

# Inhaltsübersicht

<i>Besondere Übersichten</i>	XVII
<i>Ausführliches Inhaltsverzeichnis</i>	XIX
<i>Danksagung</i>	XLVII
<i>Hinweise für den Leser</i>	LIX

## Einführung in die Zelle Teil I

1 Zellen und Genome	1
2 Zellchemie und Bioenergetik	49
3 Proteine	121

## Genetische Grundmechanismen Teil II

4 DNA, Chromosomen und Genome	193
5 Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA	265
6 Wie Zellen das Genom ablesen: von der DNA zum Protein	333
7 Kontrolle der Genexpression	411

## Methoden für die Arbeit mit Zellen Teil III

8 Untersuchung von Zellen, Molekülen und Systemen	491
9 Das Abbild der Zellen	595

## Die innere Organisation der Zelle Teil IV

10 Der Aufbau der Membran	635
11 Membrantransport kleiner Moleküle und elektrische Eigenschaften von Membranen	671
12 Zellkompartimente und Proteinsortierung	723
13 Intrazellulärer Membranverkehr	785
14 Energieumwandlung: Mitochondrien und Chloroplasten	853
15 Zellsignalübertragung	919
16 Das Cytoskelett	1005
17 Zellzyklus	1087
18 Der Zelltod	1155

## Zellen in ihrem sozialen Umfeld

## Teil V

19 Zellverbindungen und die extrazelluläre Matrix	1171
20 Krebs	1235
21 Die Entwicklung vielzelliger Organismen	1297
22 Stammzellen und Gewebeerneuerung	1381
23 Krankheitserreger und Infektion	1435
24 Angeborene und adaptive Immunsysteme	1475
Glossar	1529
Register	1579

# Ausführliches Inhaltsverzeichnis

## Einführung in die Zelle

## Teil I

- 1 Zellen und Genome 1**
- 1.1 **Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde 2**
- 1.1.1 Alle Zellen speichern ihre Erbinformation im gleichen linearen chemischen Code: DNA 3
- 1.1.2 Alle Zellen replizieren ihre Erbinformation durch matrizengesteuerte Polymerisation 3
- 1.1.3 Alle Zellen transkribieren Teile ihrer Erbinformation in die gleiche Zwischenform: RNA 5
- 1.1.4 Alle Zellen verwenden Proteine als Katalysatoren 6
- 1.1.5 Alle Zellen übersetzen RNA auf die gleiche Weise in Protein 8
- 1.1.6 Jedes Protein wird von einem spezifischen Gen codiert 8
- 1.1.7 Leben braucht Freie Energie 9
- 1.1.8 Alle Zellen arbeiten als biochemische Fabriken, die die gleichen Grundbausteine handhaben 10
- 1.1.9 Alle Zellen sind von einer Plasmamembran umgeben, durch die hindurch Nährstoffe und Abfallstoffe passieren müssen 10
- 1.1.10 Eine lebende Zelle kann mit weniger als 500 Genen auskommen 11
- Zusammenfassung 11
- 1.2 **Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens 12**
- 1.2.1 Zellen können durch verschiedene Quellen Freier Energie angetrieben werden 12
- 1.2.2 Manche Zellen fixieren für andere Stickstoff und Kohlendioxid 14
- 1.2.3 Die größte biochemische Diversität kommt bei Prokaryotenzellen vor 15
- 1.2.4 Der Stammbaum des Lebens hat drei Hauptäste: Bakterien, Archaeen und Eukaryoten 16
- 1.2.5 Manche Gene haben sich schnell evolviert, andere sind hoch konserviert 17
- 1.2.6 Die meisten Bakterien und Archaeen besitzen 1000 bis 6000 Gene 19
- 1.2.7 Neue Gene werden aus bereits vorhandenen Genen erzeugt 19
- 1.2.8 Genverdoppelung lässt Familien verwandter Gene in einer einzigen Zelle entstehen 20
- 1.2.9 Gene können zwischen Organismen übertragen werden – sowohl im Laboratorium als auch in der Natur 21
- 1.2.10 Sexuelle Fortpflanzung führt zu horizontalem Austausch von genetischer Information innerhalb einer Spezies 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 Hauptästen im Stammbaum des Lebens gemein 24
- 1.2.13 Mutationen verraten die Funktionen von Genen 24
- 1.2.14 Molekularbiologie fing mit der Fokussierung auf *E. coli* an 26
- Zusammenfassung 27
- 1.3 **Genetische Information bei Eukaryoten 27**
- 1.3.1 Eukaryotenzellen könnten als Räuber entstanden sein 28
- 1.3.2 Heutige Eukaryotenzellen entwickelten sich durch eine Symbiose 29
- 1.3.3 Eukaryoten haben zusammengesetzte Genome 32
- 1.3.4 Eukaryoten-Genome sind groß 32
- 1.3.5 Eukaryoten-Genome enthalten viel Kontroll-DNA 33
- 1.3.6 Das Genom definiert das Programm der ontogenetischen Entwicklung eines Vielzellers 34
- 1.3.7 Viele Eukaryoten leben als Einzelzellen 35
- 1.3.8 Eine Hefe dient als Minimalmodell-Eukaryot 36
- 1.3.9 Die Expressionsstärke aller Gene eines Organismus kann gleichzeitig gemessen werden 37
- 1.3.10 *Arabidopsis* wurde unter 300.000 Spezies als Modellpflanze ausgewählt 37
- 1.3.11 Die Welt der Tierzellen wird durch einen Wurm, eine Fliege, einen Fisch, eine Maus und den Menschen repräsentiert 38
- 1.3.12 Untersuchungen an *Drosophila* liefern einen Schlüssel zur Wirbeltier-Ontogenese 38
- 1.3.13 Das Vertebraten-Genom ist ein Produkt wiederholter Duplikationen 40
- 1.3.14 Der Frosch und der Zebrafisch liefern leicht zugängliche Modelle für die Wirbeltierentwicklung 41
- 1.3.15 Die Maus ist der vorherrschende Modellorganismus für Säugetiere 41
- 1.3.16 Menschen berichten über ihre eigenen Eigenheiten 43
- 1.3.17 Wir alle unterscheiden uns in Einzelheiten 44

## XX Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

- 1.3.18 Um Zellen zu verstehen, brauchen wir Mathematik, Computer und quantitative Information 44  
Zusammenfassung 45  
Was wir nicht wissen 46  
Literatur 46
- 2 Zellchemie und Bioenergetik 49**
- 2.1 Die chemischen Bestandteile einer Zelle 49**
- 2.1.1 Wasser wird über Wasserstoffbrücken zusammengehalten 49
- 2.1.2 Vier Arten nichtkovalenter Anziehungen tragen dazu bei, Moleküle in Zellen zusammenzubringen 51
- 2.1.3 Einige polare Moleküle sind in Wasser Säuren und Basen 54
- 2.1.4 Zellen sind aus Kohlenstoffverbindungen aufgebaut 55
- 2.1.5 Zellen enthalten vier Hauptfamilien kleiner organischer Moleküle 58
- 2.1.6 Die Chemie von Zellen wird von Makromolekülen mit bemerkenswerten Eigenschaften beherrscht 59
- 2.1.7 Nichtkovalente Bindungen spezifizieren sowohl die exakte Form eines Makromoleküls als auch dessen Bindung an andere Moleküle 62  
Zusammenfassung 63
- 2.2 Katalyse und Energienutzung durch Zellen 66**
- 2.2.1 Der Zellstoffwechsel wird durch Enzyme organisiert 66
- 2.2.2 Biologische Ordnung wird durch Freisetzen von Wärmeenergie aus Zellen möglich 67
- 2.2.3 Zellen gewinnen Energie durch die Oxidation organischer Moleküle 74
- 2.2.4 Bei Oxidation und Reduktion finden Elektronenübertragungen statt 75
- 2.2.5 Enzyme erniedrigen die Aktivierungsenergiebarrieren, die chemische Reaktionen überspringen müssen 76
- 2.2.6 Enzyme können Substratmoleküle entlang spezifischer Reaktionswege treiben 78
- 2.2.7 Wie Enzyme ihre Substrate finden: die enorme Geschwindigkeit molekularer Bewegungen 78
- 2.2.8 Die Änderung der Freien Energie  $\Delta G$  in einer Reaktion bestimmt, ob sie spontan ablaufen kann 80
- 2.2.9 Die Konzentration der Reaktionspartner beeinflusst  $\Delta G$  und die Richtung der Reaktion 80
- 2.2.10 Die Änderung der Freien Energie,  $\Delta G^0$ , ermöglicht den Vergleich der Energetik verschiedener Reaktionen 81
- 2.2.11 Die Gleichgewichtskonstante und  $\Delta G^0$  lassen sich leicht voneinander ableiten 81
- 2.2.12 Bei gekoppelten Reaktionen summieren sich die Änderungen der Freien Energie 85
- 2.2.13 Aktivierte Transportermoleküle sind für Biosynthesen wichtig 86
- 2.2.14 Die Bildung eines aktivierten Transporters ist an eine energetisch günstige Reaktion gekoppelt 86
- 2.2.15 ATP ist das meistverwendete aktivierte Transportermolekül 87
- 2.2.16 In ATP gespeicherte Energie wird häufig genutzt, um zwei Moleküle zu verknüpfen 88
- 2.2.17 NADH und NADPH sind wichtige Elektronentransporter 89
- 2.2.18 Es gibt noch weitere aktivierte Transportmoleküle in Zellen 91
- 2.2.19 Die Synthese von Biopolymeren wird durch die ATP-Hydrolyse angetrieben 93  
Zusammenfassung 96
- 2.3 Wie Zellen Energie aus Nahrung gewinnen 97**
- 2.3.1 Die Glykolyse ist der zentrale ATP-erzeugende Stoffwechselweg 97
- 2.3.2 Gärungen erzeugen ATP in Abwesenheit von Sauerstoff 99
- 2.3.3 Die Glykolyse zeigt, wie Enzyme Oxidation und Energiespeicherung koppeln 99
- 2.3.4 Organismen lagern Nahrungsmoleküle in speziellen Speichern 104
- 2.3.5 Zwischen den Mahlzeiten gewinnen die meisten tierischen Zellen ihre Energie aus Fettsäuren 107
- 2.3.6 Sowohl Zucker als auch Fette werden in den Mitochondrien zu Acetyl-CoA abgebaut 107
- 2.3.7 Der Zitronensäurezyklus erzeugt NADH durch Oxidation von Acetylgruppen zu  $\text{CO}_2$  109
- 2.3.8 In den meisten Zellen treibt der Elektronentransport die Synthese der Hauptmenge von ATP an 114
- 2.3.9 Aminosäuren und Nukleotide sind Teil des Stickstoffkreislaufs 114
- 2.3.10 Der Stoffwechsel ist hoch geordnet und geregelt 116  
Zusammenfassung 117  
Was wir nicht wissen 117  
Literatur 118
- 3 Proteine 121**
- 3.1 Form und Struktur von Proteinen 121**
- 3.1.1 Die Form eines Proteins wird durch seine Aminosäuresequenz bestimmt 121
- 3.1.2 Proteine falten sich zur Konformation mit der geringsten Energie 125
- 3.1.3 Die  $\alpha$ -Helix und das  $\beta$ -Faltblatt sind allgemeine Faltungsmuster 128

- 3.1.4 Proteindomänen sind Module, aus denen größere Proteine aufgebaut werden 130
- 3.1.5 Nur wenige der vielen möglichen Polypeptidketten sind brauchbar 131
- 3.1.6 Proteine können in viele Familien eingeteilt werden 132
- 3.1.7 Manche Proteindomänen sind in vielen verschiedenen Proteinen zu finden 134
- 3.1.8 Bestimmte Domänenpaare kommen in vielen Proteinen zusammen vor 135
- 3.1.9 Das Genom des Menschen codiert für einen komplexen Satz von Proteinen, der noch viel Unbekanntes zur Erklärung offen lässt 136
- 3.1.10 Größere Proteinmoleküle enthalten oft mehr als eine Polypeptidkette 136
- 3.1.11 Einige Proteine bilden lange helikale Filamente 137
- 3.1.12 Viele Proteinmoleküle haben eine lange Faserform 138
- 3.1.13 Proteine enthalten einen überraschend großen Anteil an in sich ungeordneter Polypeptidkette 139
- 3.1.14 Extrazelluläre Proteine werden durch kovalente Vernetzung stabilisiert 141
- 3.1.15 Proteinmoleküle dienen oft als Untereinheiten für den Zusammenbau großer Strukturen 141
- 3.1.16 Viele Strukturen in der Zelle können sich selbstständig zusammenbauen 142
- 3.1.17 Die Ausbildung komplexer biologischer Strukturen wird oft durch Hilfsfaktoren unterstützt 144
- 3.1.18 Amyloidfibrillen können sich aus vielen Proteinen bilden 145
- 3.1.19 Amyloidstrukturen können in Zellen nützliche Funktionen erfüllen 146
- 3.1.20 Viele Proteine enthalten Domänen von geringer Komplexität, die „reversible Amyloide“ bilden können 147
- Zusammenfassung 149
- 3.2 Proteinfunktion 149**
- 3.2.1 Alle Proteine binden an andere Moleküle 149
- 3.2.2 Die Oberflächenkonformation eines Proteins bestimmt seine chemischen Eigenschaften 151
- 3.2.3 Sequenzvergleiche zwischen Mitgliedern von Proteinfamilien decken entscheidende Liganden-Bindungsstellen auf 152
- 3.2.4 Proteine binden über verschiedene Grenzflächen-Typen an andere Proteine 153
- 3.2.5 Die Bindungsstellen von Antikörpern sind besonders vielseitig 153
- 3.2.6 Die Bindungsstärke wird durch die Gleichgewichtskonstante gemessen 155
- 3.2.7 Enzyme sind wirkungsvolle und hoch spezifische Katalysatoren 156
- 3.2.8 Die Substratbindung ist der erste Schritt der Enzymkatalyse 157
- 3.2.9 Enzyme beschleunigen Reaktionen durch selektive Stabilisierung von Übergangszuständen 160
- 3.2.10 Enzyme können Säure- und Basen-Katalyse gleichzeitig einsetzen 160
- 3.2.11 Lysozym veranschaulicht, wie ein Enzym arbeitet 161
- 3.2.12 Fest gebundene kleine Moleküle verleihen Proteinen zusätzliche Funktionen 163
- 3.2.13 Multienzymkomplexe helfen, die Geschwindigkeit des Zellstoffwechsels zu steigern 165
- 3.2.14 Die Zelle reguliert die katalytischen Aktivitäten ihrer Enzyme 167
- 3.2.15 Allosterische Enzyme besitzen zwei oder mehr wechselwirkende Bindungsstellen 168
- 3.2.16 Zwei Liganden mit gekoppelten Bindungsstellen beeinflussen ihre Bindungen gegenseitig 169
- 3.2.17 Symmetrische Proteinaggregate erzeugen kooperative allosterische Übergänge 170
- 3.2.18 Viele Änderungen in Proteinen werden durch Phosphorylierung bewirkt 171
- 3.2.19 Eine Eukaryotenzelle enthält eine große Vielfalt von Protein-Kinasen und Protein-Phosphatasen 172
- 3.2.20 Die Kontrolle der Src-Protein-Kinase zeigt, wie ein Protein als Mikroprozessor fungieren kann 174
- 3.2.21 Proteine, die GTP binden und hydrolysieren, sind allgegenwärtige Zell-Regulatoren 175
- 3.2.22 Die Regulationsproteine GAP und GEF kontrollieren die Aktivität von GTP-bindenden Proteinen, indem sie bestimmen, ob GTP oder GDP gebunden wird 176
- 3.2.23 Proteine können durch kovalentes Anfügen anderer Proteine kontrolliert werden 176
- 3.2.24 Ein ausgefeiltes Ubiquitin-Konjugationssystem wird zur Proteinmarkierung eingesetzt 177
- 3.2.25 Proteinkomplexe mit austauschbaren Teilen nutzen die genetische Information effizient 178
- 3.2.26 Ein GTP-bindendes Protein zeigt, wie große Proteinbewegungen erzeugt werden können 179
- 3.2.27 Motorproteine erzeugen große Bewegungen in Zellen 180
- 3.2.28 Membrangebundene Transporter pumpen unter Energieverbrauch Moleküle durch Membranen 182
- 3.2.29 Proteine bilden oft große Komplexe, die als Proteinmaschinen fungieren 183
- 3.2.30 Gerüste konzentrieren wechselwirkende Proteinsätze 184
- 3.2.31 Viele Proteine werden durch kovalente Modifikationen kontrolliert, die sie zu spezifischen Stellen innerhalb der Zelle lenken 185

- 3.2.32 Der Zellfunktion liegen komplexe Netzwerke von Proteinwechselwirkungen zugrunde 186
- Zusammenfassung 189

- Was wir nicht wissen 190
- Literatur 190

## Genetische Grundmechanismen

## Teil II

### 4 DNA, Chromosomen und Genome 193

- 4.1 Struktur und Funktion von DNA 195
  - 4.1.1 Ein DNA-Molekül besteht aus zwei komplementären Nukleotidketten 195
  - 4.1.2 Die Struktur der DNA bietet einen Mechanismus für die Vererbung 198
  - 4.1.3 Bei Eukaryoten ist die DNA in einem Zellkern eingeschlossen 199
  - Zusammenfassung 200
- 4.2 Chromosomale DNA und ihre Verpackung in der Chromatinfaser 200
  - 4.2.1 Die DNA von Eukaryoten ist in einen Satz von Chromosomen verpackt 201
  - 4.2.2 Chromosomen enthalten lange Ketten von Genen 203
  - 4.2.3 Die Nukleotidsequenz des menschlichen Genoms zeigt, wie Gene angeordnet sind 205
  - 4.2.4 Jedes DNA-Molekül, das ein lineares Chromosom bildet, muss ein Centromer, zwei Telomere und Replikationsursprünge enthalten 206
  - 4.2.5 DNA-Moleküle sind in den Chromosomen hoch verdichtet 208
  - 4.2.6 Nukleosomen sind die Grundeinheiten der Chromosomenstruktur bei Eukaryoten 208
  - 4.2.7 Die Struktur des Nukleosomkernpartikels zeigt die Verpackung der DNA 210
  - 4.2.8 Nukleosomen haben eine dynamische Struktur und sind häufig Veränderungen unterworfen, die von ATP-abhängigen Chromatin-Umformungskomplexen katalysiert werden 212
  - 4.2.9 Nukleosomen werden gewöhnlich zusammen in eine kompakte Chromatinfaser gepackt 214
  - Zusammenfassung 215
- 4.3 Die Struktur und Funktion von Chromatin 216
  - 4.3.1 Heterochromatin ist hoch geordnet und ungewöhnlich widerstandsfähig gegenüber der Genexpression 216
  - 4.3.2 Die Heterochromatinstruktur breitet sich selbst aus 217
  - 4.3.3 Die Kernhistone werden an vielen verschiedenen Stellen kovalent modifiziert 218
  - 4.3.4 Chromatin erhält eine zusätzliche Vielfalt durch ortsspezifisches Einfügen einer kleinen Reihe von Histonvarianten 220

- 4.3.5 Kovalente Modifikationen und Histonvarianten arbeiten zusammen, um Chromosomenfunktionen zu steuern 221
  - 4.3.6 Ein Komplex aus Leser- und Schreiber-Proteinen kann spezifische Chromatinmodifikationen entlang eines Chromosoms ausbreiten 223
  - 4.3.7 DNA-Sperresequenzen blockieren die Ausbreitung von Leser-Schreiber-Komplexen und trennen dadurch benachbarte Chromatinindomänen 225
  - 4.3.8 Das Chromatin in Centromeren verrät, wie Histonvarianten spezielle Strukturen erzeugen können 226
  - 4.3.9 Manche Chromatinstrukturen können direkt vererbt werden 227
  - 4.3.10 Experimente mit Froschembryonen legen nahe, dass sowohl aktivierende als auch repressive Chromatinstrukturen epigenetisch vererbt werden können 228
  - 4.3.11 Chromatinstrukturen sind für die Funktion eukaryotischer Chromosomen wichtig 229
  - Zusammenfassung 230
- ### 4.4 Die Gesamtstruktur der Chromosomen 231
- 4.4.1 Chromosomen sind zu großen Chromatinschleifen gefaltet 231
  - 4.4.2 Polytänchromosomen sind von einmaligem Nutzen, um Chromatinstrukturen sichtbar zu machen 233
  - 4.4.3 Es gibt viele Chromatinformen 235
  - 4.4.4 Chromatinschleifen dekondensieren, wenn die in ihnen liegenden Gene exprimiert werden 235
  - 4.4.5 Chromatin kann an bestimmte Stellen im Zellkern wandern, um die Genexpression zu verändern 237
  - 4.4.6 Netzwerke aus Makromolekülen bilden eine Reihe individueller biochemischer Umgebungen innerhalb des Zellkerns 237
  - 4.4.7 Mitosechromosomen sind besonders hoch kondensiert 239
  - Zusammenfassung 240
- ### 4.5 Wie sich Genome entwickeln 241
- 4.5.1 Genomvergleiche verraten funktionelle DNA-Sequenzen durch deren Konservierung während der Evolution 242
  - 4.5.2 Änderungen im Genom werden durch Fehler bei den normalen Kopier- und Erhaltungsmechanismen der DNA sowie durch springende DNA-Elemente verursacht 242

- 4.5.3 Die Genomsequenzen zweier Spezies unterscheiden sich im Verhältnis zur Dauer ihrer getrennten Entwicklung 243
- 4.5.4 Durch DNA-Vergleiche erstellte Stammbäume zeichnen die Verwandtschaft aller Lebewesen nach 245
- 4.5.5 Ein Vergleich der Chromosomen von Mensch und Maus zeigt, wie sich die Strukturen des Genoms auseinanderentwickeln 246
- 4.5.6 Die Größe eines Wirbeltiergenoms spiegelt die relative Geschwindigkeit der DNA-Ergänzung und des DNA-Verlusts in einer Abstammungslinie wider 248
- 4.5.7 Wir können die Sequenz einiger ehemaliger Genome ableiten 249
- 4.5.8 Sequenzvergleiche vieler Spezies identifizieren konservierte DNA-Sequenzen unbekannter Funktion 250
- 4.5.9 Veränderungen in zuvor konservierten Sequenzen können mithelfen, die entscheidenden Schritte in der Evolution zu entziffern 252
- 4.5.10 Mutationen in den DNA-Sequenzen, die die Genexpression kontrollieren, haben viele evolutive Veränderungen in Wirbeltieren angetrieben 253
- 4.5.11 Die Duplikation eines Gens liefert auch eine wichtige Quelle für genetische Neuerungen während der Evolution 254
- 4.5.12 Duplizierte Gene divergieren 254
- 4.5.13 Die Evolution der Globin-Genfamilie zeigt den Beitrag von DNA-Duplikationen zur Evolution der Organismen 256
- 4.5.14 Gene, die für neue Proteine codieren, können durch Rekombination von Exons entstehen 257
- 4.5.15 Neutrale Mutationen breiten sich oft aus und werden in einer Population mit einer Wahrscheinlichkeit fixiert, die von der Populationsgröße abhängt 258
- 4.5.16 Aus den Variationsanalysen beim Menschen kann man eine ganze Menge lernen 259  
Zusammenfassung 261  
Was wir nicht wissen 262  
Literatur 262
  
- 5 Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA 265**
- 5.1 Die Erhaltung der DNA-Sequenzen 265**
- 5.1.1 Mutationsraten sind sehr niedrig 265
- 5.1.2 Geringe Mutationsraten sind unerlässlich für das Leben, wie wir es kennen 266  
Zusammenfassung 267
  
- 5.2 Mechanismen der DNA-Replikation 268**
- 5.2.1 Basenpaarung ist die Grundlage für die DNA-Replikation und die DNA-Reparatur 269
- 5.2.2 Die Replikationsgabel ist unsymmetrisch 269
- 5.2.3 Die hohe Genauigkeit der DNA-Replikation verlangt mehrere „Korrekturlese“-Mechanismen 271
- 5.2.4 Nur die DNA-Replikation in 5'→3'-Richtung ermöglicht eine wirksame Fehlerkorrektur 272
- 5.2.5 Ein besonderes nukleotidpolymerisierendes Enzym synthetisiert am Folgestrang kurze RNA-Primermoleküle 273
- 5.2.6 Besondere Proteine helfen, die DNA-Doppelhelix vor der Replikationsgabel zu öffnen 274
- 5.2.7 Ein gleitender Ring hält die wandernde DNA-Polymerase an der DNA fest 275
- 5.2.8 Die Proteine an der Replikationsgabel wirken zusammen als „Replikationsmaschine“ 276
- 5.2.9 Ein stranggesteuertes Fehlpaarungs-Korrekturlesesystem entfernt Replikationsfehler, die der Replikationsmaschine entgehen 278
- 5.2.10 DNA-Topoisomerasen verhindern, dass sich die DNA während der Replikation verknäult 280
- 5.2.11 Die DNA-Replikation verläuft in Eukaryoten und Bakterien grundsätzlich ähnlich 281  
Zusammenfassung 282
  
- 5.3 Die Initiation und Vollendung der DNA-Replikation der Chromosomen 282**
- 5.3.1 DNA-Synthese beginnt an Replikationsursprüngen 283
- 5.3.2 Bakterielle Chromosomen haben einen einzigen Replikationsursprung 283
- 5.3.3 Eukaryotische Chromosomen haben mehrere Replikationsursprünge 285
- 5.3.4 Bei Eukaryoten findet die DNA-Replikation nur während einer Phase des Zellzyklus statt 287
- 5.3.5 Verschiedene Abschnitte desselben Chromosoms werden zu unterschiedlichen Zeiten in der S-Phase repliziert 287
- 5.3.6 Ein großer Komplex aus vielen Untereinheiten bindet an den eukaryotischen Replikationsursprung 288
- 5.3.7 Eigenschaften des menschlichen Genoms, die Replikationsursprünge definieren, sind noch zu entdecken 290
- 5.3.8 Hinter der Replikationsgabel werden neue Nukleosomen zusammengebaut 290
- 5.3.9 Die Telomerase repliziert Chromosomenenden 292
- 5.3.10 Telomere sind in spezialisierten Strukturen verpackt, die die Chromosomenenden schützen 293
- 5.3.11 Die Länge der Telomere wird von Zellen und Organismen reguliert 294  
Zusammenfassung 295
  
- 5.4 DNA-Reparatur 296**
- 5.4.1 Ohne DNA-Reparatur würden spontane DNA-Schäden die DNA-Sequenz schnell verändern 297
- 5.4.2 Die DNA-Doppelhelix wird schnell repariert 299

## XXIV Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

- 5.4.3 DNA-Schäden können auf mehreren Wegen beseitigt werden 300
- 5.4.4 Die Kopplung der Nukleotid-Exzisionsreparatur an die Transkription gewährleistet, dass die wichtigste DNA der Zelle wirksam repariert wird 302
- 5.4.5 Die Chemie der DNA-Basen erleichtert die Erkennung von Schäden 302
- 5.4.6 In Notfällen werden spezielle Transläsions-DNA-Polymerasen eingesetzt 304
- 5.4.7 Doppelstrangbrüche werden mit hoher Effizienz repariert 305
- 5.4.8 DNA-Schädigungen halten den Zellzyklus auf 307  
Zusammenfassung 308
- 5.5 Homologe Rekombination 308**
- 5.5.1 Die homologe Rekombination hat in allen Zellen gemeinsame Merkmale 309
- 5.5.2 Die DNA-Basenpaarung lenkt die homologe Rekombination 309
- 5.5.3 Die homologe Rekombination kann fehlerfrei Doppelstrangbrüche der DNA reparieren 310
- 5.5.4 Der Strangaustausch wird durch das RecA/Rad51-Protein ausgeführt 312
- 5.5.5 Homologe Rekombination kann gebrochene DNA-Replikationsgabeln retten 313
- 5.5.6 Zellen regulieren sorgfältig die Verwendung der homologen Rekombination bei der DNA-Reparatur 313
- 5.5.7 Homologe Rekombination ist für die Meiose entscheidend 315
- 5.5.8 Die meiotische Rekombination beginnt mit einem programmierten Doppelstrangbruch 315
- 5.5.9 Während der Meiose kommt es zu Holliday-Junctions 317
- 5.5.10 Homologe Rekombination erzeugt während der Meiose sowohl Crossing-over als auch Nicht-Crossing-over 318
- 5.5.11 Die homologe Rekombination hat oft eine Genkonversion zur Folge 319  
Zusammenfassung 320
- 5.6 Transposition und konservative ortsspezifische Rekombination 320**
- 5.6.1 Durch Transposition können bewegliche genetische Elemente in jede DNA-Sequenz eingebaut werden 321
- 5.6.2 DNA-only-Transposons können sich durch Collage-(Cut-and-Paste)-Mechanismen bewegen 322
- 5.6.3 Manche Viren nutzen einen Transpositionsmechanismus, um sich in die Chromosomen der Wirtszelle einzunisten 323
- 5.6.4 Retrovirusartige Retrotransposons ähneln Retroviren, haben aber keine Proteinhülle 324
- 5.6.5 Ein Großteil des menschlichen Genoms besteht aus nicht-retroviralen Retrotransposons 325
- 5.6.6 Unterschiedliche transponierbare Elemente überwiegen in unterschiedlichen Organismen 325
- 5.6.7 Genomsequenzen lassen erkennen, zu welchem ungefähren Zeitpunkt transponierbare Elemente sich bewegt haben 326
- 5.6.8 Die konservative ortsspezifische Rekombination kann DNA reversibel umordnen 326
- 5.6.9 Konservative ortsspezifische Rekombination kann verwendet werden, um Gene ein- oder auszuschalten 328
- 5.6.10 Bakterielle konservative ortsspezifische Rekombinasen sind ein leistungsstarkes Werkzeug für Zell- und Entwicklungsbiologen 328  
Zusammenfassung 329  
Was wir nicht wissen 330  
Literatur 330
- 6 Wie Zellen das Genom ablesen: von der DNA zum Protein 333**
- 6.1 Von der DNA zur RNA 335**
- 6.1.1 RNA-Moleküle sind einzelsträngig 336
- 6.1.2 Die Transkription erzeugt RNA, die komplementär zu einem der DNA-Stränge ist 337
- 6.1.3 RNA-Polymerasen führen die Transkription aus 338
- 6.1.4 Zellen stellen verschiedene Kategorien von RNA-Molekülen her 339
- 6.1.5 In der DNA enthaltene Signale teilen der RNA-Polymerase mit, wo sie anfangen und aufhören soll 340
- 6.1.6 Start- und Stopp-Signale sind in ihrer Nukleotidsequenz heterogen 342
- 6.1.7 Die Transkriptionsinitiation bei Eukaryoten benötigt viele Proteine 344
- 6.1.8 Die RNA-Polymerase II benötigt allgemeine Transkriptionsfaktoren 345
- 6.1.9 Die Polymerase II braucht auch einen Aktivator, einen Mediator und chromatinmodifizierende Proteine 347
- 6.1.10 Die Verlängerung bei der Transkription benötigt Hilfsfaktoren 349
- 6.1.11 Die Transkription erzeugt superhelikale Spannung 349
- 6.1.12 Die Transkriptionselongation ist eng mit der RNA-Prozessierung gekoppelt 350
- 6.1.13 RNA-Capping ist die erste Modifikation eukaryotischer prä-mRNAs 352
- 6.1.14 Intronsequenzen werden aus neu transkribierten prä-mRNAs durch RNA-Spleißen entfernt 353
- 6.1.15 Nukleotidsequenzen markieren die Spleißstellen 355
- 6.1.16 RNA-Spleißen wird durch Spleißosomen ausgeführt 356

- 6.1.17 Das Spleißosom treibt mit der Hydrolyse von ATP eine komplexe Abfolge von RNA–RNA-Umlagerungen an 356
- 6.1.18 Andere Eigenschaften der prä-mRNA und ihrer Synthese helfen bei der Erklärung, wie die richtigen Spleißstellen gewählt werden 358
- 6.1.19 Die Chromatinstruktur beeinflusst das RNA-Spleißen 360
- 6.1.20 RNA-Spleißen zeigt eine erstaunliche Flexibilität 360
- 6.1.21 Spleißosom-katalysiertes RNA-Spleißen ist wahrscheinlich aus Selbstspleiß-Mechanismen entstanden 361
- 6.1.22 RNA-Verarbeitungsenzyme erzeugen das 3'-Ende eukaryotischer mRNAs 362
- 6.1.23 Reife eukaryotische mRNAs werden selektiv aus dem Kern exportiert 363
- 6.1.24 Die Synthese und das Bearbeiten vieler nicht codierender RNAs erfolgen auch im Kern 365
- 6.1.25 Der Nukleolus ist eine Ribosomenfabrik 367
- 6.1.26 Der Kern enthält eine Vielzahl subnukleärer Aggregate 369  
Zusammenfassung 371
- 6.2 Von der RNA zum Protein 372**
- 6.2.1 Eine mRNA wird in Nukleotid-Dreiergruppen entschlüsselt 372
- 6.2.2 tRNA-Moleküle wählen die zu den mRNA-Codons passenden Aminosäuren aus 373
- 6.2.3 tRNAs werden kovalent modifiziert, bevor sie den Kern verlassen 375
- 6.2.4 Spezifische Enzyme koppeln jede Aminosäure an ihr entsprechendes tRNA-Molekül 375
- 6.2.5 Editieren durch RNA-Synthetasen sichert Genauigkeit 377
- 6.2.6 Aminosäuren werden an das C-terminale Ende einer wachsenden Polypeptidkette angehängt 379
- 6.2.7 Die Botschaft der RNA wird in Ribosomen entschlüsselt 379
- 6.2.8 Elongationsfaktoren treiben die Translation voran und verbessern die Genauigkeit 383
- 6.2.9 Viele biologische Vorgänge überwinden die inhärenten Beschränkungen der komplementären Basenpaarung 384
- 6.2.10 Genauigkeit bei der Translation erfordert den Einsatz freier Energie 385
- 6.2.11 Das Ribosom ist ein Ribozym 386
- 6.2.12 Nukleotidsequenzen in der mRNA geben an, wo die Proteinsynthese beginnen soll 387
- 6.2.13 Stopp-Codons markieren das Ende der Translation 389
- 6.2.14 Proteine werden von Polyribosomen hergestellt 390
- 6.2.15 Es gibt kleine Abweichungen vom genetischen Standardcode 391
- 6.2.16 Inhibitoren der prokaryotischen Proteinsynthese werden als Antibiotika eingesetzt 392
- 6.2.17 Qualitätskontrollmechanismen verhindern die Translation beschädigter mRNAs 393
- 6.2.18 Manche Proteine beginnen sich schon während ihrer Synthese zu falten 395
- 6.2.19 Molekulare Chaperone betreuen die Faltung der meisten Proteine 396
- 6.2.20 Zellen verwenden mehrere Chaperonarten 397
- 6.2.21 Exponierte hydrophobe Bereiche sind ein wichtiges Signal für die Proteinqualitätskontrolle 398
- 6.2.22 Das Proteasom ist eine kompartimentierte Protease mit gesonderten Aktiven Zentren 399
- 6.2.23 Viele Proteine werden durch geregelten Abbau kontrolliert 401
- 6.2.24 Es sind viele Schritte von der DNA zum Protein 403  
Zusammenfassung 404
- 6.3 Die RNA-Welt und die Ursprünge des Lebens 405**
- 6.3.1 Einzelsträngige RNA-Moleküle können sich zu hoch komplizierten Strukturen falten 405
- 6.3.2 RNA kann sowohl Informationen speichern als auch chemische Reaktionen katalysieren 406
- 6.3.3 Wie ist die Proteinsynthese entstanden? 407
- 6.3.4 Alle heutigen Zellen verwenden DNA als Erbmateriale 408  
Zusammenfassung 408  
Was wir nicht wissen 409  
Literatur 409
- 7 Kontrolle der Genexpression 411**
- 7.1 Ein Überblick über die Genkontrolle 411**
- 7.1.1 Die verschiedenen Zelltypen eines vielzelligen Organismus enthalten die gleiche DNA 411
- 7.1.2 Verschiedene Zelltypen synthetisieren einen unterschiedlichen Satz von RNAs 413
- 7.1.3 Signale von außen können eine Zelle dazu veranlassen, die Expression ihrer Gene zu verändern 414
- 7.1.4 Genexpression kann auf vielen Stufen der Informationsübertragung von der DNA zur RNA zum Protein reguliert werden 415  
Zusammenfassung 415
- 7.2 Transkriptionskontrolle durch sequenzspezifische DNA-Bindeproteine 416**
- 7.2.1 Die Nukleotidsequenz in der DNA-Doppelhelix kann von Proteinen gelesen werden 416
- 7.2.2 Transkriptionsregulatoren enthalten Struktur motive, die DNA-Sequenzen lesen können 417

## XXVI Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

- 7.2.3 Die Dimerisierung von Transkriptionsregulatoren erhöht deren Affinität zu und Spezifität für DNA 418
- 7.2.4 Transkriptionsregulatoren binden kooperativ an DNA 419
- 7.2.5 Die Nukleosomenstruktur fördert die kooperative Bindung von Transkriptionsregulatoren 422
  - Zusammenfassung 423
- 7.3 **Transkriptionsregulatoren schalten Gene an und aus 423**
- 7.3.1 Der Tryptophanrepressor schaltet Gene aus 423
- 7.3.2 Repressoren schalten Gene ab und Aktivoren schalten sie an 425
- 7.3.3 Ein Aktivator und ein Repressor kontrollieren das Lac-Operon 426
- 7.3.4 Während der bakteriellen Genregulation kann es zur DNA-Schleifenbildung kommen 427
- 7.3.5 In Eukaryoten kontrollieren komplexe Schalter die Gentranskription 428
- 7.3.6 Eine eukaryotische Genkontrollregion besteht aus einem Promotor plus vielen Kontroll-DNA-Sequenzen 428
- 7.3.7 Eukaryotische Transkriptionsregulatoren arbeiten in Gruppen 430
- 7.3.8 Aktivatorproteine fördern den Aufbau der RNA-Polymerase am Transkriptionsstartpunkt 430
- 7.3.9 Eukaryotische Transkriptionsaktivoren lenken die Modifizierung der lokalen Chromatinstruktur 431
- 7.3.10 Transkriptionsaktivoren können die Transkription dadurch fördern, dass sie die RNA-Polymerase von Promotoren freisetzen 433
- 7.3.11 Transkriptionsaktivoren arbeiten synergistisch 434
- 7.3.12 Eukaryotische Transkriptionsrepressoren können die Transkription auf verschiedene Weise hemmen 435
- 7.3.13 Isolator-DNA-Sequenzen verhindern, dass eukaryotische Transkriptionsregulatoren auf entfernte Gene Einfluss nehmen 436
  - Zusammenfassung 437
- 7.4 **Molekulargenetische Mechanismen, die spezialisierte Zelltypen schaffen und erhalten 437**
- 7.4.1 Komplexe genetische Schalter, die die *Drosophila*-Entwicklung regulieren, sind aus kleineren Molekülen aufgebaut 438
- 7.4.2 Das *Eve*-Gen von *Drosophila* wird durch kombinatorische Kontrollen reguliert 439
- 7.4.3 Transkriptionsregulatoren werden von extrazellulären Signalen ins Spiel gebracht 441
- 7.4.4 Kombinatorische Genkontrolle schafft viele verschiedene Zellarten 441
- 7.4.5 Spezialisierte Zellarten können experimentell neu programmiert werden, sodass sie zu pluripotenten Stammzellen werden 443
- 7.4.6 Kombinationen von Transkriptions-Master-Regulatoren spezifizieren Zellarten, indem sie die Expression vieler Gene kontrollieren 444
- 7.4.7 Spezialisierte Zellen müssen rasch Gegensätze an- und abschalten 445
- 7.4.8 Differenzierte Zellen behalten ihre Identität bei 446
- 7.4.9 Transkriptionsschaltkreise erlauben der Zelle, logische Operationen auszuführen 448
  - Zusammenfassung 450
- 7.5 **Mechanismen, die das Zellgedächtnis in Pflanzen und Tieren verstärken 450**
- 7.5.1 Das DNA-Methylierungsmuster kann bei der Teilung von Vertebratenzellen vererbt werden 450
- 7.5.2 CG-reiche Inseln sind bei Säugern mit vielen Genen assoziiert 453
- 7.5.3 Die genomische Prägung fußt auf der DNA-Methylierung 454
- 7.5.4 Chromosomenweite Änderungen in der Chromatinstruktur können vererbt werden 456
- 7.5.5 Epigenetische Mechanismen stellen sicher, dass stabile Muster der Genexpression an Tochterzellen weitergegeben werden 459
  - Zusammenfassung 460
- 7.6 **Posttranskriptionale Kontrolle 461**
- 7.6.1 Transkriptionsabschwächung bewirkt eine vorzeitige Beendigung der Transkription einiger RNA-Moleküle 461
- 7.6.2 Riboswitche stellen wahrscheinlich eine alte Form der Genkontrolle dar 462
- 7.6.3 Durch alternatives RNA-Spleißen können verschiedene Formen eines Proteins von ein und demselben Gen entstehen 463
- 7.6.4 Die Definition eines Gens wurde nach der Entdeckung des alternativen RNA-Spleißens geändert 465
- 7.6.5 Eine Änderung der Stelle der RNA-Transkriptspaltung und der Polyadenylierung kann den carboxyterminalen Bereich eines Proteins verändern 465
- 7.6.6 RNA-Editierung kann den Inhalt der RNA-Botschaft verändern 466
- 7.6.7 Der Transport der RNA aus dem Zellkern kann kontrolliert werden 468
- 7.6.8 Einige mRNAs sind besonderen Regionen des Cytosols zugeordnet 470
- 7.6.9 Die 5'- und 3'-untranslatierten Bereiche der mRNAs kontrollieren ihre Translation 471
- 7.6.10 Die Phosphorylierung eines Initiationsfaktors regelt die Proteinsynthese umfassend 472

- 7.6.11 Initiation an AUG-Codons oberhalb des Start-Codons kann die Translation bei Eukaryoten regulieren 473
- 7.6.12 Interne Ribosomeneintrittsstellen bieten eine Möglichkeit der Translationskontrolle 474
- 7.6.13 Eine Veränderung der mRNA-Stabilität kann die Genexpression regulieren 475
- 7.6.14 P-Körperchen und Stressgranula sind an der Regulation der mRNA-Stabilität beteiligt 477
- Zusammenfassung 478
- 7.7 Regulation der Genexpression durch nicht codierende RNAs 478**
- 7.7.1 Kleine nicht codierende RNA-Transkripte regulieren durch RNA-Interferenz viele tierische und pflanzliche Gene 479
- 7.7.2 miRNAs regulieren die mRNA-Translation und -Stabilität 479
- 7.7.3 RNA-Interferenz wird auch als zellulärer Abwehrmechanismus verwendet 481
- 7.7.4 RNA-Interferenz kann die Heterochromatinbildung steuern 482
- 7.7.5 piRNAs schützen die Keimbahn vor springenden Elementen 483
- 7.7.6 RNA-Interferenz wurde ein schlagkräftiges Werkzeug für Experimente 484
- 7.7.7 Bakterien verwenden kleine nicht codierende RNAs, um sich vor Viren zu schützen 484
- 7.7.8 Lange nicht codierende RNAs haben in der Zelle verschiedene Funktionen 485
- Zusammenfassung 487
- Was wir nicht wissen 487
- Literatur 488

## Methoden für die Arbeit mit Zellen

## Teil III

- 8 Untersuchung von Zellen, Molekülen und Systemen 491**
- 8.1 Isolierung von Zellen und ihre Aufzucht in Kultur 492**
- 8.1.1 Zellen können aus Geweben isoliert werden 492
- 8.1.2 Zellen können in Kultur herangezogen werden 493
- 8.1.3 Eukaryoten-Zelllinien sind eine viel genutzte Quelle für homogene Zellen 495
- 8.1.4 Hybridoma-Zelllinien sind Fabriken, die monoklonale Antikörper erzeugen 496
- Zusammenfassung 498
- 8.2 Aufreinigung von Proteinen 498**
- 8.2.1 Zellen können in Fraktionen ihrer Bestandteile aufgetrennt werden 498
- 8.2.2 Zellextrakte liefern Systeme, die für die Untersuchung von Zellfunktionen zugänglich sind 501
- 8.2.3 Proteine können chromatographisch aufgetrennt werden 501
- 8.2.4 Immunpräzipitation ist eine schnelle Affinitätsaufreinigungsmethode 504
- 8.2.5 Gentechnisch hergestellte Markierungen bieten einen einfachen Weg für die Proteinaufreinigung 504
- 8.2.6 Aufgereinigte zellfreie Systeme sind für die exakte Beschreibung von Molekülfunktionen erforderlich 505
- Zusammenfassung 506
- 8.3 Proteine analysieren 506**
- 8.3.1 Proteine können mithilfe der SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese aufgetrennt werden 506
- 8.3.2 Die zweidimensionale Gelelektrophorese bietet eine bessere Proteinauftrennung 508
- 8.3.3 Spezifische Proteine können durch Blotting mit Antikörpern aufgespürt werden 509
- 8.3.4 Hydrodynamische Messungen offenbaren die Größe und Form eines Proteinkomplexes 510
- 8.3.5 Die Massenspektrometrie liefert eine hochempfindliche Methode zur Identifizierung unbekannter Proteine 510
- 8.3.6 Sätze interagierender Proteine können mithilfe biochemischer Methoden identifiziert werden 513
- 8.3.7 Optische Methoden können Proteinwechselwirkungen verfolgen 513
- 8.3.8 Die Proteinfunktion kann durch kleine Moleküle selektiv gestört werden 515
- 8.3.9 Die Proteinstruktur lässt sich mithilfe der Röntgenstrahlbeugung bestimmen 515
- 8.3.10 NMR kann zur Bestimmung der Proteinstruktur in Lösung eingesetzt werden 517
- 8.3.11 Proteinsequenz und Proteinstruktur geben Hinweise auf die Proteinfunktion 518
- Zusammenfassung 519
- 8.4 DNA analysieren und manipulieren 520**
- 8.4.1 Restriktionsnukleasen zerschneiden große DNA-Moleküle in definierte Fragmente 521

## XXVIII Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

- 8.4.2 Die Gelelektrophorese trennt DNA-Moleküle unterschiedlicher Größe 523
- 8.4.3 Aufgereinigte DNA-Moleküle können chemisch oder mit Radioisotopen spezifisch *in vitro* markiert werden 523
- 8.4.4 Gene können mithilfe von Bakterien kloniert werden 524
- 8.4.5 Eine DNA-Bibliothek kann ein vollständiges Genom repräsentieren 526
- 8.4.6 Genom- und cDNA-Bibliotheken haben verschiedene Vor- und Nachteile 528
- 8.4.7 Die Hybridisierung liefert einen leistungsfähigen, aber einfachen Weg, um spezifische Nukleotidsequenzen aufzuspüren 529
- 8.4.8 Gene können *in vitro* mithilfe der PCR kloniert werden 530
- 8.4.9 Die PCR wird auch für diagnostische und forensische Anwendungen eingesetzt 532
- 8.4.10 Sowohl DNA als auch RNA können rasch sequenziert werden 533
- 8.4.11 Um nützlich zu sein, müssen Genomsequenzen kommentiert werden 535
- 8.4.12 Die DNA-Klonierung ermöglicht, dass jedes Protein in großen Mengen produziert werden kann 541  
Zusammenfassung 542
- 8.5 Untersuchung der Genexpression und -funktion 543**
- 8.5.1 Die klassische Genetik beginnt damit, einen Zellvorgang durch Zufallsmutagenese zu stören 546
- 8.5.2 Genetische Screenings identifizieren Mutanten mit bestimmten Anomalien 547
- 8.5.3 Mutationen können den Verlust oder den Gewinn einer Proteinfunktion verursachen 548
- 8.5.4 Komplementationstests zeigen, ob sich zwei Mutationen im selben Gen oder in verschiedenen Genen befinden 549
- 8.5.5 Genprodukte können durch epistatische Analyse in Stoffwechselwegen angeordnet werden 549
- 8.5.6 Mutationen, die für einen Phänotyp verantwortlich sind, können durch eine DNA-Analyse identifiziert werden 550
- 8.5.7 Die schnelle und kostengünstige DNA-Sequenzierung hat die humangenetischen Untersuchungen revolutioniert 551
- 8.5.8 Gekoppelte Polymorphismenblöcke wurden von unseren Vorfahren weitergegeben 551
- 8.5.9 Polymorphismen können bei der Suche nach Mutationen helfen, die mit Krankheiten verbunden sind 552
- 8.5.10 Die Genomik beschleunigt die Entdeckung seltener Mutationen, die uns für eine ernsthafte Krankheit prädisponieren 553
- 8.5.11 Reverse Genetik beginnt mit einem bekannten Gen und bestimmt, welche Zellvorgänge seine Funktion benötigen 554
- 8.5.12 Tiere und Pflanzen kann man genetisch verändern 556
- 8.5.13 Das bakterielle CRISPR-System wurde angepasst, um Genome in einer breiten Artenvielfalt zu bearbeiten 557
- 8.5.14 Umfangreiche Sammlungen gentechnisch erzeugter Mutationen bieten ein Werkzeug, um die Funktion jedes Gens in einem Organismus zu untersuchen 558
- 8.5.15 RNA-Interferenz ist ein einfacher und schneller Weg, um die Genfunktion zu testen 560
- 8.5.16 Reportergene verraten, wann und wo ein Gen exprimiert wird 562
- 8.5.17 Die *In-situ*-Hybridisierung kann die Lage der mRNAs und nicht codierenden RNAs aufzeigen 563
- 8.5.18 Die Expression einzelner Gene kann mithilfe der quantitativen RT-PCR gemessen werden 564
- 8.5.19 Die Analyse von mRNAs durch Mikroarray oder RNA-seq liefert einen Schnappschuss der Genexpression 564
- 8.5.20 Genomweite Chromatin-Immünpräzipitation identifiziert Stellen auf dem Genom, die von Transkriptionsregulatoren besetzt sind 566
- 8.5.21 Die Erstellung eines Ribosomenprofils verrät, welche mRNAs in der Zelle gerade translatiert werden 567
- 8.5.22 Rekombinante DNA-Methoden haben die menschliche Gesundheit revolutioniert 569
- 8.5.23 Transgene Pflanzen sind wichtig für die Landwirtschaft 569  
Zusammenfassung 570
- 8.6 Mathematische Analyse der Zellfunktionen 571**
- 8.6.1 Regulationsnetzwerke hängen von molekularen Wechselwirkungen ab 572
- 8.6.2 Differenzialgleichungen helfen uns, ein vorübergehendes Verhalten vorherzusagen 575
- 8.6.3 Sowohl die Promotoraktivität als auch der Proteinabbau beeinflussen die Änderungsrate der Proteinkonzentration 576
- 8.6.4 Die zum Erreichen des Fließgleichgewichtszustands erforderliche Zeit hängt von der Lebensdauer des Proteins ab 578
- 8.6.5 Quantitative Methoden ähneln sich für Transkriptionsrepressoren und -aktivatoren 578
- 8.6.6 Die negative Rückkopplung ist eine leistungsfähige Strategie bei der Zellregulation 579
- 8.6.7 Eine verzögerte negative Rückkopplung kann Oszillationen auslösen 580
- 8.6.8 Die DNA-Bindung durch einen Repressor oder einen Aktivator kann kooperativ sein 581
- 8.6.9 Die positive Rückkopplung ist wichtig für schalterartige Reaktionen und die Bistabilität 582
- 8.6.10 Robustheit ist ein wichtiges Merkmal biologischer Netzwerke 585

- 8.6.11 Zwei Transkriptionsregulatoren, die an den gleichen Genpromotor binden, können eine kombinatorische Kontrolle ausüben 585
- 8.6.12 Eine inkohärente vorwärtsgeregelte Wechselwirkung erzeugt Impulse 587
- 8.6.13 Eine kohärente vorwärtsgeregelte Wechselwirkung entdeckt anhaltende Reize 588
- 8.6.14 Das gleiche Netzwerk kann sich in verschiedenen Zellen aufgrund stochastischer Effekte unterschiedlich verhalten 588
- 8.6.15 Um die Reaktionen in Zellen zu modellieren, werden mehrere Rechenansätze verwendet 589
- 8.6.16 Für die Analyse biologischer Daten sind statistische Methoden entscheidend 590  
Zusammenfassung 591  
Was wir nicht wissen 591  
Literatur 591
- 9 Das Abbild der Zellen 595**
- 9.1 Betrachtung der Zellstrukturen unter dem Lichtmikroskop 595**
- 9.1.1 Das Lichtmikroskop kann Details von 0,2 µm Abstand auflösen 597
- 9.1.2 Photonenrauschen erzeugt zusätzliche Auflösungsbeschränkungen, wenn die Lichtintensität gering ist 599
- 9.1.3 Lebende Zellen lassen sich im Phasenkontrast- oder Differenzial-Interferenzkontrastmikroskop klar betrachten 599
- 9.1.4 Mikroskopische Abbildungen können durch digitale Verfahren verstärkt und analysiert werden 601
- 9.1.5 Vor dem Mikroskopieren müssen intakte Gewebe gewöhnlich fixiert und geschnitten werden 602
- 9.1.6 Bestimmte Moleküle können in der Zelle durch Fluoreszenzmikroskopie nachgewiesen werden 603
- 9.1.7 Antikörper lassen sich zum Nachweis bestimmter Moleküle verwenden 606
- 9.1.8 Die Betrachtung von komplexen dreidimensionalen Objekten ist auch mit dem optischen Mikroskop möglich 607
- 9.1.9 Das Konfokalmikroskop erzeugt optische Schnitte durch den Ausschluss von nicht fokussiertem Licht 608
- 9.1.10 Einzelne Proteine können in lebenden Zellen und Organismen fluoreszenzmarkiert werden 610
- 9.1.11 Die Proteindynamik kann man an lebenden Zellen verfolgen 611
- 9.1.12 Rasch wechselnde intrazelluläre Ionenkonzentrationen können mit Licht emittierenden Indikatoren gemessen werden 614
- 9.1.13 Einzelne Moleküle können mithilfe der Internen Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht werden 615
- 9.1.14 Einzelne Moleküle können mithilfe der Rasterkraftmikroskopie erfasst, abgebildet und bewegt werden 616
- 9.1.15 Superauflösende Fluoreszenztechniken können die beugungsbegrenzte Auflösung überwinden 617
- 9.1.16 Auch mithilfe von Methoden zur Lokalisierung einzelner Moleküle kann eine Superauflösung erreicht werden 620  
Zusammenfassung 622
- 9.2 Betrachtung von Zellen und Molekülen im Elektronenmikroskop 622**
- 9.2.1 Im Elektronenmikroskop wird die Feinstruktur der Zelle sichtbar 622
- 9.2.2 Biologische Objekte müssen für die Elektronenmikroskopie besonders vorbereitet werden 624
- 9.2.3 Bestimmte Makromoleküle lassen sich durch Immungold-Elektronenmikroskopie auffinden 625
- 9.2.4 Verschiedene Ansichten eines einzelnen Objekts können zu einer dreidimensionalen Rekonstruktion kombiniert werden 626
- 9.2.5 Bilder von Oberflächen lassen sich mit dem Raster-Elektronenmikroskop aufnehmen 627
- 9.2.6 Negativ-Kontrastierung und Kryo-Elektronenmikroskopie machen Makromoleküle bei hoher Auflösung sichtbar 628
- 9.2.7 Mehrfachbilder lassen sich zur Verbesserung der Auflösung kombinieren 630  
Zusammenfassung 632  
Was wir nicht wissen 632  
Literatur 632

## Die innere Organisation der Zelle

## Teil IV

- 10 Der Aufbau der Membran 635**
- 10.1 Die Lipid-Doppelschicht 636**
- 10.1.1 Phosphoglyceride, Sphingolipide und Sterole sind die wichtigsten Lipide von Zellmembranen 636
- 10.1.2 Phospholipide bilden spontan Doppelschichten 638
- 10.1.3 Die Lipid-Doppelschicht ist eine zweidimensionale Flüssigkeit 640
- 10.1.4 Die Fluidität der Lipid-Doppelschicht ist von ihrer Zusammensetzung abhängig 641
- 10.1.5 Trotz ihrer Fluidität können Lipid-Doppelschichten unterschiedlich zusammengesetzte Domänen bilden 643

- 10.1.6 Lipidtröpfchen sind von einem Phospholipid-Monolayer umgeben 644
- 10.1.7 Die Asymmetrie der Lipid-Doppelschicht ist wichtig für ihre Funktion 645
- 10.1.8 Glykolipide finden sich auf der Oberfläche aller eukaryotischer Plasmamembranen 646
  - Zusammenfassung 647
- 10.2 **Membranproteine 648**
  - 10.2.1 Membranproteine können auf verschiedene Weisen mit der Lipid-Doppelschicht assoziiert sein 648
  - 10.2.2 Lipidanker kontrollieren die Lage mancher Signalproteine in der Membran 649
  - 10.2.3 Die Polypeptidkette der meisten Transmembranproteine durchquert die Lipid-Doppelschicht als  $\alpha$ -Helix 651
  - 10.2.4 Transmembran- $\alpha$ -Helices wechselwirken oft miteinander 652
  - 10.2.5 Einige  $\beta$ -Fässer bilden große Kanäle 653
  - 10.2.6 Viele Membranproteine sind glykosyliert 654
  - 10.2.7 Membranproteine können mithilfe von Detergenzien gelöst und aufgereinigt werden 656
  - 10.2.8 Bacteriorhodopsin ist eine lichtgetriebene Protonenpumpe, die die Membran in Form von sieben  $\alpha$ -Helices durchquert 659
  - 10.2.9 Membranproteine arbeiten oft in großen Komplexen 661
  - 10.2.10 Viele Membranproteine diffundieren in der Membranebene 662
  - 10.2.11 Zellen können Proteine und Lipide auf besondere Domänen innerhalb der Membran beschränken 663
  - 10.2.12 Das Cytoskelett des Kortex verleiht Membranen mechanische Festigkeit und beschränkt die Diffusion der Membranproteine 665
  - 10.2.13 Membranbiegende Proteine verformen Doppelschichten 667
    - Zusammenfassung 668
    - Was wir nicht wissen 669
    - Literatur 669
- 11 **Membrantransport kleiner Moleküle und elektrische Eigenschaften von Membranen 671**
  - 11.1 **Grundlagen des Transports durch Membranen 672**
    - 11.1.1 Proteinfreie Lipid-Doppelschichten sind für Ionen undurchlässig 672
    - 11.1.2 Die zwei Hauptklassen von Membrantransportproteinen: Transporter und Kanäle 673
    - 11.1.3 Aktiver Transport durch Transporter ist an eine Energiequelle gekoppelt 674
      - Zusammenfassung 675
    - 11.2 **Transporter und aktiver Membrantransport 675**
      - 11.2.1 Aktiver Transport kann durch Ionenkonzentrationsgradienten angetrieben werden 677
      - 11.2.2 Transporterproteine in der Plasmamembran regulieren den cytosolischen pH-Wert 679
      - 11.2.3 Der Transport von Soluten zwischen Zellen ist auf eine asymmetrische Verteilung von Transportern in den Epithelzellen zurückzuführen 680
      - 11.2.4 Es gibt drei Klassen ATP-getriebener Pumpen 681
      - 11.2.5 Eine P-Typ-ATPase pumpt  $\text{Ca}^{2+}$  in das Sarkoplasmatische Reticulum in Muskelzellen 682
      - 11.2.6 Die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe der Plasmamembran errichtet an der Plasmamembran  $\text{Na}^+$ - und  $\text{K}^+$ -Gradienten 684
      - 11.2.7 ABC-Transporter bilden die größte Familie von Membrantransportproteinen 685
        - Zusammenfassung 687
    - 11.3 **Kanäle und die elektrischen Eigenschaften von Membranen 688**
      - 11.3.1 Aquaporine sind für Wasser durchlässig, für Ionen aber undurchlässig 688
      - 11.3.2 Ionenkanäle sind ionenselektiv und wechseln zwischen einem offenen und einem geschlossenen Zustand 690
      - 11.3.3 Das Membranpotenzial in tierischen Zellen ist hauptsächlich von  $\text{K}^+$ -Sickerkanälen und dem  $\text{K}^+$ -Gradienten über der Plasmamembran abhängig 693
      - 11.3.4 Das Ruhepotenzial baut sich nur langsam ab, wenn die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe nicht mehr arbeitet 694
      - 11.3.5 Die dreidimensionale Struktur eines bakteriellen  $\text{K}^+$ -Kanals zeigt, wie ein Ionenkanal arbeitet 695
      - 11.3.6 Mechanosensitive Kanäle schützen bakterielle Zellen vor extremem osmotischem Druck 697
      - 11.3.7 Die Funktion eines Neurons hängt von seiner lang gestreckten Form ab 697
      - 11.3.8 Spannungskontrollierte Kationenkanäle erzeugen Aktionspotenziale in elektrisch erregbaren Zellen 699
      - 11.3.9 Der Einsatz von Kanalrhodopsinen hat die Untersuchung neuronaler Schaltkreise revolutioniert 701
      - 11.3.10 Die Myelinisierung erhöht die Geschwindigkeit und Effizienz der Weiterleitung eines Aktionspotenzials in Nervenzellen 703
      - 11.3.11 Patch Clamp-Messungen deuten darauf hin, dass sich die einzelnen Ionenkanäle nach einem Alles-oder-Nichts-Mechanismus öffnen 704
      - 11.3.12 Spannungskontrollierte Kationenkanäle sind evolutionär und strukturell verwandt 705
      - 11.3.13 Verschiedene Arten von Neuronen zeigen typische stabile Feuereigenschaften 706
      - 11.3.14 Transmitterkontrollierte Ionenkanäle in Synapsen wandeln chemische Signale in elektrische Reize um 706

- 11.3.15 Chemische Synapsen können excitatorisch oder inhibitorisch wirken 708
- 11.3.16 Die Acetylcholinrezeptoren an den neuromuskulären Endplatten sind excitatorische transmitterkontrollierte Kationenkanäle 709
- 11.3.17 Neuronen enthalten viele Arten transmitterkontrollierter Kanäle 710
- 11.3.18 Viele psychoaktive Medikamente wirken an Synapsen 711
- 11.3.19 Bei der neuromuskulären Signalübertragung werden fünf verschiedene Gruppen von Ionenkanälen nacheinander aktiviert 712
- 11.3.20 Einzelne Neuronen stellen komplexe Verrechnungseinheiten dar 713
- 11.3.21 Eine Kombination von mindestens drei Typen von  $K^+$ -Kanälen ist die Grundlage für die neuronale Verrechnung von Signalen 714
- 11.3.22 Die Langzeitpotenzierung im Hippocampus von Säugtieren ist vom  $Ca^{2+}$ -Einstrom durch NMDA-Rezeptorkanäle abhängig 716
- Zusammenfassung 718
- Was wir nicht wissen 719
- Literatur 719
- 12 Zellkompartimente und Protein-sortierung 723**
- 12.1 Die Kompartimentierung der Zelle 723**
- 12.1.1 Alle eukaryotischen Zellen besitzen die gleiche Grundausstattung membranumschlossener Organellen 723
- 12.1.2 Der entwicklungsgeschichtliche Ursprung kann dabei helfen, die topologischen Beziehungen von Organellen zu erklären 727
- 12.1.3 Proteine können auf verschiedene Arten zwischen den Kompartimenten hin- und herwandern 729
- 12.1.4 Signalsequenzen und Sortierrezeptoren dirigieren Proteine zur richtigen zellulären Adresse 730
- 12.1.5 Die meisten Organellen können nicht *de novo* aufgebaut werden: Dazu bedarf es Organell-inhärenter Information 731
- Zusammenfassung 732
- 12.2 Molekültransport zwischen Zellkern und Cytosol 732**
- 12.2.1 Kernporenkomplexe perforieren die Zellkernhülle 733
- 12.2.2 Kernlokalisierungssignale steuern Kernproteine zum Zellkern 735
- 12.2.3 Kernimportrezeptoren binden Kernlokalisierungssignale und NPC-Proteine 736
- 12.2.4 Der Export aus dem Zellkern heraus verläuft wie der Import, nur in umgekehrter Richtung 737
- 12.2.5 Die GTPase Ran zwingt dem Transport durch die NPCs eine Richtung auf 738
- 12.2.6 Der Transport durch NPCs kann durch die Kontrolle des Zugangs zum Transportapparat reguliert werden 739
- 12.2.7 Während der Mitose zerfällt die Kernhülle 741
- Zusammenfassung 742
- 12.3 Proteintransport in Mitochondrien und Chloroplasten 743**
- 12.3.1 Translokation in die Mitochondrien ist abhängig von Signalsequenzen und von Proteintranslokatoren 744
- 12.3.2 Die Vorstufen mitochondrialer Proteine werden als ungefaltete Polypeptidketten importiert 746
- 12.3.3 ATP-Hydrolyse und ein Membranpotenzial treiben den Proteinimport in den Matrixraum an 747
- 12.3.4 Bakterien und Mitochondrien verwenden ähnliche Mechanismen, um Porine in ihre äußere Membran einzubauen 748
- 12.3.5 Der Transport in die innere Mitochondrienmembran und den Intermembranraum vollzieht sich auf mehreren Wegen 749
- 12.3.6 Zwei Signalsequenzen lenken Proteine zur Thylakoidmembran des Chloroplasten 751
- Zusammenfassung 752
- 12.4 Peroxisomen 752**
- 12.4.1 Peroxisomen verwenden molekularen Sauerstoff und Wasserstoffperoxid zur Durchführung oxidativer Reaktionen 753
- 12.4.2 Eine kurze Signalsequenz lenkt den Proteinimport von Peroxisomen 755
- Zusammenfassung 756
- 12.5 Das Endoplasmatische Reticulum 756**
- 12.5.1 Das ER ist strukturell und funktionell verschieden 757
- 12.5.2 Signalsequenzen wurden zuerst an Proteinen entdeckt, die in das raue ER importiert werden 760
- 12.5.3 Ein Signalerkennungspartikel (SRP) dirigiert die ER-Signalsequenz zu einem spezifischen Rezeptor in der Membran des rauhen ER 761
- 12.5.4 Die Polypeptidkette wandert durch einen wasserführenden Kanal im Translokator 764
- 12.5.5 Die Translokation durch die ER-Membran erfordert nicht in allen Fällen eine zeitgleich ablaufende Polypeptidkettenverlängerung 765
- 12.5.6 Bei Einpfad-Transmembranproteinen verbleibt eine interne ER-Signalsequenz als durch die Membran reichende  $\alpha$ -Helix in der Lipid-Doppelschicht 766
- 12.5.7 Kombinationen von Transfer-Start- und -Stoppsignalen bestimmen die Topologie von Mehrpfad-Transmembranproteinen 769

## XXXII Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

- 12.5.8 Proteine, die C-terminal im ER verankert sind, werden durch einen speziellen Mechanismus in die ER-Membran integriert 770
- 12.5.9 Translozierte Polypeptidketten nehmen im Lumen des rauen ER ihre endgültige Form an 771
- 12.5.10 Die meisten am rauen ER synthetisierten Proteine werden durch die kovalente Addition eines universellen N-verknüpften Oligosaccharids glykosyliert 772
- 12.5.11 Oligosaccharide werden als Markierungen verwendet, um den Faltungszustand eines Proteins zu erkennen 774
- 12.5.12 Nicht richtig gefaltete Proteine werden aus dem ER exportiert und im Cytosol abgebaut 775
- 12.5.13 Fehlgefaltete Proteine aktivieren im ER eine Reaktion auf ungefaltete Proteine 776
- 12.5.14 Manche Membranproteine erhalten einen kovalent verknüpften Glykosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker 778
- 12.5.15 Das ER setzt die meisten Lipid-Doppelschichten zusammen 779
  - Zusammenfassung 781
  - Was wir nicht wissen 782
  - Literatur 783
- 13 Intrazellulärer Membranverkehr 785**
  - 13.1 Die molekularen Mechanismen des Membrantransports und die Erhaltung der Kompartimentunterschiede 787**
    - 13.1.1 Es gibt unterschiedliche Formen beschichteter Vesikel 787
    - 13.1.2 Der Aufbau der Clathrinhülle treibt die Vesikelbildung an 789
    - 13.1.3 Adapterproteine suchen die Fracht für clathrinbeschichtete Vesikel aus 790
    - 13.1.4 Phosphoinositide markieren Organellen und Membrandomänen 791
    - 13.1.5 Membranbiegende Proteine helfen während der Vesikelbildung bei der Membranverformung 792
    - 13.1.6 Cytoplasmatische Proteine regulieren das Abknospen beschichteter Vesikel und die Beseitigung ihrer Vesikelhülle 793
    - 13.1.7 Monomere GTPasen kontrollieren den Hüllenaufbau 794
    - 13.1.8 Nicht alle Transportvesikel sind kugelig 796
    - 13.1.9 Rab-Proteine lenken Transportvesikel zu deren Zielmembranen 797
    - 13.1.10 Rab-Kaskaden können die Identität eines Organells verändern 799
    - 13.1.11 SNAREs vermitteln die Membranfusion 800
    - 13.1.12 Fertige SNARE-Komplexe müssen auseinandergenommen werden, damit sie erneut arbeiten können 801
      - Zusammenfassung 802
  - 13.2 Transport vom ER durch den Golgi-Apparat 803**
    - 13.2.1 Proteine verlassen in COPII-beschichteten Transportvesikeln das ER 803
    - 13.2.2 Nur Proteine, die korrekt gefaltet und zusammengebaut sind, können das ER verlassen 804
    - 13.2.3 Der Transport vom ER zum Golgi-Apparat wird von vesikulären tubulären Clustern durchgeführt 805
    - 13.2.4 Der Rückgewinnungsweg zum ER benutzt Sortiersignale 806
    - 13.2.5 Viele Proteine werden selektiv in den Kompartimenten festgehalten, in denen ihr Arbeitsplatz ist 807
    - 13.2.6 Der Golgi-Apparat besteht aus einer geordneten Folge von Kompartimenten 808
    - 13.2.7 Oligosaccharidketten werden im Golgi-Apparat weiterverarbeitet 810
    - 13.2.8 Proteoglykane werden im Golgi-Apparat zusammengesetzt 811
    - 13.2.9 Welchen Zweck hat die Glykosylierung? 813
    - 13.2.10 Der Transport durch den Golgi-Apparat könnte durch Zisternenreifung vor sich gehen 814
    - 13.2.11 Matrixproteine des Golgi-Apparats unterstützen die Organisation des Stapels 815
      - Zusammenfassung 816
  - 13.3 Transport vom *trans*-Golgi-Netzwerk zu den Lysosomen 817**
    - 13.3.1 Lysosomen sind die wichtigsten Orte intrazellulärer Verdauungsvorgänge 817
    - 13.3.2 Lysosomen sind nicht einheitlich 817
    - 13.3.3 Die Vakuolen von Pilz- und Pflanzenzellen sind bemerkenswert vielseitige Lysosomen 818
    - 13.3.4 Viele Zubringerwege liefern Material an die Lysosomen 820
    - 13.3.5 Autophagie baut nicht benötigte Proteine und Organellen ab 820
    - 13.3.6 Ein Mannose-6-phosphat-Rezeptor sortiert lysosomale Hydrolasen im *trans*-Golgi-Netzwerk 822
    - 13.3.7 Defekte in der GlkNAC-Phosphotransferase sind Ursache von lysosomalen Speicherkrankheiten beim Menschen 824
    - 13.3.8 Manche Lysosomen und multivesikuläre Körperchen können exocytiert werden 825
      - Zusammenfassung 825
  - 13.4 Transport von der Plasmamembran ins Zellinnere: Endocytose 826**
    - 13.4.1 Pinocytosevesikel bilden sich in der Plasmamembran aus beschichteten Vertiefungen (*Coated Pits*) 827
    - 13.4.2 Nicht alle Pinocytosevesikel sind mit Clathrin beschichtet 828

- 13.4.3 Zellen importieren bestimmte extrazelluläre Makromoleküle durch rezeptorvermittelte Endocytose 829
- 13.4.4 Spezifische Proteine werden aus den frühen Endosomen entfernt und zur Plasmamembran zurückgebracht 831
- 13.4.5 Plasmamembran-Signalrezeptoren werden durch Abbau in den Lysosomen heruntergeregelt. 832
- 13.4.6 Frühe Endosomen reifen zu späten Endosomen 832
- 13.4.7 ESCRT-Proteinkomplexe vermitteln die Bildung intraluminaler Vesikel in multivesikulären Körperchen 833
- 13.4.8 Recycling-Endosomen regulieren die Zusammensetzung der Plasmamembran 835
- 13.4.9 Spezialisierte Phagozyten können große Partikel verschlingen 836  
Zusammenfassung 838
- 13.5 Transport vom *trans*-Golgi-Netzwerk zur Zelloberfläche: Exocytose 839**
- 13.5.1 Viele Proteine und Lipide werden automatisch vom *trans*-Golgi-Netzwerk (TGN) aus zur Zelloberfläche transportiert 839
- 13.5.2 Sekretionsvesikel knospen vom *trans*-Golgi-Netzwerk ab 840
- 13.5.3 Während sich Sekretionsvesikel bilden, werden Vorstufen der sekretorischen Proteine proteolytisch weiterverarbeitet 842
- 13.5.4 Sekretionsvesikel warten in der Nähe der Plasmamembran auf das Signal zur Freigabe ihrer Inhaltsstoffe 843
- 13.5.5 Synaptische Vesikel werden an der präsynaptischen Membran für eine schnelle Exocytose vorbereitet 843
- 13.5.6 Synaptische Vesikel können direkt aus Endocytosevesikeln entstehen 844
- 13.5.7 Membranbestandteile von Sekretionsvesikeln werden schnell aus der Plasmamembran entfernt 845
- 13.5.8 Manche regulierten Exocytosevorgänge dienen dazu, die Plasmamembran zu vergrößern 847
- 13.5.9 Polarisierte Zellen lenken Proteine vom *trans*-Golgi-Netzwerk zur richtigen Domäne der Plasmamembran 848  
Zusammenfassung 849  
Was wir nicht wissen 849  
Literatur 850
- 14 Energieumwandlung: Mitochondrien und Chloroplasten 853**
- 14.1 Das Mitochondrium 856**
- 14.1.1 Das Mitochondrium hat eine äußere Membran und eine innere Membran 857
- 14.1.2 Die Cristae der inneren Membran enthalten die Maschinerie für den Elektronentransport und die ATP-Synthese 858
- 14.1.3 Der Zitronensäurezyklus läuft in der Mitochondrienmatrix ab und liefert NADH 859
- 14.1.4 Im zellulären Metabolismus übernehmen Mitochondrien viele wichtige Aufgaben 860
- 14.1.5 Ein chemiosmotischer Prozess koppelt die Oxidationsenergie mit der ATP-Produktion 862
- 14.1.6 Die Energie aus der Oxidation wird in Form eines elektrochemischen Gradienten gespeichert 863  
Zusammenfassung 864
- 14.2 Die Protonenpumpen der Elektronentransportkette 864**
- 14.2.1 Das Redoxpotenzial ist ein Maß für die Elektronenaffinitäten 865
- 14.2.2 Elektronenübertragungen setzen große Energiebeträge frei 865
- 14.2.3 Übergangsmetall-Ionen und Chinone nehmen bereitwillig Elektronen auf bzw. geben sie bereitwillig ab 867
- 14.2.4 NADH überträgt seine Elektronen über drei große Enzymkomplexe, die in die innere Membran eingebettet sind, auf Sauerstoff 868
- 14.2.5 Der NADH-Dehydrogenase-Komplex enthält getrennte Module für Elektronentransport und Protonenpumpen 870
- 14.2.6 Die Cytochrom-*c*-Reduktase nimmt Protonen auf und gibt sie auf der anderen Seite der Cristamembran ab, wodurch sie Protonen pumpt 871
- 14.2.7 Der Cytochrom-*c*-Oxidase-Komplex pumpt Protonen und reduziert O<sub>2</sub> mithilfe eines katalytischen Eisen-Kupfer-Zentrums 872
- 14.2.8 Die Atmungskette bildet einen Superkomplex in der Cristamembran 874
- 14.2.9 Protonen können schnell entlang vorgegebener Routen durch Proteine wandern 875  
Zusammenfassung 876
- 14.3 ATP-Produktion in Mitochondrien 876**
- 14.3.1 Ein hoher negativer Wert von  $\Delta G$  für die ATP-Hydrolyse fördert den Nutzen von ATP für die Zelle 877
- 14.3.2 Die ATP-Synthase ist eine Nanomaschine, die durch Rotationskatalyse ATP produziert 879
- 14.3.3 Protonenangetriebene Turbinen sind älteren Ursprungs 880
- 14.3.4 Die mitochondrialen Cristae helfen dabei, die ATP-Synthese effizient zu gestalten 881
- 14.3.5 Spezielle Transporterproteine tauschen ATP und ADP durch die innere Membran aus 882
- 14.3.6 Chemiosmotische Mechanismen entwickelten sich zuerst in Bakterien 883  
Zusammenfassung 884

## XXXIV Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

### 14.4 Chloroplasten und Photosynthese 884

- 14.4.1 Chloroplasten ähneln Mitochondrien, besitzen aber eine getrennte Thylakoidmembran 885
- 14.4.2 Chloroplasten fangen Energie aus dem Sonnenlicht ein und benutzen sie, um Kohlenstoff zu fixieren 886
- 14.4.3 Die Kohlenstofffixierung verwendet ATP und NADPH, um CO<sub>2</sub> in Zucker umzuwandeln 887
- 14.4.4 Durch Kohlenstofffixierung hergestellte Zucker können in Form von Stärke gespeichert oder verbraucht werden, um daraus ATP zu produzieren 889
- 14.4.5 Die Thylakoidmembran der Chloroplasten enthält Proteinkomplexe, die zur Photosynthese und ATP-Produktion benötigt werden 890
- 14.4.6 Chlorophyll-Protein-Komplexe können entweder Anregungsenergie oder Elektronen übertragen 890
- 14.4.7 Ein Photosystem besteht aus einem Antennenkomplex und einem Reaktionszentrum 892
- 14.4.8 Die Thylakoidmembran enthält zwei verschiedene hintereinandergeschaltete Photosysteme 892
- 14.4.9 Das Photosystem II benutzt Mangan-Zentren (Cluster), um Wasser Elektronen zu entziehen 894
- 14.4.10 Der Cytochrom-*b<sub>6</sub>-f*-Komplex verbindet das Photosystem II mit dem Photosystem I 895
- 14.4.11 Das Photosystem I führt den zweiten Ladungstrennungsschritt im Z-Schema durch 896
- 14.4.12 Die ATP-Synthase der Chloroplasten verwendet den in den Lichtreaktionen der Photosynthese erzeugte Protonengradient zur ATP-Produktion 897
- 14.4.13 Alle Photosynthese-Reaktionszentren stammen von einem gemeinsamen Vorfahren ab 897
- 14.4.14 Die protonenmotorische Kraft bei der ATP-Synthase ist in Mitochondrien und Chloroplasten praktisch die gleiche 898
- 14.4.15 Chemiosmotische Mechanismen haben sich in mehreren Stufen entwickelt 899
- 14.4.16 Photosynthese treibende Bakterien haben ein Haupt-Entwicklungshindernis überwunden, indem sie eine unerschöpfliche Quelle von Reduktionskraft zur Verfügung stellten 900
- 14.4.17 Die photosynthetische Elektronentransportkette der Cyanobakterien erzeugte den Sauerstoff der Atmosphäre und ermöglichte neue Lebensformen 901  
Zusammenfassung 903
- 14.5 Die genetischen Systeme von Mitochondrien und Chloroplasten 904
  - 14.5.1 Die genetischen Systeme von Mitochondrien und Chloroplasten ähneln denen der Prokaryoten 905
  - 14.5.2 Im Laufe der Zeit haben Mitochondrien und Chloroplasten mittels Gentransfer die meisten ihrer Gene in den Kern exportiert 905
  - 14.5.3 Die Spaltung und die Verschmelzung von Mitochondrien sind topologisch komplexe Vorgänge 906
  - 14.5.4 Tierische Mitochondrien enthalten das einfachste bekannte genetische System 909
  - 14.5.5 Mitochondrien haben eine gelockerte Codon-Nutzung und können einen abweichenden genetischen Code besitzen 910
  - 14.5.6 Chloroplasten und Bakterien besitzen viele auffällige Ähnlichkeiten 911
  - 14.5.7 Gene der Organellen werden bei Tieren und Pflanzen über die Mutter vererbt 913
  - 14.5.8 Mutationen in der DNA der Mitochondrien können schwere Erbkrankheiten verursachen 913
  - 14.5.9 Die Anhäufung von Mutationen in der Mitochondrien-DNA trägt zur Alterung bei 914
  - 14.5.10 Warum leisten sich Mitochondrien und Chloroplasten ihr eigenes getrenntes System für DNA-Transkription und Translation? 915  
Zusammenfassung 915  
Was wir nicht wissen 916  
Literatur 916

## 15 Zellsignalübertragung 919

### 15.1 Grundsätze der Zellsignalübertragung 919

- 15.1.1 Extrazelluläre Signale können über kurze, aber auch über lange Entfernungen wirken 921
- 15.1.2 Extrazelluläre Signalmoleküle binden an spezifische Rezeptoren 922
- 15.1.3 Jede Zelle ist auf die Beantwortung spezifischer Kombinationen extrazellulärer Signale programmiert 923
- 15.1.4 Es gibt drei Hauptklassen von Zelloberflächen-Rezeptorproteinen 924
- 15.1.5 Zelloberflächenrezeptoren übertragen Signale mittels intrazellulärer Signalproteine 926
- 15.1.6 Intrazelluläre Signale müssen in einem stark rauschenden Cytoplasma spezifisch und deutlich sein 928
- 15.1.7 Intrazelluläre Signalübertragungskomplexe bilden sich an aktivierten Rezeptoren 929
- 15.1.8 Wechselwirkungen zwischen intrazellulären Signalproteinen werden durch modulare Bindungsdomänen vermittelt 930
- 15.1.9 In verschiedenen Signalübertragungswegen unterscheidet sich die Beziehung zwischen Signal und Antwort 932
- 15.1.10 Die Geschwindigkeit der Antwort hängt vom Umsatz der Signalmoleküle ab 933
- 15.1.11 Zellen können schlagartig auf ein allmählich zunehmendes Signal antworten 935
- 15.1.12 Positive Rückkopplung kann Alles-oder-Nichts-Antworten auslösen 936

- 15.1.13 Negative Rückkopplung ist ein allgemeines Motiv von Signalübertragungssystemen 938
- 15.1.14 Zellen können ihre Empfindlichkeit auf ein Signal anpassen 939  
Zusammenfassung 940
- 15.2 Signalisierung über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren 940**
- 15.2.1 Trimere G-Proteine geben Signale von GPCRs weiter 941
- 15.2.2 Einige G-Proteine regulieren die Bildung von cyclischem AMP 943
- 15.2.3 Die cAMP-abhängige Proteinkinase (PKA) vermittelt die meisten Wirkungen von cAMP 944
- 15.2.4 Einige G-Proteine vermitteln ihre Antwort über Phospholipide 946
- 15.2.5  $Ca^{2+}$  tritt überall als intrazellulärer Botenstoff auf 948
- 15.2.6 Die Rückkopplung erzeugt  $Ca^{2+}$ -Wellen und Oszillationen 948
- 15.2.7  $Ca^{2+}$ /Calmodulin-abhängige Proteinkinasen vermitteln viele Antworten auf  $Ca^{2+}$ -Signale 950
- 15.2.8 Einige G-Proteine steuern Ionenkanäle direkt 953
- 15.2.9 Geruchssinn und Sehvermögen hängen von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren ab, die Ionenkanäle steuern 954
- 15.2.10 Stickstoffmonoxid ist ein gasförmiger Signalmediator, der zwischen den Zellen wandert 957
- 15.2.11 Second Messenger und Enzymkaskaden verstärken Signale 958
- 15.2.12 Die GPCR-Desensibilisierung hängt von der Rezeptorphosphorylierung ab 959  
Zusammenfassung 960
- 15.3 Signalisierung über Enzym-gekoppelte Rezeptoren 961**
- 15.3.1 Aktivierte Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs) phosphorylieren sich selbst 961
- 15.3.2 Phosphorylierte Tyrosine auf RTKs dienen als Andockstellen für intrazelluläre Signalproteine 963
- 15.3.3 Proteine mit SH2-Domänen binden an phosphorylierte Tyrosine 964
- 15.3.4 Die GTPase Ras vermittelt das Signalisieren durch die meisten RTKs 965
- 15.3.5 Ras aktiviert ein MAP-Kinase-Signalmodul 967
- 15.3.6 Gerüstproteine helfen, die Kreuzkommunikation zwischen parallelen MAP-Kinase-Modulen zu verhindern 969
- 15.3.7 GTPasen der Rho-Familie koppeln Zelloberflächenrezeptoren funktionell an das Cytoskelett 970
- 15.3.8 Die PI 3-Kinase erzeugt Lipid-Andockstellen in der Plasmamembran 970
- 15.3.9 Der PI 3-Kinase-Akt-Signalweg regt tierische Zellen zum Überleben und Wachsen an 972
- 15.3.10 Die durch RTKs und GPCRs aktivierten Signalwege überlappen sich 974
- 15.3.11 Einige Enzym-gekoppelte Rezeptoren assoziieren mit cytoplasmatischen Tyrosinkinasen 974
- 15.3.12 Cytokin-Rezeptoren aktivieren den JAK-STAT-Signalweg 976
- 15.3.13 Protein-Tyrosinphosphatasen kehren Tyrosinphosphorylierungen um 977
- 15.3.14 Signalproteine der TGF- $\beta$ -Superfamilie wirken über Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen und über Smads 978  
Zusammenfassung 980
- 15.4 Alternative Signalwege bei der Genregulation 981**
- 15.4.1 Der Rezeptor Notch ist ein latentes Transkriptionsregulatorprotein 981
- 15.4.2 Wnt-Proteine binden an Frizzled-Rezeptoren und hemmen den Abbau von  $\beta$ -Catenin 983
- 15.4.3 Hedgehog-Proteine binden an Patched und heben dessen Hemmung von Smoothed auf 985
- 15.4.4 Viele Stressreize und entzündungsfördernde Reize wirken über einen NF- $\kappa$ B-abhängigen Signalweg 987
- 15.4.5 Kernrezeptoren sind Liganden-modulierte Transkriptionsregulatoren 990
- 15.4.6 Die circadiane Uhr enthält negative Rückkopplungsschleifen, die die Genexpression kontrollieren 992
- 15.4.7 Eine circadiane Uhr aus einem Cyanobakterium kann durch drei Proteine *in vitro* wiederhergestellt werden 993  
Zusammenfassung 994
- 15.5 Signalisierungsvorgänge in Pflanzen 995**
- 15.5.1 Vielzelligkeit und Zellkommunikation entwickelten sich unabhängig in Pflanzen und Tieren 995
- 15.5.2 Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen sind die größte Klasse von Zelloberflächenrezeptoren in Pflanzen 996
- 15.5.3 Ethylen blockiert den Abbau spezifischer Transkriptionsregulatorproteine im Zellkern 997
- 15.5.4 Die regulierte Positionierung der Auxin-Transporter gestaltet das Pflanzenwachstum 998
- 15.5.5 Phytochrome nehmen rotes Licht wahr und Cryptochrome blaues Licht 999  
Zusammenfassung 1001  
Was wir nicht wissen 1002  
Literatur 1002
- 16 Das Cytoskelett 1005**
- 16.1 Funktion und Ursprung des Cytoskeletts 1005**
- 16.1.1 Cytoskelettfilamente passen sich an, um dynamische oder stabile Strukturen zu bilden 1006

## XXXVI Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

- 16.1.2 Das Cytoskelett bestimmt die zelluläre Organisation und Polarität 1009
- 16.1.3 Filamente bauen sich aus Proteinuntereinheiten auf, die spezifische physikalische und dynamische Eigenschaften mitbringen 1009
- 16.1.4 Hilfsproteine und Motoren regulieren Cytoskelettfilamente 1012
- 16.1.5 Die Organisation der Bakterienzelle und deren Zellteilung hängen von Homologen des eukaryotischen Cytoskeletts ab 1013  
Zusammenfassung 1014
- 16.2 Aktin und aktinbindende Proteine 1015**
- 16.2.1 Aktinuntereinheiten fügen sich Kopf-an-Schwanz zusammen und bilden so flexible, polare Filamente 1015
- 16.2.2 Keimbildung ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Bildung eines Aktinfilaments 1017
- 16.2.3 Aktinfilamente haben zwei unterschiedliche Enden, die unterschiedlich schnell wachsen 1020
- 16.2.4 ATP-Hydrolyse innerhalb von Aktinfilamenten führt zu Tretmühlen-Verhalten im Gleichgewichtszustand 1020
- 16.2.5 Die Funktion der Aktinfilamente kann durch polymerstabilisierende und polymerdestabilisierende Chemikalien gehemmt werden 1022
- 16.2.6 Aktinbindende Proteine beeinflussen die Dynamik und Organisation der Filamente 1022
- 16.2.7 Die Monomerverfügbarkeit kontrolliert die Zusammenlagerung der Aktinfilamente 1024
- 16.2.8 Aktinkeimbildende Faktoren beschleunigen die Polymerisation und erzeugen verzweigte und gerade Filamente 1025
- 16.2.9 Aktinfilamentbindende Proteine ändern die Dynamik der Filamente 1027
- 16.2.10 Spaltende Proteine regulieren die Depolymerisation der Aktinfilamente 1028
- 16.2.11 Höher geordnete Aktinfilamentanordnungen beeinflussen die mechanischen Eigenschaften der Zelle und die Signalübertragung 1029
- 16.2.12 Bakterien können das Wirts-Aktin-Cytoskelett für sich vereinnahmen 1032  
Zusammenfassung 1033
- 16.3 Myosin und Aktin 1034**
- 16.3.1 Auf Aktin beruhende Motorproteine gehören zur Superfamilie der Myosine 1034
- 16.3.2 Myosin erzeugt Kraft durch Kopplung der ATP-Hydrolyse an Konformationsänderungen 1034
- 16.3.3 Die Muskelkontraktion beruht auf dem Gleiten von Myosin II an den Aktinfilamenten entlang 1035
- 16.3.4 Muskelkontraktionen werden durch einen plötzlichen Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Cytosol ausgelöst 1039
- 16.3.5 Der Herzmuskel ist eine Präzisionsmaschine 1041
- 16.3.6 Aktin und Myosin üben eine Reihe von Funktionen in Nicht-Muskelzellen aus 1042  
Zusammenfassung 1044
- 16.4 Mikrotubuli 1045**
- 16.4.1 Mikrotubuli sind hohle Röhren, die aus Protofilamenten aufgebaut sind 1046
- 16.4.2 Mikrotubuli unterliegen einer dynamischen Instabilität 1046
- 16.4.3 Die Funktionen der Mikrotubuli werden durch polymerstabilisierende und polymerdestabilisierende Stoffe gehemmt 1049
- 16.4.4 Die Keimbildung der Mikrotubuli wird durch einen  $\gamma$ -Tubulin enthaltenden Proteinkomplex bewirkt 1049
- 16.4.5 In Tierzellen entspringen Mikrotubuli dem Centrosom 1050
- 16.4.6 Mikrotubuli bindende Proteine modulieren die Filamentdynamik und -organisation 1052
- 16.4.7 An die *plus*-Enden von Mikrotubuli bindende Proteine modulieren die Dynamik der Mikrotubuli und der Mikrotubulianlagerungen 1053
- 16.4.8 Mikrotubuli werden durch Tubulin separierende und Mikrotubuli spaltende Proteine destabilisiert 1056
- 16.4.9 Zwei Arten von Motorproteinen bewegen sich an den Mikrotubuli entlang 1057
- 16.4.10 Mikrotubuli und Motoren bewegen Organellen und Vesikel 1059
- 16.4.11 Der Aufbau komplexer Mikrotubulianordnungen erfordert die Mikrotubulsdynamik und Motorproteine 1062
- 16.4.12 Cilien und Flagellen sind aus Mikrotubuli und Dyneinen aufgebaute bewegliche Strukturen 1062
- 16.4.13 Primärcilien üben in tierischen Zellen wichtige Signalfunktionen aus 1064  
Zusammenfassung 1065
- 16.5 Intermediärfilamente und Septine 1066**
- 16.5.1 Die Struktur der Intermediärfilamente hängt vom seitlichen Bündeln und Verdrehen der Doppelwendel ab 1066
- 16.5.2 Intermediärfilamente verleihen tierischen Zellen mechanische Stabilität 1068
- 16.5.3 Verbindende Proteine (Linkerproteine) verknüpfen Cytoskelettfilamente und überbrücken die Kernhülle 1070
- 16.5.4 Septine bilden Filamente, die die Zellpolarität regulieren 1071  
Zusammenfassung 1073
- 16.6 Zellpolarisierung und Zellwanderung 1073**
- 16.6.1 Viele Zellen können über eine feste Unterlage kriechen 1073

- 16.6.2 Die Aktinpolymerisation treibt das Ausstülpfen der Plasmamembran an 1074
- 16.6.3 Lamellipodien enthalten die gesamte für die Zellbewegung nötige Maschinerie 1075
- 16.6.4 Myosinkontraktion und Zelladhäsion ermöglichen es Zellen, sich selbst vorwärtszuziehen 1077
- 16.6.5 Mitglieder der Rho-Protein-Familie kontrollieren die Zellpolarisierung 1079
- 16.6.6 Extrazelluläre Signale können die drei Mitglieder der Rho-Proteinfamilie aktivieren 1081
- 16.6.7 Äußere Signale können die Richtung der Zellwanderung bestimmen 1082
- 16.6.8 Die Kommunikation zwischen den Cytoskelettelementen koordiniert die Polarisierung und Fortbewegung der ganzen Zelle 1083  
Zusammenfassung 1084  
Was wir nicht wissen 1084  
Literatur 1084
- 17 Zellzyklus 1087**
- 17.1 Überblick über den Zellzyklus 1088**
- 17.1.1 Der eukaryotische Zellzyklus besteht gewöhnlich aus vier Phasen 1088
- 17.1.2 Die Zellzykluskontrolle arbeitet in allen Eukaryoten ähnlich 1090
- 17.1.3 Das Voranschreiten des Zellzyklus kann man auf verschiedene Weise untersuchen 1090  
Zusammenfassung 1091
- 17.2 Das Zellzyklus-Kontrollsystem 1091**
- 17.2.1 Das Zellzyklus-Kontrollsystem löst die wichtigsten Vorgänge des Zellzyklus aus 1092
- 17.2.2 Das Zellzyklus-Kontrollsystem hängt von zyklisch aktivierten, Cyclin-abhängigen Proteinkinasen (Cdks) ab 1093
- 17.2.3 Cdk-Aktivität kann sowohl durch hemmende Phosphorylierung als auch durch Cdk-Inhibitorproteine (CKIs) unterdrückt werden 1095
- 17.2.4 Regulierte Proteolyse löst den Übergang von der Metaphase zur Anaphase aus 1095
- 17.2.5 Die Zellzykluskontrolle hängt auch von der Regulation der Transkription ab 1097
- 17.2.6 Das Zellzyklus-Kontrollsystem arbeitet als Netzwerk biochemischer Schalter 1098  
Zusammenfassung 1099
- 17.3 S-Phase 1099**
- 17.3.1 S-Cdk leitet die DNA-Replikation einmal je Zyklus ein 1100
- 17.3.2 Die Chromosomenverdopplung erfordert die Duplikation der Chromatinstruktur 1102
- 17.3.3 Cohesine helfen, Schwesterchromatiden zusammenzuhalten 1102  
Zusammenfassung 1103
- 17.4 Mitose 1106**
- 17.4.1 M-Cdk treibt den Eintritt in die Mitose an 1106
- 17.4.2 Dephosphorylierung aktiviert M-Cdk beim Einsetzen der Mitose 1107
- 17.4.3 Condensin hilft, die verdoppelten Chromosomen für die Trennung zu gruppieren 1108
- 17.4.4 Die Mitosespindel ist eine mikrotubulbasierte Maschine 1109
- 17.4.5 Mikrotubuliabhängige Motorproteine lenken den Spindelaufbau und die Spindelfunktion 1110
- 17.4.6 Beim Aufbau der bipolaren Mitosespindel arbeiten mehrere Mechanismen zusammen 1111
- 17.4.7 Die Centrosomenverdopplung spielt sich früh im Zellzyklus ab 1111
- 17.4.8 Die M-Cdk leitet in der Prophase den Spindelaufbau ein 1112
- 17.4.9 Der Abschluss des Spindelaufbaus erfordert in tierischen Zellen den Zerfall der Kernhülle 1113
- 17.4.10 Die Instabilität der Mikrotubuli nimmt in der Mitose zu 1113
- 17.4.11 Mitosechromosomen fördern den bipolaren Spindelaufbau 1114
- 17.4.12 Kinetochore heften die Schwesterchromatiden an die Spindel 1115
- 17.4.13 Die doppelte Ausrichtung wird durch Versuch und Irrtum erreicht 1116
- 17.4.14 Mehrere Kräfte wirken auf die Chromosomen an der Spindel 1118
- 17.4.15 Der APC/C löst die Trennung der Schwesterchromatiden und den Abschluss der Mitose aus 1120
- 17.4.16 Die Trennung der Schwesterchromatiden wird durch freie Chromosomen verhindert: Der Spindelaufbau-Kontrollpunkt 1122
- 17.4.17 Die Chromosomen trennen sich in Anaphase A und Anaphase B 1123
- 17.4.18 Die getrennten Chromosomen werden in der Telophase in Tochterzellkerne verpackt 1124  
Zusammenfassung 1124
- 17.5 Cytokinese 1125**
- 17.5.1 Aktin und Myosin II des kontraktile Rings erzeugen die Kräfte für die Cytokinese 1126
- 17.5.2 Die lokale Aktivierung von RhoA löst den Aufbau und die Kontraktion des kontraktile Rings aus 1127

- 17.5.3 Die Mikrotubuli der Mitosespindel bestimmen in Tierzellen die Teilungsebene 1128
- 17.5.4 Der Phragmoplast leitet die Cytokinese in Höheren Pflanzen 1130
- 17.5.5 Membranumschlossene Organellen müssen während der Cytokinese auf die Tochterzellen verteilt werden 1130
- 17.5.6 Einige Zellen verlagern ihre Spindel zur asymmetrischen Teilung 1131
- 17.5.7 Die Mitose kann ohne Cytokinese vorkommen 1132
- 17.5.8 Die G<sub>1</sub>-Phase ist ein stabiler Zustand der Cdk-Inaktivität 1133  
Zusammenfassung 1134
  
- 17.6 Meiose 1135
- 17.6.1 Die Meiose umfasst zwei Runden der Chromosomentrennung 1135
- 17.6.2 Duplizierte Homologe paaren sich während der Prophase der Meiose 1137
- 17.6.3 Die Homologenpaarung gipfelt in der Bildung des synaptonemalen Komplexes 1137
- 17.6.4 Die Trennung der Homologen hängt von einigen einzigartigen Eigenschaften der Meiose I ab 1139
- 17.6.5 Crossing-over ist in hohem Maße reguliert 1140
- 17.6.6 Die Meiose läuft häufig schief 1141  
Zusammenfassung 1142
  
- 17.7 Kontrolle von Zellteilung und Zellwachstum 1142
- 17.7.1 Mitogene regen die Zellteilung an 1143
- 17.7.2 Zellen können in einen spezialisierten Zustand ohne Teilung eintreten 1144
- 17.7.3 Mitogene stimulieren die Aktivitäten von G<sub>1</sub>-Cdk und G<sub>1</sub>/S-Cdk 1144
- 17.7.4 Ein DNA-Schaden blockiert die Zellteilung: Die DNA-Schadensreaktion 1146
  
- 17.7.5 Viele Humanzellen haben eine eingebaute Beschränkung für die Anzahl von Zellteilungen, die sie durchlaufen können 1148
- 17.7.6 Anormale Proliferationssignale verursachen – außer in Krebszellen – den Stillstand des Zellzyklus oder die Apoptose 1149
- 17.7.7 Zellproliferation ist von Zellwachstum begleitet 1150
- 17.7.8 Proliferierende Zellen koordinieren in der Regel ihr Wachstum und ihre Teilung 1151  
Zusammenfassung 1152  
Was wir nicht wissen 1152  
Literatur 1152
  
- 18 Der Zelltod 1155
- 18.1 Die Apoptose beseitigt unerwünschte Zellen 1156
- 18.2 Die Apoptose hängt von einer intrazellulären proteolytischen Kaskade ab, die durch Caspasen vermittelt wird 1157
- 18.3 Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche aktivieren den extrinsischen Apoptoseweg 1159
- 18.4 Der intrinsische Weg der Apoptose hängt von Mitochondrien ab 1159
- 18.5 Bcl2-Proteine regulieren den intrinsischen Weg der Apoptose 1161
- 18.6 IAPs helfen bei der Kontrolle der Caspasen 1164
- 18.7 Extrazelluläre Überlebensfaktoren hemmen die Apoptose auf verschiedene Weisen 1165
- 18.8 Phagozyten entfernen die apoptotische Zelle 1166
- 18.9 Sowohl eine überschießende als auch eine unzureichende Apoptose kann zu Krankheiten führen 1167  
Zusammenfassung 1168  
Was wir nicht wissen 1169  
Literatur 1169

## Zellen in ihrem sozialen Umfeld

## Teil V

- 19 Zellverbindungen und die extrazelluläre Matrix 1171
- 19.1 Zell-Zell-Verbindungen 1174
- 19.1.1 Cadherine bilden eine vielfältige Familie von Adhäsionsmolekülen 1174
- 19.1.2 Cadherine vermitteln homophile Adhäsion 1175
- 19.1.3 Cadherin-abhängige Zell-Zell-Adhäsionen steuern die Organisation sich entwickelnder Gewebe 1176
- 19.1.4 Epithel-Mesenchym-Übergänge hängen von der Kontrolle der Cadherine ab 1178
- 19.1.5 Klassische Cadherine sind über Catenine mit dem Aktin-Cytoskelett verknüpft 1179
- 19.1.6 Adhärenzverbindungen antworten auf vom Aktin-Cytoskelett verursachte Kräfte 1180
- 19.1.7 Gewebeumordnungen hängen von der Koordination der aktinvermittelten Kontraktion mit der Zell-Zell-Adhäsion ab 1181
- 19.1.8 Desmosomen verleihen Epithelien mechanische Festigkeit 1183
- 19.1.9 Tight Junctions bilden eine Abdichtung zwischen Zellen und einen Zaun zwischen Membrandomänen 1184

- 19.1.10 Tight Junctions enthalten Stränge von Transmembran-Adhäsionsproteinen 1185
- 19.1.11 Gerüstproteine organisieren Verbindungsprotein-komplexe 1187
- 19.1.12 Gap Junctions koppeln Zellen sowohl elektrisch als auch metabolisch 1189
- 19.1.13 Das Connexon in Gap Junctions besteht aus sechs transmembranen Connexin-Untereinheiten 1190
- 19.1.14 Plasmodesmata übernehmen in Pflanzen viele der Funktionen von Gap Junctions 1191
- 19.1.15 Selektine vermitteln vorübergehende Zell-Zell-Adhäsionen im Blutstrom 1193
- 19.1.16 Die  $\text{Ca}^{2+}$ -unabhängige Zell-Zell-Adhäsion wird von Proteinen der Immunglobulin-Superfamilie vermittelt 1194  
Zusammenfassung 1195
- 19.2 Die extrazelluläre Matrix bei Tieren 1195**
- 19.2.1 Die extrazelluläre Matrix wird von den in ihr liegenden Zellen synthetisiert und ausgerichtet 1196
- 19.2.2 Glykosaminoglykanketten sind raumerfüllend und bilden hydratisierte Gele 1197
- 19.2.3 Hyaluronan wirkt als Füllmasse bei der Morphogenese und Reparatur von Geweben 1198
- 19.2.4 Proteoglykane bestehen aus GAG-Ketten, die kovalent an einen Proteinkern gebunden sind 1198
- 19.2.5 Kollagene sind die Hauptproteine der extrazellulären Matrix 1200
- 19.2.6 Sezernierte, Fibrillen-assoziierte Kollagene helfen bei der Organisation der Fibrillen 1202
- 19.2.7 Zellen können zur Organisation der von ihnen sezernierten Kollagenfibrillen beitragen, indem sie Zug auf die Matrix ausüben 1204
- 19.2.8 Elastin verleiht den Geweben ihre Elastizität 1205
- 19.2.9 Fibronektin und andere viele Domänen enthaltende Glykoproteine helfen bei der Organisation der Matrix 1206
- 19.2.10 Fibronektin bindet an Integrine 1207
- 19.2.11 Die von Zellen ausgeübte Zugkraft reguliert den Aufbau von Fibronektinfibrillen 1208
- 19.2.12 Die Basallamina ist eine spezielle Form der extrazellulären Matrix 1209
- 19.2.13 Laminin und Typ-IV-Kollagen sind Hauptbestandteile der Basallamina 1210
- 19.2.14 Basallaminae üben unterschiedliche Funktionen aus 1212
- 19.2.15 Zellen müssen Matrix sowohl abbauen als auch bilden können 1213
- 19.2.16 Matrixproteoglykane und -glykoproteine kontrollieren die Aktivitäten sezernierter Proteine 1214  
Zusammenfassung 1215
- 19.3 Zell-Matrix-Verbindungen 1216**
- 19.3.1 Integrine sind transmembrane Heterodimere, die die extrazelluläre Matrix mit dem Cytoskelett verbinden 1217
- 19.3.2 Integrindefekte sind für viele verschiedene Erbkrankheiten verantwortlich 1218
- 19.3.3 Integrine können zwischen einer aktiven und einer inaktiven Konformation umschalten 1219
- 19.3.4 Integrine lagern sich zusammen, um feste Adhäsionen zu bilden 1221
- 19.3.5 Verbindungen mit der extrazellulären Matrix wirken über Integrine, um die Zellproliferation und das Zellüberleben zu kontrollieren 1222
- 19.3.6 Integrine rekrutieren intrazelluläre Signalproteine an Zell-Substrat-Adhäsionsstellen 1222
- 19.3.7 Zell-Matrix-Verbindungen reagieren auf mechanische Kräfte 1223  
Zusammenfassung 1224
- 19.4 Die Pflanzenzellwand 1225**
- 19.4.1 Die Zusammensetzung der Zellwand hängt vom Zelltyp ab 1226
- 19.4.2 Die Zugfestigkeit der Zellwand erlaubt es Pflanzenzellen, einen Turgordruck aufzubauen 1227
- 19.4.3 Die Primärwand besteht aus Zellulose-Mikrofibrillen, die mit einem Geflecht aus pektischen Polysacchariden verwoben sind 1227
- 19.4.4 Gerichtete Zellwandablagerung kontrolliert das Pflanzenzellwachstum 1229
- 19.4.5 Mikrotubuli bestimmen die Ausrichtung beim Aufbau der Zellwand 1230  
Zusammenfassung 1231  
Was wir nicht wissen 1231  
Literatur 1232
- 20 Krebs 1235**
- 20.1 Krebs als Mikro-Evolutionsprozess 1235**
- 20.1.1 Krebszellen umgehen die normale Proliferationskontrolle und besiedeln andere Gewebe 1236
- 20.1.2 Die meisten Tumoren stammen von einer einzigen anormalen Zelle ab 1238
- 20.1.3 Krebszellen enthalten somatische Mutationen 1238
- 20.1.4 Eine einzige Mutation reicht nicht aus, um eine normale Zelle in eine Krebszelle umzuwandeln 1239
- 20.1.5 Krebs entwickelt sich nach und nach aus immer stärker gestörten Zellen 1239
- 20.1.6 An der Tumorphorprogression sind mehrere Zyklen von zufällig vererbten Veränderungen und natürlicher Auslese beteiligt 1240
- 20.1.7 Menschliche Krebszellen sind genetisch instabil 1242

## XL Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

- 20.1.8 Krebszellen besitzen eine veränderte Wachstums-  
kontrolle 1243
- 20.1.9 Krebszellen besitzen einen veränderten Zucker-  
metabolismus 1243
- 20.1.10 Krebszellen besitzen die anormale Fähigkeit, Stress und  
DNA-Schädigungen zu überleben 1244
- 20.1.11 Humane Krebszellen umgehen die in Zellen eingebaute  
Vermehrungsgrenze 1246
- 20.1.12 Die Mikroumgebung des Tumors beeinflusst die Entwick-  
lung des Krebses 1246
- 20.1.13 Krebszellen müssen in einer fremden Umgebung  
überleben und sich vermehren 1247
- 20.1.14 Viele Eigenschaften tragen typischerweise zum krebs-  
artigen Wachstum bei 1248  
Zusammenfassung 1249
- 20.2 Krebskritische Gene: Wie man sie findet und  
was sie tun 1249**
- 20.2.1 Für die Identifizierung von Funktionsgewinn- und  
Funktionsverlust-Krebsmutationen wurden traditionell  
unterschiedliche Methoden verwendet 1250
- 20.2.2 Retroviren können als Vektoren für Onkogene fungieren,  
die das Verhalten einer Zelle verändern 1251
- 20.2.3 Verschiedene Suchaktionen nach Onkogenen liefen im  
selben Gen zusammen: *Ras* 1252
- 20.2.4 Gene, die bei Krebs mutiert sind, können auf vielen Wegen  
überaktiviert werden 1253
- 20.2.5 Die Untersuchung seltener erblicher Krebs syndrome  
führte erstmals zur Identifizierung von Tumor-  
suppressorgenen 1254
- 20.2.6 Sowohl genetische als auch epigenetische Mechanismen  
können Tumorsuppressorgene inaktivieren 1255
- 20.2.7 Die systematische Sequenzierung von Krebszellgenomen  
hat unser Verständnis von Krebs verändert 1256
- 20.2.8 Viele Krebsarten besitzen ein außergewöhnlich  
zerstückeltes Genom 1258
- 20.2.9 Viele Mutationen in Tumorzellen sind nur  
Passagiere 1259
- 20.2.10 Etwa ein Prozent der Gene des menschlichen Genoms  
sind krebskritische Gene 1260
- 20.2.11 Störungen in einigen entscheidenden Stoffwechselwegen  
sind vielen Krebsarten gemein 1260
- 20.2.12 Mutationen innerhalb des PI3K/Akt/mTOR-Signalwegs  
steuern Krebszellen in Richtung Wachstum 1261
- 20.2.13 Mutationen im p53-Weg ermöglichen es Krebszellen, trotz  
Stress und DNA-Schädigung zu überleben und sich zu  
vermehren 1263
- 20.2.14 Die Genominstabilität kann in verschiedenen Tumorarten  
unterschiedlich sein 1264
- 20.2.15 Tumoren von spezialisierten Geweben nutzen viele  
verschiedene Wege, um die Hauptsignalwege von Krebs  
anzugreifen 1265
- 20.2.16 Studien mit Mäusen helfen, die Funktionen krebskritischer  
Gene zu bestimmen 1265
- 20.2.17 Krebs wird immer heterogener, während er fort-  
schreitet 1267
- 20.2.18 Die Veränderungen in Tumorzellen, die zur Metastasen-  
bildung führen, geben immer noch Rätsel auf 1268
- 20.2.19 Eine kleine Population von Krebs-Stammzellen kann zur  
Erhaltung vieler Tumoren beitragen 1269
- 20.2.20 Die Krebsstammzellen erschweren die Behandlung  
von Krebs 1270
- 20.2.21 Dickdarmkrebs entsteht langsam, in einer Abfolge  
erkennbarer Strukturveränderungen 1272
- 20.2.22 Einige wenige, aber wichtige genetische Schäden häufen  
sich in der Mehrzahl der Dickdarmkrebsfälle 1273
- 20.2.23 Störungen in der Reparatur von DNA-Fehlpaarungen  
führen auch zum Dickdarmkrebs 1274
- 20.2.24 Die Schritte der Tumorprogression können mit  
spezifischen Mutationen korreliert werden 1275  
Zusammenfassung 1276
- 20.3 Behandlung von Krebs und Krebsvorsorge: heute und  
in Zukunft 1277**
- 20.3.1 Die Epidemiologie zeigt, dass viele Arten von Krebs  
vermeidbar sind 1277
- 20.3.2 Empfindliche Untersuchungsmethoden können krebs-  
erregende Agenzien, die die DNA schädigen, ausfindig  
machen 1278
- 20.3.3 Die Hälfte der Krebsfälle können durch einen veränderten  
Lebensstil verhindert werden 1279
- 20.3.4 Viren und andere Infektionen tragen signifikant zu Krebs-  
erkrankungen beim Menschen bei 1280
- 20.3.5 Impfung gegen das humane Papillomavirus kann  
Gebärmutterhalskrebs vorbeugen 1282
- 20.3.6 Infektionserreger können auf unterschiedliche Art und  
Weise Krebs verursachen 1282
- 20.3.7 Die Suche nach Heilungsmethoden für Krebs ist schwierig,  
aber nicht aussichtslos 1283
- 20.3.8 Traditionelle Therapien nutzen den Verlust von Zell-  
zyklus-Kontrollpunkt-Reaktionen und die genetische  
Instabilität der Krebszellen 1283
- 20.3.9 Neue Medikamente können Krebszellen selektiv abtöten,  
indem sie an spezifischen Mutationen ansetzen 1284
- 20.3.10 PARP-Inhibitoren töten Krebszellen, die Defekte in  
*Brca1*- oder *Brca2*-Genen besitzen 1284
- 20.3.11 Man kann Arzneistoffmoleküle entwerfen, die spezifische  
onkogene Proteine hemmen 1286

- 20.3.12 Viele Krebsarten könnten durch Steigerung der Immunabwehr gegen den spezifischen Tumor behandelbar sein 1288
- 20.3.13 Tumoren entwickeln Resistenz gegenüber Therapien 1291
- 20.3.14 Kombinationstherapien können erfolgreich sein, wo Behandlungen mit nur einem Wirkstoff versagen 1292
- 20.3.15 Wir haben inzwischen die Möglichkeit, Kombinationstherapien zu entwickeln, die für den jeweiligen Patienten maßgeschneidert sind 1292
  - Zusammenfassung 1294
  - Was wir nicht wissen 1294
  - Literatur 1294

## 21 Die Entwicklung vielzelliger Organismen 1297

- 21.1 Überblick über die Entwicklung 1299
  - 21.1.1 Konservierte Mechanismen etablieren den Grundbauplan eines Tierkörpers 1299
  - 21.1.2 Das Entwicklungspotenzial von Zellen wird mehr und mehr eingeschränkt 1300
  - 21.1.3 Das Zellgedächtnis liegt den Entscheidungen, die eine Zelle trifft, zugrunde 1301
  - 21.1.4 Verschiedene Modellorganismen waren entscheidend für das Verständnis von Entwicklungsprozessen 1301
  - 21.1.5 Gene, die an der Zell-Zell-Kommunikation und an der Transkriptionskontrolle beteiligt sind, sind besonders wichtig für die Entwicklung eines Tieres 1301
  - 21.1.6 Regulatorische DNA scheint weitgehend für die Unterschiede zwischen den verschiedenen Tierarten verantwortlich zu sein 1302
  - 21.1.7 Wenige konservierte Zell-Zell-Signalwege koordinieren die räumliche Strukturierung 1303
  - 21.1.8 Durch kombinatorische Kontrolle und Zellgedächtnis können einfache Signale komplexe Muster bilden 1303
  - 21.1.9 Morphogene sind induktive Signale mit großer Reichweite, die graduelle Effekte hervorrufen 1304
  - 21.1.10 Durch laterale Hemmung können Muster unterschiedlicher Zelltypen entstehen 1304
    - 21.1.11 Mithilfe von Aktivierung über kurze Entfernungen und Hemmung über weite Entfernungen können komplexe zelluläre Muster gebildet werden 1306
    - 21.1.12 Asymmetrische Zellteilung kann auch zu Diversität führen 1307
    - 21.1.13 Anfangsmuster werden in kleinen Zellgruppen angelegt und durch aufeinanderfolgende Induktionsereignisse im Verlauf des Embryowachstums verfeinert 1307
    - 21.1.14 Die Entwicklungsbiologie liefert Erkenntnisse über Krankheiten und Gewebeerhalt 1308
      - Zusammenfassung 1308
- 21.2 Mechanismen der Musterbildung 1309
  - 21.2.1 Verschiedene Tiere nutzen unterschiedliche Mechanismen, um ihre primären Polarisationsachsen einzurichten 1309
  - 21.2.2 Untersuchungen an *Drosophila* haben die genetischen Kontrollmechanismen, die der Entwicklung zugrunde liegen, enthüllt 1311
  - 21.2.3 Ei-Polaritätsgene codieren für Makromoleküle, die im Ei abgelagert werden, um die Achsen des frühen *Drosophila*-Embryos einzurichten 1312
  - 21.2.4 Drei Gruppen von Genen kontrollieren die Segmentierung von *Drosophila* entlang der A-P-Achse 1313
  - 21.2.5 Eine Hierarchie von genregulatorischen Wechselwirkungen untergliedert den *Drosophila*-Embryo 1314
  - 21.2.6 Ei-Polaritäts-, Lücken- und Paarregel-Gene schaffen ein transientes Muster, an das sich Segmentpolaritätsgene und Hox-Gene erinnern 1316
  - 21.2.7 *Hox*-Gene legen das Muster der A-P-Achse dauerhaft fest 1317
  - 21.2.8 Hox-Proteine verleihen jedem Segment seine Individualität 1318
  - 21.2.9 Die *Hox*-Gene werden gemäß ihrer Anordnung im *Hox*-Komplex exprimiert 1318
  - 21.2.10 Trithorax- und Polycomb-Proteine ermöglichen den *Hox*-Komplexen eine dauerhafte Aufzeichnung von Positionsinformation 1319
  - 21.2.11 Die D-V-Signalgene bilden einen Gradienten des Transkriptionsregulators Dorsal 1320
  - 21.2.12 Eine Hierarchie induktiver Wechselwirkungen untergliedert den Wirbeltierembryo 1321
  - 21.2.13 Ein Wettstreit zwischen sezernierten Signalproteinen strukturiert den Wirbeltierembryo 1324
  - 21.2.14 Die dorsoventrale Achse der Insekten entspricht der ventral-dorsalen Achse der Wirbeltiere 1325
  - 21.2.15 *Hox*-Gene kontrollieren bei Wirbeltieren die A-P-Achse 1325
  - 21.2.16 Einige Transkriptionsregulatoren können ein Programm aktivieren, das einen Zelltyp definiert oder ein komplettes Organ bildet 1327
  - 21.2.17 Notch-vermittelte laterale Hemmung verfeinert zelluläre Muster 1328
  - 21.2.18 Durch asymmetrische Zellteilungen entstehen unterschiedliche Geschwisterzellen 1329
  - 21.2.19 Unterschiede in regulatorischer DNA erklären morphologische Unterschiede 1331
    - Zusammenfassung 1332
- 21.3 Zeitliche Steuerung der Entwicklung 1334
  - 21.3.1 Die Lebenszeit von Molekülen spielt eine wichtige Rolle bei der zeitlichen Steuerung der Entwicklung 1334

## XLII Ausführliches Inhaltsverzeichnis

---

- 21.3.2 Ein Genexpressionsoszillator fungiert als Uhr bei der Kontrolle der Segmentierung bei Wirbeltieren 1335
- 21.3.3 Intrazelluläre Entwicklungsprogramme können dazu beitragen, den zeitlichen Verlauf der Zellentwicklung festzulegen 1337
- 21.3.4 Zellen zählen selten die Zellteilungen, um ihre Entwicklung zeitlich zu steuern 1338
- 21.3.5 MicroRNAs regulieren oft Entwicklungsübergänge 1338
- 21.3.6 Hormonelle Signale koordinieren den zeitlichen Ablauf von Entwicklungsübergängen 1341
- 21.3.7 Signale aus der Umwelt bestimmen den Zeitpunkt der Blütenbildung 1342  
Zusammenfassung 1343
- 21.4 Morphogenese 1344**
- 21.4.1 Die Zellwanderung wird von Signalen aus der Umgebung der Zelle gesteuert 1344
- 21.4.2 Die Verteilung wandernder Zellen hängt von Überlebensfaktoren ab 1346
- 21.4.3 Sich verändernde Muster von Zelladhäsionsmolekülen zwingen Zellen in neue Anordnungen 1347
- 21.4.4 Abstoßende Wechselwirkungen helfen, Gewebegrenzen aufrechtzuerhalten 1348
- 21.4.5 Gruppen von ähnlichen Zellen können dramatische kollektive Umgestaltungen vollführen 1348
- 21.4.6 Planare Zellpolarität hilft bei der Orientierung der Zellstruktur und Zellbewegung in sich entwickelnden Epithelien 1349
- 21.4.7 Durch Wechselwirkungen zwischen Epithel und Mesenchym entstehen sich verzweigende, tubuläre Strukturen 1350
- 21.4.8 Ein Epithel kann sich während der Entwicklung biegen und eine Röhre oder ein Vesikel bilden 1352  
Zusammenfassung 1353
- 21.5 Wachstum 1353**
- 21.5.1 Proliferation, Tod und Größe der Zellen bestimmen die Größe des Organismus 1354
- 21.5.2 Tiere und Organe können die Gesamtzellmasse erfassen und regulieren 1356
- 21.5.3 Extrazelluläre Signale stimulieren oder hemmen das Wachstum 1357  
Zusammenfassung 1358
- 21.6 Neuronale Entwicklung 1359**
- 21.6.1 Neuronen werden gemäß der Zeit und dem Ort ihrer Entstehung verschiedene Eigenschaften zugewiesen 1360
- 21.6.2 Der Wachstumskegel steuert die Axone auf spezifischen Routen zu ihren Zielen. 1363
- 21.6.3 Eine Vielzahl extrazellulärer Signale leitet die Axone zu ihren Zielen 1364
- 21.6.4 Die Bildung geordneter neuronaler Karten hängt von der neuronalen Spezifität ab 1366
- 21.6.5 Dendriten- und Axonäste desselben Neurons weichen sich gegenseitig aus 1368
- 21.6.6 Zielgewebe setzen neurotrophe Faktoren frei, die das Wachstum und Überleben von Nervenzellen kontrollieren 1371
- 21.6.7 Die Bildung von Synapsen hängt von einer wechselseitigen Kommunikation zwischen Neuronen und ihren Zielzellen ab 1372
- 21.6.8 Der Erhalt der Synapsen hängt von elektrischer Aktivität und synaptischer Signalübertragung ab 1373
- 21.6.9 Neuronen, die gemeinsam feuern, schalten gemeinsam 1374  
Zusammenfassung 1376  
Was wir nicht wissen 1377  
Literatur 1377
- 22 Stammzellen und Geweberneuerung 1381**
- 22.1 Stammzellen und die Erneuerung von Epithelgewebe 1381**
- 22.1.1 Die Darmschleimhaut wird durch Zellproliferation in den Krypten kontinuierlich erneuert 1382
- 22.1.2 Die Stammzellen des Dünndarms befinden sich auf dem Grund oder in der Nähe des Grundes jeder Krypte 1384
- 22.1.3 Die beiden Tochterzellen einer Stammzelle haben die Wahl 1384
- 22.1.4 Der Wnt-Signalübertragungsweg ist zur Aufrechterhaltung der Darmstammzell-Population nötig 1385
- 22.1.5 Stammzellen auf dem Kryptengrund sind multipotent, aus ihnen entstehen alle differenzierten Darmzelltypen 1386
- 22.1.6 Die beiden Tochterzellen einer Stammzelle müssen sich nicht immer unterschiedlich entwickeln 1387
- 22.1.7 Paneth-Zellen bilden die Stammzellnische 1388
- 22.1.8 Eine einzige *Lgr5*-exprimierende Zelle kann in Kultur ein vollständiges organisiertes Krypten-Zotten-System bilden 1388
- 22.1.9 Ephrin-Eph-Signalübertragung steuert die Trennung der unterschiedlichen Darmzelltypen 1389
- 22.1.10 Der Notch-Signalweg kontrolliert die Diversifizierung von Darmzellen und trägt dazu bei, den Stammzellstatus zu erhalten 1389
- 22.1.11 Das Stammzellsystem der Epidermis hält eine selbst-erneuernde wasserdichte Barriere aufrecht 1390
- 22.1.12 Geweberneuerung, die nicht von Stammzellen abhängt: Insulin sezernierende Zellen in der Bauchspeicheldrüse und Hepatocyten in der Leber 1392

- 22.1.13 Einige Gewebe besitzen keine Stammzellen und sind nicht erneuerbar 1392  
Zusammenfassung 1393
- 22.2 Fibroblasten und ihre Abkömmlinge: die Familie der Bindegewebszellen 1394**
- 22.2.1 Fibroblasten verändern ihre Eigenschaften als Reaktion auf chemische und physikalische Signale 1394
- 22.2.2 Osteoblasten bilden die Knochenmatrix 1395
- 22.2.3 Knochen wird ständig von den Zellen in seinem Inneren umgebaut 1396
- 22.2.4 Osteoclasten werden durch Signale von Osteoblasten kontrolliert 1398  
Zusammenfassung 1399
- 22.3 Entstehung und Neubildung der Skelettmuskulatur 1399**
- 22.3.1 Neue Skelettmuskelfasern entstehen durch Verschmelzung von Myoblasten 1400
- 22.3.2 Einige Myoblasten überdauern als ruhende Stammzellen im Erwachsenen 1400  
Zusammenfassung 1402
- 22.4 Blutgefäße, Lymphgefäße und Endothelzellen 1402**
- 22.4.1 Endothelzellen kleiden alle Blut- und Lymphgefäße aus 1402
- 22.4.2 Endotheliale Endzellen bereiten den Weg für die Angiogenese 1403
- 22.4.3 Gewebe, die eine Blutversorgung benötigen, setzen VEGF frei 1404
- 22.4.4 Signale von Endothelzellen kontrollieren die Anlockung von Pericyten und glatten Muskelzellen, um die Gefäßwand zu bilden 1405  
Zusammenfassung 1406
- 22.5 Ein hierarchisches Stammzellensystem: Bildung der Blutzellen 1406**
- 22.5.1 Rote Blutkörperchen sind alle gleich; weiße Blutkörperchen können in drei Hauptgruppen unterteilt werden 1407
- 22.5.2 Die Bildung eines jeden Blutzelltyps im Knochenmark wird individuell kontrolliert 1408
- 22.5.3 Das Knochenmark enthält multipotente hämatopoetische Stammzellen, aus denen sich alle Klassen von Blutzellen entwickeln können 1410
- 22.5.4 Die Determinierung geschieht stufenweise 1411
- 22.5.5 Die Anzahl spezialisierter Blutzellen erhöht sich durch Teilung determinierter Vorläuferzellen 1412
- 22.5.6 Stammzellen benötigen Kontaktsignale aus den Stromazellen 1412
- 22.5.7 Faktoren, die die Blutbildung kontrollieren, können in Kultur untersucht werden 1412
- 22.5.8 Die Erythropoese hängt vom Hormon Erythropoetin ab 1413
- 22.5.9 Viele CSFs beeinflussen die Bildung von Neutrophilen und Makrophagen 1414
- 22.5.10 Das Verhalten einer blutbildenden Zelle hängt teilweise vom Zufall ab 1414
- 22.5.11 Die Regulation des Überlebens einer Zelle ist genauso wichtig wie die Regulation ihrer Vermehrung 1415  
Zusammenfassung 1416
- 22.6 Erneuerung und Reparatur 1416**
- 22.6.1 Planarien besitzen Stammzellen, die einen kompletten Körper nachbilden können 1417
- 22.6.2 Einige Vertebraten können ganze Organe ersetzen 1418
- 22.6.3 Stammzellen können verwendet werden, um kranke oder verlorene Zellen zu ersetzen: Therapien für Blut und Epidermis 1419
- 22.6.4 Neuronale Stammzellen können in Kultur manipuliert und zur Neubesiedlung des Zentralnervensystems eingesetzt werden 1419  
Zusammenfassung 1421
- 22.7 Zell-Reprogrammierung und pluripotente Stammzellen 1421**
- 22.7.1 Zellkerne können durch Transplantation in fremdes Cytoplasma umprogrammiert werden 1422
- 22.7.2 Umprogrammierung eines transplantierten Zellkerns erfordert drastische epigenetische Veränderungen 1422
- 22.7.3 Embryonale Stammzellen (ES-Zellen) können zur Herstellung von beliebigen Körperteilen verwendet werden 1423
- 22.7.4 Eine Gruppe von Transkriptionsregulatoren definiert und erhält den ES-Zellstatus 1424
- 22.7.5 Fibroblasten können zu induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS-Zellen) umprogrammiert werden 1425
- 22.7.6 Zur Umprogrammierung gehört eine massive Umgestaltung des Genkontrollsystems 1426
- 22.7.7 Experimentelle Manipulation von Faktoren, die Chromatin modifizieren, kann die Effizienz der Umprogrammierung steigern 1427
- 22.7.8 ES-Zellen und iPS-Zellen können so gesteuert werden, dass sie spezifische adulte Zelltypen und sogar ganze Organe bilden 1429
- 22.7.9 Zellen eines spezialisierten Typs können dazu gezwungen werden, direkt zu Zellen eines anderen Typs zu transdifferenzieren 1429
- 22.7.10 ES-Zellen und iPS-Zellen sind nützlich für die Entdeckung von Arzneimitteln und für die Analyse von Krankheiten 1430

Zusammenfassung 1431

Was wir nicht wissen 1432

Literatur 1432

### **23 Krankheitserreger und Infektion 1435**

#### **23.1 Einführung in die Krankheitserreger und die Normalflora des Menschen 1436**

23.1.1 Die Normalflora des Menschen ist ein komplexes Ökosystem, das wichtig für unsere Entwicklung und für unsere Gesundheit ist 1436

23.1.2 Pathogene Erreger treten auf verschiedene Arten mit ihren Wirten in Wechselwirkung 1437

23.1.3 Pathogene Erreger können an der Entstehung von Krebs, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und anderen chronischen Erkrankungen beteiligt sein 1438

23.1.4 Krankheitserreger können Viren, Bakterien oder Eukaryoten sein 1439

23.1.5 Bakterien sind vielfältig und besetzen außerordentlich viele ökologische Nischen 1440

23.1.6 Pathogene Bakterien besitzen spezialisierte Virulenzgene 1441

23.1.7 Bakterielle Virulenzgene codieren für Effektorproteine und für Sekretionssysteme, um die Effektorproteine zu den Wirtszellen zu befördern 1443

23.1.8 Pilze und parasitische Protozoen haben komplexe Lebenszyklen mit unterschiedlichen Erscheinungsformen 1445

23.1.9 Virenvermehrung hängt von der Maschinerie der Wirtszelle ab 1447

Zusammenfassung 1449

#### **23.2 Zellbiologie der Infektion 1450**

23.2.1 Pathogene überwinden Epithelbarrieren, um den Wirt zu infizieren 1450

23.2.2 Pathogene, die Epithelien besiedeln, müssen deren Schutzmechanismen überwinden 1451

23.2.3 Extrazelluläre pathogene Erreger stören Wirtszellen, ohne in sie einzudringen 1452

23.2.4 Intrazelluläre Pathogene besitzen Mechanismen, um in Wirtszellen einzudringen und sie wieder zu verlassen 1453

23.2.5 Viruspartikel binden an Virusrezeptoren auf der Oberfläche der Wirtszelle 1454

23.2.6 Viren dringen durch Membranfusion, Porenbildung oder Membranbeschädigung in Wirtszellen ein 1455

23.2.7 Bakterien dringen über Phagozytose in Wirtszellen ein 1456

23.2.8 Intrazelluläre eukaryotische Parasiten dringen aktiv in Wirtszellen ein 1458

23.2.9 Einige intrazelluläre pathogene Erreger entkommen aus dem Phagosom ins Cytosol 1459

23.2.10 Viele pathogene Organismen verändern den Membrantransport in der Wirtszelle, um zu überleben und sich zu vermehren 1460

23.2.11 Viren und Bakterien verwenden das Cytoskelett der Wirtszelle, um sich intrazellulär fortzubewegen 1463

23.2.12 Viren können den Stoffwechsel ihrer Wirtszelle ausnutzen 1464

23.2.13 Die Evolution von Krankheitserregern kann über Antigenvariation sehr schnell verlaufen 1465

23.2.14 Fehleranfällige Replikationsmechanismen dominieren die virale Evolution 1467

23.2.15 Arzneimittelresistente Erreger stellen ein immer größeres Problem dar 1468

Zusammenfassung 1471

Was wir nicht wissen 1472

Literatur 1472

### **24 Angeborene und adaptive Immunsysteme 1475**

#### **24.1 Das angeborene Immunsystem 1476**

24.1.1 Epitheloberflächen dienen als Barrieren gegen eine Infektion 1476

24.1.2 Mustererkennungsrezeptoren erkennen konservierte Merkmale von pathogenen Erregern 1477

24.1.3 Es gibt viele PRR-Klassen 1477

24.1.4 Aktivierte PRRs lösen eine Entzündungsreaktion am Ort der Infektion aus 1479

24.1.5 Phagozytierende Zellen suchen, fressen und vernichten Krankheitserreger 1480

24.1.6 Die Komplementaktivierung führt zur Phagozytose oder Lyse von Pathogenen 1481

24.1.7 Virusinfizierte Zellen ergreifen drastische Maßnahmen, um die Virusvermehrung zu verhindern 1483

24.1.8 Natürliche Killerzellen veranlassen virusinfizierte Zellen dazu, sich selbst zu töten 1484

24.1.9 Dendritische Zellen bilden die Verbindung zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem 1485

Zusammenfassung 1486

#### **24.2 Überblick über das adaptive Immunsystem 1487**

24.2.1 B-Zellen entwickeln sich im Knochenmark, T-Zellen im Thymus 1488

24.2.2 Das immunologische Gedächtnis hängt sowohl von klonaler Expansion als auch von Lymphocyten-differenzierung ab 1490

- 24.2.3 Lymphocyten patrouillieren ständig durch die peripheren lymphatischen Organe 1492
- 24.2.4 Immunologische Selbst-Toleranz gewährleistet, dass gesunde Wirtszellen und -moleküle von B- und T-Zellen nicht angegriffen werden 1494  
Zusammenfassung 1496
- 24.3 B-Zellen und Immunglobuline 1497**
- 24.3.1 B-Zellen produzieren Immunglobuline (Igs) als Zelloberflächenrezeptoren und als sezernierte Antikörper 1497
- 24.3.2 Säugetiere bilden fünf Klassen von Immunglobulinen 1498
- 24.3.3 Leichte und schwere Ketten von Immunglobulinen bestehen aus konstanten und variablen Regionen 1500
- 24.3.4 Ig-Gene werden im Laufe der B-Zell-Entwicklung aus getrennten Gensegmenten zusammengesetzt 1502
- 24.3.5 Antigengesteuerte, somatische Hypermutation sorgt für die Feinabstimmung der Antikörper-Antwort 1504
- 24.3.6 B-Zellen können die Immunglobulinklasse, die sie exprimieren, wechseln 1505  
Zusammenfassung 1506
- 24.4 T-Zellen und MHC-Proteine 1507**
- 24.4.1 T-Zell-Rezeptoren (TCRs) sind Ig-ähnliche Heterodimere 1508
- 24.4.2 Aktivierte dendritische Zellen aktivieren immunkompetente T-Zellen 1510
- 24.4.3 T-Zellen erkennen an MHC-Proteine gebundene Fremdpeptide 1511
- 24.4.4 MHC-Proteine sind die polymorphsten humanen Proteine, die bekannt sind 1515
- 24.4.5 CD4- und CD8-Korezeptoren auf T-Zellen binden an nichtvariable Teile der MHC-Proteine 1516
- 24.4.6 Thymocyten durchlaufen während der Entwicklung negative und positive Selektion 1517
- 24.4.7 Cytotoxische T-Zellen veranlassen infizierte Zielzellen dazu, sich selbst umzubringen 1519
- 24.4.8 Effektor-Helfer-T-Zellen helfen, andere Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems zu aktivieren 1520
- 24.4.9 Naive Helfer-T-Zellen können zu verschiedenen Typen von Effektor-T-Zellen differenzieren 1520
- 24.4.10 Für die Aktivierung von T- und B-Zellen sind viele extrazelluläre Signale nötig 1522
- 24.4.11 Viele Zelloberflächenproteine gehören zur Ig-Superfamilie 1524  
Zusammenfassung 1525  
Was wir nicht wissen 1526  
Literatur 1527
- Glossar 1529**
- Register 1579**