartimenten in einer Leberzelle (Hepatocyt) eingenommen werden	779
Tab. 12.2	Relative Anteile verschiedener Membransorten in zwei unterschiedlichen eukaryotischen Zelltypen	780
Tab. 12.3	Beispiele für eukaryotische biomolekulare Kondensate	784
Tab. 13.1	Subzelluläre Lokalisation einiger Rab-Proteine	866
Tab. 14.1	Relative Mengen von Organellen-DNA in einigen Zellen und Geweben	931
Tab. 14.2	Funktionen der Mitochondrien	935
Tafel 14.1	Redoxpotenziale	942
Tab. 14.3	Produktausbeuten aus der Oxidation von Zuckern und Fetten	954
Tab. 14.4	Einige Unterschiede zwischen dem „universellen“ Code und den genetischen Codes der Mitochondrien	986
Tab. 15.1	Einige hormoninduzierte, durch cyclisches AMP vermittelte Zellantworten	1022
Tab. 15.2	Einige Zellantworten, bei denen GPCRs Phospholipase C- β aktivieren	1024
Tab. 15.3	Vier Hauptfamilien der heterotrimeren G-Proteine	1035
Tab. 15.4	Einige Signalproteine, die über RTKs wirken	1040
Tab. 15.5	Die Ras-Superfamilie monomerer GTPasen	1044
Tab. 15.6	Einige extrazelluläre Signalproteine, die über Cytokin-Rezeptoren und den JAK-STAT-Signalweg wirken	1056
Tafel 16.1	Die drei Haupttypen der das Cytoskelett bildenden Proteinfilamente	1085
Tafel 16.2	Polymerisation von Aktin und Tubulin	1096
Tab. 16.1	Aktin- und Mikrotubuli-Hemmstoffe	1100
Tafel 16.3	Aktinfilamente	1101
Tafel 16.4	Mikrotubuli	1136
Tab. 16.2	Die Hauptarten der Intermediärfilamentproteine in Wirbeltierzellen	1150
Tab. 17.1	Die wichtigsten Cycline und Cdks in Wirbeltieren und in der Sprosshefe	1182
Tab. 17.2	Zusammenfassung der wichtigsten Zellzyklus-Kontrollproteine	1190

Tafel 17.1	Die wichtigsten Phasen der M-Phase (Mitose und Cytokinese) in einer tierischen Zelle	1196
Tab. 19.1	Ankerverbindungen	1266
Tab. 19.2	Einige Kollagenarten und ihre Eigenschaften	1297
Tab. 19.3	Einige Integrin-Isoformen	1314
Tab. 20.1	Einige genetische Anomalien, die in Krebszellen aus Kolon und Rektum nachgewiesen wurden	1369
Tab. 20.2	Viren, die mit Krebserkrankungen des Menschen assoziiert sind	1378
Tab. 22.1	Blutzellen	1479
Tab. 23.1	Viren, die Erkrankungen beim Menschen hervorrufen	1521
Tab. 24.1	Einige Mustererkennungsrezeptoren (PRRs)	1559
Tab. 24.2	Die Eigenschaften der Antikörper-Hauptklassen des Menschen	1581
Tab. 24.3	Die Eigenschaften der Klasse-I- und Klasse-II-MHC-Proteine des Menschen	1596
Tab. 24.4	Einige für den Menschen zugelassene Impfstoffe	1608

Ausführliches Inhaltsverzeichnis

Vorwort v

Über dieses Buch vii

Nomenklatur für Gene und Proteine ix

Über die Autoren xi

Danksagungen xiii

TEIL I EINFÜHRUNG IN DIE ZELLE 1

1 Zellen und Genome und die Diversität des Lebens 1

1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde 2

1.1.1 Alle Zellen speichern ihre Erbinformation in Form eines doppelsträngigen DNA-Moleküls 2

1.1.2 Alle Zellen replizieren ihre Erbinformation durch matrizengesteuerte Polymerisation 4

1.1.3 Alle Zellen transkribieren Teile ihrer Erbinformation in RNA-Moleküle 5

1.1.4 Alle Zellen verwenden Proteine als Katalysatoren 6

1.1.5 Alle Zellen übersetzen RNA auf die gleiche Weise in Proteine 7

1.1.6 Jedes Protein wird von einem spezifischen Gen codiert 8

1.1.7 Leben braucht den fortwährenden Eintrag an Freier Energie 8

1.1.8 Alle Zellen arbeiten als biochemische Fabriken 9

1.1.9 Alle Zellen sind von einer Plasmamembran umgeben, durch die hindurch Nährstoffe und Abfallstoffe passieren müssen 9

1.1.10 Zellen arbeiten im mikroskopischen Maßstab, der von zufälligen Wärmebewegungen beherrscht wird 10

1.1.11 Eine lebende Zelle kann mit 500 Genen auskommen 11

1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens 12

1.2.1 Der Stammbaum des Lebens hat drei Hauptdomänen: Eukaryoten, Bakterien und Archaeen 12

1.2.2 Die Eukaryoten bilden die Domäne des Lebens, die uns am vertrautesten ist 14

1.2.3 Auf Basis von Genomanalysen sind Bakterien die diverseste Gruppe von Lebewesen auf der Erde 15

1.2.4 Archaeen: die mysteriöse Domäne des Lebens 17

1.2.5 Organismen besetzen den größten Teil unseres Planeten 17

1.2.6 Zellen können durch verschiedene Quellen Freier Energie angetrieben werden 18

1.2.7 Manche Zellen fixieren für andere Stickstoff und Kohlenstoffdioxid 19

1.2.8 Genome diversifizieren sich im Verlauf der Evolution und erzeugen neue Organismenarten 20

1.2.9 Neue Gene werden aus bereits vorhandenen Genen erzeugt 22

1.2.10 Genverdoppelung lässt Familien verwandter Gene in einer einzigen Zelle entstehen 23

1.2.11 Die Funktion eines Gens lässt sich oft aus seiner Sequenz ableiten 23

1.2.12 Mehr als 200 Genfamilien sind allen drei Domänen des Lebens gemein 24

1.3 Eukaryoten und der Ursprung der Eukaryotenzelle 26

1.3.1 Eukaryotenzellen enthalten eine Vielzahl von Organellen 26

1.3.2 Mitochondrien entwickelten sich aus symbiotischen Bakterien, die von einer Ur-Archae eingefangen wurden 28

1.3.3 Chloroplasten entwickelten sich aus einem symbiotischen photosynthesetreibenden Bakterium, das von einer eukaryotischen Ahnenzelle einverleibt wurde 30

1.3.4 Eukaryoten haben zusammengesetzte Genome 31

1.3.5 Eukaryoten-Genome sind groß 32

1.3.6 Eukaryoten-Genome enthalten viel Kontroll-DNA 32

1.3.7 Eukaryotische Genome definieren das Programm der Entwicklung eines Vielzellers 34

1.3.8 Viele Eukaryoten leben als Einzelzellen 35

1.4 Modellorganismen 36

1.4.1 Mutationen enthüllen die Genfunktionen 36

1.4.2 Die Molekularbiologie begann mit einem Schlaglicht auf ein Bakterium und seine Viren 38

1.4.3 Die Konzentration auf *Escherichia coli* als Modellorganismus hat viele nachfolgende Entdeckungen beschleunigt 40

- 1.4.4 Eine Hefe dient als Minimalmodell-Eukaryot 42
- 1.4.5 Die Expressionsstärke aller Gene eines Organismus kann gemessen werden 43
- 1.4.6 *Arabidopsis* wurde als Modellpflanze ausgewählt 43
- 1.4.7 Die Welt der Tierzellen wird hauptsächlich durch einen Wurm, eine Fliege, einen Fisch, eine Maus und den Menschen repräsentiert 44
- 1.4.8 Untersuchungen an der Fruchtfliege *Drosophila* liefern einen Schlüssel zur Wirbeltier-Ontogenese 45
- 1.4.9 Der Frosch und der Zebrafisch liefern leicht zugängliche Wirbeltiermodelle 46
- 1.4.10 Die Maus ist der vorherrschende Modellorganismus für Säugetiere 46
- 1.4.11 Die COVID-19-Pandemie hat das Augenmerk der Wissenschaftler auf das SARS-CoV-2-Coronavirus gelenkt 49
- 1.4.12 Menschen sind einzigartig mit den Berichten über ihre Eigenheiten 50
- 1.4.13 Um Zellen und Organismen zu verstehen, brauchen wir Mathematik, Computer und quantitative Information 51
- Literatur 53
- 2 Zellchemie und Bioenergetik 55**
- 2.1 Die chemischen Bestandteile einer Zelle 58**
- 2.1.1 Wasser wird über Wasserstoffbrücken zusammengehalten 59
- 2.1.2 Vier Arten nichtkovalenter Anziehungen tragen dazu bei, Moleküle in Zellen zusammenzubringen 59
- 2.1.3 Einige polare Moleküle bilden in Wasser Säuren und Basen 62
- 2.1.4 Zellen sind aus Kohlenstoffverbindungen aufgebaut 66
- 2.1.5 Zellen enthalten vier Hauptfamilien kleiner organischer Moleküle 66
- 2.1.6 Die Chemie von Zellen wird von Makromolekülen mit bemerkenswerten Eigenschaften beherrscht 67
- 2.1.7 Nichtkovalente Bindungen spezifizieren sowohl die exakte Form eines Makromoleküls als auch dessen Bindung an andere Moleküle 75
- 2.2 Katalyse und Energienutzung durch Zellen 76**
- 2.2.1 Der Zellstoffwechsel wird durch Enzyme organisiert 77
- 2.2.2 Biologische Ordnung wird durch Freisetzen von Wärmeenergie aus Zellen möglich 78
- 2.2.3 Zellen gewinnen Energie durch die Oxidation organischer Moleküle 80
- 2.2.4 Bei Oxidation und Reduktion finden Elektronenübertragungen statt 82
- 2.2.5 Enzyme erniedrigen die Aktivierungsenergiebarrieren, die chemische Reaktionen überspringen müssen 84
- 2.2.6 Enzyme können Substratmoleküle entlang spezifischer Reaktionswege treiben 85
- 2.2.7 Wie Enzyme ihre Substrate finden: die enorme Geschwindigkeit molekularer Bewegungen 86
- 2.2.8 Die Änderung der Freien Energie ΔG in einer Reaktion bestimmt, ob sie spontan ablaufen kann 88
- 2.2.9 Die Konzentration der Reaktionspartner beeinflusst ΔG und die Richtung der Reaktion 88
- 2.2.10 Die Änderung der Freien Energie, ΔG^0 , ermöglicht den Vergleich der Energetik verschiedener Reaktionen 89
- 2.2.11 Die Gleichgewichtskonstante und ΔG^0 lassen sich leicht voneinander ableiten 89
- 2.2.12 Bei gekoppelten Reaktionen summieren sich die Änderungen der Freien Energie 93
- 2.2.13 Aktivierte Transportermoleküle sind für Biosynthesen wichtig 94
- 2.2.14 Die Bildung eines aktivierten Transporters ist an eine energetisch günstige Reaktion gekoppelt 94
- 2.2.15 ATP ist das meistverwendete aktivierte Transportermolekül 95
- 2.2.16 In ATP gespeicherte Energie wird häufig genutzt, um zwei Moleküle zu verknüpfen 97
- 2.2.17 NADH und NADPH sind wichtige Elektronentransporter 97
- 2.2.18 Es gibt noch weitere aktivierte Transportmoleküle in Zellen 101
- 2.2.19 Die Synthese von Biopolymeren wird durch die ATP-Hydrolyse angetrieben 102
- 2.3 Wie Zellen Energie aus Nahrung gewinnen 105**
- 2.3.1 Die Glykolyse ist der zentrale ATP-erzeugende Stoffwechselweg 106
- 2.3.2 Die Glykolyse zeigt, wie Enzyme Oxidation und Energiespeicherung koppeln 107
- 2.3.3 Gärungen erzeugen ATP in Abwesenheit von Sauerstoff 112
- 2.3.4 Organismen lagern Nahrungsmoleküle in speziellen Speichern 112
- 2.3.5 Zwischen den Mahlzeiten gewinnen die meisten tierischen Zellen ihre Energie aus Fettsäuren, die sie aus Fetten erhalten 114

- 2.3.6 Sowohl Zucker als auch Fette werden in den Mitochondrien zu Acetyl-CoA abgebaut 118
- 2.3.7 Der Zitronensäurezyklus erzeugt NADH durch Oxidation von Acetylgruppen zu CO₂ 119
- 2.3.8 In den meisten Zellen treibt der Elektronentransport die Synthese der Hauptmenge von ATP an 120
- 2.3.9 Viele Biosynthesewege beginnen mit der Glykolyse oder dem Zitronensäurezyklus 121
- 2.3.10 Tiere müssen den gesamten benötigten Stickstoff und Schwefel aus der Nahrung beziehen 122
- 2.3.11 Der Stoffwechsel ist hoch geordnet und geregelt 123
- Literatur 124

3 Proteine 127

3.1 Die atomare Struktur von Proteinen 127

- 3.1.1 Die Struktur eines Proteins wird durch seine Aminosäuresequenz bestimmt 128
- 3.1.2 Proteine falten sich zur Konformation mit der geringsten Energie 132
- 3.1.3 Die α -Helix und das β -Faltblatt sind allgemeine Faltungsmuster 134
- 3.1.4 Vier Organisationsebenen tragen zur Proteinstruktur bei 135
- 3.1.5 Proteindomänen sind Module, aus denen größere Proteine aufgebaut werden 136
- 3.1.6 Proteine enthalten auch unstrukturierte Bereiche 137
- 3.1.7 Alle Proteinstrukturen sind dynamisch und wechseln aufgrund von Wärmeenergie rasch zwischen einer Reihe eng verwandter Konformationen 139
- 3.1.8 Die Funktion hat einen winzigen Teil der vielen möglichen Polypeptidketten selektiert 139
- 3.1.9 Proteine können in viele Familien eingeteilt werden 140
- 3.1.10 Manche Proteindomänen sind in vielen verschiedenen Proteinen zu finden 142
- 3.1.11 Das Genom des Menschen codiert für einen komplexen Satz von Proteinen, der viele Wissenslücken erkennen lässt 143
- 3.1.12 Proteinmoleküle enthalten oft mehr als eine Polypeptidkette 144
- 3.1.13 Einige globuläre Proteine bilden lange helikale Filamente 144
- 3.1.14 Proteinmoleküle können eine lange Faserform haben 146
- 3.1.15 Extrazelluläre Proteine werden durch kovalente Vernetzung stabilisiert 146

- 3.1.16 Proteinmoleküle dienen oft als Untereinheiten für den Zusammenbau großer Strukturen 148
- 3.1.17 Viele Strukturen in der Zelle können sich selbstständig zusammenbauen 149
- 3.1.18 Die Ausbildung komplexer biologischer Strukturen wird oft durch Aufbauaktoren unterstützt 151
- 3.1.19 Wenn Aufbauvorgänge fehlschlagen: der Fall von Amyloidfibrillen 151
- 3.1.20 Amyloidstrukturen können in Zellen auch nützliche Funktionen erfüllen 153

3.2 Proteinfunktion 155

- 3.2.1 Alle Proteine binden an andere Moleküle 155
- 3.2.2 Die Oberflächenkonformation eines Proteins bestimmt seine chemischen Eigenschaften 156
- 3.2.3 Sequenzvergleiche zwischen Mitgliedern von Proteinfamilien decken entscheidende Liganden-Bindungsstellen auf 157
- 3.2.4 Proteine binden über verschiedene Grenzflächen-Typen an andere Proteine 158
- 3.2.5 Die Bindungsstellen von Antikörpern sind besonders vielseitig 159
- 3.2.6 Die Bindungsstärke wird durch die Gleichgewichtskonstante gemessen 160
- 3.2.7 Enzyme sind wirkungsvolle und hoch spezifische Katalysatoren 162
- 3.2.8 Die Substratbindung ist der erste Schritt der Enzymkatalyse 163
- 3.2.9 Enzyme beschleunigen Reaktionen durch selektive Stabilisierung von Übergangszuständen 166
- 3.2.10 Enzyme können Säure- und Basen-Katalyse gleichzeitig einsetzen 166
- 3.2.11 Lysozym veranschaulicht, wie ein Enzym arbeitet 167
- 3.2.12 Fest gebundene kleine Moleküle verleihen Proteinen zusätzliche Funktionen 168
- 3.2.13 Die Zelle reguliert die katalytischen Aktivitäten ihrer Enzyme 170
- 3.2.14 Allosterische Enzyme besitzen zwei oder mehr wechselwirkende Bindungsstellen 172
- 3.2.15 Zwei Liganden mit gekoppelten Bindungsstellen beeinflussen ihre Bindungen gegenseitig 173
- 3.2.16 Symmetrische Proteinaggregate erzeugen kooperative allosterische Übergänge 174
- 3.2.17 Viele Änderungen in Proteinen werden durch Phosphorylierung bewirkt 175
- 3.2.18 Eine Eukaryotenzelle enthält eine große Vielfalt von Protein-Kinasen und Protein-Phosphatasen 176

- 3.2.19 Die Kontrolle der Src-Protein-Kinase zeigt, wie ein Protein als Mikroprozessor fungieren kann 178
- 3.2.20 Regulatorische GTP-bindende Proteine werden durch Erhalt und Verlust einer Phosphatgruppe an- und abgeschaltet 179
- 3.2.21 Proteine können durch kovalentes Anfügen anderer Proteine kontrolliert werden 179
- 3.2.22 Ein ausgefeiltes Ubiquitin-Konjugationssystem wird zur Proteinmarkierung eingesetzt 180
- 3.2.23 Proteinkomplexe mit austauschbaren Teilen nutzen die genetische Information effizient 182
- 3.2.24 Ein GTP-bindendes Protein zeigt, wie aus kleinen Proteinbewegungen große erzeugt werden können 183
- 3.2.25 Motorproteine erzeugen gerichtete Bewegungen in Zellen 184
- 3.2.26 Proteine bilden oft große Komplexe, die als Proteinmaschinen fungieren 185
- 3.2.27 Die ungeordneten Bereiche in Proteinen sind für eine Reihe von unterschiedlichen Funktionen entscheidend 186
- 3.2.28 Gerüste bringen Sätze wechselwirkender Makromoleküle zusammen und konzentrieren sie in ausgewählten Zellbereichen 189
- 3.2.29 Makromoleküle können sich selbst zusammenlagern, um biomolekulare Kondensate zu bilden 189
- 3.2.30 Klassische Untersuchungen der Phasentrennung haben für die biomolekulare Kondensate Bedeutung 192
- 3.2.31 Ein Vergleich von drei wichtigen Arten großer biologischer Zusammenschlüsse 193
- 3.2.32 Viele Proteine werden durch kovalente Modifikationen kontrolliert, die sie zu spezifischen Stellen innerhalb der Zelle lenken 194
- 3.2.33 Der Zellfunktion liegen komplexe Netzwerke von Proteinwechselwirkungen zugrunde 195
- 3.2.34 Proteinstrukturen lassen sich vorhersagen und neue Proteine können entworfen werden 197
- Literatur 199
- TEIL II GENETISCHE GRUNDMECHANISMEN 203**
- 4 DNA, Chromosomen und Genome 203**
- 4.1 Struktur und Funktion von DNA 205**
- 4.1.1 Ein DNA-Molekül besteht aus zwei komplementären Nukleotidketten 205
- 4.1.2 Die Struktur der DNA bietet einen Mechanismus für die Vererbung 208
- 4.1.3 Bei Eukaryoten ist die DNA in einem Zellkern eingeschlossen 210
- 4.2 Chromosomale DNA und ihre Verpackung in der Chromatinfaser 210**
- 4.2.1 Die DNA von Eukaryoten ist in einen Satz von Chromosomen verpackt 211
- 4.2.2 Chromosomen enthalten lange Ketten von Genen 212
- 4.2.3 Die Nukleotidsequenz des menschlichen Genoms zeigt, wie Gene angeordnet sind 214
- 4.2.4 Jedes DNA-Molekül, das ein lineares Chromosom bildet, muss ein Centromer, zwei Telomere und Replikationsursprünge enthalten 216
- 4.2.5 DNA-Moleküle sind in den Chromosomen hoch verdichtet 218
- 4.2.6 Nukleosomen sind die Grundeinheiten der Chromosomenstruktur bei Eukaryoten 219
- 4.2.7 Die Struktur des Nukleosomkernpartikels zeigt die Verpackung der DNA 220
- 4.2.8 Nukleosomen haben eine dynamische Struktur und sind häufig Veränderungen unterworfen, die von ATP-abhängigen Chromatin-Umformungskomplexen katalysiert werden 222
- 4.2.9 Anziehungen zwischen Nukleosomen verdichten die Chromatinfaser 224
- 4.3 Die Auswirkung der Chromatinstruktur auf die DNA-Funktion 226**
- 4.3.1 Die verschiedenen Regionen des menschlichen Genoms sind ganz unterschiedlich in Chromatin verpackt 226
- 4.3.2 Heterochromatin ist stark kondensiert und beschränkt die Genexpression 227
- 4.3.3 Der heterochromatische Zustand breitet sich selbst entlang des Chromosoms aus und wird von einer Zellgeneration zu nächsten vererbt 227
- 4.3.4 Die Kernhistone werden an vielen verschiedenen Stellen kovalent modifiziert 229
- 4.3.5 Chromatin erhält eine zusätzliche Vielfalt durch ortsspezifisches Einfügen einer kleinen Reihe von Histonvarianten 231
- 4.3.6 Kovalente Modifikationen und Histonvarianten arbeiten zusammen, um Chromosomenfunktionen zu steuern 232
- 4.3.7 Ein Komplex aus Leser- und Schreiber-Proteinen kann spezifische Chromatinmodifikationen entlang eines Chromosoms ausbreiten 234
- 4.3.8 DNA-Sperrsequenzen blockieren die Ausbreitung von Leser-Schreiber-Komplexen und trennen dadurch benachbarte Chromatindomänen 236

- 4.3.9 Centromere besitzen eine spezielle, ererbte Chromatinstruktur 236
- 4.3.10 Manche Chromatinformen können direkt vererbt werden 239
- 4.3.11 Anomales Heterochromatin, das während der Tumorprogression entsteht, trägt zu vielen Krebserkrankungen bei 240
- 4.4 Die Gesamtstruktur der Chromosomen 241**
 - 4.4.1 Chromosomen sind zu großen Chromatinschleifen gefaltet 242
 - 4.4.2 Polytäanchrosomen sind von besonderem Nutzen, um Chromatinstrukturen sichtbar zu machen 243
 - 4.4.3 Chromatinschleifen dekondensieren, wenn die in ihnen liegenden Gene exprimiert werden 245
 - 4.4.4 Interphase-Chromosomen von Säugern besetzen bestimmte Bereiche im Zellkern, wobei ihr Heterochromatin und Euchromatin unterschiedlich verteilt ist 245
 - 4.4.5 Eine biochemische Technik namens Hi-C verrät Details der Chromosomenorganisation 246
 - 4.4.6 Die chromosomale DNA ist durch große Proteinringe in Schleifen organisiert 248
 - 4.4.7 Euchromatin und Heterochromatin sind im Zellkern räumlich getrennt 251
 - 4.4.8 Mitosechromosomen sind besonders stark verdichtet 253
- 4.5 Wie sich Genome entwickeln 255**
 - 4.5.1 Genomvergleiche verraten funktionelle DNA-Sequenzen durch deren Konservierung während der Evolution 256
 - 4.5.2 Änderungen im Genom werden durch Fehler bei den normalen Kopier- und Erhaltungsmechanismen der DNA sowie durch springende DNA-Elemente verursacht 257
 - 4.5.3 Die Genomsequenzen zweier Spezies unterscheiden sich im Verhältnis zur Dauer ihrer getrennten Entwicklung 258
 - 4.5.4 Durch DNA-Vergleiche erstellte Stammbäume zeichnen die Verwandtschaft aller Lebewesen nach 260
 - 4.5.5 Ein Vergleich der Chromosomen von Mensch und Maus zeigt, wie sich die Strukturen des Genoms auseinanderentwickeln 261
 - 4.5.6 Die Größe eines Wirbeltiergenoms spiegelt die relative Geschwindigkeit der DNA-Ergänzung und des DNA-Verlusts in einer Abstammungslinie wider 263
 - 4.5.7 Sequenzvergleiche vieler Spezies identifizieren viele konservierte DNA-Sequenzen unbekannter Funktion 264
 - 4.5.8 Veränderungen in zuvor konservierten Sequenzen können mithelfen, die entscheidenden Schritte in der Evolution zu entziffern 265
 - 4.5.9 Mutationen in den DNA-Sequenzen, die die Genexpression kontrollieren, haben viele evolutive Veränderungen in Wirbeltieren angetrieben 266
 - 4.5.10 Die Duplikation eines Gens liefert auch eine wichtige Quelle für genetische Neuerungen während der Evolution 267
 - 4.5.11 Duplizierte Gene divergieren 268
 - 4.5.12 Die Evolution der Globin-Genfamilie zeigt den Beitrag von DNA-Duplikationen zur Evolution der Organismen 269
 - 4.5.13 Gene, die für neue Proteine codieren, können durch Rekombination von Exons entstehen 270
 - 4.5.14 Neutrale Mutationen breiten sich oft aus und werden in einer Population mit einer Wahrscheinlichkeit fixiert, die von der Populationsgröße abhängt 271
 - 4.5.15 Wir können die menschliche Geschichte durch Genomuntersuchungen verfolgen 272
 - 4.5.16 Die Sequenzierung Hunderttausender menschlicher Genome verrät viel Variation 274
 - 4.5.17 Die meisten in der menschlichen Population beobachteten Varianten sind häufige Allele, die zumeist einen schwachen Effekt auf dem Phänotyp haben 275
 - 4.5.18 Forensische Analysen nutzen spezielle DNA-Sequenzen mit ungewöhnlich hohen Mutationsraten aus 276
 - 4.5.19 Ein Verständnis der menschlichen Variation ist für die Verbesserung der Medizin entscheidend 277
- Literatur 278
- 5 Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA 281**
 - 5.1 Die Erhaltung der DNA-Sequenzen 281**
 - 5.1.1 Mutationsraten sind sehr niedrig 282
 - 5.1.2 Geringe Mutationsraten sind unerlässlich für das Leben, wie wir es kennen 282
 - 5.2 Mechanismen der DNA-Replikation 284**
 - 5.2.1 Basenpaarung ist die Grundlage für die DNA-Replikation und die DNA-Reparatur 284
 - 5.2.2 Die Replikationsgabel ist unsymmetrisch 284
 - 5.2.3 Die hohe Genauigkeit der DNA-Replikation verlangt mehrere „Korrekturlese“-Mechanismen 287

- 5.2.4 Die DNA-Replikation in 5'→3'-Richtung ermöglicht eine wirksame Fehlerkorrektur 289
- 5.2.5 Ein besonderes nukleotidpolymerisierendes Enzym synthetisiert kurze RNA-Primermoleküle 289
- 5.2.6 Besondere Proteine helfen, die DNA-Doppelhelix vor der Replikationsgabel zu öffnen 290
- 5.2.7 Ein gleitender Ring hält die wandernde DNA-Polymerase an der DNA fest 291
- 5.2.8 Die Proteine an der Replikationsgabel wirken zusammen als „Replikationsmaschine“ 293
- 5.2.9 Die DNA-Replikation verläuft in Eukaryoten und Bakterien grundsätzlich ähnlich 295
- 5.2.10 Ein stranggesteuertes Fehlpaarungs-Korrekturlesesystem entfernt Replikationsfehler, die von der Replikationsmaschine übersehen wurden 296
- 5.2.11 Der fälschliche Einbau von Ribonukleotiden während der DNA-Replikation wird korrigiert 298
- 5.2.12 DNA-Topoisomerasen verhindern, dass sich die DNA während der Replikation verknäult 299
- 5.3 Die Initiation und Vollendung der DNA-Replikation der Chromosomen 302**
- 5.3.1 DNA-Synthese beginnt an Replikationsursprüngen 302
- 5.3.2 Bakterielle Chromosomen haben typischerweise einen einzigen Replikationsursprung 303
- 5.3.3 Eukaryotische Chromosomen haben mehrere Replikationsursprünge 305
- 5.3.4 Bei Eukaryoten findet die DNA-Replikation nur während einer Phase des Zellzyklus statt 306
- 5.3.5 Eukaryotischen Replikationsursprüngen ist die Replikation durch den Aufbau eines Ursprungserkennungskomplexes „gestattet“ 307
- 5.3.6 Eigenschaften des menschlichen Genoms, die Replikationsursprünge definieren, müssen noch voll verstanden werden 307
- 5.3.7 Die Eigenschaften des ORC stellen sicher, dass jede Region der DNA nur einmal und nicht öfter in jeder S-Phase repliziert wird 308
- 5.3.8 Hinter der Replikationsgabel werden neue Nukleosomen zusammgebaut 310
- 5.3.9 Die Beendigung der DNA-Replikation geschieht durch den geordneten Abbau der Replikationsgabel 312
- 5.3.10 Die Telomerase repliziert Chromosomenenden 312
- 5.3.11 Telomere sind in spezialisierten Strukturen verpackt, die die Chromosomenenden schützen 313
- 5.3.12 Die Länge der Telomere wird von Zellen und Organismen reguliert 314
- 5.4 DNA-Reparatur 316**
- 5.4.1 Ohne DNA-Reparatur würden spontane DNA-Schäden die DNA-Sequenz schnell verändern 318
- 5.4.2 Die DNA-Doppelhelix wird schnell repariert 320
- 5.4.3 DNA-Schäden können auf mehreren Wegen beseitigt werden 320
- 5.4.4 Die Kopplung der Nukleotid-Exzisionsreparatur an die Transkription gewährleistet, dass die wichtigste DNA der Zelle wirksam repariert wird 322
- 5.4.5 Die Chemie der DNA-Basen erleichtert die Erkennung von Schäden 323
- 5.4.6 In Notfällen werden spezielle Transläsions-DNA-Polymerasen eingesetzt 324
- 5.4.7 Doppelstrangbrüche werden mit hoher Effizienz repariert 325
- 5.4.8 DNA-Schädigungen halten den Zellzyklus auf 327
- 5.5 Homologe Rekombination 329**
- 5.5.1 Die homologe Rekombination hat in allen Zellen gemeinsame Merkmale 329
- 5.5.2 Die DNA-Basenpaarung lenkt die homologe Rekombination 330
- 5.5.3 Die homologe Rekombination kann fehlerfrei Doppelstrangbrüche der DNA reparieren 330
- 5.5.4 Eine spezialisierte Bearbeitung von Doppelstrangbrüchen legt die Reparatur durch homologe Rekombination fest 331
- 5.5.5 Der Strangaustausch wird durch das RecA/Rad51-Protein gelenkt 332
- 5.5.6 Homologe Rekombination kann gebrochene und gestoppte DNA-Replikationsgabeln retten 332
- 5.5.7 DNA-Reparatur durch homologe Rekombination bringt Risiken für die Zelle mit sich 334
- 5.5.8 Homologe Rekombination ist für die Meiose entscheidend 336
- 5.5.9 Die meiotische Rekombination beginnt mit einem programmierten Doppelstrangbruch 336
- 5.5.10 Holliday-Junctions werden von Enzymen erkannt, die die Gabelwanderung antreiben 338
- 5.5.11 Homologe Rekombination erzeugt während der Meiose Crossing-over zwischen mütterlichen und väterlichen Chromosomen 339
- 5.5.12 Die homologe Rekombination hat oft eine Genkonversion zur Folge 340

5.6 Transposition und konservative ortsspezifische Rekombination 341

- 5.6.1 Durch Transposition können bewegliche genetische Elemente in jede DNA-Sequenz eingebaut werden 342
- 5.6.2 DNA-only-Transposons können sich durch Collage(Cut-and-Paste)-Mechanismen bewegen 343
- 5.6.3 Manche DNA-only-Transposons bewegen sich, indem sie sich replizieren 345
- 5.6.4 Manche Viren nutzen einen Transpositionsmechanismus, um sich in die Chromosomen der Wirtszelle einzunisten 345
- 5.6.5 Manche RNA-Viren replizieren und exprimieren ihre Genome ohne Zuhilfenahme von DNA als Zwischenstufe 347
- 5.6.6 Retrovirusartige Retrotransposons ähneln Retroviren, können aber nicht von Zelle zu Zelle wandern 349
- 5.6.7 Ein Großteil des menschlichen Genoms besteht aus nichtretroviralen Retrotransposons 350
- 5.6.8 Unterschiedliche transponierbare Elemente überwiegen in unterschiedlichen Organismen 350
- 5.6.9 Genomsequenzen lassen erkennen, zu welchem ungefähren Zeitpunkt transponierbare Elemente sich bewegt haben 351
- 5.6.10 Die konservative ortsspezifische Rekombination kann DNA reversibel umordnen 351
- 5.6.11 Konservative ortsspezifische Rekombination kann verwendet werden, um Gene ein- oder auszuschalten 352
- 5.6.12 Bakterielle konservative ortsspezifische Rekombinasen sind ein leistungsstarkes Werkzeug für Zell- und Entwicklungsbiologen 353

Literatur 354

6 Wie Zellen das Genom ablesen: von der DNA zum Protein 357

6.1 Von der DNA zur RNA 360

- 6.1.1 RNA-Moleküle sind einzelsträngig 360
- 6.1.2 Die Transkription erzeugt RNA, die komplementär zu einem der DNA-Stränge ist 361
- 6.1.3 RNA-Polymerasen führen die DNA-Transkription aus 362
- 6.1.4 Zellen stellen verschiedene Kategorien von RNA-Molekülen her 364
- 6.1.5 In der DNA enthaltene Signale teilen der RNA-Polymerase mit, wo sie anfangen und aufhören soll 365

- 6.1.6 Bakterielle Start- und Stopp-Signale sind in ihrer Nukleotidsequenz heterogen 367
 - 6.1.7 Die Transkriptionsinitiation bei Eukaryoten benötigt viele Proteine 369
 - 6.1.8 Um die Transkription zu starten, benötigt die RNA-Polymerase II allgemeine Transkriptionsfaktoren 370
 - 6.1.9 Bei Eukaryoten benötigt die Initiation der Transkription auch einen Aktivator, einen Mediator und chromatinmodifizierende Proteine 372
 - 6.1.10 Die Verlängerung bei der Transkription benötigt Hilfsfaktoren 373
 - 6.1.11 Die Transkription erzeugt superhelikale Spannung 374
 - 6.1.12 Die Transkriptionselongation ist eng mit der RNA-Prozessierung gekoppelt 376
 - 6.1.13 RNA-Capping ist die erste Modifikation eukaryotischer prä-mRNAs 377
 - 6.1.14 Intronsequenzen werden aus neu transkribierten prä-mRNAs durch RNA-Spleißen entfernt 379
 - 6.1.15 Nukleotidsequenzen markieren die Spleißstellen 380
 - 6.1.16 RNA-Spleißen wird durch Spleißosomen ausgeführt 381
 - 6.1.17 Das Spleißosom treibt mit der Hydrolyse von ATP eine komplexe Abfolge von RNA-RNA-Umlagerungen an 381
 - 6.1.18 Andere Eigenschaften der prä-mRNA und ihrer Synthese helfen bei der Erklärung, wie die richtigen Spleißstellen gewählt werden 385
 - 6.1.19 RNA-Spleißen zeigt eine erstaunliche Flexibilität 386
 - 6.1.20 Spleißosom-katalysiertes RNA-Spleißen entwickelte sich aus RNA-Selbstspleiß-Mechanismen 387
 - 6.1.21 RNA-Bearbeitungsenzyme erzeugen das 3'-Ende eukaryotischer mRNAs 388
 - 6.1.22 Reife eukaryotische mRNAs werden selektiv aus dem Kern exportiert 389
 - 6.1.23 Die Synthese und das Bearbeiten vieler nicht codierender RNAs erfolgen auch im Kern 392
 - 6.1.24 Der Nukleolus ist eine Ribosomenfabrik 394
 - 6.1.25 Der Kern enthält eine Vielzahl subnukleärer biomolekularer Kondensate 396
- 6.2 Von der RNA zum Protein 400**
- 6.2.1 Eine mRNA wird in Nukleotid-Dreiergruppen entschlüsselt 400
 - 6.2.2 tRNA-Moleküle wählen die zu den mRNA-Codons passenden Aminosäuren aus 401

- 6.2.3 tRNAs werden kovalent modifiziert, bevor sie den Kern verlassen 403
- 6.2.4 Spezifische Enzyme koppeln jede Aminosäure an ihr entsprechendes tRNA-Molekül 404
- 6.2.5 Editieren durch RNA-Synthetasen sichert Genauigkeit 406
- 6.2.6 Aminosäuren werden an das C-terminale Ende einer wachsenden Polypeptidkette angehängt 407
- 6.2.7 Die Botschaft der RNA wird in Ribosomen entschlüsselt 408
- 6.2.8 Elongationsfaktoren treiben die Translation voran und verbessern die Genauigkeit 412
- 6.2.9 Die induzierte Passform und das kinetische Korrekturlesen helfen biologischen Vorgängen, die inhärenten Beschränkungen der komplementären Basenpaarung zu überwinden 413
- 6.2.10 Genauigkeit bei der Translation erfordert einen großen Einsatz freier Energie 414
- 6.2.11 Das Ribosom ist ein Ribozym 415
- 6.2.12 Nukleotidsequenzen in der mRNA geben an, wo die Proteinsynthese beginnen soll 416
- 6.2.13 Stopp-Codons markieren das Ende der Translation 419
- 6.2.14 Proteine werden von Polyribosomen hergestellt 419
- 6.2.15 Es gibt kleine Abweichungen vom genetischen Standardcode 419
- 6.2.16 Inhibitoren der prokaryotischen Proteinsynthese werden als Antibiotika eingesetzt 420
- 6.2.17 Qualitätskontrollmechanismen verhindern die Translation beschädigter mRNAs 422
- 6.2.18 Angehaltene Ribosomen können gerettet werden 424
- 6.2.19 Das Ribosom koordiniert die Faltung, enzymatische Modifikation und den Aufbau neu synthetisierter Proteine 425
- 6.2.20 Molekulare Chaperone vermitteln die Faltung der meisten Proteine 425
- 6.2.21 Die korrekte Faltung neu synthetisierter Proteine wird auch durch die Translationsgeschwindigkeit und den Untereinheiten-Aufbau unterstützt 428
- 6.2.22 Proteine, denen die korrekte Faltung misslingt, werden mittels Polyubiquitin für die Zerstörung markiert 429
- 6.2.23 Das Proteasom ist eine kompartimentierte Protease mit gesonderten Aktiven Zentren 430
- 6.2.24 Viele Proteine werden durch geregelten Abbau kontrolliert 432
- 6.2.25 Es sind viele Schritte von der DNA zum Protein 434
- 6.3 Die RNA-Welt und die Ursprünge des Lebens 435**
- 6.3.1 Einzelsträngige RNA-Moleküle können sich zu hoch komplizierten Strukturen falten 436
- 6.3.2 Ribozyme lassen sich im Laboratorium herstellen 437
- 6.3.3 RNA kann sowohl Informationen speichern als auch chemische Reaktionen katalysieren 438
- 6.3.4 Wie ist die Proteinsynthese entstanden? 439
- 6.3.5 Alle heutigen Zellen verwenden DNA als Erbmateriale 439
- Literatur 440
- 7 Kontrolle der Genexpression 443**
- 7.1 Ein Überblick über die Genkontrolle 443**
- 7.1.1 Die verschiedenen Zelltypen eines vielzelligen Organismus enthalten die gleiche DNA 444
- 7.1.2 Verschiedene Zelltypen synthetisieren einen unterschiedlichen Satz von RNAs 444
- 7.1.3 Das in einer Zelle vorhandene Spektrum an mRNAs kann dazu dienen, die Zellart genau zu identifizieren 446
- 7.1.4 Signale von außen können eine Zelle dazu veranlassen, die Expression ihrer Gene zu verändern 447
- 7.1.5 Genexpression kann auf vielen Stufen der Informationsübertragung von der DNA zur RNA zum Protein reguliert werden 448
- 7.2 Transkriptionskontrolle durch sequenzspezifische DNA-Bindeproteine 449**
- 7.2.1 Die Nukleotidsequenz in der DNA-Doppelhelix kann von Proteinen gelesen werden 450
- 7.2.2 Transkriptionsregulatoren enthalten Struktur motive, die DNA-Sequenzen lesen können 451
- 7.2.3 Die Dimerisierung von Transkriptionsregulatoren erhöht deren Affinität zu und Spezifität für DNA 454
- 7.2.4 Viele Transkriptionsregulatoren binden kooperativ an DNA 455
- 7.2.5 Die Nukleosomenstruktur fördert die kooperative Bindung von Transkriptionsregulatoren 455
- 7.2.6 Die DNA-Bindung durch Transkriptionsregulatoren ist dynamisch 457
- 7.3 Transkriptionsregulatoren schalten Gene an und aus 458**
- 7.3.1 Der Tryptophanrepressor schaltet Gene aus 458
- 7.3.2 Repressoren schalten Gene ab und Aktivatoren schalten sie an 460

- 7.3.3 Sowohl ein Aktivator als auch ein Repressor kontrollieren das *Lac*-Operon 461
- 7.3.4 Während der bakteriellen Genregulation kann es zur DNA-Schleifenbildung kommen 462
- 7.3.5 In Eukaryoten kontrollieren komplexe Schalter die Gentranskription 463
- 7.3.6 Eine eukaryotische Genkontrollregion schließt viele *cis*-Regulationssequenzen ein 463
- 7.3.7 Eukaryotische Transkriptionsregulatoren arbeiten in Gruppen 465
- 7.3.8 Aktivatorproteine fördern den Aufbau der RNA-Polymerase am Transkriptionsstartpunkt 466
- 7.3.9 Eukaryotische Transkriptionsaktivatoren lenken die Modifizierung der lokalen Chromatinstruktur 466
- 7.3.10 Manche Transkriptionsaktivatoren arbeiten, indem sie die pausierende RNA-Polymerase freisetzen 468
- 7.3.11 Transkriptionsaktivatoren arbeiten synergistisch 469
- 7.3.12 Die Kondensatbildung steigert wahrscheinlich die Effizienz der Transkriptionsinitiation 469
- 7.3.13 Eukaryotische Transkriptionsrepressoren können die Transkription auf verschiedene Weise hemmen 470
- 7.3.14 Isolator-DNA-Sequenzen verhindern, dass eukaryotische Transkriptionsregulatoren auf entfernte Gene Einfluss nehmen 472
- 7.4 Molekulargenetische Mechanismen schaffen und erhalten spezialisierte Zelltypen 473**
- 7.4.1 Komplexe genetische Schalter, die die *Drosophila*-Entwicklung regulieren, sind aus kleineren Molekülen aufgebaut 474
- 7.4.2 Das *Eve*-Gen von *Drosophila* wird durch kombinatorische Kontrollen reguliert 475
- 7.4.3 Transkriptionsregulatoren werden von extrazellulären Signalen ins Spiel gebracht 477
- 7.4.4 Kombinatorische Genkontrolle schafft viele verschiedene Zellarten 478
- 7.4.5 Spezialisierte Zellarten können experimentell neu programmiert werden, sodass sie zu pluripotenten Stammzellen werden 480
- 7.4.6 Kombinationen von Transkriptions-Master-Regulatoren spezifizieren Zellarten, indem sie die Expression vieler Gene kontrollieren 481
- 7.4.7 Spezialisierte Zellen müssen rasch Gensätze an- und abschalten 481
- 7.4.8 Differenzierte Zellen behalten ihre Identität bei 483
- 7.4.9 Transkriptionsschaltkreise erlauben der Zelle, logische Operationen auszuführen 485
- 7.5 Mechanismen, die das Zellgedächtnis in Pflanzen und Tieren verstärken 487**
- 7.5.1 Das DNA-Methylierungsmuster kann bei der Teilung von Vertebratenzellen vererbt werden 487
- 7.5.2 CG-reiche Inseln sind bei Säugern mit vielen Genen assoziiert 489
- 7.5.3 Die genomische Prägung fußt auf der DNA-Methylierung 491
- 7.5.4 Chromosomenweite Änderungen in der Chromatinstruktur können vererbt werden 494
- 7.5.5 Die X-Chromosomeninaktivierung bei weiblichen Säugern wird durch die Synthese langer nicht codierender RNAs ausgelöst 495
- 7.5.6 Stabile Genexpressionsmuster können auf Tochterzellen übertragen werden 497
- 7.6 Posttranskriptionale Kontrolle 499**
- 7.6.1 Transkriptionsabschwächung bewirkt eine vorzeitige Beendigung der Transkription einiger RNA-Moleküle 499
- 7.6.2 Riboswitche stellen wahrscheinlich eine alte Form der Genkontrolle dar 500
- 7.6.3 Durch alternatives RNA-Spleißen können verschiedene Formen eines Proteins von ein und demselben Gen entstehen 501
- 7.6.4 Die Definition eines Gens wurde nach der Entdeckung des alternativen RNA-Spleißens geändert 503
- 7.6.5 Rückwärtsspleißen kann ringförmige RNA-Moleküle erzeugen 503
- 7.6.6 Eine Änderung der Stelle der RNA-Transkriptspaltung und der Polyadenylierung kann den carboxyterminalen Bereich eines Proteins verändern 504
- 7.6.7 Nukleotide in der mRNA können kovalent modifiziert werden 505
- 7.6.8 RNA-Editierung kann den Inhalt der RNA-Botschaft verändern 506
- 7.6.9 Das menschliche AIDS-Virus veranschaulicht, wie der RNA-Transport aus dem Zellkern kontrolliert werden kann 508
- 7.6.10 mRNAs lassen sich besonderen Regionen des Cytosols zuordnen 509
- 7.6.11 Untranslatierte Bereiche der mRNAs kontrollieren ihre Translation 511
- 7.6.12 Die Phosphorylierung eines Initiationsfaktors regelt die gesamte Proteinsynthese 512
- 7.6.13 Initiation an AUG-Codons oberhalb des Start-Codons kann die Translation bei Eukaryoten regulieren 513

- 7.6.14 Interne Ribosomeneintrittsstellen bieten eine Möglichkeit der Translationskontrolle 514
- 7.6.15 Eine Veränderung der mRNA-Stabilität kann die Genexpression regulieren 515
- 7.6.16 P-Körperchen und Stressgranula sind an der Regulation der mRNA-Stabilität beteiligt 517
- 7.7 Regulation der Genexpression durch nicht codierende RNAs 518**
- 7.7.1 Kleine nicht codierende RNA-Transkripte regulieren durch RNA-Interferenz viele tierische und pflanzliche Gene 519
- 7.7.2 miRNAs regulieren die mRNA-Translation und -Stabilität 519
- 7.7.3 RNA-Interferenz wird auch als zellulärer Abwehrmechanismus verwendet 521
- 7.7.4 RNA-Interferenz kann die Heterochromatinbildung steuern 522
- 7.7.5 piRNAs schützen die Keimbahn vor springenden Elementen 523
- 7.7.6 RNA-Interferenz wurde ein schlagkräftiges Werkzeug für Experimente 524
- 7.7.7 Zellen besitzen zusätzliche Mechanismen, um Transposons und eingebaute virale Genome in Schach zu halten 525
- 7.7.8 Bakterien verwenden kleine nicht codierende RNAs, um sich vor Viren zu schützen 526
- 7.7.9 Lange nicht codierende RNAs haben in der Zelle verschiedene Funktionen 527

Literatur 529

TEIL III METHODEN FÜR DIE ARBEIT MIT ZELLEN 533

8 Untersuchung von Zellen, Molekülen und Systemen 533

8.1 Isolierung von Zellen und ihre Aufzucht in Kultur 534

- 8.1.1 Zellen können aus Geweben isoliert und in Kultur herangezogen werden 534
- 8.1.2 Eukaryoten-Zelllinien sind eine viel genutzte Quelle für homogene Zellen 536
- 8.1.3 Hybridoma-Zelllinien sind Fabriken, die monoklonale Antikörper erzeugen 537

8.2 Aufreinigung von Proteinen 539

- 8.2.1 Zellen können in Fraktionen ihrer Bestandteile aufgetrennt werden 539
- 8.2.2 Zellextrakte liefern Systeme, die für die Untersuchung von Zellfunktionen zugänglich sind 542

- 8.2.3 Proteine können chromatographisch aufgetrennt werden 542
- 8.2.4 Immunpräzipitation ist eine schnelle Affinitätsaufreinigungsmethode 545
- 8.2.5 Gentechnisch hergestellte Markierungen bieten einen einfachen Weg für die Proteinaufreinigung 546
- 8.2.6 Aufgereinigte zellfreie Systeme sind für die exakte Beschreibung von Molekülfunktionen erforderlich 547

8.3 Proteine analysieren 547

- 8.3.1 Proteine können mithilfe der SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese aufgetrennt werden 548
- 8.3.2 Die zweidimensionale Gelelektrophorese bietet eine bessere Proteinauftrennung 549
- 8.3.3 Spezifische Proteine können durch Blotting mit Antikörpern aufgespürt werden 550
- 8.3.4 Hydrodynamische Messungen offenbaren die Größe und Form eines Proteinkomplexes 551
- 8.3.5 Die Massenspektrometrie liefert eine hochempfindliche Methode zur Identifizierung unbekannter Proteine 552
- 8.3.6 Sätze interagierender Proteine können mithilfe biochemischer Methoden identifiziert werden 554
- 8.3.7 Optische Methoden können Proteinwechselwirkungen verfolgen 555
- 8.3.8 Die Proteinstruktur lässt sich mithilfe der Röntgenbeugung bestimmen 556
- 8.3.9 NMR kann zur Bestimmung der Proteinstruktur in Lösung eingesetzt werden 558
- 8.3.10 Proteinsequenz und Proteinstruktur geben Hinweise auf die Proteinfunktion 559

8.4 DNA analysieren und manipulieren 561

- 8.4.1 Restriktionsnukleasen zerschneiden große DNA-Moleküle in definierte Fragmente 561
- 8.4.2 Die Gelelektrophorese trennt DNA-Moleküle unterschiedlicher Größe 562
- 8.4.3 Aufgereinigte DNA-Moleküle können chemisch oder mit Radioisotopen spezifisch *in vitro* markiert werden 564
- 8.4.4 Gene können mithilfe von Bakterien kloniert werden 564
- 8.4.5 Eine DNA-Bibliothek kann ein vollständiges Genom repräsentieren 567
- 8.4.6 Die Hybridisierung liefert einen leistungsfähigen, aber einfachen Weg, um spezifische Nukleotidsequenzen aufzuspüren 568

- 8.4.7 Gene können *in vitro* mithilfe der PCR kloniert werden 569
- 8.4.8 Die PCR wird auch für diagnostische und forensische Anwendungen eingesetzt 571
- 8.4.9 Die PCR und synthetische DNA sind ideale Quellen spezifischer Gensequenzen für die Klonierung 573
- 8.4.10 Die DNA-Klonierung ermöglicht, dass jedes Protein in großen Mengen produziert werden kann 576
- 8.4.11 DNA kann rasch durch Didesoxysequenzierung sequenziert werden 577
- 8.4.12 Sequenzierungsmethoden der nächsten Generation haben die DNA- und RNA-Analyse revolutioniert 578
- 8.4.13 Um nützlich zu sein, müssen Genomsequenzen annotiert werden 582
- 8.5 Untersuchung der Genexpression und -funktion 585**
- 8.5.1 Klassische Genetische Screenings identifizieren Mutanten mit spezifischen Anomalien 588
- 8.5.2 Mutationen können den Verlust oder den Gewinn einer Proteinfunktion verursachen 589
- 8.5.3 Komplementationstests zeigen, ob sich zwei Mutationen im selben Gen oder in verschiedenen Genen befinden 590
- 8.5.4 Genprodukte können durch epistatische Analyse in Stoffwechselwegen angeordnet werden 590
- 8.5.5 Mutationen, die für einen Phänotyp verantwortlich sind, können durch eine DNA-Analyse identifiziert werden 591
- 8.5.6 Die schnelle und kostengünstige DNA-Sequenzierung hat die humangenetischen Untersuchungen revolutioniert 592
- 8.5.7 Gekoppelte Polymorphismenblöcke wurden von unseren Vorfahren weitergegeben 592
- 8.5.8 Sequenzvarianten können bei der Suche nach Mutationen helfen, die mit Krankheiten verbunden sind 593
- 8.5.9 Die Genomik beschleunigt die Entdeckung seltener Mutationen, die uns für eine ernsthafte Krankheit prädisponieren 594
- 8.5.10 Die Zellfunktionen eines bekannten Gens können mithilfe der Gentechnik untersucht werden 595
- 8.5.11 Tiere und Pflanzen kann man genetisch verändern 597
- 8.5.12 Das bakterielle CRISPR-System wurde angepasst, um Genome in einer breiten Artenvielfalt zu bearbeiten 599
- 8.5.13 Umfangreiche Sammlungen gentechnisch erzeugter Mutationen bieten ein Werkzeug, um die Funktion jedes Gens in einem Organismus zu untersuchen 600
- 8.5.14 RNA-Interferenz ist ein einfacher und schneller Weg, um die Genfunktion zu testen 602
- 8.5.15 Reportergene verraten, wann und wo ein Gen exprimiert wird 604
- 8.5.16 Die *In-situ*-Hybridisierung kann die Lage der mRNAs und nicht codierenden RNAs aufzeigen 604
- 8.5.17 Die Expression einzelner Gene kann mithilfe der quantitativen RT-PCR gemessen werden 605
- 8.5.18 Die Analyse von mRNAs durch Mikroarray oder RNA-seq liefert einen Schnappschuss der Genexpression 606
- 8.5.19 Genomweite Chromatin-Immunpräzipitation identifiziert Stellen auf dem Genom, die von Transkriptionsregulatoren besetzt sind 608
- 8.5.20 Die Erstellung eines Ribosomenprofils zeigt, welche mRNAs in der Zelle gerade translatiert werden 609
- 8.5.21 Rekombinante DNA-Methoden haben die menschliche Gesundheit revolutioniert 610
- 8.5.22 Transgene Pflanzen sind wichtig für die Landwirtschaft 611
- 8.6 Mathematische Analyse der Zellfunktion 613**
- 8.6.1 Regulationsnetzwerke hängen von molekularen Wechselwirkungen ab 614
- 8.6.2 Differenzialgleichungen helfen uns, ein vorübergehendes Verhalten vorherzusagen 616
- 8.6.3 Sowohl die Promotoraktivität als auch der Proteinabbau beeinflussen die Änderungsrate der Proteinkonzentration 618
- 8.6.4 Die zum Erreichen des Fließgleichgewichtszustands erforderliche Zeit hängt von der Lebensdauer des Proteins ab 619
- 8.6.5 Quantitative Methoden ähneln sich für Transkriptionsrepressoren und -aktivatoren 620
- 8.6.6 Die negative Rückkopplung ist eine leistungsfähige Strategie bei der Zellregulation 621
- 8.6.7 Eine verzögerte negative Rückkopplung kann Oszillationen auslösen 622
- 8.6.8 Die DNA-Bindung durch einen Repressor oder einen Aktivator kann kooperativ sein 623
- 8.6.9 Die positive Rückkopplung ist wichtig für schalterartige Reaktionen und die Bistabilität 624
- 8.6.10 Robustheit ist ein wichtiges Merkmal biologischer Netzwerke 627

- 8.6.11 Zwei Transkriptionsregulatoren, die an den gleichen Genpromotor binden, können eine kombinatorische Kontrolle ausüben 627
- 8.6.12 Eine inkohärente vorwärtsgerichtete Wechselwirkung erzeugt Impulse 628
- 8.6.13 Eine kohärente vorwärtsgerichtete Wechselwirkung entdeckt anhaltende Reize 630
- 8.6.14 Das gleiche Netzwerk kann sich in verschiedenen Zellen aufgrund stochastischer Effekte unterschiedlich verhalten 630
- 8.6.15 Um die Reaktionen in Zellen zu modellieren, werden mehrere Rechenansätze verwendet 632
- 8.6.16 Für die Analyse biologischer Daten sind statistische Methoden entscheidend 632

Literatur 633

9 Die Visualisierung von Zellen und ihrer Moleküle 637

9.1 Betrachtung der Zellen und Moleküle unter dem Lichtmikroskop 638

- 9.1.1 Das konventionelle Lichtmikroskop kann Details von 0,2 µm Abstand auflösen 638
- 9.1.2 Photonenrauschen erzeugt zusätzliche Auflösungsbeschränkungen, wenn die Lichtintensität gering ist 641
- 9.1.3 Lebende Zellen lassen sich im Phasenkontrast- oder Differenzial-Interferenzkontrastmikroskop klar betrachten 642
- 9.1.4 Mikroskopische Abbildungen können durch digitale Verfahren verstärkt und analysiert werden 643
- 9.1.5 Vor dem Mikroskopieren müssen intakte Gewebe gewöhnlich fixiert und geschnitten werden 644
- 9.1.6 Bestimmte Moleküle können in der Zelle durch Fluoreszenzmikroskopie nachgewiesen werden 645
- 9.1.7 Antikörper lassen sich zum Nachweis bestimmter Proteine einsetzen 648
- 9.1.8 Einzelne Proteine können in lebenden Zellen und Organismen fluoreszenzmarkiert werden 649
- 9.1.9 Die Proteindynamik kann man an lebenden Zellen verfolgen 651
- 9.1.10 Fluoreszierende Biosensoren können die zelluläre Signalgebung überwachen 653
- 9.1.11 Die Bildgebung von komplexen dreidimensionalen Objekten ist auch mit dem optischen Mikroskop möglich 653

- 9.1.12 Das Konfokalmikroskop erzeugt optische Schnitte durch den Ausschluss von nicht fokussiertem Licht 655
- 9.1.13 Superauflösende Fluoreszenztechniken können die Beugungsgrenze der Auflösung überwinden 657
- 9.1.14 Die Einzel-Molekül-Lokalisierungs-Mikroskopie liefert ebenfalls eine Superauflösung 660
- 9.1.15 Die Probenausdehnung kann eine höhere Auflösung bieten, aber mit einem klassischen Mikroskop 662
- 9.1.16 Große vielzellige Strukturen lassen sich im Zeitverlauf bildlich darstellen 664
- 9.1.17 Einzelne Moleküle können mithilfe der Internen Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht werden 665

9.2 Betrachtung von Zellen und Molekülen im Elektronenmikroskop 666

- 9.2.1 Im Elektronenmikroskop wird die Feinstruktur der Zelle sichtbar 666
- 9.2.2 Biologische Objekte müssen für die Elektronenmikroskopie besonders vorbereitet werden 668
- 9.2.3 Schwermetalle können einen zusätzlichen Kontrast verschaffen 669
- 9.2.4 Bilder von Oberflächen lassen sich mit dem Raster-Elektronenmikroskop aufnehmen 670
- 9.2.5 Die Elektronenmikroskop-Tomographie ermöglicht es, die molekulare Architektur von Zellen dreidimensional zu sehen 672
- 9.2.6 Die Kryoelektronenmikroskopie kann molekulare Strukturen mit atomarer Auflösung bestimmen 673
- 9.2.7 Die Lichtmikroskopie und die Elektronenmikroskopie sind von gegenseitigem Nutzen 676
- 9.2.8 Die Verwendung der Mikroskopie zur Untersuchung von Zellen beinhaltet immer Kompromisse 679

Literatur 680

TEIL IV DIE INNERE ORGANISATION DER ZELLE 683

10 Der Aufbau der Membran 683

10.1 Die Lipid-Doppelschicht 684

- 10.1.1 Glycerophospholipide, Sphingolipide und Sterole sind die wichtigsten Lipide von Zellmembranen 684
- 10.1.2 Phospholipide bilden spontan Doppelschichten 686
- 10.1.3 Die Lipid-Doppelschicht ist eine zweidimensionale Flüssigkeit 688

- 10.1.4 Die Fluidität der Lipid-Doppelschicht ist von ihrer Zusammensetzung abhängig 690
- 10.1.5 Trotz ihrer Fluidität können Lipid-Doppelschichten unterschiedlich zusammengesetzte Domänen bilden 691
- 10.1.6 Lipidtröpfchen sind von einem Phospholipid-Monolayer umgeben 692
- 10.1.7 Die Asymmetrie der Lipid-Doppelschicht ist wichtig für ihre Funktion 693
- 10.1.8 Glykolipide finden sich auf der Oberfläche aller eukaryotischer Plasmamembranen 694
- 10.2 Membranproteine 696**
 - 10.2.1 Membranproteine können auf verschiedene Weisen mit der Lipid-Doppelschicht assoziiert sein 697
 - 10.2.2 Lipidanker kontrollieren die Lage mancher Signalproteine in der Membran 698
 - 10.2.3 Die Polypeptidkette der meisten Transmembranproteine durchquert die Lipid-Doppelschicht als α -Helix 699
 - 10.2.4 Transmembran- α -Helices wechselwirken oft miteinander 701
 - 10.2.5 Einige β -Fässer bilden große Kanäle 702
 - 10.2.6 Viele Membranproteine sind glykosyliert 703
 - 10.2.7 Membranproteine können mithilfe von Detergenzien gelöst und aufgereinigt werden 705
 - 10.2.8 Bacteriorhodopsin ist eine lichtgetriebene Protonenpumpe, die die Membran in Form von sieben α -Helices durchquert 708
 - 10.2.9 Membranproteine arbeiten oft in großen Komplexen 710
 - 10.2.10 Viele Membranproteine diffundieren in der Membranebene 710
 - 10.2.11 Zellen können Proteine und Lipide auf besondere Domänen innerhalb der Membran beschränken 712
 - 10.2.12 Das Cytoskelett des Kortex verleiht Membranen mechanische Festigkeit und beschränkt die Diffusion der Membranproteine 714
 - 10.2.13 Membranbiegende Proteine verformen Doppelschichten 716
- Literatur 717
- 11 Membrantransport kleiner Moleküle und elektrische Eigenschaften von Membranen 721**
 - 11.1 Grundlagen des Transports durch Membranen 722**
 - 11.1.1 Proteinfreie Lipid-Doppelschichten sind für Ionen undurchlässig 722
 - 11.1.2 Die zwei Hauptklassen von Membrantransportproteinen: Transporter und Kanäle 723
 - 11.1.3 Aktiver Transport durch Transporter ist an eine Energiequelle gekoppelt 724
 - 11.2 Transporter und aktiver Membrantransport 725**
 - 11.2.1 Aktiver Transport kann durch Ionenkonzentrationsgradienten angetrieben werden 727
 - 11.2.2 Transporterproteine in der Plasmamembran regulieren den cytosolischen pH-Wert 730
 - 11.2.3 Der Transport von Soluten zwischen Zellen ist auf eine asymmetrische Verteilung von Transportern in den Epithelzellen zurückzuführen 731
 - 11.2.4 Es gibt drei Klassen ATP-getriebener Pumpen 732
 - 11.2.5 Eine P-Typ-ATPase pumpt Ca^{2+} in das Sarkoplasmatische Reticulum in Muskelzellen 733
 - 11.2.6 Die Na^+/K^+ -Pumpe der Plasmamembran errichtet an der Plasmamembran Na^+ - und K^+ -Gradienten 734
 - 11.2.7 ABC-Transporter bilden die größte Familie von Membrantransportproteinen 735
 - 11.3 Kanäle und die elektrischen Eigenschaften von Membranen 738**
 - 11.3.1 Aquaporine sind für Wasser durchlässig, für Ionen aber undurchlässig 739
 - 11.3.2 Ionenkanäle sind ionenselektiv und wechseln zwischen einem offenen und einem geschlossenen Zustand 741
 - 11.3.3 Das Membranpotenzial in tierischen Zellen ist hauptsächlich von K^+ -Sickerkanälen und dem K^+ -Gradienten über der Plasmamembran abhängig 742
 - 11.3.4 Das Ruhepotenzial baut sich nur langsam ab, wenn die Na^+/K^+ -Pumpe nicht mehr arbeitet 743
 - 11.3.5 Die dreidimensionale Struktur eines bakteriellen K^+ -Kanals zeigt, wie ein Ionenkanal arbeitet 745
 - 11.3.6 Mechanosensitive Kanäle ermöglichen es Zellen ihre physikalische Umgebung wahrzunehmen 748
 - 11.3.7 Die Funktion eines Neurons hängt von seiner lang gestreckten Form ab 750
 - 11.3.8 Spannungskontrollierte Kationenkanäle erzeugen Aktionspotenziale in elektrisch erregbaren Zellen 751
 - 11.3.9 Die Myelinisierung erhöht die Geschwindigkeit und Effizienz der Weiterleitung eines Aktionspotenzials in Nervenzellen 755
 - 11.3.10 *Patch Clamp* -Messungen deuten darauf hin, dass sich die einzelnen Ionenkanäle nach einem Alles-oder-Nichts-Mechanismus öffnen 756

- 11.3.11 Spannungskontrollierte Kationenkanäle sind evolutionär und strukturell verwandt 758
- 11.3.12 Verschiedene Arten von Neuronen zeigen typische stabile Feuereigenschaften 758
- 11.3.13 Transmitterkontrollierte Ionenkanäle in Synapsen wandeln chemische Signale in elektrische Reize um 759
- 11.3.14 Chemische Synapsen können excitatorisch oder inhibitorisch wirken 760
- 11.3.15 Die Acetylcholinrezeptoren an den neuromuskulären Endplatten sind excitatorische transmitterkontrollierte Kationenkanäle 762
- 11.3.16 Neuronen enthalten viele Arten transmitterkontrollierter Kanäle 763
- 11.3.17 Viele psychoaktive Medikamente wirken an Synapsen 764
- 11.3.18 Bei der neuromuskulären Signalübertragung werden fünf verschiedene Gruppen von Ionenkanälen nacheinander aktiviert 765
- 11.3.19 Einzelne Neuronen stellen komplexe Verrechnungseinheiten dar 766
- 11.3.20 Eine Kombination von mindestens drei Typen von K⁺-Kanälen ist die Grundlage für die neuronale Verrechnung von Signalen 767
- 11.3.21 Die Langzeitpotenzierung im Hippocampus von Säugetieren ist vom Ca²⁺-Einstrom durch NMDA-Rezeptorkanäle abhängig 769
- 11.3.22 Der Einsatz von Kanalrhodopsinen hat die Untersuchung neuronaler Schaltkreise revolutioniert 771

Literatur 773

12 Zellkompartimente und Proteinsortierung 777

12.1 Die Kompartimentierung der Zelle 778

- 12.1.1 Alle eukaryotischen Zellen besitzen die gleiche Grundausrüstung membranumschlossener Organellen 778
- 12.1.2 Der entwicklungsgeschichtliche Ursprung kann dabei helfen, die topologischen Beziehungen von Organellen zu erklären 781
- 12.1.3 Makromoleküle können ohne eine umgebende Membran abgetrennt werden 783
- 12.1.4 Multivalente Wechselwirkungen vermitteln die Bildung von biomolekularen Kondensaten 785
- 12.1.5 Biomolekulare Kondensate schaffen biochemische Fabriken 787

- 12.1.6 Biomolekulare Kondensate bilden sich und lösen sich je nach Bedarf auf 787
- 12.1.7 Proteine können auf verschiedene Arten zwischen den Kompartimenten hin- und herwandern 789
- 12.1.8 Signalsequenzen und Sortierrezeptoren dirigieren Proteine zur richtigen zellulären Adresse 791
- 12.1.9 Zum Aufbau der meisten Organellen bedarf es Organell-inhärenter Information 793

12.2 Das Endoplasmatische Reticulum 794

- 12.2.1 Das ER ist strukturell und funktionell verschieden 795
- 12.2.2 Signalsequenzen wurden zuerst an Proteinen entdeckt, die in das raue ER importiert werden 798
- 12.2.3 Ein Signalerkennungspartikel (SRP) dirigiert die ER-Signalsequenz zu einem spezifischen Rezeptor am ER 800
- 12.2.4 Die Polypeptidkette wandert durch einen signalsequenzkontrollierten, wasserführenden Kanal zum Translokator 802
- 12.2.5 Die Translokation durch die ER-Membran erfordert nicht in allen Fällen eine zeitgleich ablaufende Polypeptidkettenverlängerung 805
- 12.2.6 Transmembranproteine enthalten hydrophobe Segmente, die wie Signalsequenzen erkannt werden 807
- 12.2.7 Hydrophobe Segmente von Mehrpfad-Transmembranproteinen bestimmen in Abhängigkeit vom Kontext deren Orientierung 809
- 12.2.8 Einige Proteine werden durch einen posttranslationalen Mechanismus in die ER-Membran integriert 810
- 12.2.9 Manche Membranproteine erhalten einen kovalent verknüpften Glykosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker 811
- 12.2.10 Translozierte Polypeptidketten nehmen im Lumen des rauhen ER ihre endgültige Form an 812
- 12.2.11 Die meisten am rauhen ER synthetisierten Proteine werden durch die kovalente Addition eines universellen N-verknüpften Oligosaccharids glykosyliert 813
- 12.2.12 Oligosaccharide werden als Markierungen verwendet, um den Faltungszustand eines Proteins zu erkennen 814
- 12.2.13 Nicht richtig gefaltete Proteine werden aus dem ER exportiert und im Cytosol abgebaut 815
- 12.2.14 Fehlgefaltete Proteine aktivieren im ER eine Reaktion auf ungefaltete Proteine 817
- 12.2.15 Das ER setzt die meisten Lipid-Doppelschichten zusammen 819
- 12.2.16 Membrankontaktstellen zwischen ER und anderen Organellen erleichtern den selektiven Lipidtransfer 822

12.3 Peroxisomen 824

- 12.3.1 Peroxisomen verwenden molekularen Sauerstoff und Wasserstoffperoxid zur Durchführung oxidativer Reaktionen 824
- 12.3.2 Kurze Signalsequenzen lenken den Proteinimport in Peroxisomen 825

12.4 Proteintransport in Mitochondrien und Chloroplasten 827

- 12.4.1 Translokation in die Mitochondrien ist abhängig von Signalsequenzen und von Proteintranslokatoren 828
- 12.4.2 Mitochondriale Proteine werden posttranslational als ungefaltete Polypeptidketten importiert 830
- 12.4.3 ATP-Hydrolyse, ein Membranpotenzial und ein Redoxpotenzial treiben den Proteinimport an 832
- 12.4.4 Der Transport in die innere Mitochondrienmembran vollzieht sich auf mehreren Wegen 833
- 12.4.5 Bakterien und Mitochondrien verwenden ähnliche Mechanismen, um β -Fässer in ihre äußere Membran einzubauen 835
- 12.4.6 Zwei Signalsequenzen lenken Proteine zur Thylakoidmembran des Chloroplasten 836

12.5 Molekültransport zwischen Zellkern und Cytosol 838

- 12.5.1 Kernporenkomplexe perforieren die Zellkernhülle 839
- 12.5.2 Kernlokalisierungssignale lenken Proteine zum Zellkern 841
- 12.5.3 Kernimportrezeptoren binden sowohl an Kernlokalisierungssignale als auch an NPC-Proteine 842
- 12.5.4 Die GTPase Ran legt die Richtung des Transports durch die NPCs fest 843
- 12.5.5 Der Export aus dem Zellkern verläuft wie der Import, nur in umgekehrter Richtung 844
- 12.5.6 Der Transport durch NPCs kann durch die Kontrolle des Zugangs zum Transportapparat reguliert werden 846
- 12.5.7 Während der Mitose zerfällt die Kernhülle und baut sich wieder auf 847

Literatur 850

13 Intrazellulärer Membranverkehr 853**13.1 Die molekularen Mechanismen des Membrantransports und der Kompartimentidentität 855**

- 13.1.1 Es gibt unterschiedliche Formen beschichteter Vesikel 856

- 13.1.2 Der Aufbau der Clathrinhülle treibt die Vesikelbildung an 856
- 13.1.3 Adapterproteine wählen die Fracht für clathrinbeschichtete Vesikel aus 858
- 13.1.4 Phosphoinositide markieren Organellen und Membrandomänen 859
- 13.1.5 Membranbiegende Proteine helfen während der Vesikelbildung bei der Membranverformung 861
- 13.1.6 Cytoplasmatische Proteine regulieren das Abknospen beschichteter Vesikel und die Beseitigung ihrer Vesikelhülle 861
- 13.1.7 Monomere GTPasen kontrollieren den Hüllenaufbau 862
- 13.1.8 Hüllenrekrutierungs-GTPasen sind an der Demontage des Mantels beteiligt 863
- 13.1.9 Größe und Form von Transportvesikeln sind vielfältig 865
- 13.1.10 Rab-Proteine lenken Transportvesikel zu deren Zielmembranen 866
- 13.1.11 Rab-Proteine können die Identität eines Organells festlegen und verändern 867
- 13.1.12 SNAREs vermitteln die Membranfusion 868
- 13.1.13 Wechselwirkende SNAREs müssen getrennt werden, damit sie erneut arbeiten können 869
- 13.1.14 Viren codieren spezialisierte Membranfusionsproteine, die sie für den Eintritt in die Zelle benötigen 870

13.2 Transport vom Endoplasmatischen Reticulum durch den Golgi-Apparat 872

- 13.2.1 Proteine verlassen in COPII-beschichteten Transportvesikeln das ER 872
- 13.2.2 Nur Proteine, die korrekt gefaltet und zusammengebaut sind, können das ER verlassen 873
- 13.2.3 Der Transport vom ER zum Golgi-Apparat wird von vesikulären tubulären Clustern durchgeführt 874
- 13.2.4 Der Rückgewinnungsweg zum ER benutzt Sortiersignale 874
- 13.2.5 Viele Proteine werden selektiv in den Kompartimenten festgehalten, in denen ihr Arbeitsplatz ist 876
- 13.2.6 Der Golgi-Apparat besteht aus einer geordneten Folge von Kompartimenten 876
- 13.2.7 Oligosaccharidketten werden im Golgi-Apparat weiterverarbeitet 879
- 13.2.8 Proteoglykane werden im Golgi-Apparat zusammengesetzt 881

- 13.2.9 Welchen Zweck hat die Glykosylierung? 881
- 13.2.10 Der Transport durch den Golgi-Apparat funktioniert über viele Mechanismen 883
- 13.2.11 Matrixproteine des Golgi-Apparats unterstützen die Organisation des Stapels 884
- 13.3 Transport vom *trans*-Golgi-Netzwerk zum Zelläußeren und den Endosomen 885**
- 13.3.1 Viele Proteine und Lipide werden automatisch vom *trans*-Golgi-Netzwerk zur Zelloberfläche transportiert 886
- 13.3.2 Ein Mannose-6-phosphat-Rezeptor sortiert lysosomale Hydrolasen im *trans*-Golgi-Netzwerk 886
- 13.3.3 Defekte in der GlkNAC-Phosphotransferase sind Ursache von lysosomalen Speicherkrankheiten beim Menschen 889
- 13.3.4 Sekretionsvesikel knospen vom *trans*-Golgi-Netzwerk ab 889
- 13.3.5 Während sich Sekretionsvesikel bilden, werden Vorstufen der sekretorischen Proteine proteolytisch weiterverarbeitet 891
- 13.3.6 Sekretionsvesikel warten in der Nähe der Plasmamembran auf das Signal zur Freigabe ihrer Inhaltsstoffe 891
- 13.3.7 Synaptische Vesikel werden an der präsynaptischen Membran für eine schnelle Exocytose vorbereitet 892
- 13.3.8 Synaptische Vesikel können nach der Exocytose vor Ort wiederverwendet werden 893
- 13.3.9 Membranbestandteile von Sekretionsvesikeln werden schnell aus der Plasmamembran entfernt 894
- 13.3.10 Manche regulierten Exocytosevorgänge dienen dazu, die Plasmamembran zu vergrößern 894
- 13.3.11 Polarisierte Zellen lenken Proteine vom *trans*-Golgi-Netzwerk zur richtigen Domäne der Plasmamembran 896
- 13.4 Transport von der Plasmamembran ins Zellinnere: Endocytose 898**
- 13.4.1 Pinocytosevesikel bilden sich in der Plasmamembran aus beschichteten Vertiefungen 899
- 13.4.2 Nicht alle Membraneinstülpungen und Pinocytosevesikel sind mit Clathrin beschichtet 900
- 13.4.3 Zellen importieren bestimmte extrazelluläre Makromoleküle durch rezeptorvermittelte Endocytose 902
- 13.4.4 Spezifische Proteine werden aus den frühen Endosomen entfernt und zur Plasmamembran zurückgebracht 904
- 13.4.5 Recycling-Endosomen regulieren die Zusammensetzung der Plasmamembran 904
- 13.4.6 Plasmamembran-Signalrezeptoren werden durch Abbau in den Lysosomen herunterreguliert 906
- 13.4.7 Frühe Endosomen reifen zu späten Endosomen 907
- 13.4.8 ESCRT-Proteinkomplexe vermitteln die Bildung intraluminaler Vesikel in multivesikulären Körperchen 907
- 13.5 Abbau und Wiederverwendung von Makromolekülen in Lysosomen 910**
- 13.5.1 Lysosomen sind die wichtigsten Orte intrazellulärer Verdauungsvorgänge 911
- 13.5.2 Lysosomen sind nicht einheitlich 911
- 13.5.3 Die Vakuolen von Pilz- und Pflanzenzellen sind bemerkenswert vielseitige Lysosomen 912
- 13.5.4 Viele Zubringerwege liefern Material an die Lysosomen 914
- 13.5.5 Durch Makropinocytose können Zellen Nährstoffe aus der extrazellulären Flüssigkeit aufnehmen 914
- 13.5.6 Spezialisierte Phagocyten können große Partikel verschlingen 915
- 13.5.7 Die Frachterkennung durch Zelloberflächenrezeptoren löst Phagocytose aus 916
- 13.5.8 Autophagie baut nicht benötigte Proteine und Organellen ab 917
- 13.5.9 Die Geschwindigkeit der nicht selektiven Autophagie wird durch die Nährstoffverfügbarkeit reguliert 919
- 13.5.10 Eine Familie von frachtspezifischen Rezeptoren vermittelt die selektive Autophagie 919
- 13.5.11 Manche Lysosomen und multivesikuläre Körperchen können exocytiert werden 920
- Literatur 921
- 14 Energieumwandlung und Kompartimentierung des Stoffwechsels: Mitochondrien und Chloroplasten 925**
- 14.1 Das Mitochondrium 927**
- 14.1.1 Das Mitochondrium hat eine äußere Membran und eine innere Membran 929
- 14.1.2 Die Spaltung, die Verschmelzung, die Verteilung und der Abbau von Mitochondrien 930

- 14.1.3 Die Cristae der inneren Membran enthalten die Maschinerie für den Elektronentransport und die ATP-Synthese 932
- 14.1.4 Der Zitronensäurezyklus läuft in der Mitochondrienmatrix ab und liefert NADH 933
- 14.1.5 Im zellulären Metabolismus übernehmen Mitochondrien viele wichtige Aufgaben 934
- 14.1.6 Ein chemiosmotischer Prozess koppelt die Oxidationsenergie mit der ATP-Produktion 937
- 14.1.7 Die Energie aus der Oxidation wird in Form eines elektrochemischen Gradienten gespeichert 938
- 14.2 Die Protonenpumpen der Elektronentransportkette 940**
- 14.2.1 Das Redoxpotenzial ist ein Maß für die Elektronenaffinitäten 940
- 14.2.2 Elektronenübertragungen setzen große Energiebeträge frei 941
- 14.2.3 Übergangsmetall-Ionen und Chinone nehmen bereitwillig Elektronen auf bzw. geben sie bereitwillig ab 941
- 14.2.4 NADH überträgt seine Elektronen über drei große Enzymkomplexe, die in die innere Membran eingebettet sind, auf Sauerstoff 944
- 14.2.5 Der NADH-Dehydrogenase-Komplex enthält getrennte Module für Elektronentransport und Protonenpumpen 946
- 14.2.6 Die Cytochrom-*c*-Reduktase nimmt Protonen auf und gibt sie auf der anderen Seite der Cristamembran ab, wodurch sie Protonen pumpt 947
- 14.2.7 Der Cytochrom-*c*-Oxidase-Komplex *pumpt* Protonen und reduziert O₂ mithilfe eines katalytischen Eisen-Kupfer-Zentrums 948
- 14.2.8 Die Succinat-Dehydrogenase arbeitet sowohl in der Elektronentransportkette als auch im Zitronensäurezyklus 950
- 14.2.9 Die Atmungskette bildet einen Superkomplex in der Cristamembran 951
- 14.2.10 Protonen können schnell entlang vorgegebener Routen durch Proteine wandern 952
- 14.3 ATP-Produktion in Mitochondrien 953**
- 14.3.1 Der hohe negative Wert von ΔG für die ATP-Hydrolyse erhöht den Nutzen von ATP für die Zelle 954
- 14.3.2 Die ATP-Synthase ist eine Nanomaschine, die durch Rotationskatalyse ATP produziert 955
- 14.3.3 Protonenangetriebene Turbinen sind evolutionsgeschichtlich alt und entscheidend für die Energieumwandlung 957
- 14.3.4 Die mitochondrialen Cristae helfen dabei, die ATP-Synthese effizienter zu machen 959
- 14.3.5 Spezielle Transporterproteine bewegen lösliche Stoffe durch die innere Membran 960
- 14.3.6 Chemiosmotische Mechanismen entwickelten sich zuerst in Bakterien 961
- 14.4 Chloroplasten und Photosynthese 962**
- 14.4.1 Chloroplasten ähneln Mitochondrien, besitzen aber eine getrennte Thylakoidmembran 963
- 14.4.2 Chloroplasten fangen Energie aus dem Sonnenlicht ein und benutzen sie, um Kohlenstoff zu fixieren 964
- 14.4.3 Die Kohlenstofffixierung verwendet ATP und NADPH, um CO₂ in Zucker umzuwandeln 965
- 14.4.4 Die Kohlenstofffixierung findet in manchen Pflanzen an unterschiedlichen Orten statt, um das Wachstum bei geringen CO₂-Konzentrationen zu erleichtern 967
- 14.4.5 Die durch die Kohlenstofffixierung aufgebauten Zucker können als Stärke gespeichert oder zur ATP-Synthese eingesetzt werden 969
- 14.4.6 Die Thylakoidmembran der Chloroplasten enthält Proteinkomplexe, die zur Photosynthese und ATP-Produktion benötigt werden 969
- 14.4.7 Chlorophyll-Protein-Komplexe können entweder Anregungsenergie oder Elektronen übertragen 970
- 14.4.8 Ein Photosystem enthält viele Antennenchlorophylle und ein Reaktionszentrum 971
- 14.4.9 Die Thylakoidmembran enthält zwei verschiedene hintereinandergeschaltete Photosysteme 972
- 14.4.10 Das Photosystem II benutzt Mangan-Zentren, um Wasser Elektronen zu entziehen 973
- 14.4.11 Der Cytochrom-*b₆-f*-Komplex verbindet das Photosystem II mit dem Photosystem I 974
- 14.4.12 Das Photosystem I führt den zweiten Ladungstrennungsschritt im Z-Schema durch 975
- 14.4.13 Die ATP-Synthase der Chloroplasten verwendet den in den Lichtreaktionen der Photosynthese erzeugten Protonengradienten zur ATP-Produktion 976
- 14.4.14 Die protonenmotorische Kraft bei der ATP-Synthese ist in Mitochondrien und Chloroplasten praktisch die gleiche 977
- 14.4.15 Chemiosmotische Mechanismen haben sich in mehreren Stufen entwickelt 977
- 14.4.16 Photosynthesetreibende Bakterien haben ein Haupt-Entwicklungshindernis überwunden, indem sie eine unerschöpfliche Quelle von Reduktionskraft erschlossen 978
- 14.4.17 Die photosynthetische Elektronentransportkette der Cyanobakterien erzeugte den Sauerstoff der Atmosphäre und ermöglichte neue Lebensformen 979

14.5 Die genetischen Systeme von Mitochondrien und Chloroplasten 982

- 14.5.1 Die genetischen Systeme von Mitochondrien und Chloroplasten ähneln denen der Prokaryoten 983
- 14.5.2 Im Laufe der Zeit haben Mitochondrien und Chloroplasten mittels Gentransfer die meisten ihrer Gene in den Kern exportiert 984
- 14.5.3 Mitochondrien haben eine gelockerte Codon-Nutzung und können einen abweichenden genetischen Code besitzen 986
- 14.5.4 Chloroplasten und Bakterien besitzen viele auffällige Ähnlichkeiten 987
- 14.5.5 Gene der Organellen werden bei Tieren und Pflanzen über die Mutter vererbt 988
- 14.5.6 Mutationen in der DNA der Mitochondrien können schwere Erbkrankheiten verursachen 989
- 14.5.7 Warum leisten sich Mitochondrien und Chloroplasten ein eigenes aufwendiges System für DNA-Transkription und Translation? 990

Literatur 991

15 Zellsignalübertragung 995

15.1 Grundsätze der Zellsignalübertragung 995

- 15.1.1 Extrazelluläre Signale können über kurze, aber auch über lange Entfernungen wirken 996
- 15.1.2 Extrazelluläre Signalmoleküle binden an spezifische Rezeptoren 998
- 15.1.3 Jede Zelle ist auf die Beantwortung spezifischer Kombinationen extrazellulärer Signale programmiert 999
- 15.1.4 Es gibt drei Hauptklassen von Zelloberflächenrezeptorproteinen 1001
- 15.1.5 Zelloberflächenrezeptoren übertragen Signale mittels intrazellulärer Signalproteine 1002
- 15.1.6 Intrazelluläre Signale müssen in einem stark rauschenden Cytoplasma spezifisch und zuverlässig sein 1005
- 15.1.7 Intrazelluläre Signalübertragungskomplexe bilden sich an aktivierten Zelloberflächenrezeptoren 1006
- 15.1.8 Wechselwirkungen zwischen intrazellulären Signalproteinen werden durch modulare Bindungsdomänen vermittelt 1006
- 15.1.9 In verschiedenen Signalübertragungswegen unterscheidet sich die Beziehung zwischen Signal und Antwort 1008
- 15.1.10 Die Geschwindigkeit der Antwort hängt vom Umsatz der Signalmoleküle ab 1010

- 15.1.11 Zellen können schlagartig auf ein allmählich zunehmendes Signal antworten 1012
- 15.1.12 Positive Rückkopplung kann Alles-oder-Nichts-Antworten auslösen 1013
- 15.1.13 Negative Rückkopplung ist ein allgemeines Motiv von intrazellulären Signalübertragungssystemen 1015
- 15.1.14 Zellen können ihre Empfindlichkeit auf ein Signal anpassen 1016

15.2 Signalisierung über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 1018

- 15.2.1 Heterotrimere G-Proteine geben Signale von GPCRs weiter 1018
- 15.2.2 Einige G-Proteine regulieren die Bildung von cyclischem AMP 1020
- 15.2.3 Die cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA) vermittelt die meisten Wirkungen von cAMP 1022
- 15.2.4 Einige G-Proteine vermitteln ihre Antwort über Phospholipide 1023
- 15.2.5 Ca^{2+} tritt überall als intrazellulärer Botenstoff auf 1026
- 15.2.6 Die Rückkopplung erzeugt Ca^{2+} -Wellen und Oszillationen 1026
- 15.2.7 Ca^{2+} /Calmodulin-abhängige Proteinkinasen vermitteln viele Antworten auf Ca^{2+} -Signale 1028
- 15.2.8 Einige G-Proteine steuern Ionenkanäle direkt 1030
- 15.2.9 Geruchssinn und Sehvermögen hängen von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren ab, die Ionenkanäle steuern 1032
- 15.2.10 Das Gas Stickstoffmonoxid kann die Signalweiterleitung zwischen Zellen vermitteln 1035
- 15.2.11 Second Messenger und Enzymkaskaden verstärken Signale 1037
- 15.2.12 Die GPCR-Desensibilisierung hängt von der Rezeptorphosphorylierung ab 1038

15.3 Signalisierung über Enzym-gekoppelte Rezeptoren 1039

- 15.3.1 Aktivierte Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs) phosphorylieren sich selbst 1039
- 15.3.2 Phosphorylierte Tyrosine auf RTKs dienen als Andockstellen für intrazelluläre Signalproteine 1041
- 15.3.3 Proteine mit SH2-Domänen binden an phosphorylierte Tyrosine 1042
- 15.3.4 Die monomere GTPase Ras vermittelt das Signalisieren durch die meisten RTKs 1044
- 15.3.5 Ras aktiviert ein MAP-Kinase-Signalmodul 1045

- 15.3.6 Gerüstproteine vermindern die Kreuzkommunikation zwischen verschiedenen MAP-Kinase-Modulen 1047
- 15.3.7 GTPasen der Rho-Familie koppeln Zelloberflächenrezeptoren funktionell an das Cytoskelett 1048
- 15.3.8 Die PI 3-Kinase erzeugt Lipid-Andockstellen in der Plasmamembran 1050
- 15.3.9 Der PI 3-Kinase–Akt-Signalweg regt tierische Zellen zum Überleben und Wachsen an 1051
- 15.3.10 Die durch RTKs und GPCRs aktivierten Signalwege überlappen sich 1052
- 15.3.11 Einige Enzym-gekoppelte Rezeptoren assoziieren mit cytoplasmatischen Tyrosin-Kinasen 1053
- 15.3.12 Cytokin-Rezeptoren aktivieren den JAK–STAT-Signalweg 1055
- 15.3.13 Extrazelluläre Signalproteine der TGF- β -Superfamilie wirken über Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen und über Smads 1057
- 15.4 Alternative Signalwege bei der Genregulation 1059**
- 15.4.1 Der Rezeptor Notch ist ein latenter Transkriptionsregulator 1060
- 15.4.2 Wnt-Proteine aktivieren Frizzled und hemmen dadurch den Abbau von β -Catenin 1062
- 15.4.3 Hedgehog-Proteine initiieren einen komplexen Signalweg in einer Primärcilie 1064
- 15.4.4 Viele entzündungsfördernde Signale und Stresssignale wirken über einen NF- κ B-abhängigen Signalweg 1066
- 15.4.5 Kernrezeptoren sind Liganden-modulierte Transkriptionsregulatoren 1068
- 15.4.6 Die circadiane Uhr verwendet negative Rückkopplungsschleifen, um die Genexpression zu kontrollieren 1070
- 15.4.7 Eine circadiane Uhr aus einem Cyanobakterium kann durch drei aufgereinigte Proteine *in vitro* wiederhergestellt werden 1072
- 15.5 Signalisierungsvorgänge in Pflanzen 1074**
- 15.5.1 Vielzelligkeit und Zellkommunikation entwickelten sich unabhängig in Pflanzen und Tieren 1074
- 15.5.2 Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen sind die größte Klasse von Zelloberflächenrezeptoren in Pflanzen 1075
- 15.5.3 Ethylen blockiert den Abbau spezifischer Transkriptionsregulatorproteine im Zellkern 1076
- 15.5.4 Die regulierte Positionierung der Auxin-Transporter gestaltet das Pflanzenwachstum 1076
- 15.5.5 Phytochrome nehmen rotes Licht wahr und Cryptochrome blaues Licht 1078
- Literatur 1081
- 16 Das Cytoskelett 1083**
- 16.1 Funktion und Dynamik des Cytoskeletts 1083**
- 16.1.1 Cytoskelettfilamente sind dynamisch und können trotzdem stabile Strukturen bilden 1084
- 16.1.2 Das Cytoskelett bestimmt die zelluläre Organisation und Polarität 1087
- 16.1.3 Filamente bauen sich aus Proteinuntereinheiten auf, die spezifische physikalische und dynamische Eigenschaften mitbringen 1087
- 16.1.4 Hilfsproteine und Motoren wirken auf Cytoskelettfilamente ein 1090
- 16.1.5 Molekulare Motoren arbeiten in einer zellulären Umgebung, die durch die Brownsche Molekularbewegung bestimmt wird 1091
- 16.2 Aktin und aktinbindende Proteine 1093**
- 16.2.1 Aktinuntereinheiten fügen sich Kopf-an-Schwanz zusammen und bilden so flexible, polare Filamente 1094
- 16.2.2 Keimbildung ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Bildung eines Aktinfilaments 1094
- 16.2.3 Aktinfilamente haben zwei unterschiedliche Enden, die unterschiedlich schnell wachsen 1098
- 16.2.4 ATP-Hydrolyse innerhalb von Aktinfilamenten führt zu Tretmühlen-Verhalten im Gleichgewichtszustand 1099
- 16.2.5 Die Funktion der Aktinfilamente kann durch polymerstabilisierende und polymerdestabilisierende Chemikalien gehemmt werden 1100
- 16.2.6 Aktinbindende Proteine beeinflussen die Dynamik und Organisation der Filamente 1100
- 16.2.7 Die Aktinkeimbildung ist streng reguliert und erzeugt verzweigte oder gerade Filamente 1102
- 16.2.8 Aktinfilamentverlängerung wird durch monomerbindende Proteine reguliert 1104
- 16.2.9 Aktinfilamentbindende Proteine ändern die Dynamik und Organisation der Filamente 1104
- 16.2.10 Spaltende Proteine regulieren die Depolymerisation der Aktinfilamente 1107
- 16.2.11 Bakterien können das Aktincyto­skelett ihres Wirts für sich vereinnahmen 1108
- 16.2.12 Aktin und Zellrinde bestimmen die Zellform 1109

- 16.2.13 Unterschiedliche Arten der Zellwanderung beruhen auf dem Aktincytoskelett 1110
- 16.2.14 Zellen, die in drei Dimensionen wandern können, können um Hindernisse herum steuern 1112
- 16.3 Myosin und Aktin 1114**
- 16.3.1 Auf Aktin beruhende Motorproteine gehören zur Superfamilie der Myosine 1114
- 16.3.2 Myosin erzeugt Kraft durch Kopplung der ATP-Hydrolyse an Konformationsänderungen 1116
- 16.3.3 Die Muskelkontraktion beruht auf dem Gleiten von Myosin II an den Aktinfilamenten entlang 1116
- 16.3.4 Muskelkontraktionen werden durch einen plötzlichen Anstieg der Ca^{2+} -Konzentration im Cytosol ausgelöst 1120
- 16.3.5 Der Herzmuskel ist eine Präzisionsmaschine 1122
- 16.3.6 Aktin und Myosin üben eine Reihe von Funktionen in Nicht-Muskelzellen aus 1123
- 16.4 Mikrotubuli 1126**
- 16.4.1 Mikrotubuli sind hohle Röhren, die aus Protofilamenten aufgebaut sind 1127
- 16.4.2 Mikrotubuli unterliegen einem als dynamische Instabilität bezeichneten Prozess 1128
- 16.4.3 Die Funktionen der Mikrotubuli werden durch polymerstabilisierende und polymerdestabilisierende Stoffe gehemmt 1131
- 16.4.4 Die Keimbildung der Mikrotubuli erfolgt durch einen γ -Tubulin enthaltenden Proteinkomplex 1131
- 16.4.5 Das Centrosom ist eine bedeutende Keimbildungsstelle der Mikrotubuli 1132
- 16.4.6 Die Mikrotubuliorganisation variiert sehr unter den Zellarten 1133
- 16.4.7 Mikrotubuli-bindende Proteine modulieren die Filamentdynamik und -organisation 1135
- 16.4.8 An die *plus*-Enden von Mikrotubuli bindende Proteine modulieren die Dynamik der Mikrotubuli und der Mikrotubulianlagerungen 1137
- 16.4.9 Die Mikrotubulidynamik wird durch Tubulin-separierende und Mikrotubuli-spaltende Proteine moduliert 1139
- 16.4.10 Zwei Arten von Motorproteinen bewegen sich an den Mikrotubuli entlang 1141
- 16.4.11 Mikrotubuli und Motoren bewegen Organellen und Vesikel 1143
- 16.4.12 Cilien und Flagellen sind aus Mikrotubuli und Dyneinen aufgebaute bewegliche Strukturen 1145
- 16.4.13 Primärcilien üben in tierischen Zellen wichtige Signalfunktionen aus 1148
- 16.5 Intermediärfilamente und andere Cytoskelettpolymere 1150**
- 16.5.1 Die Struktur der Intermediärfilamente hängt vom seitlichen Bündeln und Verdrehen der Doppelwendel ab 1150
- 16.5.2 Intermediärfilamente verleihen tierischen Zellen mechanische Stabilität 1152
- 16.5.3 Verbindende Proteine (Linkerproteine) verknüpfen Cytoskelettfilamente und durchspannen die Kernhülle 1155
- 16.5.4 Septine bilden Filamente, die zur Organisation innerhalb der Zelle beitragen 1156
- 16.5.5 Die Form der Bakterienzelle und ihre Zellteilung hängen von Homologen der Proteine des eukaryotischen Cytoskeletts ab 1157
- 16.6 Zellpolarität und Koordinierung des Cytoskeletts 1160**
- 16.6.1 Zellpolarität wird bei der Sprosshefe durch kleine GTPasen bestimmt 1161
- 16.6.2 PAR-Proteine erzeugen eine Anterior-Posterior-Polarität in Embryos 1163
- 16.6.3 Konservierte Komplexe polarisieren Epithelzellen und kontrollieren ihr Wachstum 1164
- 16.6.4 Eine dynamische Zellpolarität ist notwendig für die Zellwanderung 1165
- 16.6.5 Äußere Signale können die Richtung der Zellwanderung bestimmen 1167
- 16.6.6 Die Kommunikation zwischen den Cytoskelettelementen unterstützt die Polarität und Fortbewegung der ganzen Zelle 1168
- Literatur 1169
- 17 Zellzyklus 1173**
- 17.1 Überblick über den Zellzyklus 1174**
- 17.1.1 Der eukaryotische Zellzyklus besteht gewöhnlich aus vier Phasen 1175
- 17.1.2 Die Zellzykluskontrolle arbeitet in allen Eukaryoten ähnlich 1176
- 17.1.3 Das Voranschreiten des Zellzyklus kann man auf verschiedene Weise untersuchen 1177
- 17.2 Das Zellzyklus-Kontrollsystem 1179**
- 17.2.1 Das Zellzyklus-Kontrollsystem löst die wichtigsten Vorgänge des Zellzyklus aus 1179

- 17.2.2 Das Zellzyklus-Kontrollsystem hängt von zyklisch aktivierten, Cyclin-abhängigen Proteinkinasen ab 1180
- 17.2.3 Proteinphosphatasen kehren die Wirkung der Cdk's um 1182
- 17.2.4 Hunderte von Cdk-Substraten werden in einer festgelegten Reihenfolge phosphoryliert 1183
- 17.2.5 Die wie durch „Schalter“ eingeleiteten Übergänge im Zellzyklus kommen durch positive Rückkopplung zustande 1185
- 17.2.6 Der anaphasefördernde Komplex/Cyclosom (APC/C) löst den Übergang von der Metaphase zur Anaphase aus 1186
- 17.2.7 Die G₁-Phase ist ein stabiler Zustand der Cdk-Inaktivität 1189
- 17.2.8 Das Zellzyklus-Kontrollsystem arbeitet als Aufeinanderfolge von biochemischen Schaltern 1189
- 17.3 S-Phase 1191**
- 17.3.1 S-Cdk leitet die DNA-Replikation einmal je Zyklus ein 1192
- 17.3.2 Die Chromosomenverdopplung erfordert die Duplikation der Chromatinstruktur 1194
- 17.3.3 Cohesine helfen, Schwesterchromatiden zusammenzuhalten 1195
- 17.4 Mitose 1198**
- 17.4.1 M-Cdk und andere Proteinkinasen treiben den Eintritt in die Mitose an 1198
- 17.4.2 Condensin hilft, die verdoppelten Chromosomen für die Trennung zu gruppieren 1199
- 17.4.3 Die Mitosespindel ist eine dynamische mikrotubulibasierte Maschine 1200
- 17.4.4 Die Keime für Mikrotubuli werden an vielen Bereichen der Spindel gebildet 1202
- 17.4.5 Mikrotubuli-Instabilität nimmt in der Mitose stark zu 1202
- 17.4.6 Mikrotubuliabhängige Motorproteine lenken den Spindelaufbau und die Spindelfunktion 1203
- 17.4.7 Der Aufbau der bipolaren Mitosespindel beginnt in den meisten tierischen Zellen mit der Centrosomenduplikation 1204
- 17.4.8 Der Spindelaufbau erfordert in tierischen Zellen den Zerfall der Kernhülle 1205
- 17.4.9 Mitosechromosomen fördern den bipolaren Spindelaufbau 1206
- 17.4.10 Kinetochore heften die Schwesterchromatiden an die Spindel 1207
- 17.4.11 Die bipolare Ausrichtung wird durch Versuch und Irrtum erreicht 1209
- 17.4.12 Mehrere Kräfte wirken auf die Chromosomen an der Spindel 1210
- 17.4.13 Der APC/C löst die Trennung der Schwesterchromatiden und den Abschluss der Mitose aus 1212
- 17.4.14 Die Trennung der Schwesterchromatiden wird durch freie Chromosomen verhindert: Der Spindelaufbau-Kontrollpunkt 1214
- 17.4.15 Die Chromosomen trennen sich in Anaphase A und Anaphase B 1214
- 17.4.16 Die getrennten Chromosomen werden in der Telophase in Tochterzellkerne verpackt 1216
- 17.5 Cytokinese 1216**
- 17.5.1 Aktin und Myosin II des kontraktilen Rings lenken den Vorgang der Cytokinese 1217
- 17.5.2 Die lokale Aktivierung von RhoA löst den Aufbau und die Kontraktion des kontraktilen Rings aus 1219
- 17.5.3 Die Mikrotubuli der Mitosespindel bestimmen in Tierzellen die Teilungsebene 1219
- 17.5.4 Der Phragmoplast steuert die Cytokinese in Höheren Pflanzen 1221
- 17.5.5 Membranzusammenschlossene Organellen müssen während der Cytokinese auf die Tochterzellen verteilt werden 1222
- 17.5.6 Einige Zellen verlagern ihre Spindel zur asymmetrischen Teilung 1222
- 17.5.7 Die Mitose kann ohne Cytokinese vorkommen 1223
- 17.6 Meiose 1224**
- 17.6.1 Die Meiose umfasst zwei Runden der Chromosomentrennung 1225
- 17.6.2 Duplizierte Homologe paaren sich während der Prophase der *Meiose* 1225
- 17.6.3 Die Homologenpaarung gipfelt in der Bildung des synaptonemalen Komplexes 1227
- 17.6.4 Die Trennung der Homologen hängt von einigen einzigartigen Eigenschaften der Meiose I ab 1229
- 17.6.5 *Crossing-over* ist in hohem Maße reguliert 1230
- 17.6.6 Die Meiose läuft häufig schief 1231
- 17.7 Kontrolle von Zellteilung und Zellwachstum 1232**
- 17.7.1 Mitogene regen die Zellteilung an 1233
- 17.7.2 Zellen können in einen spezialisierten Zustand ohne Teilung eintreten 1233

- 17.7.3 Mitogene stimulieren die Aktivitäten von G₁-Cdk und G₁/S-Cdk 1234
- 17.7.4 Ein DNA-Schaden blockiert die Zellteilung 1236
- 17.7.5 Humane Zellen haben oft eine eingebaute Beschränkung für die Anzahl von Zellteilungen, die sie durchlaufen können 1238
- 17.7.6 Zellproliferation ist von Zellwachstum begleitet 1238
- 17.7.7 Proliferierende Zellen koordinieren in der Regel ihr Wachstum und ihre Teilung 1239

Literatur 1240

18 Der Zelltod 1245

- 18.1 Die Apoptose beseitigt unerwünschte Zellen 1246
- 18.2 Die Apoptose hängt von einer intrazellulären proteolytischen Kaskade ab 1247
- 18.3 Die Aktivierung von Todesrezeptoren setzt den extrinsischen Apoptoseweg in Gang 1249
- 18.4 Der intrinsische Weg der Apoptose hängt von Mitochondrienproteinen ab 1251
- 18.5 Bcl2-Proteine kontrollieren den intrinsischen Weg der Apoptose 1253
- 18.6 IAP und Anti-IAPs kontrollieren die Caspasenaktivierung 1255
- 18.7 Extrazelluläre Überlebensfaktoren hemmen die Apoptose 1256
- 18.8 Gesunde Nachbarn phagocytieren und verdauen apoptotische Zellen 1258
- 18.9 Überschießende oder unzureichende Apoptose kann zu Krankheiten führen 1259

Literatur 1261

TEIL V ZELLEN IN IHREM SOZIALEM UMFELD 1263

19 Zellverbindungen und die extrazelluläre Matrix 1263

19.1 Zell-Zell-Verbindungen 1266

- 19.1.1 Cadherine bilden eine vielfältige Familie von Adhäsionsmolekülen 1266
- 19.1.2 Cadherine vermitteln homophile Adhäsion 1267
- 19.1.3 Cadherinabhängige Zell-Zell-Adhäsionen steuern die Organisation sich entwickelnder Gewebe 1269
- 19.1.4 Der Aufbau von starken Zell-Zell-Adhäsionsverbindungen erfordert Veränderungen im Aktincytoskelett 1271

- 19.1.5 Klassische Cadherine sind über Catenine mit dem Aktincytoskelett verknüpft 1272
- 19.1.6 Adhärenzte Verbindungen antworten auf von innerhalb und außerhalb des Gewebes verursachte Kräfte 1273
- 19.1.7 Gewebeumordnungen hängen von der Koordination der aktinvermittelten Kontraktion mit der Zell-Zell-Adhäsion ab 1274
- 19.1.8 Desmosomen verleihen Epithelien mechanische Festigkeit 1276
- 19.1.9 *Tight Junctions* bilden eine Abdichtung zwischen Zellen und eine Barriere zwischen Membrandomänen 1277
- 19.1.10 *Tight Junctions* enthalten Stränge von Transmembran-Adhäsionsproteinen 1279
- 19.1.11 Gerüstproteine organisieren Verbindungsproteinkomplexe 1281
- 19.1.12 *Gap Junctions* koppeln Zellen sowohl elektrisch als auch metabolisch 1282
- 19.1.13 Das Connexon in *Gap Junctions* besteht aus sechs transmembranen Connexin-Untereinheiten 1283
- 19.1.14 Plasmodesmata übernehmen in Pflanzen viele der Funktionen von *Gap Junctions* 1285
- 19.1.15 Selektine vermitteln vorübergehende Zell-Zell-Adhäsionen im Blutkreislauf 1285
- 19.1.16 Die Ca²⁺-unabhängige Zell-Zell-Adhäsion wird von Proteinen der Immunglobulin-Superfamilie vermittelt 1287

19.2 Die extrazelluläre Matrix bei Tieren 1290

- 19.2.1 Die extrazelluläre Matrix wird von den in ihr liegenden Zellen synthetisiert und ausgerichtet 1290
- 19.2.2 Glykosaminoglykanketten sind voluminös und bilden hydratisierte Gele 1291
- 19.2.3 Hyaluronan wirkt als Füllmasse bei der Morphogenese und Reparatur von Geweben 1292
- 19.2.4 Proteoglykane bestehen aus GAG-Ketten, die kovalent an einen Proteinkern gebunden sind 1293
- 19.2.5 Kollagene sind die Hauptproteine der extrazellulären Matrix 1295
- 19.2.6 Kollagenketten durchlaufen eine Reihe von posttranslationalen Modifikationen 1296
- 19.2.7 Sezernierte, fibrillenassoziierte Kollagene helfen bei der Organisation der Fibrillen 1298
- 19.2.8 Elastin verleiht den Geweben ihre Elastizität 1299
- 19.2.9 Zellen steuern und antworten auf mechanische Eigenschaften der Matrix 1301

- 19.2.10 Fibronektin und andere viele Domänen enthaltende Glykoproteine helfen bei der Organisation der Matrix 1302
- 19.2.11 Fibronektin bindet an Integrine 1303
- 19.2.12 Die von Zellen ausgeübte Zugkraft reguliert den Aufbau von Fibronektinfibrillen 1304
- 19.2.13 Die Basallamina ist eine spezielle Form der extrazellulären Matrix 1305
- 19.2.14 Laminin und Typ-IV-Kollagen sind Hauptbestandteile der Basallamina 1306
- 19.2.15 Basalmembranen üben unterschiedliche Funktionen aus 1308
- 19.2.16 Zellen müssen Matrix sowohl abbauen als auch bilden können 1309
- 19.2.17 Matrix-Proteoglykane und -Glykoproteine kontrollieren die Aktivitäten sezernierter Proteine 1310
- 19.3 Zell-Matrix-Verbindungen 1312**
- 19.3.1 Integrine sind transmembrane Heterodimere, die die extrazelluläre Matrix mit dem Cytoskelett verbinden 1312
- 19.3.2 Integrindefekte sind für viele verschiedene Erbkrankheiten verantwortlich 1314
- 19.3.3 Integrine können zwischen einer aktiven und einer inaktiven Konformation umschalten 1315
- 19.3.4 Integrine lagern sich zusammen, um feste Adhäsionen zu bilden 1317
- 19.3.5 Verbindungen mit der extrazellulären Matrix wirken über Integrine, um die Zellproliferation und das Zellüberleben zu kontrollieren 1318
- 19.3.6 Integrine rekrutieren intrazelluläre Signalproteine an Zell-Substrat-Adhäsionsstellen 1318
- 19.3.7 Zell-Matrix-Verbindungen reagieren auf mechanische Kräfte 1319
- 19.4 Die Pflanzenzellwand 1321**
- 19.4.1 Die Zusammensetzung der Zellwand hängt vom Zelltyp ab 1321
- 19.4.2 Die Zugfestigkeit der Zellwand erlaubt es Pflanzenzellen, einen Turgordruck aufzubauen 1322
- 19.4.3 Die Primärwand besteht aus Zellulose-Mikrofibrillen, die mit einem Geflecht aus Pektin-Polysacchariden verwoben sind 1323
- 19.4.4 Gerichtete Zellwandablagerung kontrolliert das Pflanzenzellwachstum 1324
- 19.4.5 Mikrotubuli bestimmen die Ausrichtung beim Aufbau der Zellwand 1326
- Literatur 1327
- 20 Krebs 1331**
- 20.1 Krebs als Mikro-Evolutionsprozess 1331**
- 20.1.1 Krebszellen umgehen die normale Proliferationskontrolle und besiedeln andere Gewebe 1332
- 20.1.2 Die meisten Tumoren stammen von einer einzigen anormalen Zelle ab 1334
- 20.1.3 Krebszellen enthalten somatische Mutationen 1335
- 20.1.4 Eine einzige Mutation reicht nicht aus, um eine normale Zelle in eine Krebszelle umzuwandeln 1335
- 20.1.5 Viele Krebserkrankungen entwickeln sich nach und nach durch aufeinanderfolgende Runden von zufällig geerbten Veränderungen, denen eine natürliche Auslese folgt 1336
- 20.1.6 Krebs kann sich aufgrund genetischer Instabilität plötzlich entwickeln 1337
- 20.1.7 Einige Tumore beherbergen eine kleine Population von Stammzellen 1339
- 20.1.8 Ein gemeinsamer Satz von Markenzeichen charakterisiert typischerweise krebsartiges Wachstum 1341
- 20.1.9 Krebszellen besitzen eine veränderte Wachstums- und Homöostasekontrolle 1342
- 20.1.10 Humane Krebszellen umgehen die in Zellen eingebaute Vermehrungsgrenze 1344
- 20.1.11 Krebszellen besitzen die anormale Fähigkeit, Todessignale zu überleben 1344
- 20.1.12 Krebszellen besitzen einen veränderten Zuckermetabolismus 1345
- 20.1.13 Die Mikroumgebung des Tumors beeinflusst die Krebsentwicklung 1346
- 20.1.14 Krebszellen müssen in einer fremden Umgebung überleben und sich vermehren 1347
- 20.2 Krebskritische Gene: Wie man sie findet und was sie tun 1349**
- 20.2.1 Für die Identifizierung von Funktionsgewinn- und Funktionsverlust-Krebsmutationen wurden traditionell unterschiedliche Methoden verwendet 1350
- 20.2.2 Retroviren führten zur Identifizierung von Onkogenen 1351
- 20.2.3 Gene, die bei Krebs mutiert sind, können auf vielen Wegen überaktiviert werden 1352
- 20.2.4 Die Untersuchung seltener erblicher Krebs syndrome führte erstmals zur Identifizierung von Tumorsuppressorgenen 1354

- 20.2.5 Sowohl genetische als auch epigenetische Mechanismen können Tumorsuppressorgene inaktivieren 1355
- 20.2.6 Die systematische Sequenzierung von Krebszellgenomen hat unser Verständnis von Krebs verändert 1356
- 20.2.7 Viele Krebsarten besitzen ein außergewöhnlich zerstückeltes Genom 1357
- 20.2.8 Zu den meisten Tumoren tragen epigenetische Veränderungen und Chromatinveränderungen bei 1358
- 20.2.9 Hunderte von menschlichen Genen tragen zu Krebs bei 1359
- 20.2.10 Störungen in einer handvoll entscheidender Stoffwechselwege sind vielen Krebsarten gemein 1360
- 20.2.11 Mutationen innerhalb des PI 3-Kinase/Akt/mTOR-Signalwegs steuern Krebszellen in Richtung Wachstum 1362
- 20.2.12 Mutationen im p53-Weg ermöglichen es Krebszellen, trotz Stress und DNA-Schädigung zu überleben und sich zu vermehren 1363
- 20.2.13 Studien mit Mäusen helfen, die Funktionen krebskritischer Gene zu bestimmen 1364
- 20.2.14 Krebs wird immer heterogener, während er fortschreitet 1366
- 20.2.15 Dickdarmkrebs entsteht langsam, in einer Abfolge erkennbarer Strukturveränderungen 1367
- 20.2.16 Die Mehrzahl der Dickdarmkrebsfälle weist einige wenige, aber entscheidende genetische Schäden auf 1368
- 20.2.17 Einige Fälle von Dickdarmkrebs zeigen Störungen in der Reparatur von DNA-Fehlpaarungen 1370
- 20.2.18 Die Schritte der Tumorprogression können mit spezifischen Mutationen korreliert werden 1371
- 20.2.19 Die Veränderungen in Tumorzellen, die zur Metastasenbildung führen, geben größtenteils immer noch Rätsel auf 1372

20.3 **Behandlung von Krebs und Krebsvorsorge: heute und in Zukunft** 1373

- 20.3.1 Die Epidemiologie zeigt, dass viele Arten von Krebs vermeidbar sind 1374
- 20.3.2 Empfindliche Untersuchungsmethoden können krebserregende Agenzien, die die DNA schädigen, ausfindig machen 1375
- 20.3.3 Die Hälfte der Krebsfälle könnten durch einen veränderten Lebensstil verhindert werden 1376
- 20.3.4 Viren und andere Infektionen tragen signifikant zu Krebserkrankungen beim Menschen bei 1377
- 20.3.5 Impfung gegen das humane Papillomavirus kann Gebärmutterhalskrebs vorbeugen 1378
- 20.3.6 Infektionserreger können auf unterschiedliche Art und Weise Krebs verursachen 1379

- 20.3.7 Die Suche nach Heilungsmethoden für Krebs ist schwierig, aber nicht aussichtslos 1380
- 20.3.8 Traditionelle Therapien nutzen den Verlust von Zellzyklus-Kontrollpunkt-Reaktionen und die genetische Instabilität der Krebszellen 1380
- 20.3.9 Neue Medikamente können Krebszellen selektiv abtöten, indem sie an spezifischen Mutationen ansetzen 1381
- 20.3.10 PARP-Inhibitoren töten Krebszellen, die Defekte in *Brca1*- oder *Brca2*-Genen besitzen 1382
- 20.3.11 Man kann Arzneistoffmoleküle entwerfen, die spezifische onkogene Proteine hemmen 1384
- 20.3.12 Viele Krebsarten könnten durch Steigerung der Immunabwehr behandelbar sein 1387
- 20.3.13 Immunsuppression ist die Haupthürde bei der Krebsimmuntherapie 1388
- 20.3.14 Tumoren entwickeln Resistenz gegenüber Therapien 1390
- 20.3.15 Inzwischen haben wir Möglichkeiten, um für das jeweilige Individuum maßgeschneiderte Kombinationstherapien zu entwerfen 1391

Literatur 1392

21 **Die Entwicklung vielzelliger Organismen** 1395

21.1 **Überblick über die Entwicklung** 1397

- 21.1.1 Konservierte Mechanismen etablieren die Kerngewebe von Tieren 1397
- 21.1.2 Das Entwicklungspotenzial von Zellen wird mehr und mehr eingeschränkt 1398
- 21.1.3 Das Zellgedächtnis liegt den Entscheidungen, die eine Zelle trifft, zugrunde 1399
- 21.1.4 Verschiedene Modellorganismen waren entscheidend für das Verständnis von Entwicklungsprozessen 1399
- 21.1.5 Regulatorische DNA scheint weitgehend für die Unterschiede zwischen den verschiedenen Tierarten verantwortlich zu sein 1400
- 21.1.6 Wenige konservierte Zell-Zell-Signalwege koordinieren die räumliche Strukturierung 1400
- 21.1.7 Durch kombinatorische Kontrolle und Zellgedächtnis können einfache Signale komplexe Muster bilden 1401
- 21.1.8 Morphogene sind induktive Signale, die diffundieren können und graduelle Effekte hervorrufen 1402
- 21.1.9 Durch laterale Hemmung können Muster unterschiedlicher Zelltypen entstehen 1403
- 21.1.10 Asymmetrische Zellteilung kann ebenfalls zu Diversität führen 1404

- 21.1.11 Anfangsmuster werden in kleinen Zellgruppen angelegt und durch aufeinanderfolgende Induktionsereignisse im Verlauf des Embryowachstums verfeinert 1405
- 21.1.12 Die Entwicklungsbiologie liefert Erkenntnisse über Krankheiten und Gewebeerhalt 1405
- 21.2 Mechanismen der Musterbildung 1407**
- 21.2.1 Verschiedene Tiere nutzen unterschiedliche Mechanismen, um ihre primären Polarisationsachsen einzurichten 1407
- 21.2.2 Untersuchungen an *Drosophila* haben die genetischen Kontrollmechanismen, die der Entwicklung zugrunde liegen, enthüllt 1409
- 21.2.3 Im Ei abgelagerte Genprodukte richten die Achsen des frühen *Drosophila*-Embryos ein 1410
- 21.2.4 Drei Gruppen von Genen kontrollieren die Segmentierung von *Drosophila* entlang der A-P-Achse 1410
- 21.2.5 Eine Hierarchie von genregulatorischen Wechselwirkungen untergliedert den *Drosophila*-Embryo 1412
- 21.2.6 Ei-Polaritäts-, Lücken- und Paarregel-Gene schaffen ein transientes Muster, an das sich Segmentpolaritätsgene und *Hox*-Gene erinnern 1414
- 21.2.7 *Hox*-Gene legen das Muster der A-P-Achse dauerhaft fest 1415
- 21.2.8 *Hox*-Proteine verleihen jedem Segment seine Individualität 1416
- 21.2.9 Die *Hox*-Gene werden gemäß ihrer Anordnung im *Hox*-Komplex exprimiert 1417
- 21.2.10 Trithorax- und Polycomb-Gruppen-Proteine regulieren die *Hox*-Expression für eine dauerhafte Aufzeichnung von Positionsinformationen 1418
- 21.2.11 Die D-V-Signalgene bilden einen Gradienten des Transkriptionsregulators Dorsal 1419
- 21.2.12 Eine Hierarchie induktiver Wechselwirkungen untergliedert den Wirbeltierembryo 1420
- 21.2.13 Ein Wettstreit zwischen sezernierten Signalproteinen strukturiert die Wirbeltierembryo-Achsen 1422
- 21.2.14 *Hox*-Gene kontrollieren bei Wirbeltieren die A-P-Achse 1423
- 21.2.15 Einige Transkriptionsregulatoren können ein Programm aktivieren, das einen Zelltyp definiert oder ein komplettes Organ bildet 1425
- 21.2.16 Notch-vermittelte laterale Hemmung verfeinert zelluläre Muster 1426
- 21.2.17 Zellschicksalsdeterminanten können asymmetrisch vererbt werden 1428
- 21.2.18 Die Evolution von regulatorischer DNA erklärt viele morphologische Unterschiede 1429
- 21.3 Zeitliche Steuerung der Entwicklung 1432**
- 21.3.1 Die Lebenszeit von Molekülen spielt eine wichtige Rolle bei der zeitlichen Steuerung der Entwicklung 1433
- 21.3.2 Ein Genexpressionsoszillator fungiert als Zeitgeber bei der Kontrolle der Segmentierung bei Wirbeltieren 1434
- 21.3.3 Intrinsische Zeiteinteilungsmechanismen können zu unterschiedlichen Zellschicksalen führen 1436
- 21.3.4 Zellen zählen selten die Zellteilungen, um ihre Entwicklung zeitlich zu steuern 1437
- 21.3.5 MicroRNAs können Entwicklungsübergänge regulieren 1438
- 21.3.6 Die Größenverhältnisse zwischen Zelle und Zellkern steuern den Beginn der Genexpression der Zygote 1440
- 21.3.7 Hormonelle Signale koordinieren den zeitlichen Ablauf von Entwicklungsübergängen 1441
- 21.3.8 Signale aus der Umwelt bestimmen den Zeitpunkt der Blütenbildung 1442
- 21.4 Morphogenese 1444**
- 21.4.1 Ein auf die Zellen wirkendes Ungleichgewicht physikalischer Kräfte steuert die Morphogenese 1445
- 21.4.2 Spannung und Adhäsion bestimmen die Zellanordnung innerhalb von Epithelschichten 1445
- 21.4.3 Sich verändernde Muster von Zelladhäsionsmolekülen zwingen Zellen in neue Anordnungen 1446
- 21.4.4 Abstoßende Wechselwirkungen helfen, Gewebegrenzen aufrechtzuerhalten 1446
- 21.4.5 Gruppen von ähnlichen Zellen können dramatische kollektive Umgestaltungen vollführen 1447
- 21.4.6 Planare Zellpolarität richtet das Zellverhalten innerhalb eines Embryos aus 1449
- 21.4.7 Ein Epithel kann sich während der Entwicklung zu einer Röhre verbiegen 1450
- 21.4.8 Durch Wechselwirkungen zwischen Epithel und Mesenchym entstehen sich verzweigende, tubuläre Strukturen 1451
- 21.4.9 Die extrazelluläre Matrix beeinflusst ebenfalls die Gewebeform 1453
- 21.4.10 Die Zellwanderung wird durch Signale aus der Umgebung gesteuert 1454
- 21.4.11 Die Verteilung der wandernden Zellen hängt von Überlebensfaktoren ab 1456
- 21.4.12 Um großflächige morphogenetische Bewegungen zu bewirken, wandern Zellen in Gruppen 1456

21.5 Wachstum 1458

- 21.5.1 Proliferation, Tod und Größe der Zellen bestimmen die Größe der Organe und des Organismus 1459
- 21.5.2 Veränderungen der Zellgröße kommen gewöhnlich durch modifizierte Zellzyklen zustande 1460
- 21.5.3 Tiere und Organe können die Gesamtzellmasse erfassen und regulieren 1461
- 21.5.4 Verschiedene extrazelluläre Signale stimulieren oder hemmen das Wachstum 1462
- 21.5.5 Der Hippo-Signalweg schaltet mechanische Signale zur Regulierung des Wachstums 1464
- 21.5.6 Hormone koordinieren das Wachstum im gesamten Körper 1464
- 21.5.7 Die Wachstumsdauer beeinflusst die Größe des Organismus 1465

Literatur 1466

22 Stammzellen bei der Gewebemöostase und Gewebeerneuerung 1469

22.1 Stammzellen und die Gewebemöostase 1470

- 22.1.1 Charakteristisch für Stammzellen ist die Fähigkeit, sich selbst zu erneuern und differenzierte Zellen zu generieren 1471
- 22.1.2 Die Epithel-Auskleidung des Dünndarms wird durch Zellproliferation in den Krypten kontinuierlich erneuert 1472
- 22.1.3 Das Stammzellsystem der Epidermis hält eine selbsterneuernde, wasserdichte Epithelbarriere auf der Körperoberfläche aufrecht 1473
- 22.1.4 Die Verfolgung der Zellabstammung offenbart die Lokalisierung der Stammzellen und ihrer Nachkommen 1475
- 22.1.5 Ruhende Stammzellen sind nur schwer durch *Cell Lineage Tracing* zu identifizieren 1475
- 22.1.6 Hämatopoetische Stammzellen können durch Transplantation identifiziert werden 1477
- 22.1.7 Einige Gewebe benötigen keine Stammzellen für ihre Erhaltung 1480
- 22.1.8 Als Reaktion auf eine Verletzung können sich einige differenzierte Zellen in Vorläuferzellen und einige Vorläuferzellen in Stammzellen zurückverwandeln 1481
- 22.1.9 Einige Gewebe besitzen keine Stammzellen und sind nicht erneuerbar 1482

22.2 Kontrolle des Zellschicksals und der Selbsterneuerung von Stammzellen 1483

- 22.2.1 Die Stammzellnische hält die Stammzellen-Selbsterneuerung aufrecht 1483

22.2.2 Die Größe der Stammzellnische kann die Anzahl der Stammzellen bestimmen 1485

22.2.3 Asymmetrische Stammzellteilung kann die Stammzellenanzahl aufrechterhalten 1486

22.2.4 Bei vielen symmetrischen Stammzellteilungen wählen die Tochterzellen ihre Schicksale unabhängig und zufällig 1487

22.2.5 Eine Abnahme der Stammzellfunktion trägt zur Gewebeerneuerung bei 1488

22.3 Erneuerung und Reparatur 1490

22.3.1 Planarien besitzen Stammzellen, die einen kompletten Körper nachbilden können 1490

22.3.2 Einige Vertebraten können ganze Gliedmaßen und Organe ersetzen 1492

22.3.3 Stammzellen können klinisch verwendet werden, um verlorene hämatopoetische Zellen oder Hautzellen zu ersetzen 1493

22.3.4 Neurale Stammzellen können in Kultur manipuliert und zur Neubesiedlung eines krankhaften Zentralnervensystems eingesetzt werden 1493

22.4 Zell-Reprogrammierung und pluripotente Stammzellen 1495

22.4.1 Zellkerne können durch Transplantation in fremdes Cytoplasma umprogrammiert werden 1495

22.4.2 Umprogrammierung eines transplantierten Zellkerns erfordert drastische Chromatinveränderungen 1496

22.4.3 Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) können zur Herstellung von beliebigen Körperteilen verwendet werden 1497

22.4.4 Eine Gruppe von Transkriptionsregulatoren definiert und erhält den ES-Zellstatus 1498

22.4.5 Fibroblasten können zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) umprogrammiert werden 1499

22.4.6 Zur Umprogrammierung gehört eine massive Umgestaltung des Genkontrollsystems 1499

22.4.7 Experimentelle Manipulation von Faktoren, die Chromatin modifizieren, kann die Effizienz der Umprogrammierung steigern 1501

22.4.8 ES-Zellen und iPS-Zellen können so gesteuert werden, dass sie spezifische adulte Zelltypen und sogar Organoiden bilden 1502

22.4.9 Zellen eines spezialisierten Typs können dazu gezwungen werden, direkt zu Zellen eines anderen Typs zu transdifferenzieren 1503

22.4.10 ES-Zellen und iPS-Zellen sind ebenfalls nützlich für die Entdeckung von Arzneimitteln und für die Analyse von Krankheiten 1504

Literatur 1506

23 Krankheitserreger und Infektion 1509

23.1 Einführung in die Krankheitserreger 1510

- 23.1.1 Viren, Bakterien und Eukaryoten können Krankheitserreger sein 1510
- 23.1.2 Pathogene Erreger treten auf verschiedene Arten mit ihren Wirten in Wechselwirkung 1511
- 23.1.3 Bakterien sind vielfältig und besetzen außerordentlich viele ökologische Nischen 1512
- 23.1.4 Pathogene Bakterien besitzen spezialisierte Virulenzgene 1514
- 23.1.5 Bakterielle Virulenzgene codieren für Toxine und für Sekretionssysteme, um die Effektorproteine zu den Wirtszellen zu befördern 1516
- 23.1.6 Pilze und parasitische Protozoen haben komplexe Lebenszyklen mit unterschiedlichen Erscheinungsformen 1518
- 23.1.7 Alle Aspekte der Virenvermehrung hängen von der Maschinerie der Wirtszelle ab 1519

23.2 Zellbiologie der Infektion mit Krankheitserregern 1523

- 23.2.1 Pathogene durchbrechen Epithelbarrieren, um den Wirt zu infizieren 1524
- 23.2.2 Pathogene, die Epithelien besiedeln, müssen deren Schutzmechanismen überwinden 1525
- 23.2.3 Extrazelluläre pathogene Erreger verwenden Toxine und kontaktabhängige Sekretionssysteme, um Wirtszellen zu stören, ohne in sie einzudringen 1526
- 23.2.4 Intrazelluläre Pathogene besitzen Mechanismen, um in Wirtszellen einzudringen und sie wieder zu verlassen 1527
- 23.2.5 Viruspartikel binden an Virusrezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszelle 1528
- 23.2.6 Viren dringen durch Membranfusion, Porenbildung oder Membranbeschädigung in Wirtszellen ein 1529
- 23.2.7 Bakterien dringen über Phagozytose in Wirtszellen ein 1531
- 23.2.8 Intrazelluläre eukaryotische Parasiten dringen aktiv in Wirtszellen ein 1531
- 23.2.9 Einige intrazelluläre pathogene Erreger entkommen aus dem Phagosom ins Cytosol 1533
- 23.2.10 Viele pathogene Organismen verändern den Membrantransport in der Wirtszelle, um zu überleben und sich zu vermehren 1534
- 23.2.11 Bakterien und Viren verwenden das Cytoskelett der Wirtszelle, um sich intrazellulär fortzubewegen 1536
- 23.2.12 Viele Mikroben manipulieren die Autophagie 1539

- 23.2.13 Viren können den Stoffwechsel ihrer Wirtszelle ausnutzen 1541
 - 23.2.14 Die Evolution von Krankheitserregern kann über Antigenvariation sehr schnell verlaufen 1542
 - 23.2.15 Fehleranfällige Replikationsmechanismen dominieren die virale Evolution 1543
 - 23.2.16 Arzneimittelresistente Erreger stellen ein immer größeres Problem dar 1546
- ### **23.3 Die menschliche Mikrobiota 1548**
- 23.3.1 Die menschliche Mikrobiota ist ein komplexes Ökosystem 1548
 - 23.3.2 Die Mikrobiota beeinflusst unsere Entwicklung und Gesundheit 1549

Literatur 1551

24 Angeborene und adaptive Immunsysteme 1555

24.1 Das angeborene Immunsystem 1556

- 24.1.1 Epitheloberflächen dienen als Barrieren gegen eine Infektion 1556
- 24.1.2 Mustererkennungsrezeptoren erkennen konservierte Merkmale von Krankheitserregern 1557
- 24.1.3 Es gibt viele PRR-Klassen 1558
- 24.1.4 Aktivierte PRRs lösen eine Entzündungsreaktion am Ort der Infektion aus 1559
- 24.1.5 Phagozytierende Zellen suchen, fressen und vernichten Krankheitserreger 1561
- 24.1.6 Die Komplementaktivierung führt zur Phagozytose oder Lyse von Pathogenen 1562
- 24.1.7 Virusinfizierte Zellen ergreifen drastische Maßnahmen, um die Virusvermehrung zu verhindern 1564
- 24.1.8 Natürliche Killerzellen veranlassen virusinfizierte Zellen dazu, sich selbst zu töten 1564
- 24.1.9 Dendritische Zellen stellen die Verbindung her zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem 1566

24.2 Überblick über das adaptive Immunsystem 1568

- 24.2.1 B-Zellen entwickeln sich im Knochenmark, T-Zellen im Thymus 1569
- 24.2.2 Das immunologische Gedächtnis hängt sowohl von klonaler Expansion als auch von der Lymphocyten-differenzierung ab 1571
- 24.2.3 Die meisten B- und T-Zellen patrouillieren ständig durch die peripheren lymphatischen Organe 1573
- 24.2.4 Immunologische Selbst-Toleranz gewährleistet, dass gesunde Wirtszellen und -moleküle von B- und T-Zellen nicht angegriffen werden 1574

24.3 B-Zellen und Immunglobuline 1578

- 24.3.1 B-Zellen produzieren Immunglobuline (Igs) als Zelloberflächenrezeptoren und als sezernierte Antikörper 1578
- 24.3.2 Säugetiere bilden fünf Klassen von Immunglobulinen 1579
- 24.3.3 Leichte und schwere Ketten von Antikörpern bestehen aus konstanten und variablen Regionen 1581
- 24.3.4 Ig-Gene werden im Laufe der B-Zell-Entwicklung aus getrennten Gensegmenten zusammengesetzt 1582
- 24.3.5 Antigengesteuerte, somatische Hypermutation sorgt für die Feinabstimmung der Antikörper-Antwort 1585
- 24.3.6 B-Zellen können die Immunglobulinklasse, die sie exprimieren, wechseln 1586

24.4 T-Zellen und MHC-Proteine 1589

- 24.4.1 T-Zell-Rezeptoren (TCRs) sind Ig-ähnliche Heterodimere 1590
- 24.4.2 Aktivierte dendritische Zellen aktivieren immunkompetente T-Zellen 1591
- 24.4.3 T-Zellen erkennen an MHC-Proteine gebundene Fremd-Peptide 1592

- 24.4.4 MHC-Proteine sind die am stärksten polymorphen humanen Proteine, die bekannt sind 1596
- 24.4.5 CD4- und CD8-Korezeptoren auf T-Zellen binden an nichtvariable Teile der MHC-Proteine 1597
- 24.4.6 Thymocyten durchlaufen während der Entwicklung eine negative und positive Selektion 1598
- 24.4.7 Cytotoxische T-Zellen veranlassen infizierte Zielzellen dazu, sich selbst zu töten 1600
- 24.4.8 Effektor-Helfer-T-Zellen helfen, andere Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems zu aktivieren 1601
- 24.4.9 Naive Helfer-T-Zellen können zu verschiedenen Typen von Effektor-T-Zellen differenzieren 1602
- 24.4.10 Für die Aktivierung von T- und B-Zellen sind viele extrazelluläre Signale nötig 1604
- 24.4.11 Viele Zelloberflächenproteine gehören zur Ig-Superfamilie 1605
- 24.4.12 Die Impfung gegen Pathogene war der größte Beitrag der Immunologie zur menschlichen Gesundheit 1606

Literatur 1612

Glossar 1615

Register 1671