



Zellen und Genome

1

Die Oberfläche unseres Planeten ist von Lebewesen bevölkert – merkwürdigen, verzwickten organisierten chemischen Fabriken, die Materie aus ihrer Umgebung aufnehmen und diese Rohstoffe dazu benutzen, um Kopien von sich selbst anzufertigen. Die lebenden Organismen unterscheiden sich sehr stark voneinander. Was könnte verschiedener sein als ein Tiger und ein Stück Seetang oder ein Bakterium und ein Baum? Trotzdem sahen bereits unsere Vorfahren, die noch nichts von Zellen oder DNA wussten, dass alle diese Dinge etwas gemeinsam hatten. Sie nannten dieses Etwas „Leben“ und bestaunten es. Gleichzeitig versuchten sie verzweifelt, mit den ihnen bekannten Begriffen aus der unbelebten Welt zu erklären, was Leben ist und wie es funktioniert.

Die Entdeckungen des vergangenen Jahrhunderts haben das Wunder nicht vermindert – ganz im Gegenteil. Aber sie haben das zentrale Geheimnis um die Beschaffenheit des Lebens etwas gelüftet. Wir können nun sehen, dass alle Lebewesen aus Zellen aufgebaut sind, kleine membranumschlossene Einheiten, die mit einer konzentrierten wässrigen Chemikalienlösung gefüllt und mit der außergewöhnlichen Fähigkeit ausgestattet sind, durch Wachstum und Zweiteilung Kopien von sich selbst herzustellen.

Da Zellen die grundlegenden Einheiten des Lebens sind, müssen wir uns der *Zellbiologie* zuwenden – der Erforschung der Struktur, der Funktion und des Verhaltens von Zellen – um Antworten darauf zu erhalten, was das Leben denn ist und wie es funktioniert. Mit einem tieferen Verständnis von den Zellen und ihrer Evolution können wir damit beginnen, die großen geschichtlichen Probleme des Lebens auf der Erde in Angriff zu nehmen: seine geheimnisvollen Ursprünge, seine atemberaubende Vielfalt und sein Vordringen in jedes denkbare Habitat. Wie tatsächlich schon vor langer Zeit vom Zellbiologiepionier E. B. Wilson betont, „muss der Schlüssel für jedes biologische Problem letzten Endes in der Zelle gesucht werden, weil jeder lebende Organismus eine Zelle ist oder irgendwann mal eine war“.

Trotz ihrer offensichtlichen Vielfalt ähneln sich lebende Dinge innerlich grundlegend. Die gesamte Biologie ist somit ein Kontrapunkt zwischen zwei

- 1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde
- 1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens
- 1.3 Genetische Information bei Eukaryoten

2 Kapitel 1: Zellen und Genome

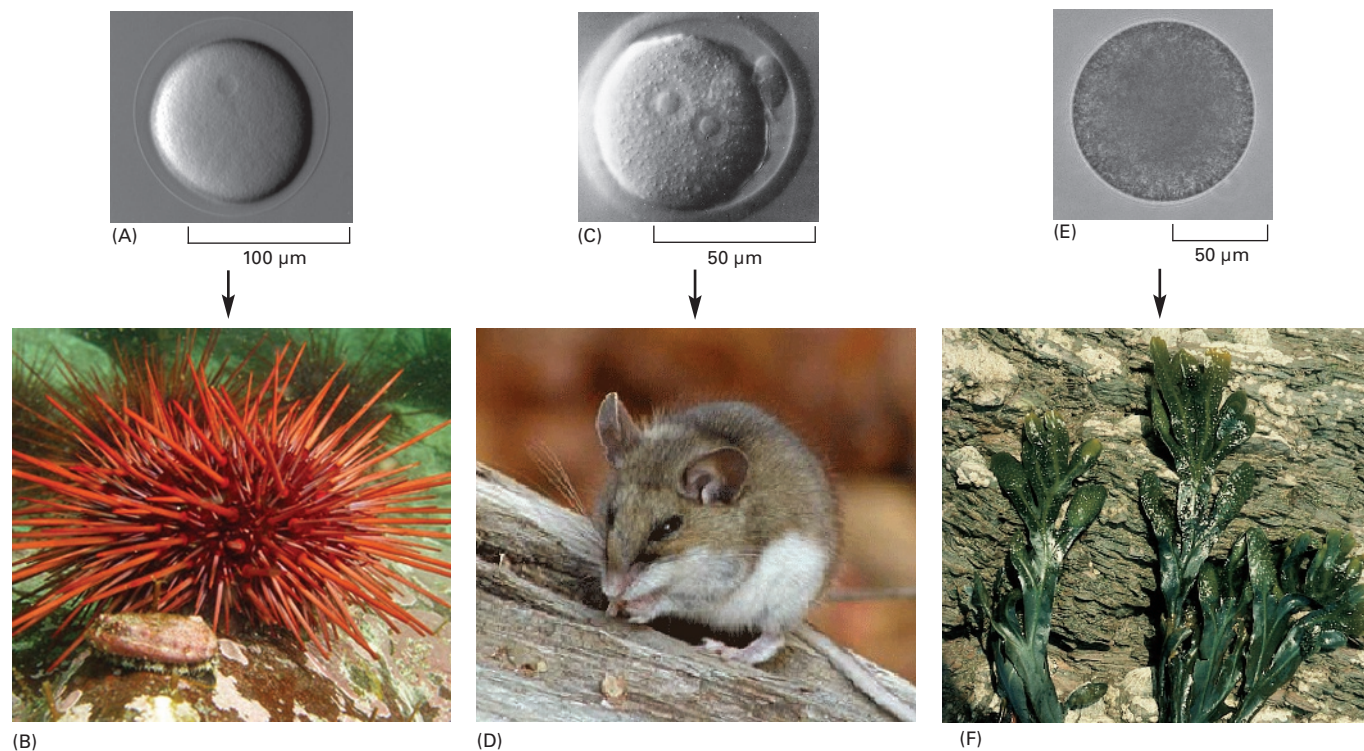


Abb. 1–1 Die Erbinformation in einer befruchteten Eizelle bestimmt die Natur des gesamten vielzelligen Organismus. Obwohl ihre Ausgangszellen wie gezeigt oberflächlich ähnlich aussehen, entsteht aus einem Seeigel-Ei ein Seeigel (A und B) und aus einem Maus-Ei entsteht eine Maus (C und D), während aus einem Ei des Seetangs *Fucus* ein *Fucus*-Seetang hervorgeht (E und F). (A, mit freundlicher Genehmigung von David McClay; B, mit Erlaubnis von M. Gibbs, Oxford Scientific Films; C, mit freundlicher Genehmigung von Patricia Calarco, aus G. Martin, *Science* 209:768–776, 1980. Mit Erlaubnis der AAAS; D, mit freundlicher Genehmigung von O. Newman, Oxford Scientific Films; E und F, mit freundlicher Genehmigung von Colin Brownlee.)

Themen: die erstaunliche Verschiedenheit hinsichtlich einzelner Details gegenüber der erstaunlichen Konstanz hinsichtlich grundlegender Mechanismen. In diesem ersten Kapitel beginnen wir damit, die universalen Merkmale, die allem Leben auf unserem Planeten gemeinsam sind, zu umreißen. Dann gehen wir kurz auf die Vielfalt der Zellen ein. Und schließlich werden wir sehen, wie man über den gemeinsamen molekularen Code, in dem die Information aller Lebewesen geschrieben ist, ihre Eigenheiten ablesen, messen und entziffern kann, um ein zusammenhängendes Verständnis von sämtlichen Formen des Lebens zu erhalten – von der kleinsten bis zur größten.

1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde

Schätzungsweise gibt es heute über 10 Millionen – vielleicht 100 Millionen – lebende Arten auf der Erde. Jede dieser verschiedenen Arten pflanzt sich präzise fort und bringt dabei Nachkommen hervor, die wieder zur gleichen Art gehören. Die vom Elternorganismus vererbte Information schreibt sehr detailliert vor, welche Merkmale die Nachkommen haben sollen. Diese Erscheinung der *Vererbung* steht im Mittelpunkt der Definition des Lebens. Sie unterscheidet Leben von anderen Vorgängen, wie dem Wachsen eines Kristalls, dem Brennen einer Kerze oder der Ausbildung von Wellen im Wasser – auch in diesen Fällen werden zwar geordnete Strukturen erzeugt, jedoch ohne die strenge Verbindung zwischen den Eigenheiten der Eltern und denen der Nachkommen. Wie eine Kerzenflamme muss auch der lebende Organismus Freie Energie verwenden, um seine Ordnung zu schaffen und zu erhalten – aber das Leben verwendet die Freie Energie, um mit ihr ein enorm komplexes System von chemischen Vorgängen anzutreiben, das durch die Erbinformation spezifiziert ist.

Die meisten Lebewesen sind Einzeller – andere, wie wir selbst, sind dagegen riesengroße vielzellige Gemeinschaften, in denen verschiedene Zellgruppen spezielle Funktionen ausüben und durch verzwickte Kommunikationssysteme mit-

einander verbunden sind. Aber sogar für die Gesamtmenge von 10^{13} Zellen, aus denen der menschliche Körper besteht, gilt: Der Gesamtorganismus ist immer durch Zellteilung aus einer einzelnen Zelle entstanden. Deshalb ist die einzelne Zelle der Träger aller Erbinformation, die eine Spezies definiert (Abb. 1–1). Diese Zelle verfügt über Mechanismen, um Rohstoffe aus der Umgebung aufzunehmen und eine neue Zelle nach ihrem Ebenbild aufzubauen – vollständig und mit einer neuen Kopie der Erbinformation. Jede einzelne Zelle ist wahrlich erstaunlich.

1.1.1 Alle Zellen speichern ihre Erbinformation im gleichen linearen chemischen Code: DNA

Computer haben uns mit dem Konzept der Information als messbare Größe vertraut gemacht – eine Million Bytes, um einige Hundert Textseiten oder ein Bild von einer Digitalkamera zu speichern, 600 Millionen Bytes für die Musik auf einer CD usw. Sie haben uns auch gezeigt, dass die gleiche Information in vielen verschiedenen physikalischen Formen aufgezeichnet werden kann: Die Platten und Bänder, die wir vor 20 Jahren für unsere elektronischen Archive verwendet haben, sind für die heutigen Geräte unlesbar geworden. Ebenso wie Computer speichern auch lebende Organismen Information, und man schätzt, dass sie sich seit über 3,5 Milliarden Jahren entwickelt und diversifiziert haben. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass alle Lebewesen ihre Information in der gleichen Form speichern oder die Archive des einen Zelltyps von der informationsverarbeitenden Maschinerie eines anderen abgelesen werden können. Und doch ist es so. Alle lebenden Zellen auf der Erde speichern ihre Erbinformation in Form von doppelsträngigen Desoxyribonukleinsäure (DNA)-Molekülen – langen unverzweigten gepaarten *polymeren* Ketten, die immer aus den gleichen vier *Monomertypen* bestehen. Diese Monomere, chemische Verbindungen, die sogenannten Nukleotide, werden mit den vier Buchstaben A, T, C und G abgekürzt und sind in einer langen linearen Reihenfolge, die die genetische Information chiffriert, zusammengekettet – genau wie die Abfolge von Einsen und Nullen die Information in einer Computer-Datei speichert. Wir können ein Stück DNA aus einer Menschenzelle nehmen und sie in ein Bakterium einbringen oder ein Stück bakterieller DNA in eine Menschenzelle einfügen: Die Information wird erfolgreich abgelesen, gedeutet und kopiert. Mit chemischen Methoden haben Forscher gelernt, die vollständige Abfolge der Monomere in jedem DNA-Molekül zu lesen – über Millionen von Nukleotiden hinweg – und dadurch die Erbinformation zu entziffern, die ein Organismus enthält.

1.1.2 Alle Zellen replizieren ihre Erbinformation durch matrigesteuerte Polymerisation

Die Mechanismen, die Leben ermöglichen, hängen von der Struktur des doppelsträngigen DNA-Moleküls ab. Jedes Monomer in einem DNA-Einzelstrang, also jedes **Nukleotid**, besteht aus zwei Teilen – einem Zucker (Desoxyribose) mit einer gebundenen Phosphatgruppe und einer *Base*, die entweder Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) oder Thymin (T) sein kann (Abb. 1–2). Jeder Zucker ist mit dem nächsten über die Phosphatgruppe verknüpft, sodass eine Polymerkette aus einem sich wiederholenden Zuckerphosphat-Grundgerüst entsteht, aus dem eine Reihe von Basen hervorragen. Das DNA-Polymer verlängert sich, indem an eines seiner Enden Monomere angehängt werden. Wäre nur ein einzelner Strang vorhanden, könnten sie prinzipiell in beliebiger Reihenfolge zugefügt werden, denn jedes Monomer bindet über das gesamte Molekül hinweg auf die gleiche Art an seinen Nachbarn. In der lebenden Zelle wird DNA jedoch nicht einzeln als freier Strang synthetisiert, sondern an einem bereits vorhandenen DNA-Strang, der als Matrize („Templat“ = Gussform) dient. Die aus dem Matrizen-

4 Kapitel 1: Zellen und Genome

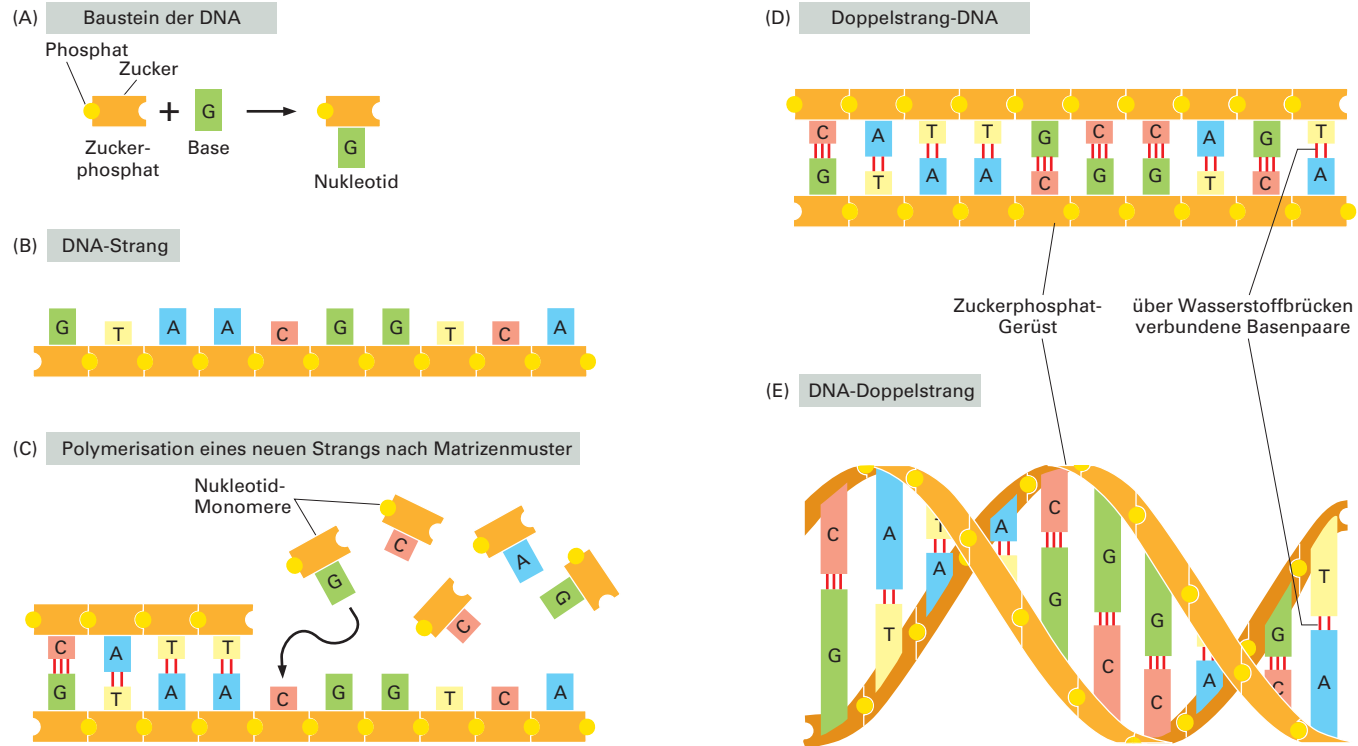


Abb. 1–2 DNA und ihre Bausteine. (A) DNA wird aus einfachen Untereinheiten aufgebaut, den Nukleotiden, von denen jedes aus einem Zuckerphosphat-Molekül mit einer stickstoffhaltigen Substitutionsgruppe – einer Base – besteht. Es gibt vier Sorten von Basen (Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin). Sie entsprechen vier unterschiedlichen Nukleotiden, die als A, G, C und T markiert sind. (B) Ein einzelner DNA-Strang besteht aus Nukleotiden, die durch Zuckerphosphat-Bindungen verknüpft sind. Jede einzelne Zuckerphosphat-Einheit ist asymmetrisch, sodass das Gerüst des Strangs eine ausgesprochen gerichtete Polarität aufweist. Diese Ausrichtung lenkt die molekularen Vorgänge, durch die die Information der DNA in Zellen übersetzt und kopiert wird: Die Information wird immer in einer festgelegten Ordnung „gelesen“, genau wie ein geschriebener deutscher Text von links nach rechts gelesen werden muss. (C) Durch matrizengesteuerte Polymerisation kontrolliert die Abfolge („Sequenz“) der Nukleotide eines bestehenden DNA-Strangs die Sequenz, in der die Nukleotide in einem neuen DNA-Strang verbunden werden: T in einem Strang paart mit A im anderen, und G in einem Strang paart mit C im anderen. Der neue Strang hat dadurch eine Nukleotidsequenz, die zu der des alten Strangs komplementär (spiegelbildlich abgedruckt) ist, und er besitzt ein Gerüst mit umgekehrter Ausrichtung – entsprechend wird GTAA... im alten Strang zu ...TTAC im neuen Strang. (D) Ein normales DNA-Molekül besteht aus zwei solchen komplementären Strängen. Die Nukleotide in jedem Strang sind durch starke (kovalente) chemische Bindungen verknüpft. Zwischen gegenüberliegenden Strängen werden die Nukleotide schwächer zusammengehalten, durch sogenannte Wasserstoffbrücken. (E) Die beiden Stränge drillen sich umeinander und bilden eine Doppelhelix – eine robuste Konstruktion, die jede beliebige Sequenz von Nukleotiden unterbringen kann, ohne ihre grundsätzliche Struktur zu ändern (s. Film 4.1).

strang hervorstehenden Basen binden nach strengen Regeln, die durch die Komplementärstruktur der Basen gegeben sind, an die Basen des neu gebildeten Strangs: A paart mit T, und G paart mit C. Diese Basenpaarung hält neue Monomere fest und kontrolliert daher die Auswahl, welches der vier Monomere als Nächstes dem wachsenden Strang hinzugefügt wird. So entsteht eine doppelsträngige Struktur aus zwei genau komplementären Sequenzen von As, Cs, Ts

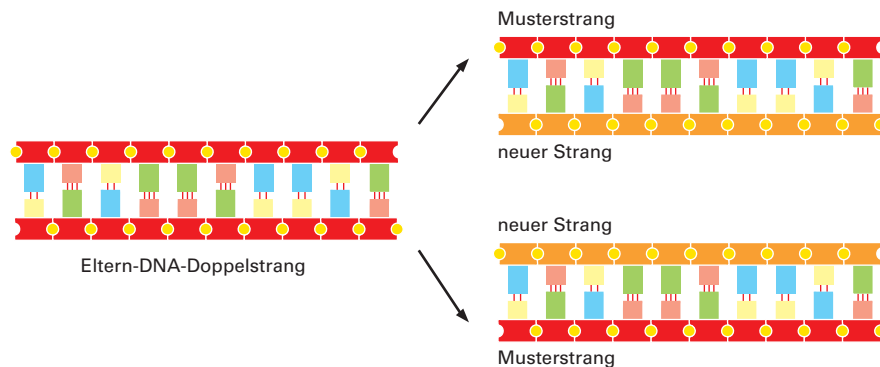


Abb. 1–3 Die Verdoppelung der genetischen Information durch DNA-Replikation. Bei diesem Vorgang werden die beiden Stränge einer DNA-Doppelhelix auseinandergezogen, und jeder Strang dient als Vorlage für die Synthese eines neuen komplementären Strangs.

1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde 5

und Gs. Die beiden Stränge drillen sich umeinander und bilden eine Doppelhelix (Abb. 1–2E).

Die intermolekularen Bindungen zwischen den gegensinnigen Basenpaaren sind verglichen mit den Zuckerphosphat-Bindungen schwach. Deshalb ist es möglich, dass die beiden DNA-Stränge auseinandergezogen werden können, ohne das Grundskelett zu schädigen. Jeder Strang kann dann wieder als Muster dienen, um einen neuen, zu sich selbst komplementären Strang zu bilden – auf diese Weise entsteht eine Kopie der Erbinformation (Abb. 1–3). Dieser Prozess der **DNA-Replikation** unterscheidet sich in verschiedenen Zelltypen hinsichtlich der Geschwindigkeit, der Kontrollen für Start und Stopp sowie der Hilfsmoleküle. Jedoch sind die Grundlagen allgemein gültig: Die DNA ist der Informationsspeicher, und die *matrizengesteuerte Polymerisation* ist der Prozess, über den diese Information bei allen Lebewesen kopiert wird.

1.1.3 Alle Zellen transkribieren Teile ihrer Erbinformation in die gleiche Zwischenform: RNA

Um ihre Informationsspeicher-Funktion auszuüben, muss DNA mehr tun, als sich selbst zu kopieren. Sie muss diese Information auch *ausdrücken* (*exprimieren*), um sie als Vorschrift für die Synthese von anderen Molekülen in der Zelle nutzbar zu machen. Dies geschieht ebenfalls über einen Mechanismus, der in allen lebenden Organismen gleich ist. Er führt zunächst zur Bildung zweier anderer Schlüsselklassen von Polymeren: RNAs und Proteinen. Der (in Kapitel 6 und 7 näher beschriebene) Vorgang beginnt wieder mit einer Matrizenpolymerisation, die man **Transkription** (Umschrift) nennt. Bei ihr werden Abschnitte der DNA-Sequenz als Muster benutzt, um die Synthese von kürzeren Molekülen der nahe verwandten polymeren **Ribonukleinsäure** oder **RNA** zu synthetisieren. Später, beim komplizierteren Vorgang der **Translation** (Übersetzung), dienen viele dieser RNA-Moleküle dazu, die Synthese von Polymeren einer ganz und gar verschiedenen chemischen Klasse, der *Proteine*, zu lenken (Abb. 1–4).

RNA enthält in ihrem Grundgerüst einen etwas anderen Zucker als DNA – Ribose statt Desoxyribose. Außerdem unterscheidet sich auch eine der Basen – Uracil (U) anstelle von Thymin (T). Die anderen Basen (A, C und G) sind jedoch die gleichen, und alle vier Basen der RNA paaren sich mit ihren komplementären Gegenstücken in DNA: A, U, C und G aus RNA mit T, A, G und C aus DNA. Während der Transkription werden RNA-Monomere an einem Matrizenstrang der DNA aufgereiht, ausgewählt und polymerisiert, genauso wie DNA-Monomere während der Replikation ausgewählt werden. Das Ergebnis ist ein Polymermolekül, dessen Nukleotidsequenz exakt einen Anteil der Erbinformation der Zelle wiederholt – wenn auch in etwas anderer Schrift, nämlich mit RNA-Monomeren statt DNA-Monomeren.

Der gleiche DNA-Abschnitt kann wiederholt verwendet werden, um die Synthese von vielen identischen RNA-Transkripten anzuleiten. Während also das Archiv der genetischen Information der Zelle festgelegt und unantastbar ist, sind die *RNA-Transkripte* Wegwerf-Massenprodukte (Abb. 1–5). Wir werden

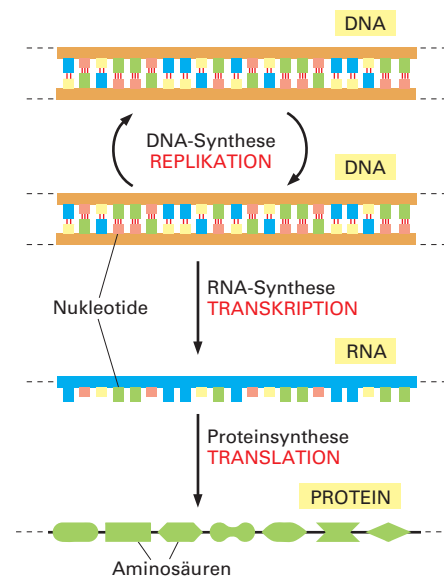


Abb. 1–4 Von der DNA zum Protein. Die genetische Information wird abgelesen und in einem Zweistufen-Vorgang genutzt. Zuerst werden bei der Transkription (Umschrift) Abschnitte der DNA-Sequenz verwendet, um die Synthese von RNA-Molekülen zu lenken. Dann werden bei der Translation (Übersetzung) die RNA-Moleküle dazu benutzt, um die Synthese eines Proteinmoleküls zu steuern.

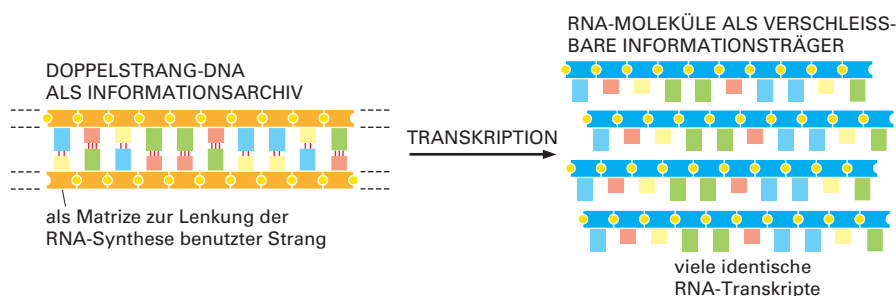
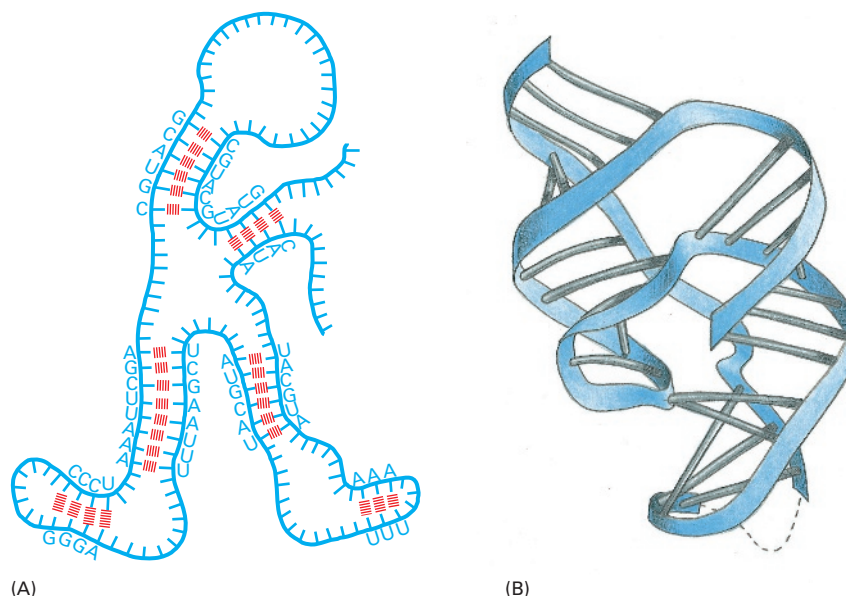


Abb. 1–5 Wie genetische Information zur Nutzung innerhalb der Zelle verbreitet wird. Jede Zelle enthält einen festen Satz von DNA-Molekülen – sie sind ihr Archiv an genetischer Information. Ein gegebener Abschnitt dieser DNA dient als Anleitung für die Synthese von vielen identischen RNA-Transkripten, die Arbeitsabschriften der im Depot archivierten Information darstellen. Durch das selektive Abschreiben unterschiedlicher Teile einer langen DNA-Sequenz der Zelle können viele verschiedene Sätze von RNA-Molekülen erhalten werden, sodass verschiedene Zellarten ihren Informationsspeicher unterschiedlich nutzen können.

6 Kapitel 1: Zellen und Genome

Abb. 1–6 Die Konformation eines RNA-Moleküls. (A) Durch Nukleotidpaarungen zwischen verschiedenen Abschnitten derselben RNA-Polymerkette kann das Molekül verschiedene Formen annehmen. (B) Die dreidimensionale (Raum-)Struktur eines RNA-Moleküls des Hepatitis-Deltavirus; diese RNA kann eine RNA-Strang-Spaltung katalysieren. Das *blaue* Band stellt das Zuckerphosphat-Rückgrat dar; die Balken symbolisieren die Basenpaare (s. *Film 6.1*). (B, nach A. R. Ferré-D'Amaré, K. Zhou, J. A. Doudna, *Nature* 395:567–574, 1998. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)



sehen, dass diese Transkripte Zwischenstufen bei der Übertragung der Erbinformation sind. Hauptsächlich dienen sie als **Boten-RNAs (Messenger-RNAs, mRNAs)**, die die Synthese von Proteinen nach den ererbten Vorschriften der DNA vermitteln.

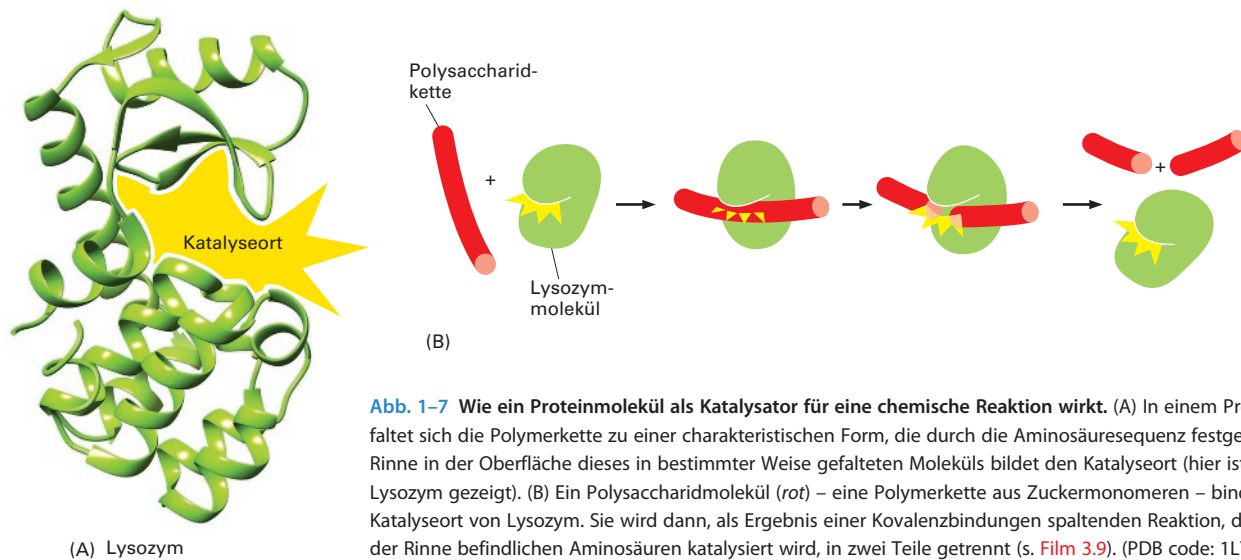
Die charakteristische Struktur von RNA-Molekülen verleiht ihnen spezielle chemische Eigenschaften. Da sie einsträngig sind und ihr Grundgerüst flexibel ist, kann sich die Polymerkette zu sich selbst hinbiegen, sodass ein Teil des Moleküls schwache (intramolekulare) Bindungen mit einem anderen Teil auf demselben Molekül ausbildet. Das geschieht, wenn Sequenzabschnitte örtlich komplementär sind: Ein ...GGGG...-Segment vermag sich beispielsweise mit einem ...CCCC...-Segment zu assoziieren. Solche örtlichen Zusammenlagerungen bewirken, dass eine RNA-Kette sich zu einer ganz bestimmten Gestalt (Konformation) faltet, die durch die Sequenz bestimmt ist (Abb. 1–6). Die Form des RNA-Moleküls befähigt es dazu, andere Moleküle durch selektive Bindung zu erkennen, und in bestimmten Fällen sogar dazu, in gebundenen Molekülen chemische Veränderungen zu bewirken. Einige chemische Reaktionen, die durch RNA-Moleküle katalysiert werden, haben in der Tat bei manchen besonders alttümlichen und grundlegenden Vorgängen in lebenden Zellen eine Schlüssel-funktion. Es wird daher vermutet, dass RNA-katalysierte Reaktionen in der frühen Entwicklungsgeschichte des Lebens sogar eine zentrale Bedeutung hatten (in Kapitel 6 behandelt).

1.1.4 Alle Zellen verwenden Proteine als Katalysatoren

Protein-Moleküle sind – wie DNA- und RNA-Moleküle – lange unverzweigte Polymerketten, die durch Verknüpfung von monomeren Bausteinen aus einem für alle Lebewesen identischen Standard-Repertoire gebildet werden. Wie DNA und RNA beinhalten Proteine Information in Form einer linearen Abfolge von Symbolen – genau wie eine Nachricht in alphabetischer Schrift. In jeder Zelle gibt es viele verschiedene Proteinmoleküle, und, abgesehen vom Wasser, bilden sie den größten Teil der Zellmasse.

Die Monomere der Proteine, die **Aminosäuren**, unterscheiden sich stark von denen der DNA und RNA, und außerdem gibt es von ihnen 20 Arten statt vier. Jede Aminosäure besitzt die gleiche Grundstruktur, die in typischer Weise mit jeder anderen Aminosäure aus dem vorhandenen Satz verknüpft werden kann. An diesen Kern ist eine Seitenkettengruppe gebunden, die jeder Amino-

1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde 7



säure ihren ganz bestimmten chemischen Charakter verleiht. Jedes Proteinmolekül – oder **Polypeptid** – ist durch Verknüpfung von Aminosäuren in einer bestimmten Reihenfolge entstanden. Über Jahrmillionen der Evolution wurde diese Sequenz selektiert, um dem Protein eine nützliche Funktion zu verleihen. Durch Faltung zu einer bestimmten dreidimensionalen Form mit aktiven Stellen an der Oberfläche (Abb. 1-7A) können diese Aminosäurepolymere mit großer Spezifität an andere Moleküle binden und als **Enzyme** wirken, die Reaktionen katalysieren, bei denen kovalente Bindungen gebildet oder gelöst werden. Auf diese Weise lenken sie fast alle chemischen Prozesse in der Zelle (Abb. 1-7B).

Proteine haben eine Menge weiterer Funktionen, wobei jede Proteinart ihre spezifische Funktion als Strukturelement, Bewegungselement, Sinneselement usw. nach der eigenen, genetisch festgelegten Aminosäuresequenz ausübt. Insbesondere sind Proteine aber die Moleküle, die die Erbinformation der Zelle in die Tat umsetzen.

Wie gesagt, Polynukleotide spezifizieren die Aminosäuresequenzen der Proteine. Proteine ihrerseits katalysieren viele chemische Reaktionen – auch die Reaktionen, bei denen neue DNA-Moleküle erzeugt werden. Vom grundlegendsten Standpunkt aus ist eine lebende Zelle eine sich selbst replizierende Sammlung von Katalysatoren, die Nahrung aufnimmt, sie bearbeitet, um sowohl die Bausteine als auch die Energie zu gewinnen, die nötig sind, um weitere Katalysatoren zu bilden, und die das Material, das als Abfall übrig bleibt, entsorgt

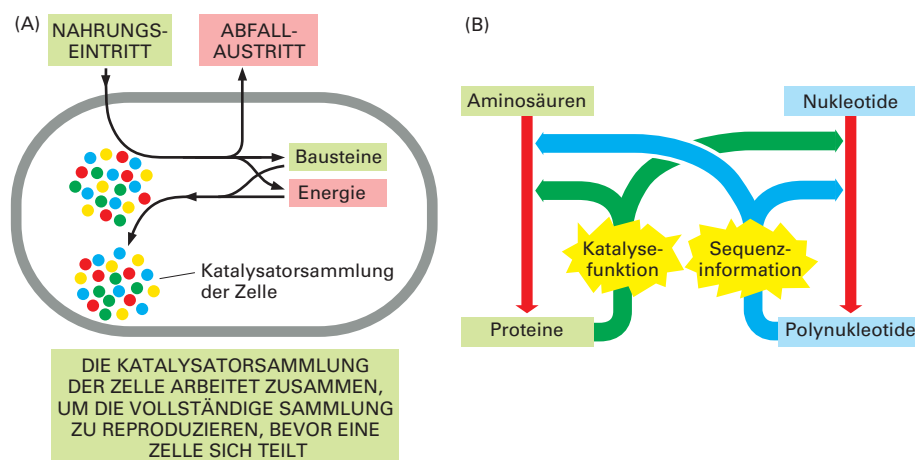


Abb. 1-8 Leben als autokatalytischer Vorgang. (A) Die Zelle als sich selbst replizierende Sammlung von Katalysatoren. (B) Polynukleotide (die Nukleinsäuren DNA und RNA, bei denen es sich um Nukleotidpolymere handelt) liefern die Sequenzinformation, während Proteine (Aminosäurepolymere) den größten Teil der Katalysefunktionen bereitstellen, die über komplexe chemische Reaktionen die Synthese weiterer Polynukleotide und Proteine des gleichen Typs in Gang setzen.

8 Kapitel 1: Zellen und Genome

(Abb. 1–8). Diese positive Rückkoppelungsschleife ist die Grundlage für die autokatalytische Selbstvermehrung lebender Organismen.

1.1.5 Alle Zellen übersetzen RNA auf die gleiche Weise in Protein

Wie die Information in der DNA die Proteinbildung spezifiziert, war in den 1950er-Jahren, als die doppelsträngige Struktur der DNA als Grundlage der Vererbung erstmals aufgedeckt wurde, ein vollständiges Rätsel. Aber in der Zwischenzeit haben die Forscher die daran beteiligten eleganten Mechanismen aufgeklärt. Die Translation (Übersetzung) der genetischen Information aus dem Vierbuchstaben-Alphabet der Polynukleotide in das Zwanzigbuchstaben-Alphabet der Proteine ist ein komplexer Vorgang. Die Regeln der Translation erscheinen in mancher Hinsicht ordentlich und vernünftig, in anderen bizarr und willkürlich, wenn man bedenkt, dass sie (mit ganz wenigen Ausnahmen) in allen lebenden Zellen gleich sind. Vermutlich spiegeln diese sonderbaren Charakteristika eingefrorene Zufälle aus der Frühgeschichte des Lebens wider – sie stammen von zufälligen Eigenschaften der frühesten Organismen, die weitervererbt und dann so tief in die Konstitution aller Lebewesen verwurzelt wurden, dass sie ohne katastrophale Auswirkungen nicht mehr geändert werden können.

Es stellt sich heraus, dass die Information in der Sequenz eines Messenger-RNA-Moleküls in Gruppen von drei Nukleotiden (Tripletts) abgelesen wird. Jedes Nukleotid-Triplett, oder *Codon*, codiert für eine einzige Aminosäure in einem zugehörigen Protein. Da es 64 ($= 4 \times 4 \times 4$) mögliche Codons gibt, die allesamt in der Natur vorkommen, jedoch nur 20 Aminosäuren, muss es notwendigerweise Fälle geben, in denen mehrere Codons für die gleiche Aminosäure stehen. Der *genetische Code* wird von einer besonderen Klasse kleiner RNA-Moleküle gelesen, den *Transfer-RNAs* (*tRNAs*). Jede Art tRNA bindet mit einem Ende an eine bestimmte Aminosäure und besitzt am anderen Ende eine spezifische Sequenz von drei Nukleotiden (*Anticodon*), die es ihr ermöglicht, durch Basenpaarung ein bestimmtes Codon oder eine Codon-Gruppe auf der mRNA zu erkennen. Die ausgeklügelte Chemie, die es diesen RNAs ermöglicht, eine spezifische Sequenz aus A-, C-, G- und U-Nukleotiden in einem mRNA-Molekül in die spezifische Aminosäuresequenz eines Proteinmoleküls zu übersetzen, findet in einem *Ribosom* statt; dies ist eine große multimolekulare Maschine, die sowohl aus Protein als auch aus *ribosomaler RNA* aufgebaut ist. All diese Prozesse werden in [Kapitel 6](#) genauer beschrieben.

1.1.6 Jedes Protein wird von einem spezifischen Gen codiert

In der Regel sind DNA-Moleküle sehr lang und enthalten die Anweisung für Tausende Proteine. Spezielle Sequenzen in der DNA dienen als Satzzeichen und legen fest, wo für jedes Protein die Information beginnt und wo sie endet. Und einzelne Abschnitte der langen DNA-Sequenz werden in einzelne mRNA-Moleküle transkribiert, wobei jedes Segment für ein anderes Protein codiert. Jedes derartige DNA-Segment stellt ein **Gen** dar. Kompliziert wird die Sache dadurch, dass RNA-Moleküle, die vom gleichen DNA-Segment transkribiert werden, oft auf mehr als nur eine Weise prozessiert werden können, sodass eine Reihe alternativer Versionen eines Proteins entsteht – insbesondere in komplexeren Zellen wie Pflanzen- und Tierzellen. Außerdem werden einige DNA-Abschnitte – eine kleinere Anzahl – in RNA-Moleküle transkribiert, die nicht translatiert werden, sondern Katalyse-, Regulations- oder Strukturfunktionen haben; solche DNA-Abschnitte zählen auch als Gene. Ein Gen ist daher generell als ein Abschnitt der DNA-Sequenz definiert, der einem einzelnen Protein oder einer Reihe alternativer Proteinvarianten entspricht oder einem einzelnen katalytischen, regulatorischen oder strukturellen RNA-Molekül.

In allen Zellen ist die *Expression* individueller Gene kontrolliert: Anstatt ihr gesamtes Repertoire von möglichen Proteinen zu jeder Zeit mit Höchstleistung herzustellen, justiert die Zelle die Geschwindigkeit von Transkription und Translation verschiedener Gene je nach Bedarf. Abschnitte *regulatorischer DNA* liegen zwischen Abschnitten, die für Proteine codieren. Diese nicht codierenden Regionen binden an spezifische Proteine, die die örtliche Geschwindigkeit der Transkription regeln. Die Menge und Organisation der regulatorischen DNA ist bei den verschiedenen Organismenklassen außerordentlich verschieden, aber die grundsätzliche Strategie ist allgemeingültig. Auf diese Weise diktiert das **Genom** – also die gesamte in der DNA-Sequenz gespeicherte genetische Information – nicht nur die Art der Proteine der Zelle, sondern auch, wann, wo und wie viele von ihnen produziert werden.

1.1.7 Leben braucht Freie Energie

Eine lebende Zelle ist ein dynamisches chemisches System fern vom chemischen Gleichgewicht. Damit eine Zelle wächst oder nach der eigenen Vorlage eine neue Zelle bildet, muss sie aus der Umgebung Freie Energie sowie Rohstoffe aufnehmen, um die notwendigen Synthesereaktionen anzutreiben. Dieser Verbrauch von Freier Energie ist für das Leben elementar. Wenn er gestoppt wird, dann erreicht die Zelle das chemische Gleichgewicht und stirbt rasch.

Auch genetische Information ist für das Leben fundamental und Freie Energie ist für die Weitergabe dieser Information nötig. Um beispielsweise ein Bit Information zu spezifizieren – also eine Ja/Nein-Entscheidung zwischen zwei gleich wahrscheinlichen Alternativen zu treffen – bedarf es einer bestimmten Menge Freier Energie, die sich berechnen lässt. Die quantitative Beziehung beinhaltet einige tiefgreifende Beweisführungen und hängt von einer exakten Definition des Begriffs „Freie Energie“ ab und wird in [Kapitel 2](#) erklärt. Die Grundidee ist jedoch intuitiv leicht zu verstehen.

Stellen Sie sich die Moleküle in einer Zelle als einen Schwarm von Objekten vor, die mit Wärmeenergie ausgestattet sind und heftige zufällige Bewegungen ausführen. Um genetische Information – beispielsweise in Form einer DNA-Sequenz – festzulegen, müssen Moleküle aus dieser wilden Menge eingefangen und in einer bestimmten Reihenfolge angeordnet werden, die von einer schon bestehenden Matrize festgelegt wird, und dann in einer festen Beziehung miteinander verbunden werden. Bindungen, die die Moleküle an ihrem richtigen Platz auf der Matrize festhalten und miteinander verknüpfen, müssen stark genug sein, um sich der Unordnung durch die Wärmebewegung zu widersetzen. Der Vorgang wird durch den Verbrauch Freier Energie vorangetrieben; diese ist nötig, um zu gewährleisten, dass die richtigen Bindungen geknüpft werden, und zwar fest. Im einfachsten Fall lassen sich die Moleküle mit unter Federspannung stehenden Fallen vergleichen, die bereit sind, in einen stabileren, energieärmeren Zustand zu „schnappen“, wenn sie ihre passenden Partner finden. Wenn sie zu der Bindungsanordnung zusammentreten, dann wird ihre verfügbare gespeicherte Energie – ihre Freie Energie – wie die Energie der gespannten Feder freigesetzt und geht als Wärme verloren. Die chemischen Vorgänge, die der Informationsübertragung in einer Zelle zugrunde liegen, sind komplexer, aber es gilt das gleiche Grundprinzip: Um Ordnung zu schaffen, muss Freie Energie aufgebracht werden.

Damit die Zelle ihre genetische Information getreu replizieren und ihre komplexen Moleküle gemäß den Vorgaben zusammenbauen kann, braucht sie Freie Energie; diese muss auf irgendeine Weise aus der Umgebung beschafft werden. Wie wir in [Kapitel 2](#) sehen werden, stammt die von tierischen Zellen benötigte Freie Energie aus chemischen Bindungen der Nahrungsmoleküle, die die Tiere fressen; Pflanzen erhalten ihre Freie Energie hingegen aus dem Sonnenlicht.

10 Kapitel 1: Zellen und Genome

1.1.8 Alle Zellen arbeiten als biochemische Fabriken, die die gleichen Grundbausteine handhaben

Da alle Zellen DNA, RNA und Proteine aufbauen, müssen alle Zellen eine gleichartige Sammlung kleiner Moleküle enthalten und verarbeiten, zu denen einfache Zucker, Nukleotide und Aminosäuren genauso gehören wie andere Substanzen, die essenziell sind. Beispielsweise brauchen alle Zellen das phosphorylierte Nukleotid *ATP* (*Adenosintriphosphat*) nicht nur als Baustein für die Synthese von DNA und RNA, sondern auch als Träger der Freien Energie, die nötig ist, um die riesige Anzahl chemischer Reaktionen in der Zelle anzutreiben.

Obwohl sich alle Zellen als biochemische Fabriken weitgehend gleichen, unterscheiden sie sich doch in vielen Details darin, wie sie mit kleinen Molekülen umgehen. Manche Organismen, wie die Pflanzen, benötigen nur die einfachsten Nährstoffe und nutzen die Energie des Sonnenlichts für die Synthese ihrer kleinen organischen Moleküle. Andere Organismen, wie die Tiere, ernähren sich von lebendem Material und müssen viele organische Moleküle in bereits fertig hergestellter Form aufnehmen. Wir werden später darauf zurückkommen.

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

Ein anderes universelles Merkmal ist, dass jede Zelle von einer Membran – der **Plasmamembran** – umgrenzt ist. Diese Hülle wirkt als selektive Barriere. Sie ermöglicht den Zellen, sowohl Nährstoffe aus der Umgebung anzureichern und die daraus für den eigenen Bedarf synthetisierten Produkte zurückzuhalten als auch die anfallenden Abfallstoffe loszuwerden. Ohne Plasmamembran könnte eine Zelle ihre Unversehrtheit als geordnetes chemisches System nicht aufrechterhalten.

Die Membran ist aus Molekülen aufgebaut, die die einfache physikochemische Eigenschaft haben, *amphipatisch* zu sein. Das bedeutet, dass sie aus einem hydrophoben (wasserunlöslichen) Teil und einem hydrophilen (wasserlöslichen) Teil aufgebaut sind. Wenn solche Moleküle in Wasser gegeben werden, aggregieren sie von selbst. Dabei ordnen sie ihre hydrophoben Anteile so, dass sie größtmöglichen Kontakt miteinander haben, um sie vor dem Wasser zu verbergen, während sie ihre hydrophilen Anteile nach außen richten. Amphipatische Moleküle geeigneter Form – wie Phospholipidmoleküle, die den größten Teil der Plasmamembran ausmachen – aggregieren in Wasser von selbst zu *Doppelschichten* (Abb. 1–9). Der Vorgang kann im Reagenzglas gezeigt werden, indem man einfach Phospholipide und Wasser unter geeigneten Bedingungen vermischt. In den kleinen sich formenden Hohlkugeln (Vesikel = Bläschen) ist die Flüssigkeit im Inneren vom Außenmedium getrennt.

Obwohl sich die chemischen Einzelheiten unterscheiden, sind die hydrophoben Schwänze der vorherrschenden Membranbausteine in allen Zellen langkettige Kohlenwasserstoffpolymere ($-\text{CH}_2-$)_n. Ihre spontane Zusammenlagerung zu einem doppelschichtigen Vesikel ist nur eines von vielen Beispielen eines wichtigen allgemeinen Prinzips: Zellen bauen Moleküle auf, deren chemische Eigenschaften bewirken, dass sie sich *selbstständig* zu Strukturen zusammenlagern, die die Zelle benötigt.

Die Grenzen einer Zelle dürfen nicht völlig undurchlässig sein. Wenn eine Zelle wachsen und sich vermehren soll, muss sie in der Lage sein, Rohstoffe durch die Grenzschicht einzuführen und Abfallstoffe durch sie herauszuschaffen. Dazu haben alle Zellen spezialisierte Proteine in ihrer Membran eingebettet, die zum Transport ausgewählter Moleküle von der einen Seite zur anderen dienen. Manche dieser *Membrantransportproteine* (*Carrier*) sind – wie die Proteine, die Grundreaktionen mit kleinen Molekülen katalysieren – über den Verlauf der Evolution so strikt konserviert, dass man selbst in sehr

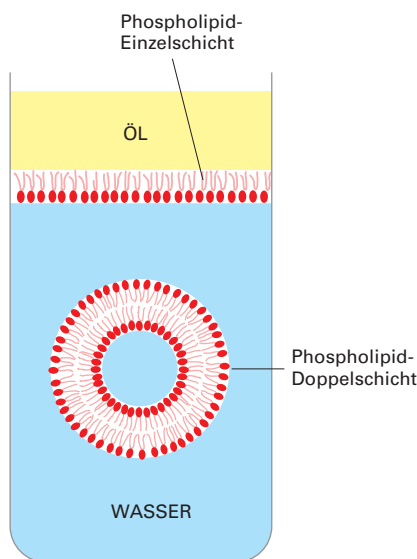


Abb. 1–9 Bildung einer Membran aus amphipatischen Phospholipidmolekülen. Phospholipide haben eine hydrophile (Wasser liebende) Phosphat-Kopfgruppe und einen hydrophoben (Wasser meidenden) Kohlenwasserstoff-Schwanz. An der Grenzschicht zwischen Öl und Wasser ordnen sie sich als monomolekulare Schicht mit ihrem Kopf dem Wasser und ihrem Schwanz dem Öl zugewandt. Wenn sie aber ins Wasser eingetaucht werden, aggregieren sie und bilden Doppelschichten, die einen wässrigen Innenraum einschließen (wie gezeigt).

weit voneinander entfernten Gruppen von Lebewesen Familienähnlichkeiten zwischen ihnen erkennen kann.

Die Transportproteine in der Membran bestimmen weitgehend, welche Moleküle in die Zelle gelangen, und die katalytischen Proteine im Inneren bestimmen die Reaktionen, die diese Moleküle erfahren. Durch die Spezifizierung der Proteine, die eine Zelle bildet, diktiert die in der DNA-Sequenz aufgezeichnete genetische Information nicht nur die gesamte Chemie der Zelle, sondern auch ihre Gestalt und ihr Verhalten, denn sie werden ebenfalls hauptsächlich von den Proteinen einer Zelle bestimmt.

1.1.10 Eine lebende Zelle kann mit weniger als 500 Genen auskommen

Die Grundprinzipien der biologischen Informationsübertragung sind einfach – aber wie komplex sind Lebewesen eigentlich wirklich und, vor allem, was sind die Minimalanforderungen? Wir können einen ungefähren Eindruck davon bekommen, wenn wir die Spezies mit dem kleinsten bekannten Genom betrachten, das Bakterium *Mycoplasma genitalium* (Abb. 1–10). Dieser Organismus lebt als Parasit in Säugern, und seine Umwelt liefert ihm die meisten kleinen Moleküle bereits fertig zubereitet. Jedoch muss er noch immer alle großen Moleküle (DNA, RNA und Proteine), die für die Grundvorgänge der Vererbung nötig sind, selbst aufbauen. *M. genitalium* besitzt nur rund 530 Gene in seinem Genom, wovon 400 lebensnotwendig sind. Sein Genom aus 580.070 Nukleotidpaaren entspricht 145.018 Bytes an Information – das sind ungefähr so viele Bytes, wie nötig wären, um den Text eines Kapitels aus diesem Buch zu speichern. Zellbiologie mag zwar kompliziert sein, aber sie ist nicht unmöglich kompliziert.

Die Minimalzahl an Genen für eine lebensfähige Zelle in der heutigen Umwelt beträgt vermutlich nicht weniger als 300, obwohl es nur rund 60 Gene im Kernsatz gibt, die sich alle lebenden Arten teilen.

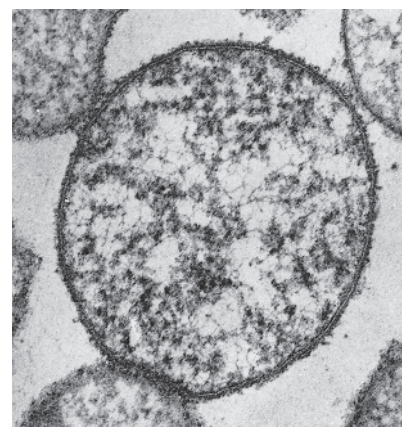
Zusammenfassung

Die einzelne Zelle ist bei allen Lebewesen die kleinste selbst reproduzierende Einheit und sie besteht aus einer selbstreplizierenden Sammlung von Katalysatoren. Von zentraler Bedeutung für diese Reproduktion ist die Weitergabe der genetischen Information an die Nachkommenzellen. Jede Zelle auf unserem Planeten speichert ihre Erbinformation in der gleichen chemischen Form – als doppelsträngige DNA. Die Zelle repliziert diese Information, indem sie die gepaarten DNA-Stränge voneinander trennt und jeden als Matrize für die Polymerisation von Nukleotiden benutzt, um einen neuen Strang mit einer komplementären Nukleotidsequenz aufzubauen. Die gleiche Strategie der matrizen-gesteuerten Polymerisation wird auch eingesetzt, um Teile der DNA-Information in Moleküle des nahe verwandten Polymers, der RNA, umzuschreiben. Sie lenkt wiederum die Synthese von Proteinmolekülen, die mithilfe einer komplexen Translationsmaschinerie erfolgt. An der Translation ist ein großer Multimolekül-Apparat – das Ribosom – beteiligt. Proteine sind die wesentlichen Katalysatoren nahezu aller chemischen Reaktionen in der Zelle. Ihre anderen Funktionen umfassen den selektiven Import und Export von kleinen Molekülen durch die Plasmamembran, die die Zelle begrenzt. Die spezifischen Funktionen eines jeden Proteins hängen von seiner Aminosäuresequenz ab, die ihrerseits durch die Sequenz der Nukleotide in dem zugehörigen DNA-Abschnitt – dem Gen, das für dieses Protein codiert – festgelegt ist. Auf diese Weise bestimmt das Genom einer Zelle ihre Chemie, und diese ist in jeder Zelle grundsätzlich gleich, weil sie die Synthese von DNA, RNA und Proteinen bewerkstelligen muss. Die einfachsten bekannten Zellen können mit etwa 400 Genen überleben.



(A)

5 µm



(B)

0,2 µm

Abb. 1–10 *Mycoplasma genitalium*. (A) Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme zeigt die unregelmäßige Form dieses kleinen Bakteriums – sie beruht darauf, dass eine feste Wand fehlt. (B) Querschnitt (transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme) einer *Mycoplasma*-Zelle. Von den 530 Genen von *Mycoplasma genitalium* codieren 43 für Transfer-RNAs, ribosomale RNAs und andere Nicht-Messenger-RNAs. Die Funktionen von 339 der für Proteine codierenden Gene sind bekannt oder können vermutet werden. 154 von ihnen sind an DNA-Replikation, Transkription, Translation und verwandten Vorgängen beteiligt, die DNA, RNA oder Proteine umsetzen. 98 sind für Membran- und Oberflächenstrukturen der Zelle zuständig, 46 für den Transport von Nährstoffen und anderen Molekülen durch die Membran, 71 sind an Energieumwandlungen und der Synthese oder dem Abbau von kleinen Molekülen beteiligt und 12 an der Kontrolle der Zellteilung und anderen Prozessen. Beachten Sie, dass diese Kategorien sich teilweise überlappen, sodass manche Gene hier zweimal gezählt werden. (A, aus S. Razin et al., *Infect. Immun.* 30:538–546, 1980, mit Erlaubnis von American Society for Microbiology; B, mit freundlicher Genehmigung von Roger Cole aus *Medical Microbiology*, 4th edn. [Ed. S. Baron], Galveston, University of Texas Medical Branch, 1996.)

1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens

Der Erfolg von Lebewesen, die auf DNA, RNA und Proteinen basieren, ist spektakulär gewesen. Das Leben hat die Meere bevölkert, das Land bedeckt, die Erdrinde durchdrungen und die Oberfläche unserer Erde geformt. Unsere sauerstoffreiche Atmosphäre, die Ablagerungen von Kohle und Erdöl, die Schichten von Eisenerzen, die Kreideriffe, die Kalkberge und Marmorsteinbrüche – sie alle sind direkte oder indirekte Erzeugnisse früherer irdischer Lebenstätigkeit.

Lebewesen sind nicht auf das uns bekannte gemäßigte Umfeld mit Festland, Wasser und Sonnenlicht beschränkt, das von Pflanzen und Pflanzen fressenden Tieren bewohnt ist. Man findet sie auch in der dunkelsten Tiefe des Ozeans, in heißem vulkanischen Schlamm, in Wasseransammlungen unter der gefrorenen Oberfläche der Antarktis und kilometertief im Boden vergraben. Die Organismen, die in diesen extremen Umwelten leben, sind uns im Allgemeinen fremd – weil sie nicht nur unerreichbar, sondern meist auch mikroskopisch klein sind. In gewohnteren Lebensräumen sind die meisten Lebewesen ebenfalls zu klein, um sie ohne spezielle Hilfsmittel sehen zu können. Sie bleiben deshalb meist unerkannt, es sei denn, sie verursachen Krankheiten oder zerstören das Holzwerk unserer Häuser. Mikroorganismen bilden jedoch die meiste Biomasse auf unserem Planeten. Erst seit kurzer Zeit haben wir durch die neuen Methoden der molekularbiologischen Analytik und besonders durch die Analyse von DNA-Sequenzen begonnen, ein Bild vom Leben auf der Erde zu erhalten, das nicht durch unsere voreingenommene Perspektive als Festland-Großtiere verzerrt ist.

In diesem Abschnitt betrachten wir die Verschiedenheiten von Organismen und die Beziehungen zwischen ihnen. Da die genetische Information jedes Organismus in der Universalsprache der DNA-Sequenz aufgezeichnet ist und sich die DNA-Sequenz von jedem Organismus durch standardisierte biochemische Methoden ermitteln lässt, können wir nun beliebige Lebewesen anhand ihrer Sequenzen charakterisieren, einordnen und vergleichen. Ein solcher Vergleich ermöglicht es, den Platz abzuschätzen, den jeder Organismus in dem Stammbaum lebender Arten – dem Baum des Lebens – einnimmt. Aber bevor wir beschreiben, was diese Zugangsweise anzeigt, müssen wir zunächst die Wege kennen lernen, über die sich Zellen in verschiedenen Umwelten die Materialien und Energie beschaffen, die sie zum Gedeihen und Vermehren brauchen. Außerdem müssen wir verstehen, auf welche Weise einige Organismen-Klassen in ihrer chemischen Stoffausstattung von anderen abhängen.

1.2.1 Zellen können durch verschiedene Quellen freier Energie angetrieben werden

Lebewesen beziehen ihre freie Energie auf unterschiedlichem Weg. Manche, wie Tiere, Pilze und die verschiedenen Bakterien, die im Verdauungstrakt des Menschen leben, erhalten sie, indem sie sich von anderen Lebewesen oder von den von ihnen gebildeten organischen Substanzen ernähren. Solche Organismen werden *organotroph* genannt (von griechisch *trophé* = Nahrung). Andere gewinnen ihre Energie unmittelbar aus der anorganischen Welt. Sie bilden zwei Gruppen: Die eine nutzt die Energie des Sonnenlichts und die andere Energie aus energiereichen Systemen der mineralischen Umgebung, also aus anorganischen Stoffen, die weit vom chemischen Gleichgewicht entfernt sind. Organismen der ersten Gruppe heißen *phototroph* (vom Licht lebend), die anderen heißen *lithotroph* (vom Gestein lebend). Organotrophe Organismen könnten nicht existieren, wenn es nicht diese primären Energieumwandler gäbe, die die massenhafteste Lebensform darstellen.

1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens 13

Zu den phototrophen Organismen gehören viele Bakterien, aber auch Algen und Höhere Pflanzen. Sowohl wir selbst als auch die meisten Lebewesen, die wir normalerweise um uns herum sehen, sind von ihnen abhängig. Die phototrophen Organismen haben die gesamte Chemie unserer Umwelt verändert. Der Sauerstoff in der Erdatmosphäre ist ein Nebenprodukt ihrer biosynthetischen Tätigkeit.

Lithotrophe Organismen sind keine so auffallenden Erscheinungen in unserer Welt, denn sie sind mikroskopisch klein und leben meist in Umgebungen, die Menschen nicht oft aufsuchen: tief im Ozean, verborgen unter der Erde oder in verschiedenen anderen unwirtlichen Milieus. Aber sie stellen einen Hauptteil der Lebewesen dar, und sie sind in jeder Hinsicht wichtig für Überlegungen zur Geschichte des Lebens auf der Erde.

Manche Lithotrophe erhalten ihre Energie aus *aeroben* Reaktionen, die molekularen Sauerstoff (O_2) aus der Umwelt nutzen. Da atmosphärischer Sauerstoff letztendlich ein Produkt lebender Organismen ist, leben diese aeroben Lithotrophen im Grunde von den Produkten früheren Lebens. Es gibt jedoch auch andere Lithotrophe, die *anaerob* (ohne Sauerstoffbedarf) an Orten leben, wo nur wenig oder gar kein Sauerstoff vorhanden ist – diese Bedingungen ähneln denen, die wohl in der Frühzeit des Lebens auf der Erde geherrscht haben, als sich noch kein Sauerstoff angereichert hatte.

Die eindrucksvollsten Plätze dieser Art sind die heißen *hydrothermalen Schlote* – auch *Hydrothermalquellen* (*hydrothermal vents*) oder Schwarze Raucher (*black smoker*) genannt. Sie befinden sich in großen Tiefen auf dem Ozeanboden von Atlantik und Pazifik. Man findet sie im Bereich von Spreizungszonen, wo sich der Meeresboden auseinanderbewegt und wo sich durch langsames Aufwärtsquellen von schmelzheißem Magma aus dem Erdinneren neue Teile der Erdkruste bilden (Abb. 1–11). Meerwasser, das an solchen Stellen ins Sediment sickert, wird erhitzt und als submariner Geysir zurück nach oben getrieben – angereichert mit vielfältigen Mineralien aus dem darunterliegenden heißen Gestein. Ein typischer Cocktail aus solch einer heißen Tiefseequelle enthält H_2S , H_2 , CO , Mn^{2+} , Fe^{2+} , Ni^{2+} , CH_4 , NH_4^+ sowie phosphathaltige Ver-

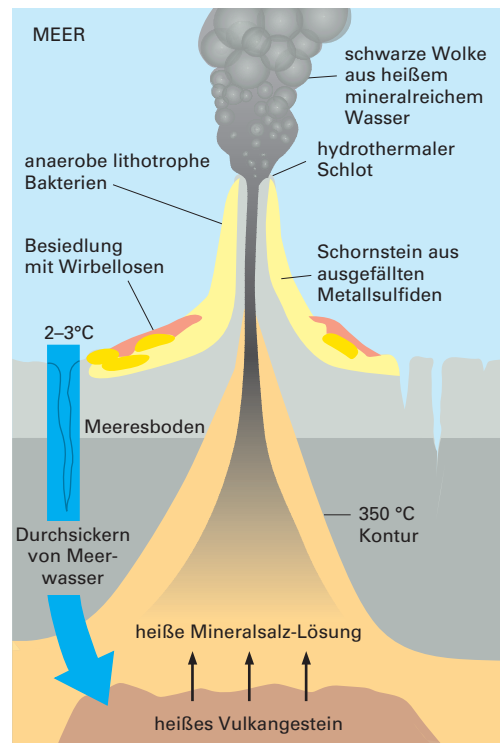
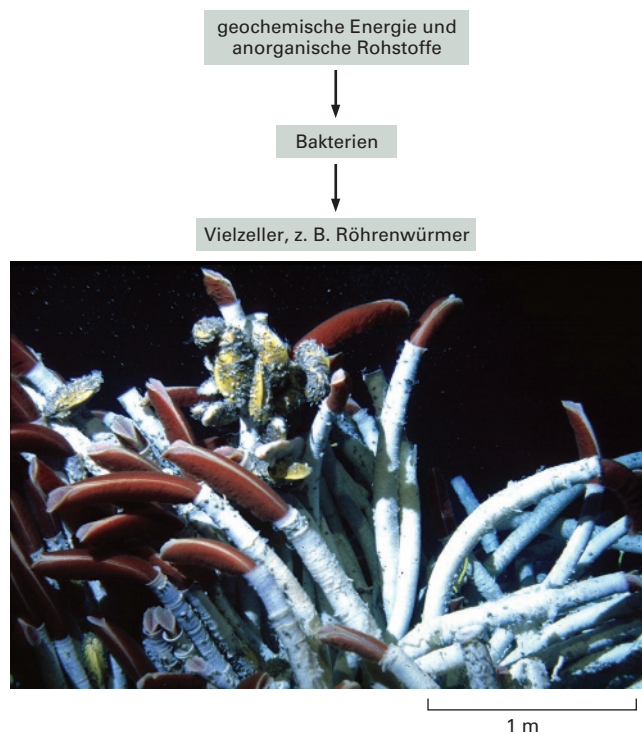


Abb. 1–11 Die Geologie eines heißen hydrothermalen Schlots im Meeresboden. Wie gezeigt, sickert Wasser dem heißen geschmolzenen Gestein entgegen, das an einer submarinen Spreizungszone aus dem Erdinneren aufsteigt. Dadurch wird es erhitzt und nach oben zurückgetrieben, wobei es Mineralien, die aus dem heißen Magma herausgelöst wurden, mitnimmt. Es stellt sich ein Temperaturgradient zwischen ungefähr 350 °C im Bereich des Schlotzen-trums und 2 bis 3 °C im umgebenden Ozeanwasser ein. Die in der hydrothermalen Flüssigkeit gelösten Salze fallen beim Abkühlen aus und bilden einen Schornstein. Um ihn herum siedeln sich entsprechend ihren Temperaturbedürfnissen in unterschiedlichen Entfernungen verschiedene Organismenklassen an. Ein typischer Schornstein solch eines sogenannten Schwarzen Rauchers (*black smoker*) kann mehrere Meter hoch sein, heißes, mineralreiches Wasser ausspeien und eine Ausstoßgeschwindigkeit von 1–2 m s⁻¹ haben.

14 Kapitel 1: Zellen und Genome

Abb. 1–12 Lebewesen, die in 2500 Meter Tiefe in der Nähe eines hydrothermalen Schlots auf dem Meeresboden leben. In direkter Nähe des heißen Schlots – bei Temperaturen von bis zu 120 °C – leben verschiedene lithotrophe Spezies von Eubakterien und Archaea (Archaeobakterien) auf der Basis von geochemischer Energie. Etwas weiter weg, wo die Temperatur niedriger ist, siedeln verschiedene wirbellose Tiere, die sich von diesen Mikroorganismen ernähren. Besonders bemerkenswert sind die riesigen, zwei Meter langen Röhrenwürmer *Riftia pachyptila*. Sie fressen nicht einfach lithotrophe Zellen aus der Umgebung, sondern leben in Symbiose mit ihnen, indem sie in Spezialorganen große Mengen Schwefel oxidierender Bakterien beherbergen. Diese Mikroorganismen nutzen geochemische Energie und versorgen ihre Wirte, die weder eine Mund- noch eine Darmöffnung haben, mit Nährstoffen. Wahrscheinlich haben sich die Röhrenwürmer aus weniger spezialisierten Tieren entwickelt und sich erst sekundär an das Leben in der Nähe von hydrothermalen Schloten angepasst. (Mit freundlicher Genehmigung von Monika Bright, Universität Wien, Österreich)



bindungen. In der Nachbarschaft des hydrothermalen Schlots lebt eine dichte Bakterien-Population von diesen spärlichen Nährstoffen und gewinnt Energie aus Reaktionen zwischen den verfügbaren chemischen Substanzen. Andere Organismen, wie verschiedene Muscheln und riesige Röhrenwürmer, siedeln sich ebenfalls in der Nähe von Hydrothermalquellen an und ernähren sich wiederum von den Bakterien. Auf diese Weise entsteht ein komplexes Ökosystem – analog zur Welt der Pflanzen und Tiere, zu der wir gehören – das aber durch geochemische Energie anstelle von physikalischer Solarenergie angetrieben wird (Abb. 1–12).

1.2.2 Manche Zellen fixieren für andere Stickstoff und Kohlendioxid

Um eine lebende Zelle zu erzeugen, benötigt man sowohl Materie als auch Energie. DNA, RNA und Proteine sind Stoffe aus gerade sechs chemischen Elementen: Wasserstoff (H), Kohlenstoff (C), Stickstoff (N), Sauerstoff (O), Schwefel (S) und Phosphor (P). Sie alle sind zwar reichlich im anorganischen Milieu (Boden, Wasser und Luft) enthalten, aber nicht in chemischen Formen, die einen leichten Einbau in Biomoleküle ermöglichen. Besonders atmosphärisches N_2 und CO_2 sind außerordentlich reaktionsträge. Es erfordert eine große Menge Freier Energie, um die Reaktionen anzutreiben, die aus diesen anorganischen Molekülen die organischen Verbindungen herstellen, die für weitere Biosynthesen nötig sind. Mit anderen Worten: Stickstoff und Kohlendioxid müssen gebunden (*fixiert*) werden, um N und C in eine Form zu bringen, die Organismen zugänglich ist. Viele Typen lebender Zellen besitzen keinen biochemischen Apparat, um diese Bindung auszuführen, und sind von anderen Zellklassen abhängig, die diese Arbeit für sie verrichten. Wir Tiere verlassen uns für unseren Bedarf an organischen Kohlenstoff- und Stickstoffverbindungen auf die Pflanzen. Pflanzen wiederum können zwar Kohlendioxid aus der Atmosphäre fixieren, jedoch fehlt ihnen die Fähigkeit, atmosphärischen Stickstoff zu binden, weshalb sie teilweise von Stickstoff fixierenden Bakterien abhängig sind, die

ihnen den nötigen Vorrat an Stickstoffverbindungen liefern. Leguminosen wie die Erbse beherbergen z. B. symbiotische Stickstoff fixierende Bakterien in Knöllchen an ihren Wurzeln.

Lebende Zellen unterscheiden sich demnach sehr stark in einigen der grundlegendsten biochemischen Eigenschaften. Daher ist es kein Wunder, dass Zellen mit sich ergänzenden Bedürfnissen und Fähigkeiten enge Verbindungen eingegangen sind. Wie wir später sehen werden, haben sich manche dieser Verbindungen bis zu einem unumkehrbaren Punkt entwickelt – die Partner haben ihre jeweilige Individualität verloren, und sie haben ihre Kräfte verbunden, indem sie eine einzige zusammengesetzte Zelle gebildet haben.

1.2.3 Die größte biochemische Diversität kommt bei Prokaryotenzellen vor

Durch mikroskopische Beobachtungen war seit langem klar, dass Lebewesen aufgrund ihrer Zellstruktur in zwei Gruppen eingeteilt werden können: in **Eukaryoten** und **Prokaryoten**. Bei Eukaryoten (der Name kommt von griech. *eu* = richtig, und *karyon* = Kern) befindet sich die DNA in einem speziellen membranumhüllten Kompartiment, dem Kern (latein.: *nucleus*). Prokaryoten haben dagegen kein ausgesprochenes Kernkompartiment, um ihre DNA unterzubringen. Pflanzen, Pilze und Tiere sind Eukaryoten; Bakterien sind wie die Archaeen Prokaryoten. Die Archaeen bilden eine eigene Klasse prokaryotischer Zellen, die unten erörtert wird.

Die meisten Prokaryotenzellen sind klein mit einer einfachen äußeren Erscheinung (Abb. 1–13). Sie leben meist als unabhängige Einzelzellen oder locker organisierte Gemeinschaften und nicht als Vielzeller. Typischerweise sind sie kugelig oder stäbchenförmig und wenige Mikrometer lang. Häufig besitzen sie eine derbe Schutzhülle – die *Zellwand* – unter der die Plasmamembran ein einziges Cytoplasmakompartiment einschließt, das die DNA, RNA, Proteine und die übrigen lebensnotwendigen kleinen Moleküle enthält. Unter dem Elektronenmikroskop erscheint das Innere der Zelle als eine Matrix mit unterschiedlicher Textur, aber ohne erkennbare Innenstruktur (Abb. 1–14).

Prokaryotenzellen leben in enormer Mannigfaltigkeit in den unterschiedlichsten ökologischen Nischen, und sie sind bewundernswert anpassungsfähig in ihren biochemischen Fähigkeiten – in weit größerem Maß als Eukaryotenzellen. Organotrophe Arten können praktisch alle Sorten organischer Moleküle als Nahrung nutzen – von Zuckern und Aminosäuren bis hin zu Kohlenwasserstoffen und Methan. Phototrophe Arten (Abb. 1–15) fangen auf unterschiedliche Weise Lichtenergie ein. Manche bilden dabei Sauerstoff als Abfall, andere nicht. Lithotrophe Arten können von einer einfachen Nahrung aus anorganischen Stoffen leben. Sie erhalten ihren Kohlenstoff aus CO_2 und nutzen als Energielieferanten H_2S (Abb. 1–16), H_2 , Fe^{2+} , elementaren Schwefel oder irgendeine andere redoxenergiehaltige Substanz aus ihrer anorganischen Umgebung.

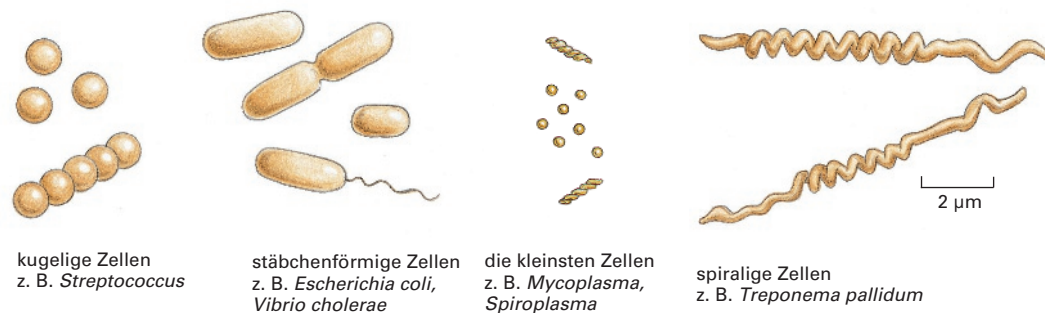
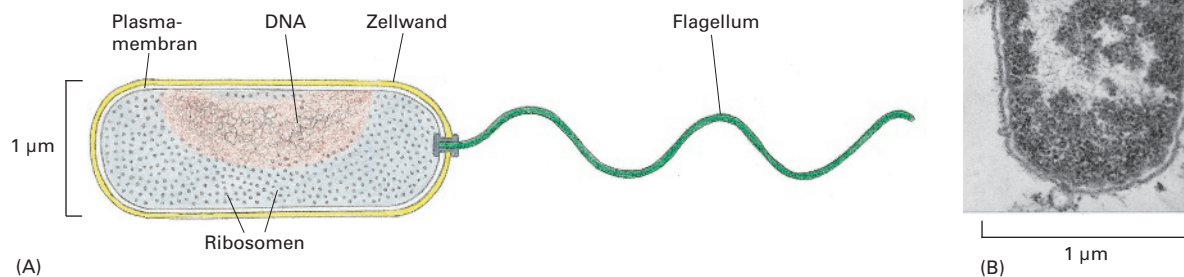


Abb. 1–13 Formen und Größen einiger Bakterien. Obwohl die meisten klein sind (nur einige Mikrometer in der Länge), gibt es, wie man sieht, auch einige Riesenspezies. Ein extremes, hier nicht gezeigtes Beispiel ist das zigarrenförmige Bakterium *Epulopiscium fishelsoni*, das im Verdauungstrakt des Doktorfisches lebt und bis zu 600 µm lang wird.

16 Kapitel 1: Zellen und Genome

Abb. 1–14 Die Struktur eines Bakteriums. (A) Das Bakterium *Vibrio cholerae* mit seiner einfachen inneren Organisation. Wie viele andere Arten besitzt *Vibrio* an einem Ende einen schraubigen Fortsatz – ein Flagellum, das sich wie ein Propeller dreht und die Zelle vorwärts treibt. *Vibrio* kann den menschlichen Darm befallen und Cholera verursachen; der schwere Durchfall, der die Krankheit begleitet, tötet jährlich über 100.000 Menschen. (B) Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Längsschnitts durch das häufig untersuchte Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*). Die DNA der Zelle ist in dem hell erscheinenden Bereich konzentriert. *E. coli* ist Teil unserer normalen Darmflora und mit *Vibrio* verwandt. Es hat viele Flagellen auf seiner Oberfläche, die in diesem Schnitt nicht zu sehen sind. (B, mit freundlicher Genehmigung von E. Kellenberger.)

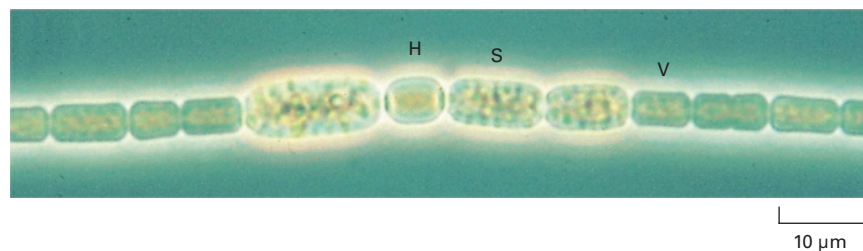


Viele Teile dieser Welt mikroskopischer Organismen sind noch so gut wie unerforscht. Die traditionellen Methoden der Bakteriologie haben uns eine gute Kenntnis über Organismen vermittelt, die im Labor isoliert und kultiviert werden können. Aber die DNA-Sequenzanalyse von Bakterien-Populationen aus Proben natürlicher Habitate wie Erde, Ozeane oder selbst der Mund des Menschen hat uns gezeigt, dass die meisten Arten nicht mit den herkömmlichen Labormethoden gezüchtet werden können. Nach einer Schätzung sind mindestens 99 % der Prokaryoten-Arten bislang noch nicht beschrieben. Nur anhand ihrer DNA entdeckt, ist es bei der großen Mehrzahl von ihnen bislang nicht gelungen, sie im Laboratorium zu züchten.

1.2.4 Der Stammbaum des Lebens hat drei Hauptäste: Bakterien, Archaeen und Eukaryoten

Die Klassifizierung von Lebewesen beruhte traditionell auf dem Vergleich ihrer äußeren Erscheinung. Wir können sehen, dass bei einem Fisch Augen, Kiefer, Rückgrat und Gehirn ähnlich wie beim Menschen gebaut sind – und wir erkennen, dass dies bei einem Wurm nicht der Fall ist. Genauso merken wir, dass ein Rosenstrauch ein naher Verwandter des Apfelbaums ist, sich jedoch von einem Gras viel stärker unterscheidet. Wie Darwin zeigte, können wir solche starken Familienähnlichkeiten hinsichtlich der Evolution leicht aus gemeinsamen Vorläufern ableiten, und oft erweist es sich, dass Überreste vieler dieser Vorläufer

Abb. 1–15 Das phototrophe Cyanobakterium *Anabaena cylindrica* unter dem Lichtmikroskop. Die Zellen dieser Spezies bilden lange, vielzellige Fäden. Die meisten Zellen (V) betreiben Photosynthese, während sich andere auf die Stickstoff-Fixierung spezialisiert haben (H) oder sich zu widerstandsfähigen Sporen entwickeln (S). (Mit freundlicher Genehmigung von Dave G. Adams.)



als Fossilien bewahrt sind. So war es möglich, einen Stammbaum der Lebewesen zu entwerfen, der die Abstammungslinien aufzeigt und auch die Abzweigungsstellen, an denen sich die Vorfahren einer Spezies von denen einer anderen zu unterscheiden begannen.

Wenn die Unterschiede zwischen Organismen jedoch sehr groß werden, beginnen diese Verfahren zu versagen. Wie können wir entscheiden, ob ein Pilz näher mit einer Pflanze oder einem Tier verwandt ist? Bei den Prokaryoten ist die Sache sogar noch schwieriger. Ein mikroskopisch kleines Stäbchen oder Kügelchen sieht praktisch genauso wie das andere aus. Mikrobiologen haben daher versucht, die Prokaryoten über ihre Biochemie und ihre Nahrungserfordernisse zu klassifizieren. Aber auch diese Methode hat ihre Fallstricke. Bei der ungeheuren Verschiedenheit des biochemischen Verhaltens ist es schwierig, zu entscheiden, welche Unterschiede wirklich Unterschiede in der Evolutionsgeschichte darstellen.

Die Genomanalyse hat uns einen einfacheren, direkteren und aussagekräftigeren Zugang verschafft, um entwicklungsgeschichtliche Zusammenhänge zu ermitteln. Die komplette DNA-Sequenz eines Organismus definiert seine Beschaffenheit mit fast vollständiger Genauigkeit und sehr detailliert. Darüber hinaus ist diese Bestimmung in digitaler Form als eine Buchstabenfolge vorhanden. Sie kann direkt in einen Computer eingegeben werden und von ihm mit der entsprechenden gespeicherten Information jedes anderen Lebewesens verglichen werden. Da DNA plötzlichen statistischen Änderungen ausgesetzt ist, die sich über lange Zeitspannen anhäufen (s. weiter unten), kann die Anzahl der Unterschiede zwischen den DNA-Sequenzen von zwei Organismen dazu benutzt werden, um eine unmittelbare, objektive und quantitative Aussage über den Evolutionsabstand zwischen ihnen zu machen.

Diese Vorgehensweise hat gezeigt, dass einige Organismen, die wir traditionell als „Bakterien“ klassifiziert hatten, in ihrer entwicklungsgeschichtlichen Herkunft genauso weit voneinander entfernt sein können wie irgendein Prokaryot von einem Eukaryoten. Es ist nun klar, dass die Prokaryoten zwei verschiedene Gruppen umfassen, die sich frühzeitig in der Geschichte des Lebens auf der Erde auseinanderentwickelt haben – bevor sich die Eukaryoten als getrennte Gruppe abzweigten. Die beiden Gruppen der Prokaryoten werden **Bacteria** (oder Eubacteria) und **Archaea** (oder Archaeobacteria) genannt. Detaillierte Genomanalysen haben jüngst verraten, dass die ersten Eukaryotenzellen sich bildeten, nachdem eine bestimmte Ur-Archaeenzelle sich ein Ur-Bakterium einverleibt hatte (s. Abb. 12–3). Man nimmt an, dass die Welt der Lebewesen aus drei großen Abteilungen oder *Reichen* besteht: Bakterien, Archaeen und Eukaryoten (Abb. 1–17).

Archaeen wurden häufig als Bewohner von Lebensräumen entdeckt, die wir Menschen meiden, wie Moore, Kläranlagen, Meerestiefen, Salzlaken oder heiße saure Quellen. Aber sie sind auch in weniger extremen Umwelten weit verbreitet – von Böden und Seen bis zu Wiederkäuermägen. In ihrer äußeren Erscheinung können sie nicht leicht von den bekannteren Eubakterien unterschieden werden. Auf molekularer Ebene scheinen die Archaeen hinsichtlich ihrer Maschinerie zur Verarbeitung der genetischen Information (Replikation, Transkription und Translation) den Eukaryoten näher zu stehen – hinsichtlich ihrer Stoffwechselausstattung und den Formen der Energieumwandlung jedoch den Eubakterien. Wir werden später sehen, wie man das erklären kann.

1.2.5 Manche Gene haben sich schnell evolviert, andere sind hoch konserviert

Sowohl bei der Speicherung als auch beim Kopieren der genetischen Information können zufällige Unfälle und Irrtümer auftreten, die die Nukleotidsequenz verändern, sodass **Mutationen** entstehen. Wenn sich eine Zelle teilt, sind ihre beiden Tochterzellen daher häufig nicht ganz miteinander identisch oder unterscheiden sich ein wenig von der Mutterzelle. In seltenen Fällen kann der Irrtum eine

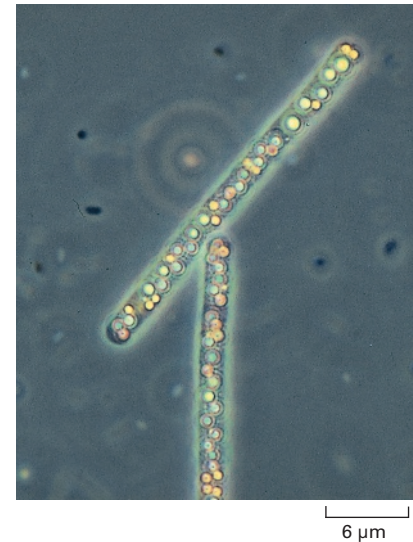


Abb. 1–16 Ein lithotrophes Bakterium. *Beggiatoa*, das in schwefelreichem Milieu lebt, gewinnt seine Bioenergie aus der Oxidation von H_2S – deshalb kann es Kohlenstoff unabhängig von Lichtenergie auch im Dunklen fixieren. Die auffälligen gelben Ablagerungen in den Zellen sind Schwefeltröpfchen. (Mit freundlicher Genehmigung von Ralph W. Wolfe.)

18 Kapitel 1: Zellen und Genome

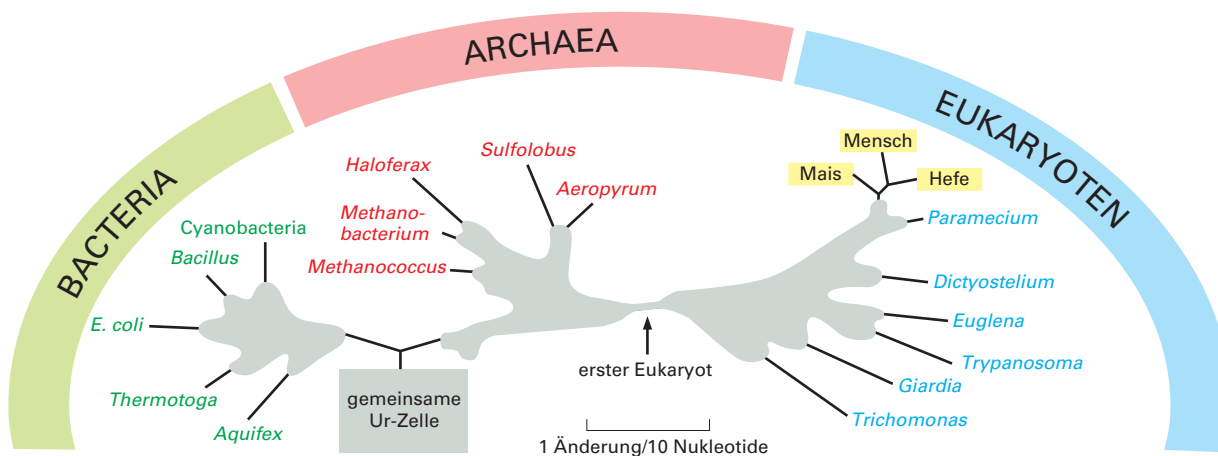


Abb. 1-17 Die drei Hauptreiche (Domänen) der Lebewesen. Zu beachten ist, dass man ursprünglich das Wort *Bakterium* für sämtliche Prokaryoten verwendet hat. Neuerdings wurde der Begriff auf die eigentlichen Eubakterien beschränkt. Der hier gezeigte Lebensstammbaum basiert auf dem Vergleich der Nukleotidsequenzen einer ribosomalen RNA-Untereinheit (rRNA) der verschiedenen Arten. Die Entfernungen in dem Diagramm stellen Schätzungen der Anzahl von evolutionären Änderungen dar, die in diesem Molekül in jeder Entwicklungslinie stattgefunden haben (s. Abb. 1-18). Die Teile des Baums, die als graue Wolke gezeigt sind, symbolisieren Unsicherheiten über die Details des tatsächlichen Musters der Speziesdivergenz im Laufe der Evolution: Vergleiche der Nukleotid- oder Aminosäuresequenzen von Molekülen, bei denen es sich nicht um rRNA handelt, sowie andere Argumente führen zu anderen Bäumen. Wie gezeigt, nimmt man heute an, dass der Zellkern der Eukaryotenzelle aus einem Unterzweig innerhalb der Archaeen hervorgegangen ist, sodass der Baum des Lebens zu Beginn nur zwei Äste hatte: Bacteria und Archaea.

Änderung zum Besseren bewirken. Viel wahrscheinlicher richtet er aber einfach nur keinen ernsthaften Schaden für die Lebensaussichten der Zelle an. Häufig führt solch ein Fehler allerdings zu einer erheblichen Schädigung, indem er beispielsweise die Codierungssequenz für ein Schlüsselprotein unterbricht. Änderungen des ersten Typs neigen dazu, weitergegeben zu werden, da die abgewandelte Zelle eine gesteigerte Vermehrungsfähigkeit besitzt. Änderungen durch Irrtümer des zweiten Typs nennt man *selektionsneutral*. Sie werden entweder weitergegeben oder auch nicht; denn in diesem Fall entscheidet bei der Konkurrenz um begrenzte Ressourcen allein der Zufall, ob die veränderte Zelle oder aber ihre „Wildtyp“-Cousins erfolgreicher sind. Dagegen führen Abwandlungen, die ernsthafte Schäden verursachen, ins Nichts – eine Zelle, die so etwas zustößt, stirbt und hinterlässt keine Nachkommen. Durch fortwährendes Wiederholen dieser Runden von Versuch und Irrtum – von *Mutation* und *natürlicher Auslese (Selektion)* – entwickeln sich Lebewesen. Ihre genetischen Eigenschaften ändern sich und eröffnen ihnen neue Möglichkeiten, um die Umwelt besser zu nutzen, um in Konkurrenz mit anderen zu überleben und um sich erfolgreich zu vermehren.

Im Verlauf der Evolution (*Phylogenese*) ändern sich manche Teile des Genoms schneller als andere. Ein DNA-Abschnitt, der nicht für ein Protein codiert und keine signifikante Kontrollfunktion hat, kann sich mit einer Geschwindigkeit ändern, die nur durch die Häufigkeit zufälliger Irrtümer begrenzt ist. Auf der anderen Seite darf sich ein Gen, das für ein hoch optimiertes essenzielles Protein- oder RNA-Molekül codiert, nicht leicht ändern. Wenn dort ein Irrtum entsteht, ist die befallene Zelle so gut wie unweigerlich zum Tod verurteilt. Gene dieser Art sind daher *hoch konserviert*. Während der mehr als 3,5 Milliarden Jahre Evolutionsgeschichte haben sich viele Merkmale des Genoms bis zur Unkenntlichkeit verändert – die am höchsten konservierten Gene sind jedoch bei allen lebenden Spezies sehr ähnlich geblieben.

```

GTTCCGGGGGAGTATGTTGCAAAGCTGAACTTAAAGGAATTGACGGAAGGGCACCACAGGAGTGGAGCCTGCGGCTTAATTTGACTCAACACGGGAAACCTCACCC  Mensch
GCCGCCTGGGGAGTACGGTCGCAAGACTGAACTTAAAGGAATTGCGGGGGAGCACTACAAGGGTGGAGCCTGCGGTTTAATTTGATTCAACGCCGGGCATCTTACCA  Methanococcus
ACCGCCTGGGGAGTACGGCCGCAAGGTTAAACTCAAATGAATTGACGGGGGCCGC .ACAAGCGTGGAGCATGTGGTTTAATTCGATGCAACGCGAAGAACCCTTACCT  E. coli
GTTCCGGGGGAGTATGTTGCAAAGCTGAACTTAAAGGAATTGACGGAAGGGCACCACAGGAGTGGAGCCTGCGGCTTAATTTGACTCAACACGGGAAACCTCACCC  Mensch

```

Abb. 1-18 Genetische Information, die seit der Zeit des letzten gemeinsamen Vorfahren aller Lebewesen konserviert ist. Hier ist ein Teil des Gens für die kleinere der beiden Hauptkomponenten der ribosomalen RNA gezeigt. (Das vollständige Molekül ist je nach Spezies etwa 1500–1900 Nukleotide lang.) Sich entsprechende Abschnitte der Nukleotidabfolge eines Archaeon (*Methanococcus jannaschii*), eines Eubakteriums (*Escherichia coli*) und eines Eukaryoten (*Homo sapiens*) sind zueinander ausgerichtet. Stellen, an denen Nukleotide bei den Arten übereinstimmen, sind durch eine senkrechte Linie markiert. Die Menschensequenz ist unten noch einmal wiederholt, damit man alle drei Zweiervergleiche erkennen kann. Ein Punkt in der Mitte der *E. coli*-Sequenz kennzeichnet eine Stelle, an der ein Nukleotid während der Phylogenese entweder aus der Eubakterien-Linie entfernt (deletiert) wurde oder bei den beiden anderen Linien eingesetzt (inseriert) wurde. Bemerkenswerterweise besitzen die Sequenzen dieser drei Organismen, die die drei Reiche der Lebewesen repräsentieren, noch unverkennbare Ähnlichkeiten.

Diese letzteren Gene müssen untersucht werden, wenn man im Stammbaum des Lebens Verwandtschaften zwischen den am weitesten voneinander entfernten Arten aufspüren möchte. Die anfänglichen Untersuchungen, die zur Einteilung der Lebewesen in die drei Reiche Bakterien, Archaeen und Eukaryoten geführt haben, beruhen hauptsächlich auf der Analyse einer der RNA-Komponenten des Ribosoms. Da der Vorgang der Translation bei allen Lebewesen von grundlegender Bedeutung ist und gleich abläuft, wurde diese Komponente des ribosomalen Translationsapparats seit der Frühgeschichte des Lebens auf der Erde sehr gut bewahrt (Abb. 1–18).

1.2.6 Die meisten Bakterien und Archaeen besitzen 1000 bis 6000 Gene

Die natürliche Auslese hat im Allgemeinen solche Prokaryotenzellen begünstigt, die sich am schnellsten vermehren können – sie nehmen am effizientesten Rohstoffe aus ihrer Umgebung auf und vermehren sich daher mit der maximalen Geschwindigkeit, die das verfügbare Nahrungsangebot erlaubt. Eine geringe Größe bedeutet eine große Oberfläche im Verhältnis zum Volumen – deshalb hilft sie dabei, die Nährstoffaufnahme durch die Plasmamembran zu maximieren und dadurch die Reproduktionsgeschwindigkeit einer Zelle zu steigern.

Vermutlich ist das der Grund, warum die meisten Prokaryoten nur wenig überflüssiges Gepäck mit sich herumtragen: Ihre Genome sind klein, und ihre Gene liegen dicht beieinander mit geringstmöglichen Mengen an zwischen-geschalteter regulatorischer DNA. Die Kleinheit des Prokaryoten-Genoms macht es leicht, mithilfe moderner DNA-Sequenzierungstechniken seine vollständige DNA-Sequenz zu bestimmen. Mittlerweile kennen wir bereits die Genomsequenzen von Tausenden von Eubakterien- und Archaeen-Spezies sowie Hunderter Eukaryoten-Arten. Die meisten Eubakterien- und Archaeen-Genome enthalten 10^6 bis 10^7 Nukleotidpaare, was der Codierung von 1000 bis 6000 Genen entspricht.

Eine vollständige DNA-Sequenz deckt auf, welche Gene ein Organismus besitzt und welche ihm fehlen. Wenn wir die drei Reiche der Lebewesen miteinander vergleichen, beginnen wir zu erkennen, welche Gene bei allen heute lebenden Organismen vorkommen und daher bereits in ihrer gemeinsamen Ursprungszelle vorhanden gewesen sein müssen, und welche Gene nur in einem bestimmten Zweig des Baums des Lebens auftreten. Um diese Befunde zu erklären müssen wir allerdings etwas näher betrachten, wie neue Gene entstehen und wie sich Genome im Verlauf der Evolution entwickeln.

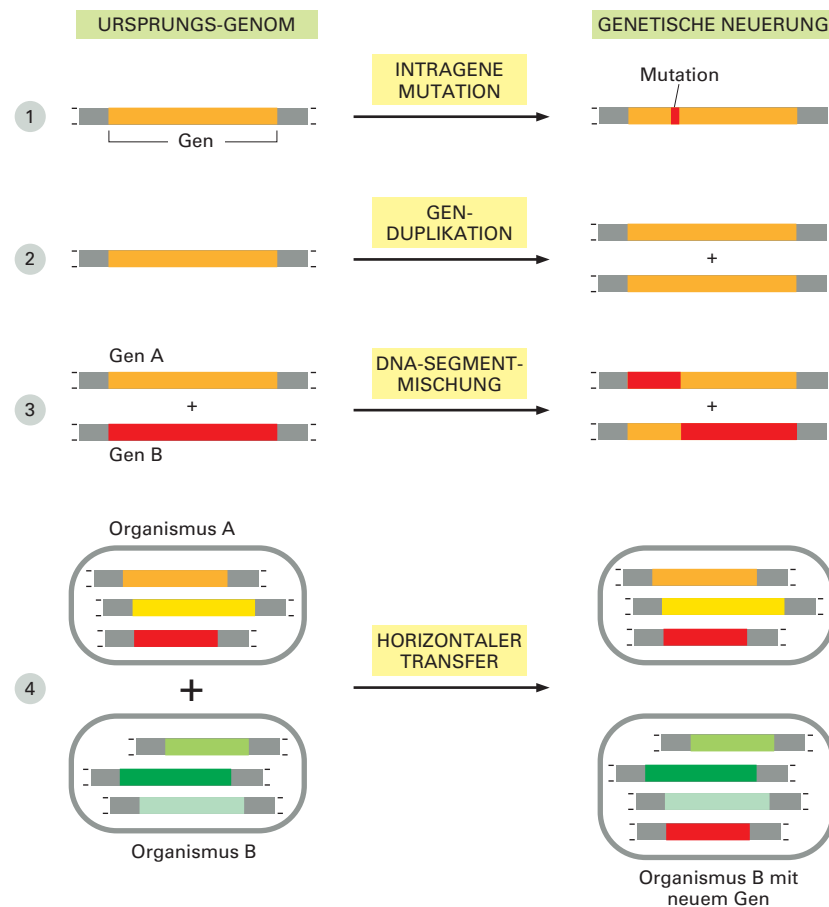
1.2.7 Neue Gene werden aus bereits vorhandenen Genen erzeugt

Das Rohmaterial der Entwicklung ist die bereits vorhandene DNA-Sequenz. Es gibt keinen natürlichen Mechanismus, um lange Abschnitte aus neuen Zufallssequenzen aufzubauen. In diesem Sinn ist kein Gen jemals vollständig „neu“. Allerdings können auf verschiedenen Wegen gewisse Neuerungen entstehen (Abb. 1–19):

- ♦ *Introgene Mutation*: Ein vorhandenes Gen kann durch zufällige Veränderungen in seiner DNA-Sequenz modifiziert werden – durch verschiedene Fehlerarten, die hauptsächlich bei der DNA-Replikation auftreten.
- ♦ *Genverdoppelung (Duplikation)*: Ein vorhandenes Gen kann aus Versehen verdoppelt werden, sodass ein Paar zunächst identischer Gene in einer Zelle entsteht. Diese beiden Gene können dann im Verlauf der Evolution divergieren.

20 Kapitel 1: Zellen und Genome

Abb. 1–19 Vier Arten der genetischen Innovation und ihre Wirkungen auf die DNA-Sequenz eines Organismus. Eine spezielle Form des horizontalen Transfers kommt vor, wenn zwei verschiedene Zelltypen eine dauerhafte symbiontische Beziehung eingehen. Dann werden unter Umständen Gene von einer der Zellen auf das Genom der anderen übertragen. Dies wird uns begegnen, wenn wir später Mitochondrien und Chloroplasten behandeln.



- ♦ *Sequenzvermischung (Shuffling):* Zwei oder mehrere vorhandene Gene brechen und vereinigen sich wieder zu einem hybriden Gen, das aus DNA-Segmenten besteht, die ursprünglich zu verschiedenen Genen gehörten.
- ♦ *Horizontale (interzelluläre) Genübertragung (Transfer):* Ein Stück DNA kann vom Genom einer Zelle in das einer anderen Zelle übertragen werden – auch in das einer anderen Spezies. Dieser Vorgang steht dem üblichen *vertikalen Gentransfer* gegenüber, durch den Erbinformation von den Eltern auf die Nachkommen weitergegeben wird.

Jede dieser Änderungen hinterlässt eine charakteristische Spur in der DNA-Sequenz des Organismus, und es gibt eindeutige Hinweise dafür, dass alle vier Mechanismen häufig vorgekommen sind. In späteren Kapiteln werden wir die zugrunde liegenden Mechanismen besprechen – jetzt konzentrieren wir uns aber erst einmal auf die Folgen.

1.2.8 Genverdoppelung lässt Familien verwandter Gene in einer einzigen Zelle entstehen

Jedes Mal, wenn sich eine Zelle in zwei Tochterzellen teilt, muss sie ihr gesamtes Genom verdoppeln. Manchmal führen Unfälle dazu, dass nur ein Teil des Genoms verdoppelt wird und eine einzelne Zelle daher ursprüngliche und duplizierte Segmente enthält. Sobald ein Gen auf diese Weise dupliziert wurde, kann eine der Genkopien ungestört mutieren und sich darauf spezialisieren, in derselben Zelle eine neue Funktion auszuüben. Wiederholte Runden solcher Duplikations- und Divergenzvorgänge haben über viele Millionen Jahre hinweg

1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens 21

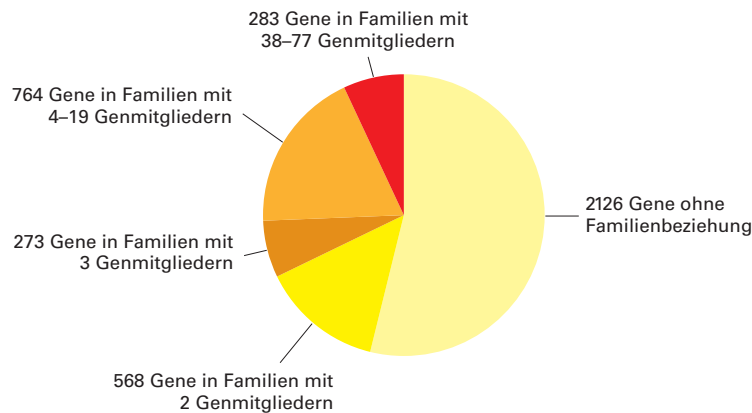


Abb. 1–20 Familien phylogenetisch verwandter Gene im Genom von *Bacillus subtilis*. Die größte Familie in diesem Bakterium besteht aus 77 Genen, die für verschiedene ABC-Transporter codieren – eine Klasse von Membrantransportproteinen, die in allen drei Reichen der Organismenwelt vorkommen. (Nach F. Kunst *et al.*, *Nature* 390:249–256, 1997. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)

aus nur einem Gen eine ganze Familie von Genen in einem einzigen Genom entstehen lassen. Analysen der DNA-Sequenzen prokaryotischer Genome enthüllen viele Beispiele solcher **Genfamilien**: So haben im Bakterium *Bacillus subtilis* 47 % der Gene einen oder mehrere eindeutige Verwandte (Abb. 1–20).

Wenn sich Gene auf diese Art duplizieren und auseinanderentwickeln, erhalten die Individuen einer Spezies zahlreiche Varianten von einem ursprünglichen Gen. Dieser Evolutionsvorgang muss von der genetischen Divergenz unterschieden werden, die geschieht, wenn sich eine Organismen-Art an einer Zweigstelle im Stammbaum in zwei getrennte Linien aufspaltet – beispielsweise als sich die Abstammungslinien von Mensch und Schimpansen trennten. In diesem Fall werden Gene im Lauf der Evolution allmählich verschieden, aber sie behalten wahrscheinlich in beiden Schwesterarten die gleichen einander entsprechenden Funktionen. Derartig verwandte Gene – also Gene in zwei unterschiedlichen Spezies, die vom gleichen Vorläufer-Gen im letzten gemeinsamen Vorfahren dieser Arten abstammen – werden **ortholog** genannt. Verwandte Gene, die aus einer Genduplikation innerhalb eines einzelnen Genoms hervorgegangen sind und dann wahrscheinlich unterschiedliche Funktionen übernommen haben, heißen **paralog**. Haben verwandte Gene in ihrer Abstammungsgeschichte einen von beiden Mechanismen durchlaufen, nennt man sie **homolog** – dies ist ein allgemeiner Terminus, der beide Verwandtschaftsarten umfasst (Abb. 1–21).

1.2.9 Gene können zwischen Organismen übertragen werden – sowohl im Laboratorium als auch in der Natur

Prokaryoten liefern gute Beispiele für horizontalen Gentransfer von einer Spezies auf eine andere. Die verräterischsten Spuren sind Sequenzen, an denen man

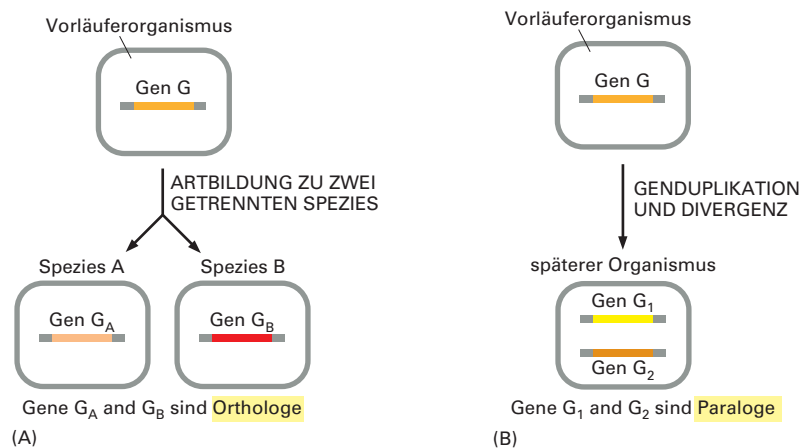


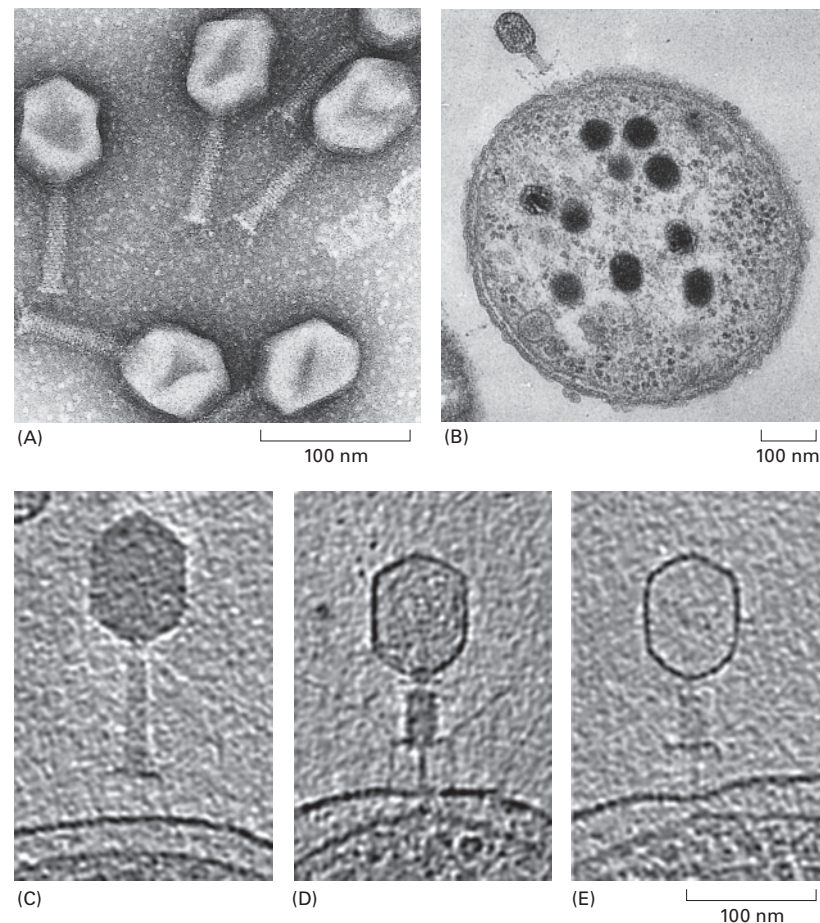
Abb. 1–21 Paraloge Gene und orthologe Gene: Zwei Typen der Genhomologie, die auf unterschiedlichen evolutiven Wegen gründen. (A) Orthologe. (B) Paraloge.

22 Kapitel 1: Zellen und Genome

erkennen kann, dass sie aus Viren stammen; infizieren sie Bakterien nennt man sie *Bakteriophagen* (Abb. 1–22). **Viren** sind kleine Pakete mit genetischem Material, die sich als Parasiten auf Kosten der Reproduktions-Biosynthesemaschinerie von Wirtszellen entwickelt haben. Obgleich sie selbst keine lebenden Zellen darstellen, dienen sie oft als Vektoren für die Genübertragung. Ein Virus repliziert in einer Zelle, entschlüpft ihr mit einer schützenden Umhüllung und gelangt dann in eine andere Zelle und infiziert diese. Diese Zelle kann von der gleichen Spezies oder einer anderen stammen. Oft wird die infizierte Zelle durch die massive Proliferation der Viruspartikel in ihr getötet; aber manchmal kann die virale DNA, anstatt direkt diese Partikel zu erzeugen, im Wirt über viele Zellgenerationen als relativ harmloser Passagier persistieren – entweder als separates intrazelluläres DNA-Fragment, *Plasmid* genannt, oder als eine Sequenz, die in das normale Genom der Zelle eingefügt ist. Während ihrer Reisen können Viren zufällig DNA-Stücke aus dem Genom einer ihrer Wirtszellen aufnehmen und sie in andere Zellen einbringen. Solche Übertragungen von genetischem Material sind bei Prokaryoten sehr üblich.

Horizontaler Gentransfer zwischen Eukaryotenzellen verschiedener Arten ist sehr selten und scheint keinen großen Anteil an der Eukaryoten-Evolution gehabt zu haben. (Dennoch hat es massive Übertragungen von Bakterien- auf Eukaryotengenome bei der Entwicklung der Mitochondrien und Chloroplasten gegeben, was weiter unten erörtert wird). Dagegen kommen horizontale Genübertragungen zwischen unterschiedlichen Prokaryoten-Spezies sehr viel häufiger vor. Viele Prokaryoten besitzen eine bemerkenswerte Fähigkeit – sie sind in der Lage, auch nichtvirale DNA-Moleküle aus ihrer Umgebung aufzunehmen und dadurch die genetische Information zu erwerben, die in diesen Molekülen gespeichert ist. Auf diesem Weg oder durch virusvermittelte Übertragung kön-

Abb. 1–22 Der virale DNA-Transfer in eine Zelle. (A) Elektronenmikroskopische Aufnahme der Partikel eines Bakterien-Virus, des T4-Bakteriophagen. Der Kopf dieses Virus enthält die Virus-DNA, der Schwanz den Apparat zur Injektion der DNA in ein Wirtsbakterium. (B) Ein Querschnitt durch ein *E. coli*-Bakterium mit einem T4-Phagen, der sich an seine Oberfläche geheftet hat. Die großen dunklen Objekte im Bakterium sind die Köpfe von neuen T4-Partikeln während ihres Zusammenbaus. Wenn sie reif sind, platzt das Bakterium auf und gibt sie frei. (C–E) Der Vorgang der DNA-Injektion in ein Bakterium, gezeigt durch Kryo-Elektronenmikroskopie an ungefärbten, gefrorenen Proben. (C) Das Anheften beginnt. (D) Angehefteter Zustand während der DNA-Injektion. (E) Der Viruskopf hat seine gesamte DNA ins Bakterium entleert. (A, mit freundlicher Genehmigung von James Paulson; B, mit freundlicher Genehmigung von Jonathan King und Erika Hartwig aus G. Karp, *Cell and Molecular Biology*, 2nd edn., New York: John Wiley & Sons, 1999. Mit Erlaubnis von John Wiley. C–E, mit freundlicher Genehmigung von Ian Molineux, Universität Texas, Austin, und Jun Liu, Universität Texas Health Science Center, Houston.)



nen Bakterien und Archaeen in freier Wildbahn relativ leicht aus Nachbarzellen Gene übernehmen. So können beispielsweise Gene, die Resistenzen gegen Antibiotika verleihen oder zur Synthese eines Toxins befähigen, von einer Art auf eine andere Art übertragen werden und dem Empfänger-Bakterium einen Selektionsvorteil verleihen. Auf diese Weise entwickeln sich neue und zuweilen gefährliche Bakterienstämme in bakteriellen Ökosystemen, die Krankenhäuser oder verschiedene Nischen im Körper des Menschen besiedeln. Horizontaler Gentransfer ist z. B. für die Ausbreitung von Penicillin-resistenten Stämmen des Gonorrhöe-Erregers *Neisseria gonorrhoeae* in den vergangenen 40 Jahren verantwortlich. Auf längere Zeiträume bezogen können die Auswirkungen noch tiefgreifender sein – man schätzt, dass mindestens 18 % aller Gene im Genom von *E. coli* während der letzten 100 Millionen Jahre durch horizontalen Gentransfer von anderen Spezies erworben wurden.

1.2.10 Sexuelle Fortpflanzung führt zu horizontalem Austausch von genetischer Information innerhalb einer Spezies

Der horizontale Gentransfer zwischen Bakterien ist eine Parallele zu einem uns allen bekannten Phänomen, nämlich der geschlechtlichen Fortpflanzung. Außer dem üblichen vertikalen Transfer von genetischem Material von den Eltern auf die Nachkommen verursacht die sexuelle Reproduktion einen horizontalen Transfer von genetischer Information im großen Maßstab zwischen zwei anfangs getrennten Zelllinien, der des Vaters und der der Mutter. Ein Schlüsselement der sexuellen Fortpflanzung ist natürlich, dass der Genaustausch normalerweise nur zwischen Individuen derselben Art stattfindet. Aber gleich, ob er intra- oder interspezifisch erfolgt, hinterlässt horizontaler Gentransfer einen charakteristischen Stempel: Er resultiert in Individuen, die in manchen Genen stärker der einen Gruppe von Verwandten gleichen und in manchen Genen stärker einer anderen Gruppe. Durch einen Vergleich der DNA-Sequenzen individueller Genome von Menschen könnte ein intelligenter Besucher aus dem All ableiten, dass sich Menschen geschlechtlich fortpflanzen – auch wenn er nichts über das Verhalten von Menschen wüsste.

Geschlechtliche Fortpflanzung ist zwar nicht universell, aber besonders bei Eukaryoten weit verbreitet. Auch Bakterien führen von Zeit zu Zeit einen kontrollierten sexuellen Austausch von DNA mit Partnern ihrer eigenen Spezies durch. Die natürliche Auslese hat eindeutig Organismen begünstigt, die dieses Verhalten aufzeigen, obwohl Evolutionstheoretiker immer noch darüber streiten, welchen Selektionsvorteil Sexualität eigentlich bringt.

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

Familienbeziehungen zwischen Genen sind nicht nur aus historischem Interesse wichtig, sondern auch, weil sie die Aufgabe, Genfunktionen zu entziffern, außerordentlich vereinfacht haben. Wenn man die Sequenz eines neu entdeckten Gens bestimmt hat, ist es heute mithilfe von Computern möglich, die gesamte Datensammlung bekannter Gensequenzen nach Genen abzusuchen, die mit ihm verwandt sind. In vielen Fällen ist die Funktion eines oder mehrerer solcher Homologen schon experimentell bestimmt, und da die Gensequenz schließlich die Genfunktion diktiert, kann man oft recht treffsicher mutmaßen, welche Funktion das neue Gen hat: Wahrscheinlich gleicht sie der Funktion eines der bereits bekannten homologen Gene.

Auf diese Weise ist es mittlerweile möglich, einen Großteil der Biologie eines Organismus einfach zu entschlüsseln, indem man die DNA-Sequenz seines

24 Kapitel 1: Zellen und Genome

Genoms analysiert und bereits bekannte Funktionen von Genen aus anderen, eingehender untersuchten Organismen zu Hilfe nimmt.

1.2.12 Mehr als 200 Genfamilien sind allen drei Hauptästen im Stammbaum des Lebens gemein

Wenn einem komplette Genomsequenzen von repräsentativen Vertretern aus allen drei Organismen-Reichen – Archaeen, Eubakterien und Eukaryoten – zur Verfügung stehen, kann man systematisch nach Homologen suchen, die diese enorme evolutionäre Diskrepanz überspannen. Auf diese Weise können wir damit beginnen, die gemeinsame Erbschaft aller Lebewesen zu inventarisieren. Allerdings treten dabei beträchtliche Schwierigkeiten auf. Beispielsweise haben manche Spezies einen Teil ihrer Vorfahren-Gene verloren. Andere Gene wurden nahezu sicher durch horizontalen Transfer von anderen Arten erworben – solche Gene sind kein Hinweis auf eine gemeinsame Abstammung zweier Arten, auch wenn sie bei beiden Spezies vorkommen. Genomvergleiche lassen in der Tat stark vermuten, dass sowohl Abstammungslinien-spezifischer Genverlust als auch horizontaler Gentransfer (in manchen Fällen zwischen evolutiv weit auseinanderliegenden Arten) Hauptfaktoren der Evolution gewesen sind – zumindest bei Prokaryoten. Außerdem haben sich im Lauf der vergangenen zwei oder drei Milliarden Jahre manche Gene, die ursprünglich Organismen gemeinsam waren, durch Mutation so stark verändert, dass ihre gemeinsame Abstammung nicht mehr erkannt werden kann.

Wegen dieser Launen der Evolution blieb anscheinend nur ein kleiner Prozentsatz von Ur-Genfamilien universell in einer erkennbaren Form erhalten. So sind von 4873 proteincodierenden Genfamilien, die durch einen Vergleich der Genome von 50 Bakterienarten, 13 Archaeenarten und drei einzelligen Eukaryoten bestimmt wurden, nur 63 wirklich ubiquitär, also in allen analysierten Genomen enthalten. Die meisten dieser universellen Familien umfassen Komponenten des Translations- und Transkriptionssystems. Vermutlich ist das aber keine realistische Annäherung an einen Satz von Ur-Genen. Eine bessere, aber immer noch grobe Vorstellung davon gewinnt man, indem man alle Genfamilien zusammenfasst, die in vielen, aber notwendigerweise nicht allen Arten aus allen drei Organismen-Reichen vertreten sind. Eine solche Analyse deckt 264 alte konservierte Familien auf. Man kann all diesen Familien eine Funktion zuordnen – zumindest in Form einer allgemeinen, oft aber auch einer genauer definierten biochemischen Aktivität. Die meisten gemeinsamen Genfamilien sind an der Translation sowie am Aminosäure-Stoffwechsel und -Transport beteiligt (Tabelle 1–1). Diese Gruppe hoch konservierter Genfamilien stellt jedoch nur eine sehr grobe Skizze des gemeinsamen Erbes aller heutigen Lebewesen dar. Eine genauere Rekonstruktion der Genausstattung des letzten universellen gemeinsamen Vorfahren kann vielleicht mithilfe weiterer Genomsequenzierungen und höher entwickelter Formen der Vergleichsanalyse erhalten werden.

1.2.13 Mutationen verraten die Funktionen von Genen

Gleich wie intensiv man Genomsequenzen untersucht – ohne zusätzliche Informationen können die Funktionen von Genen nicht aufgedeckt werden. Wir können zwar feststellen, dass Gen B Gen A ähnelt, aber wie können wir zunächst einmal die Funktion von Gen A entschlüsseln? Und selbst wenn wir die Funktion von Gen A kennen – wie können wir prüfen, ob Gen B tatsächlich die gleiche Funktion hat, wie es die Sequenzähnlichkeit vermuten lässt? Wie verbinden wir die Welt der abstrakten Geninformation mit der Welt der real lebenden Organismen?

Tabelle 1–1 Die Zahl der Genfamilien, eingeteilt nach Funktionen, die allen drei Reichen der Lebewesen gemeinsam sind

Informationsverarbeitung	
Translation	63
Transkription	7
Replikation, Rekombination und Reparatur	13
Zellprozesse und Signale	
Zellzykluskontrolle, Mitose und Meiose	2
Abwehrmechanismen	3
Signaltransduktionsmechanismen	1
Zellwand/Membranbiogenese	2
Intrazellulärer Verkehr und Sekretion	4
Posttranslationale Modifikation, Proteinumsatz, Chaperone	8
Stoffwechsel	
Energieerzeugung und -umwandlung	19
Kohlenhydrat-Stoffwechsel und -Transport	16
Aminosäure-Stoffwechsel und -Transport	43
Nukleotid-Stoffwechsel und -Transport	15
Coenzym-Stoffwechsel und -Transport	22
Lipid-Stoffwechsel und -Transport	9
Transport und Stoffwechsel anorganischer Ionen	8
Biosynthese, Transport und Katabolismus sekundärer Metaboliten	5
Wenig charakterisiert	
Allgemeine biochemische Funktion vorausgesetzt, aber spezielle biologische Funktion nicht bekannt	24

Für diese Analyse wurden Genfamilien als „universell“ bezeichnet, wenn sie in den Genomen von mindestens zwei verschiedenen Archaeen (*Archaeoglobus fulgidus* und *Aeropyrum pernix*), zwei entwicklungsgeschichtlich entfernten Bakterien (*Escherichia coli* und *Bacillus subtilis*) und einem Eukaryoten (Hefe, *Saccharomyces cerevisiae*) vorkommen. (Daten aus R. I. Tatusov, E. V. Koonin, D. J. Lipman, *Science* 278:631–637, 1997, mit Erlaubnis von AAAS; R. L. Tatusov *et al.*, *BMC Bioinformatics* 4:41, 2003, mit Erlaubnis von Biomed Central; und COGs Datenbank an der US National Library of Medicine.)

Die Analyse der Genfunktion beruht auf zwei sich ergänzenden Zugängen: Genetik und Biochemie. Die Genetik beginnt mit dem Studium von Mutanten: Man findet oder erzeugt einen Organismus mit einem veränderten Gen und untersucht, wie sich diese Veränderung auf seinen Aufbau und seine Leistung auswirkt (Abb. 1–23). Die Biochemie analysiert die Funktionen von Molekülen direkter: Man isoliert Moleküle aus einem Organismus und untersucht dann ihre chemischen Wirkungsweisen. Durch die Vereinigung von Genetik und Biochemie ist es möglich, die Moleküle zu finden, deren Bildung von einem bestimmten Gen abhängt. Zugleich zeigen uns sorgfältige Untersuchungen über die Arbeitsweise des mutierten Organismus, welche Funktionen diese Moleküle wohl insgesamt in seinem Leben besitzen. Erst die Kombination von Genetik, Biochemie und Zellbiologie eröffnet also die beste Möglichkeit, eine Verbindung zwischen Genen und Molekülen sowie der Struktur und Funktion eines Organismus herzustellen.

In den letzten Jahren haben die DNA-Sequenzinformation und die leistungsfähigen Werkzeuge der Molekularbiologie einen schnellen Fortschritt in der funktionellen Genetik ausgelöst. Aus Sequenzvergleichen lassen sich oft bestimmte Domänen innerhalb eines Gens identifizieren, die den Lauf der Evolution nahezu unverändert überstanden haben. Diese konservierten Subregionen eines Gens haben vermutlich besonders grundlegende Funktionen. Man kann ihre jeweiligen Beiträge zur Aktivität des Genprodukts prüfen, indem man im Labor Mutationen in spezifischen Stellen des Gens erzeugt, oder indem man künstliche Genhybride herstellt, die einen Abschnitt des zu untersuchenden Gens und einen Abschnitt eines anderen Gens enthalten. Um die biochemische Analyse zu erleichtern, können Organismen so manipuliert werden, dass sie große Mengen der RNA oder des Proteins synthetisieren, für die das Gen codiert. Molekularstruktur-Spezialisten können die dreidimensionale Konformation des

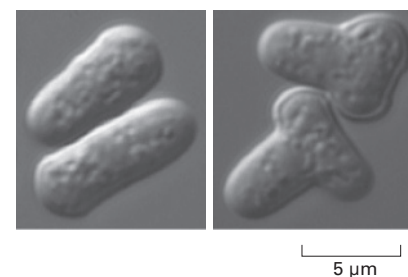


Abb. 1–23 Ein mutierter Phänotyp, der die Funktion eines Gens widerspiegelt. Eine normale Zelle der Hefe *Schizosaccharomyces pombe* wird hier mit einer Mutanten verglichen, bei der die Änderung eines einzigen Gens die Zelle von einer Zigarrenform (*links*) in eine T-Form (*rechts*) umgewandelt hat. Das mutierte Gen hat demnach eine Funktion bei der Kontrolle der Zellform. Aber wie führt das Genprodukt diese Funktion auf molekularer Ebene aus? Das ist eine schwierige Frage, und um sie zu beantworten, ist eine biochemische Analyse nötig. (Mit freundlicher Genehmigung von Kenneth Sawin und Paul Nurse.)

26 Kapitel 1: Zellen und Genome

Genprodukts bestimmen und dadurch die genaue Lage jedes Atoms in ihm aufklären. Biochemiker können wiederum feststellen, was jeder Teil des genetisch spezifizierten Moleküls zu seinem chemischen Verhalten beiträgt. Und schließlich können Zellbiologen das Verhalten von manipulierten Zellen studieren, die eine mutierte Version des Gens exprimieren.

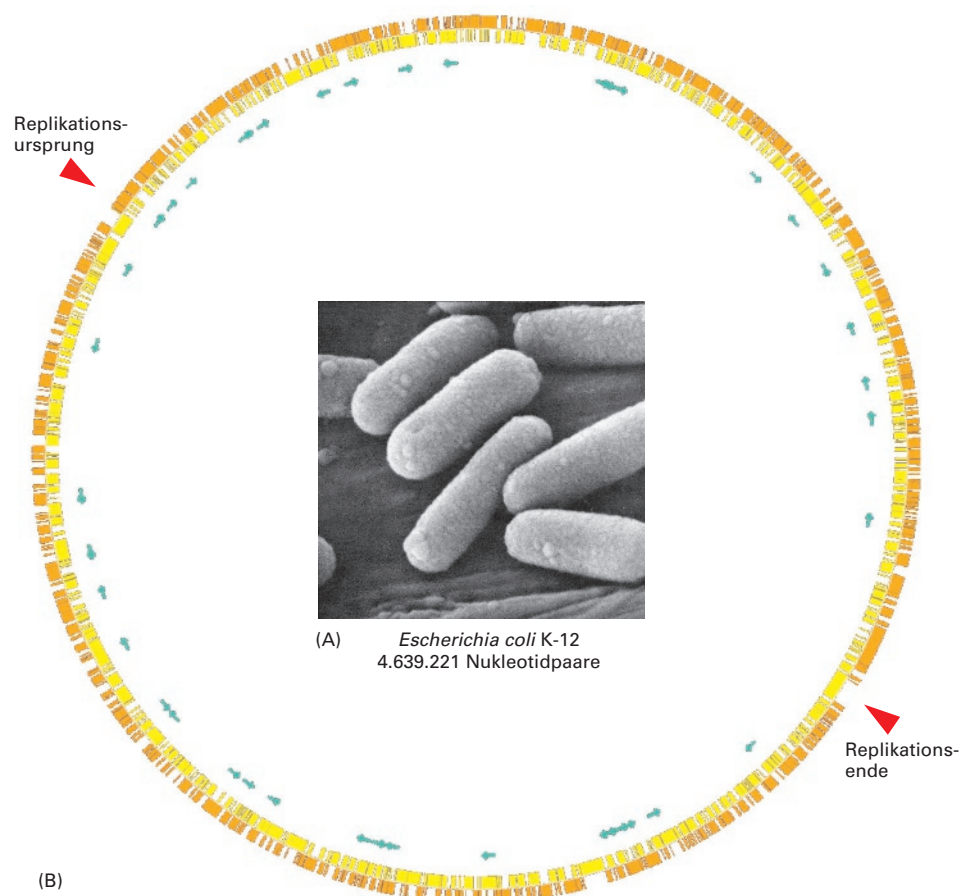
Es gibt jedoch kein einfaches Rezept, um eine Genfunktion zu entschlüsseln, und auch kein einfaches Standardverfahren, um sie zu beschreiben. Wir können z. B. sehen, dass das Produkt eines bestimmten Gens eine bestimmte chemische Reaktion katalysiert, und trotzdem keine Ahnung haben, wie oder warum diese Reaktion für den Organismus wichtig ist. Die funktionelle Charakterisierung jeder neuen Genprodukt-Familie ist für Biologen somit immer wieder eine herausfordernde Aufgabe. Außerdem kann man die Funktion eines Gens niemals völlig verstehen, solange nicht seine Funktion im Leben des Organismus als Ganzes bekannt ist. Um Genfunktionen endgültig zu entziffern, müssen wir also ganze Organismen untersuchen und nicht nur Moleküle oder Zellen.

1.2.14 Molekularbiologie fing mit der Fokussierung auf *E. coli* an

Weil Lebewesen so kompliziert sind, wird eine bestimmte Art umso attraktiver als Objekt für weitere Untersuchungen, je mehr wir bereits über sie wissen. Jede Entdeckung wirft neue Fragen auf und liefert neue Werkzeuge, mit denen diese allgemeinen Fragen anhand eines ausgewählten Organismus behandelt werden können. Deshalb beschäftigen sich ganze Scharen von Biologen mit der Untersuchung verschiedener Aspekte am gleichen **Modellorganismus**.

In den frühen Tagen der Molekularbiologie hat sich das Forschungsinteresse der Molekularbiologen intensiv auf nur eine Spezies gerichtet: *Escherichia*

Abb. 1–24 Das Genom von *E. coli*. (A) Mehrere *E. coli*-Zellen. (B) Diagramm des Genoms vom *E. coli*-Stamm K-12. Das Diagramm ist kreisförmig, weil die DNA von *E. coli* wie bei anderen Prokaryoten eine einzelne geschlossene Schleife bildet. Protein-codierende Gene sind entsprechend dem DNA-Strang, von dem sie transkribiert werden, als gelbe oder orange Stäbe dargestellt; Gene, die nur für RNA-Moleküle codieren, sind durch grüne Pfeile gekennzeichnet. Einige Gene werden von dem einen Strang der DNA-Doppelhelix transkribiert (in diesem Diagramm im Uhrzeigersinn), andere vom anderen Strang (gegen den Uhrzeigersinn). (A, mit Erlaubnis von Tony Brain und David Parker/Photo Researchers; B, nach F. R. Blattner *et al.*, *Science* 277:1453–1462, 1997.)



coli oder *E. coli* (s. Abb. 1–13 und 1–14). Diese kleine stäbchenförmige Eubakterienzelle lebt normalerweise im Verdauungstrakt von Mensch und Tier, kann aber auch leicht in einem einfachen Nährmedium in Kulturflaschen gezüchtet werden. Sie passt sich an veränderliche chemische Bedingungen an, reproduziert sich rasch und kann sich durch Mutation und Selektion mit einer bemerkenswerten Geschwindigkeit verändern. Wie bei anderen Bakterien unterscheiden sich verschiedene Stämme von *E. coli* – obwohl sie zu einer einzigen Art gehören – genetisch weit mehr als andere Varietäten von sich sexuell reproduzierenden Lebewesen wie Pflanzen und Tiere. Ein *E. coli*-Stamm kann viele Hundert Gene besitzen, die ein anderer Stamm nicht hat. Tatsächlich könnten die beiden Stämme nur 50 % ihrer Gene teilen. Der Standardlaborstamm *E. coli* K-12 besitzt ein Genom mit rund 4,6 Millionen Nukleotidpaaren, die in einem einzigen ringförmigen DNA-Molekül enthalten sind und für etwa 4300 verschiedene Proteinarten codieren (Abb. 1–24).

Auf molekularer Ebene wissen wir mehr über das Leben von *E. coli* als über das irgendeines anderen Lebewesens. Das meiste, was wir von den grundlegenden Mechanismen des Lebens kennen – beispielsweise wie Zellen ihre DNA replizieren oder wie sie die in der DNA enthaltenen Anweisungen entschlüsseln, um die Synthese spezifischer Proteine zu steuern – kam anfangs aus Untersuchungen von *E. coli*. Die fundamentalen genetischen Mechanismen haben sich als hoch konserviert über die gesamte Evolution hinweg erwiesen – prinzipiell sind sie in unseren eigenen Zellen die gleichen wie bei *E. coli*.

Zusammenfassung

Prokaryoten (Zellen ohne einen abgegrenzten Kern) sind die biochemisch vielfältigsten Lebewesen. Zu ihnen gehören unter anderem auch Arten, die ihren Energie- und Nährstoffbedarf aus anorganischen Quellen decken – etwa aus der Mineralienmischung, die aus hydrothermalen Schloten am Meeresgrund freigesetzt wird. Vielleicht haben sich die ersten lebenden Zellen vor 3,5 Milliarden Jahren ebenfalls auf diese Weise ernährt. DNA-Sequenzvergleiche klären die verwandtschaftlichen Verhältnisse zwischen Lebewesen auf und zeigen, dass die Prokaryoten in zwei Gruppen zerfallen, die in der Evolution früh voneinander abzweigten – die Bakterien (oder Eubakterien) und die Archaeen (Archaea). Zusammen mit den Eukaryoten (Zellen mit einem membranumgebenen Kern) bilden sie die drei Hauptäste im Stammbaum des Lebens.

*Die meisten Bakterien und Archaeen sind kleine einzellige Organismen mit kompakten Genomen aus 1.000 bis 6.000 Genen. Viele Gene eines einzelnen Organismus zeigen in ihren DNA-Sequenzen eine starke Familienähnlichkeit, woraus zu schließen ist, dass sie durch Genduplikation und Divergenz aus demselben Vorfahren-Gen hervorgegangen sind. Familienähnlichkeiten (Homologien) werden auch sichtbar, wenn man Gensequenzen zwischen verschiedenen Spezies vergleicht. Mehr als 200 Genfamilien sind so stark konserviert, dass sie in allen drei Reichen der Lebewesen vertreten sind. Daher ist es oft möglich, die Funktion eines neu entdeckten Gens (bzw. seines Genprodukts) von seiner DNA-Sequenz abzuleiten, indem man auf die bereits bekannte Funktion eines homologen Gens aus einem eingehend untersuchten Modellorganismus wie dem Bakterium *E. coli* zurückgreift.*

1.3 Genetische Information bei Eukaryoten

Eukaryotenzellen sind im Allgemeinen größer und komplizierter als Prokaryotenzellen, und auch ihre Genome sind größer und komplizierter. Außerdem besitzen sie eine völlig andere Zellstruktur und -funktion. Viele Klassen von Eukaryotenzellen bilden ferner vielzellige Organismen, die einen Komplexitätsgrad besitzen, den kein Prokaryot erreicht.

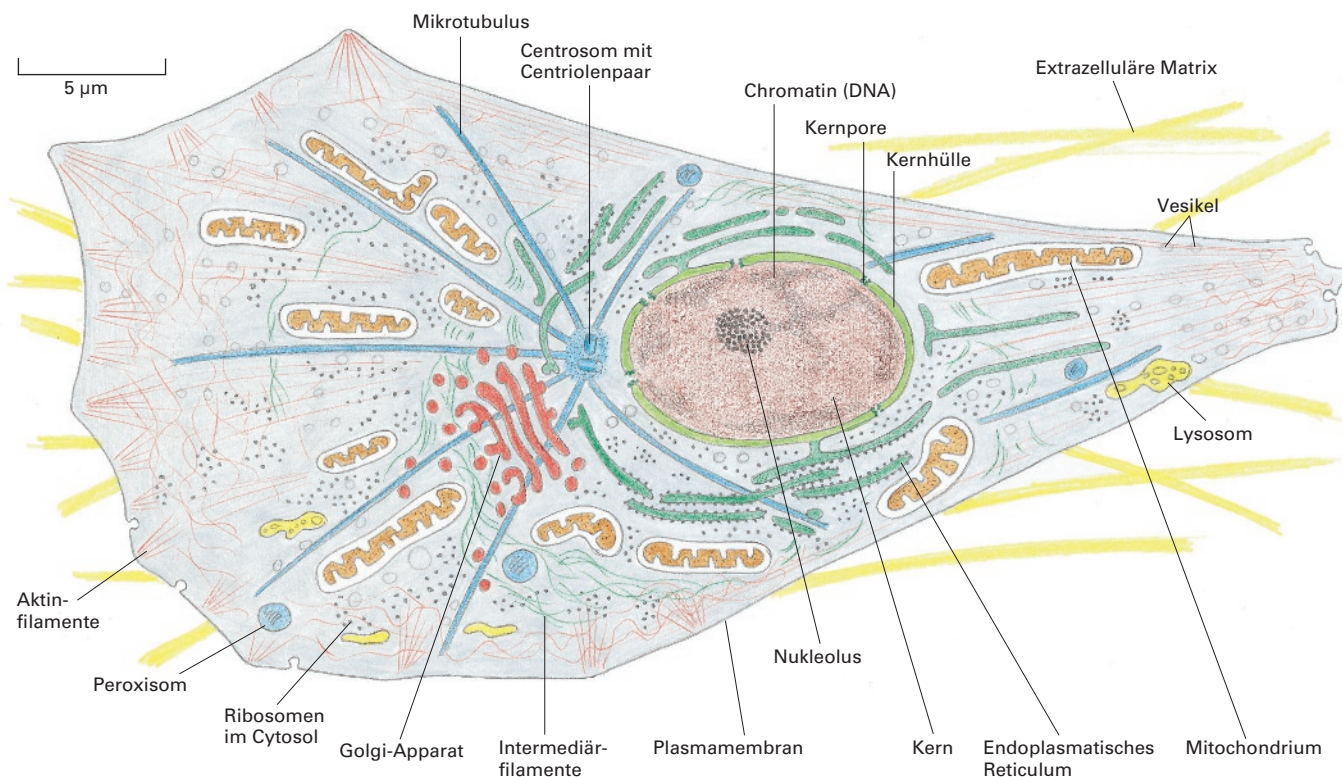
28 Kapitel 1: Zellen und Genome

Weil sie so kompliziert sind, setzen Eukaryoten Molekularbiologen einigen besonderen Herausforderungen aus, die uns bis zum Schluss dieses Buches beschäftigen werden. Molekularbiologen begegnen diesen Problemstellungen zunehmend mit der Analyse und Manipulation der Geninformation in Zellen und Organismen. Daher ist es wichtig, von Anfang an etwas über die speziellen Charakteristika des Eukaryotengenoms zu wissen. Wir beginnen mit einem kurzen Überblick über die Organisation von Eukaryotenzellen. Dann beschäftigen wir uns damit, wie diese Organisation die Lebensweise von Eukaryotenzellen spiegelt, und wie sich ihr Genom von dem der Prokaryoten unterscheidet. Das führt uns schließlich dazu, die Strategien zu umreißen, mit denen Molekularbiologen – indem sie die genetische und biochemische Information nutzen – zu klären versuchen, wie eukaryotische Organismen funktionieren.

1.3.1 Eukaryotenzellen könnten als Räuber entstanden sein

Definitionsgemäß befindet sich die DNA von Eukaryotenzellen in einem gesonderten inneren Kompartiment, dem *Kern (Nukleus)*. Die DNA ist vom Cytoplasma durch die *Kernhülle* (engl., *nuclear envelope*) getrennt, die aus einer Doppelschichtmembran besteht. Eukaryoten haben noch weitere Merkmale, die sie von den Prokaryoten abgrenzen (Abb. 1–25). Ihre Zellen sind typischerweise 10-mal größer in ihrem Längenmaß und daher 1.000-mal größer im Volumen. Sie besitzen ein ausgeprägtes *Cytoskelett* – ein bewegliches Gerüst aus Proteinfilamenten, die das Cytoplasma kreuz und quer durchziehen und zusammen mit den vielen anderen Proteinen, die sich an sie heften, ein System aus Streben, Tragebalken, Seilen und Motoren bilden. Es verleiht der Zelle mechanische Festigkeit, bestimmt ihre Form und treibt außerdem ihre Bewegungen an und lenkt sie (Film 1.1). Die Kernhülle ist nur ein einzelner Teil eines Systems von *inneren Membranen*, die alle strukturell der Plasmamembran ähneln und verschiedene Typen von Innenräumen (*Kompartimenten*) innerhalb der Zelle bilden. Viele von ihnen sind an der Verdauung und Sekretion beteiligt. Da ihnen die

Abb. 1–25 Die Hauptmerkmale von Eukaryotenzellen. Die Zeichnung gibt eine typische Tierzelle wieder – fast alle Komponenten kommen aber auch in Pflanzen, Pilzen und in einzelligen Eukaryoten, wie Hefen und Protozoen, vor. Pflanzenzellen enthalten zusätzlich zu den hier gezeigten Bestandteilen noch Chloroplasten, und ihre Plasmamembran ist von einer festen äußeren Zellwand aus Zellulose umgeben.



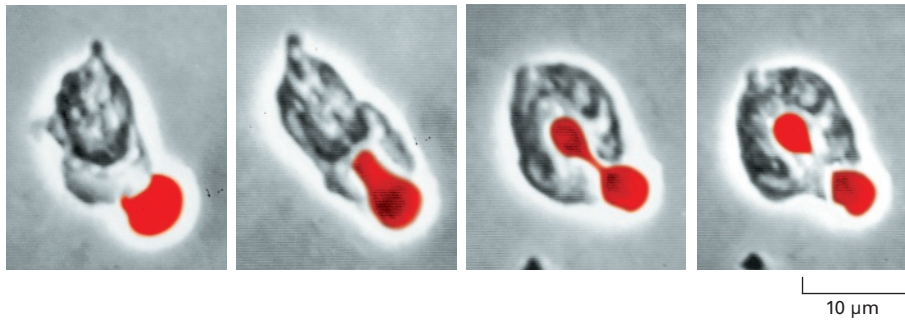


Abb. 1-26 Phagocytose. Diese Standbildserie aus einem Film zeigt eine weiße Blutzelle des Menschen (einen Neutrophilen), die eine rote Blutzelle (künstlich rot gefärbt) aufnimmt. Die rote Blutzelle ist zuvor mit einem Antikörper behandelt worden, der sie für die Zerstörung markiert (s. Film 13.5). (Mit freundlicher Genehmigung von Stephen E. Malawista und Anne de Boisleury Chevance.)

festen Zellwand der meisten Bakterien fehlt, können einige Tierzellen und frei lebende eukaryotische Einzeller (*Protozoen*) ihre Form rasch verändern – unter anderem ermöglicht ihnen das, andere Zellen oder kleine Objekte zu umfassen und durch *Phagocytose* zu verschlingen (Abb. 1-26).

Wie und in welcher Abfolge sich alle diese einzigartigen Eigenschaften von Eukaryotenzellen entwickelt haben, ist immer noch ein Rätsel. Eine plausible Vorstellung ist, dass sie die Lebensweise einer Ur-Zelle widerspiegeln, die räuberisch lebte, indem sie andere Zellen einfing und fraß (Abb. 1-27). Ein solcher Lebensstil erfordert eine große Zelle mit einer flexiblen Plasmamembran und ein ausgefeiltes Cytoskelett, um diese Membran zu stützen und zu bewegen. Außerdem dürfte er wohl voraussetzen, dass die langen und zerbrechlichen DNA-Moleküle der Zelle in einem abgeschirmten Kernkompartiment eingeschlossen werden, um das Genom vor Schäden durch die Bewegungen des Cytoskeletts zu bewahren.

1.3.2 Heutige Eukaryotenzellen entwickelten sich durch eine Symbiose

Eine räuberische Lebensweise ist auch hilfreich, um ein anderes Merkmal eukaryotischer Zellen zu erklären: Alle enthalten (oder enthielten zeitweise) *Mitochondrien* (Abb. 1-28). Dies sind kleine Körperchen (Organellen) im Cytoplasma, die von einer doppelten Membranschicht umgeben sind. Sie nehmen Sauerstoff auf und koppeln die Energie aus der Oxidation von Nahrungsmolekülen wie beispielsweise Zucker, um fast das gesamte ATP zu erzeugen, das die Energie für die Zellaktivitäten bereitstellt. Mitochondrien ähneln in ihrer Größe

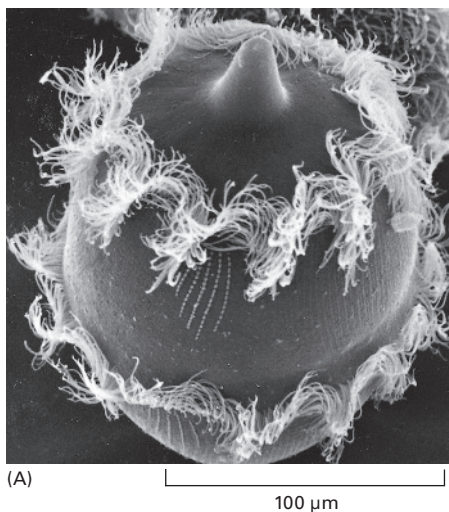


Abb. 1-27 Ein einzelliger Eukaryot, der andere Zellen frisst. (A) *Didinium* ist ein fleischfressendes Protozoon, das zur Gruppe der *Ciliaten* gehört. Es hat einen kugelförmigen Körper von etwa 150 µm Durchmesser, der von zwei Cilienreihen umgürtet ist (Cilien sind wellenförmige, peitschenartige Anhängsel, die dauernde Schlagbewegungen ausführen). Sein Vorderende ist mit Ausnahme einer einzigen Vorwölbung wie eine Schnauze abgeflacht. (B) *Didinium* verleibt sich seine Beute ein. Normalerweise schwimmt *Didinium*, angetrieben durch den Synchronschlag seiner Cilien, mit großer Geschwindigkeit durch das Wasser. Wenn es aber auf eine passende Beute (gelb) – meist eine andere Protozoenart – trifft, schießt es von seinem Schnauzenbereich zahlreiche Betäubungspfeile ab. Dann dockt *Didinium* an die Beute an und verschlingt sie durch Phagocytose. Dazu stülpt es sich wie ein hohler Ball von innen nach außen und umgreift das Opfer, das fast so groß ist wie es selbst sein kann. (Mit freundlicher Genehmigung von D. Barlow.)

30 Kapitel 1: Zellen und Genome

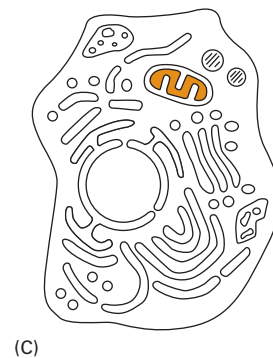
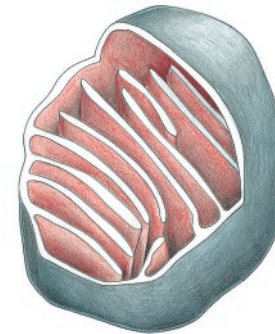
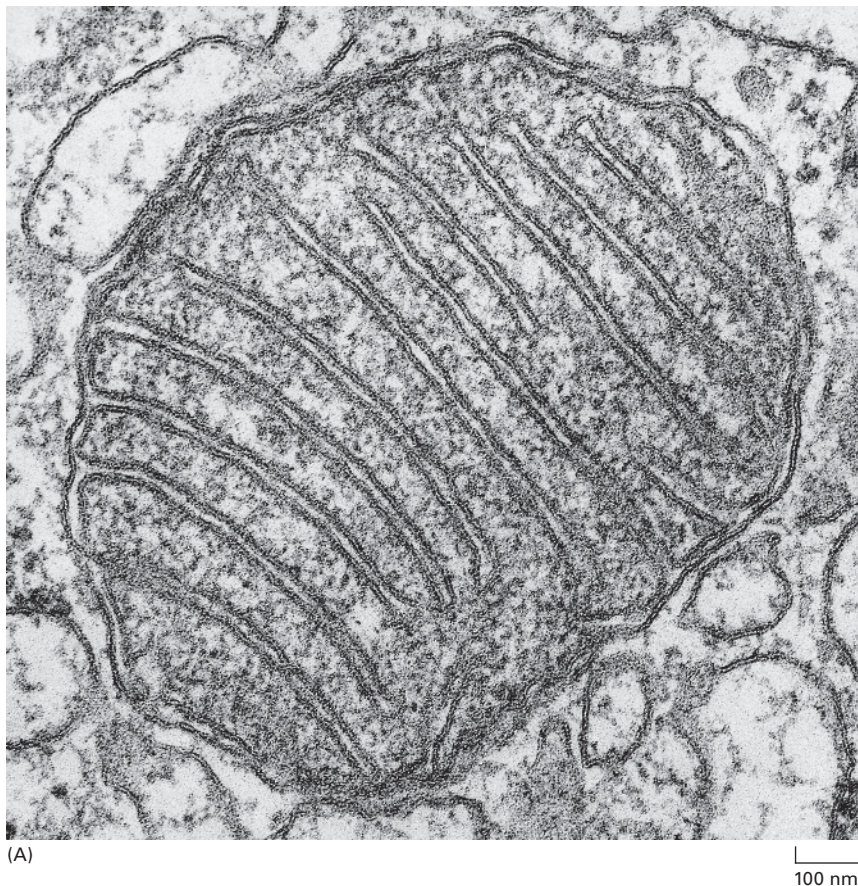


Abb. 1–28 Ein Mitochondrium. (A) Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Querschnitts durch ein Mitochondrium. (B) Zeichnung eines Mitochondriums – um seine dreidimensionale Struktur zu zeigen, wurde ein Teil herausgeschnitten (Film 1.2). (C) Schemazeichnung einer Eukaryotenzelle – der Innenraum eines Mitochondriums, in dem sich die mitochondriale DNA und die Ribosomen befinden, ist farbig markiert. Man beachte die glatte äußere Membran und die gefaltete innere Membran, in der die Proteine untergebracht sind, die ATP aus der Oxidation von Nahrungsmolekülen erzeugen. (A, mit freundlicher Genehmigung von Daniel S. Friend.)

kleinen Bakterien; und ebenso wie Bakterien besitzen sie ihr eigenes Genom in Form eines DNA-Ringmoleküls, ihre eigenen Ribosomen, die sich von denen andernorts in der Eukaryotenzelle unterscheiden, sowie ihre eigenen Transfer-RNAs. Es ist heute allgemein anerkannt, dass Mitochondrien von frei lebenden Sauerstoff verarbeitenden (*aeroben*) Eubakterien abstammen, die von einer *anaeroben* Vorläuferzelle aufgenommen wurden, die selbst keinen Sauerstoff nutzen konnte. Die Bakterien entgingen irgendwie der Verdauung durch Phagocytose und entwickelten sich in Symbiose mit der Zelle und ihren Nachkommen. Als Gegenleistung für die Erzeugung von energiereichen Phosphaten, die sie dem Wirt lieferten, erhielten sie von ihm Nahrung und Schutz. Diese Partnerschaft zwischen einer ursprünglichen anaeroben räuberischen Eukaryotenzelle und einer aeroben Bakterienzelle hat sich vermutlich vor etwa 1,5 Milliarden Jahren entwickelt, als die Erdatmosphäre begann, sich mit Sauerstoff anzureichern.

Wie in Abb. 1–29 gezeigt, legen jüngste Genomanalysen nahe, dass sich die ersten Eukaryotenzellen bildeten, nachdem eine Archaeenzelle sich ein aerobes Bakterium einverleibte. Dies würde erklären, warum heutzutage alle Eukaryotenzellen, einschließlich derjenigen, die als strikte Anaerobier leben, eindeutige Hinweise zeigen, dass sie einmal Mitochondrien enthielten.

Viele Eukaryotenzellen, genauer gesagt die von Pflanzen und Algen, enthalten noch eine andere Klasse kleiner membranumhüllter Organellen, die den Mitochondrien ein wenig ähneln – die *Chloroplasten* (Abb. 1–30). Chloroplasten betreiben Photosynthese, indem sie die Lichtenergie der Sonne nutzen, um aus atmosphärischem Kohlendioxid und Wasser Kohlenhydrate zu bilden. Diese Produkte liefern sie als Nahrung an die Wirtszelle. Wie Mitochondrien haben auch Chloroplasten ihr eigenes Genom und sind mit großer Wahrscheinlichkeit aus symbiotischen, Photosynthese treibenden Bakterien hervorgegangen, die von

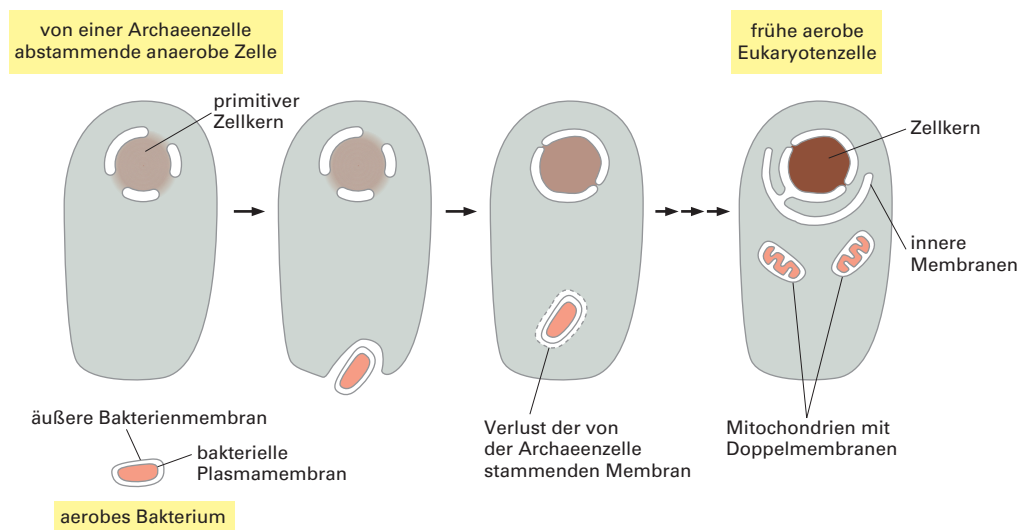


Abb. 1–29 Die Herkunft der Mitochondrien. Eine räuberische anaerobe Ur-Zelle (ein Archaeon) hat vermutlich die bakteriellen Vorläufer der Mitochondrien aufgenommen und dadurch ein symbiotisches Verhältnis geschaffen. Der klare Beweis für die doppelte bakterielle und Archaeen-Vererbung lässt sich heute im Genom aller Eukaryoten feststellen.

einer bereits mit Mitochondrien ausgestatteten Eukaryotenzelle aufgenommen wurden (Abb. 1–31).

Eine Eukaryotenzelle, die Chloroplasten enthält, braucht nicht mehr hinter anderen Zellen als Beute herzujagen – sie wird von den eingefangenen Chloroplasten ernährt, die sie von ihren Vorfahren geerbt hat. Dementsprechend besitzen Pflanzenzellen zwar noch ihren Cytoskelett-Bewegungsapparat, aber sie haben die Fähigkeit verloren, ihre Form rasch zu ändern und andere Zellen durch Phagocytose zu verschlingen. Stattdessen bilden sie um sich herum eine feste, schützende Zellwand. Wenn die ersten Eukaryotenzellen Räuber auf der Jagd nach Beuteorganismen waren, können wir Pflanzenzellen als Zellen betrachten, die den Übergang vom umherschweifenden Jäger zum sesshaften Bauern vollzogen haben.

Pilze verkörpern noch einen anderen eukaryotischen Lebensstil. Wie Tierzellen besitzen sie Mitochondrien und keine Chloroplasten – jedoch haben sie im Gegensatz zu Tierzellen und Protozoen eine feste Zellwand, die ihre Bewegungsfreiheit und ihre Phagocytosefähigkeit sehr einschränkt. Pilze sind sozusagen

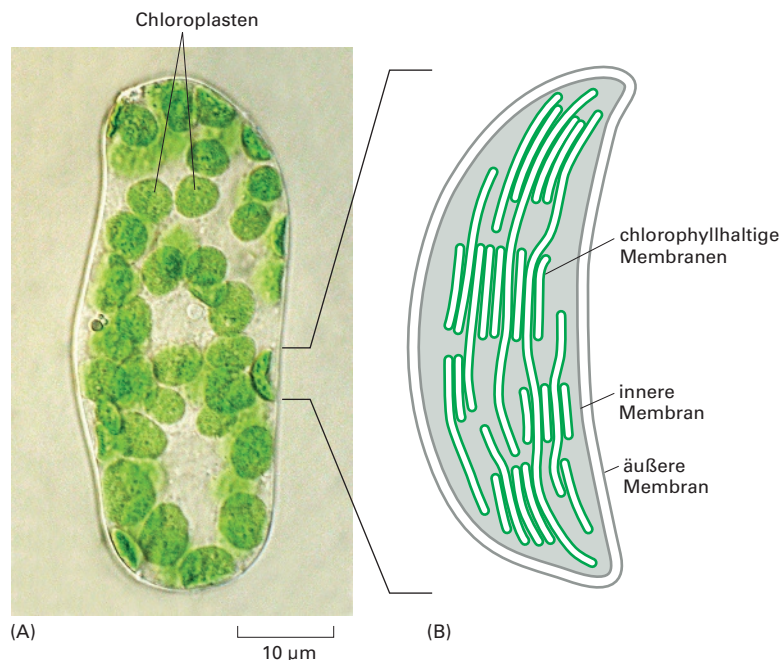
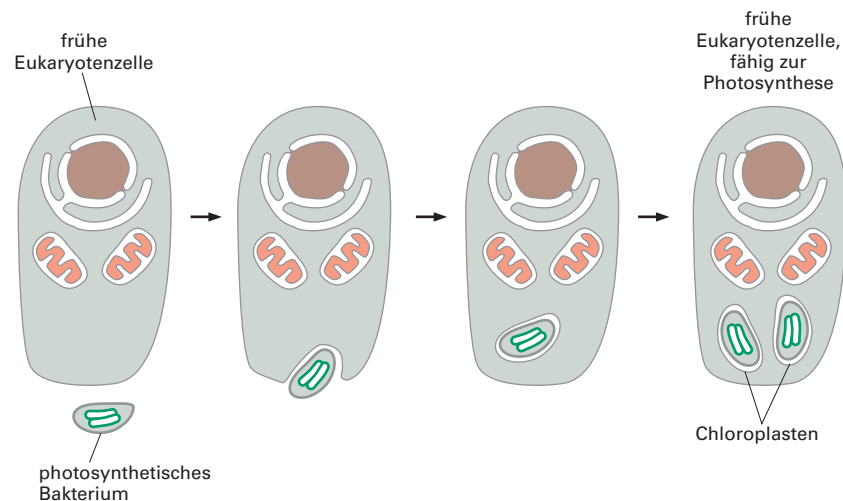


Abb. 1–30 Chloroplasten. Diese Organellen von Pflanzenzellen und einigen einzelligen Eukaryoten fangen die Energie des Sonnenlichts ein. (A) Lichtmikroskopische Aufnahme einer einzelnen Zelle aus dem Blatt einer Blütenpflanze mit grünen Chloroplasten (Film 1.3 und s. Film 14.9). (B) Schema eines Chloroplasten mit seinem stark gefalteten System von inneren Membranen, die die Licht absorbierenden Chlorophyllmoleküle enthalten. (A, mit freundlicher Genehmigung von Preeti Dahiya.)

32 Kapitel 1: Zellen und Genome

Abb. 1–31 Die Herkunft der Chloroplasten. Eine frühe Eukaryotenzelle, die bereits Mitochondrien enthält, verschlang ein photosynthisierendes Bakterium (ein Cyanobakterium) und behielt es in Symbiose. Alle heutigen Chloroplasten leiten sich vermutlich von einer einzigen Cyanobakterien-Spezies ab, die als innerer Symbiont (Endosymbiont) vor mehr als einer Milliarde Jahren aufgenommen wurde.



gen von Jägern zu Aasfressern geworden: Sie ernähren sich von den Nährstoffmolekülen, die andere Zellen sezernieren oder die bei der Zersetzung toter Zellen frei werden. Jegliche Verdauungsprozesse führen Pilze extrazellulär durch, indem sie Verdauungsenzyme nach außen sezernieren.

1.3.3 Eukaryoten haben zusammengesetzte Genome

Die genetische Information von Eukaryotenzellen hat einen hybriden Ursprung – sie stammt sowohl von der ancestralen anaeroben Archaeenzelle als auch von den Bakterien, die sie als Symbionten adoptiert hat. Der größte Teil dieser Information ist im Kern archiviert, aber ein kleiner Teil befindet sich in den Mitochondrien und bei Pflanzen- und Algenzellen in den Chloroplasten. Wenn die Mitochondrien-DNA und die Chloroplasten-DNA von der Kern-DNA getrennt und jeweils für sich analysiert und sequenziert werden, zeigt sich, dass diese mitochondrialen und plastidialen Genome gestutzte Versionen entsprechender bakterieller Genome sind. In einer menschlichen Zelle besteht das Mitochondrien-Genom beispielsweise nur aus 16.569 Nukleotidpaaren und codiert für nur 13 Proteine, 2 RNAs der Ribosomen und 22 Transfer-RNAs.

Viele der Gene, die in Mitochondrien und Chloroplasten fehlen, sind nicht verloren gegangen, sondern sind aus dem Symbionten-Genom in die DNA des Wirtszellkerns abgewandert. Zahlreiche Gene in der Kern-DNA des Menschen codieren für Proteine, die wichtige Funktionen in den Mitochondrien ausführen. Bei Pflanzen enthält die Kern-DNA auch viele Gene, die Proteine spezifizieren, die für die Chloroplasten notwendig sind. In beiden Fällen sind die DNA-Sequenzen dieser Zellkerngene ein deutlicher Hinweis darauf, dass sie von dem bakteriellen Vorfahren der jeweiligen Organelle abstammen.

1.3.4 Eukaryoten-Genome sind groß

Die natürliche Selektion hat offensichtlich Mitochondrien mit einem kleinen Genom begünstigt. Im Gegensatz dazu durften sich die Kern-Genome der meisten Eukaryoten anscheinend beliebig vergrößern. Möglicherweise war es bei der Lebensweise der Eukaryoten von Vorteil, ein großes Genom zu besitzen. Räuber müssen normalerweise größer als ihre Beute sein, und die Zellgröße steigt im Allgemeinen proportional zur Genomgröße. Was immer der Grund ist, unterstützt durch eine massive Ansammlung von DNA-Abschnitten, die von parasitischen transponierbaren Elementen stammen (in Kapitel 5 behandelt),

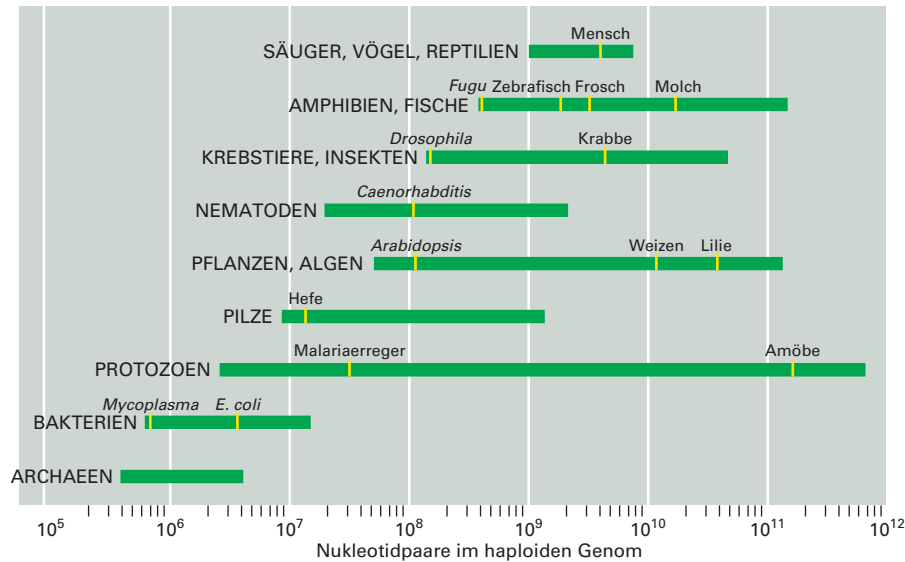


Abb. 1–32 Vergleich von Genomgrößen. Genomgrößen werden in Nukleotidpaaren („Basenpaaren“, bp) der DNA je haploidem Genom gemessen – also je Einzelkopie des Genoms. (Zellen von Organismen, die sich wie wir selbst geschlechtlich vermehren, sind im Allgemeinen diploid: Sie enthalten zwei Kopien („Sätze“) des Genoms – eine, die von der Mutter geerbt wurde und eine, die vom Vater geerbt wurde.) Nahe verwandte Organismen können sehr unterschiedliche Mengen an DNA besitzen, auch wenn sie eine ähnliche Anzahl funktionell verschiedener Gene enthalten. (Daten aus W. H. Li, *Molecular Evolution*, S. 380–383. Sunderland, MA, Sinauer, 1997.)

sind die Genome der Eukaryoten um Größenordnungen größer als diejenigen der Bakterien und Archaeen (Abb. 1–32).

Die Freiheit, mit DNA verschwenderisch umgehen zu können, hatte tiefgreifende Konsequenzen. Eukaryoten haben nicht nur mehr Gene als Prokaryoten, sie haben auch ungeheuer viel mehr DNA, die nicht für ein Proteinmolekül codiert. Das menschliche Genom enthält 1.000-mal mehr Nukleotidpaare als das Genom eines typischen Bakteriums, rund 10-mal mehr Gene und eine große Menge nicht codierende DNA: Beim Menschen codieren ungefähr 98,5 % des Genoms nicht für Proteine – bei dem Bakterium *E. coli* dagegen nur 11 %. Die geschätzten Genomgrößen und Genzahlen bei einigen Eukaryoten sind für einen einfachen Vergleich mit *E. coli* in Tabelle 1–2 zusammengestellt. Wir werden kurz besprechen, wie jeder dieser Eukaryoten als Modellorganismus dient.

1.3.5 Eukaryoten-Genome enthalten viel Kontroll-DNA

Viel von unserer nicht codierenden DNA ist so gut wie sicher Abfall, der wie alte Zeitungen aufgehoben wurde. Wenn wenig Druck besteht, ein Archiv klein zu halten, ist es einfacher, alles aufzuheben, anstatt nützliche Information auszuwählen und den Rest zu entsorgen. Gewisse Ausnahme-Spezies wie der Kugelfisch zeugen von der Nachlässigkeit ihrer Verwandtschaft. Sie haben es irgendwie fertig gebracht, große Mengen ihrer nicht codierenden DNA loszuwerden.

Tabelle 1–2 Einige Modellorganismen und ihre Genome

Organismus	Genomgröße* (Nukleotidpaare)	Ungefähre Anzahl der Gene
<i>Escherichia coli</i> (Bakterium)	4,6 × 10 ⁶	4.300
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Hefe)	13 × 10 ⁶	6.600
<i>Caenorhabditis elegans</i> (Fadenwurm)	130 × 10 ⁶	21.000
<i>Arabidopsis thaliana</i> (Pflanze)	220 × 10 ⁶	29.000
<i>Drosophila melanogaster</i> (Taufliege)	200 × 10 ⁶	15.000
<i>Danio rerio</i> (Zebrafisch)	1400 × 10 ⁶	32.000
<i>Mus musculus</i> (Maus)	2800 × 10 ⁶	30.000
<i>Homo sapiens</i> (Mensch)	3200 × 10 ⁶	30.000

*Die Genomgröße beinhaltet eine Schätzung für die Menge hochrepetitiver DNA-Sequenzen, die nicht in Genomdatenbanken vertreten sind.

34 Kapitel 1: Zellen und Genome



Abb. 1-33 Zellarten können hinsichtlich Größe und Form enorm variieren. Eine tierische Nervenzelle im Vergleich mit einem neutrophilen Granulocyten, einer Art weißer Blutkörperchen. Beide sind maßstabsgerecht gezeichnet.

Trotzdem ähneln sie in Struktur, Verhalten und Lebensfähigkeit verwandten Arten, die sehr viel mehr solcher „Junk“-DNA besitzen (s. [Abb. 4-71](#)).

Selbst in kompakten Eukaryoten-Genomen, wie in dem des Kugelfisches, ist mehr nicht codierende als codierende DNA vorhanden, und zumindest ein Teil dieser nicht codierenden DNA hat mit Sicherheit wichtige Funktionen. Insbesondere regelt sie die Expression benachbarter Gene. Mithilfe dieser „regulatorischen“ DNA haben Eukaryoten verschiedene Wege entwickelt, um zu kontrollieren, wann und wo ein Gen in Aktion treten soll. Diese ausgefeilte Genregulation ist für die Koordination komplexer vielzelliger Lebewesen äußerst wichtig.

1.3.6 Das Genom definiert das Programm der ontogenetischen Entwicklung eines Vielzellers

Die Zellen in einem Individuum, ob Tier oder Pflanze, sind überaus unterschiedlich. Fettzellen, Hautzellen, Knochenzellen, Nervenzellen – sie sehen so verschieden wie nur möglich aus ([Abb. 1-33](#)). Trotzdem sind alle diese Zelltypen die Nachkommen einer einzigen befruchteten Eizelle und enthalten alle (mit wenigen Ausnahmen) identische Kopien des Genoms der Spezies.

Die Unterschiede ergeben sich aus der Art und Weise, wie diese Zellen ihre genetischen Instruktionen selektiv nutzen, entsprechend der Signale, die sie aus ihrer Umgebung im sich entwickelnden Embryo erhalten. Die DNA ist nicht einfach nur eine Inventarliste, die die Moleküle spezifiziert, die jede Zelle haben muss; und die Zelle ist wiederum nicht einfach ein Sack, der alle Posten dieser Liste enthält. Vielmehr handelt sie wie eine Vielzweckmaschine mit Sensoren, um Umweltsignale zu empfangen, und hoch entwickelten Fähigkeiten, um die verschiedenen Gengruppen gemäß der bei der Zelle eingetroffenen Signalabfolge zu aktivieren. Das Genom jeder Zelle ist groß genug, um die Information unterzubringen, die einen vollständigen vielzelligen Organismus spezifiziert, aber in jeder einzelnen Zelle wird nur ein Teil dieser Information genutzt.

Eine hohe Anzahl der Gene im Eukaryoten-Genom codiert für Proteine, die die Aktivität anderer Gene kontrollieren und koordinieren. Die meisten dieser *Genregulatorproteine* wirken, indem sie unmittelbar oder mittelbar an Regulator-DNA binden, die nahe bei den zu kontrollierenden Genen liegt, oder indem sie die Wirkung anderer Proteine so beeinflussen, dass sie dann diese Aufgabe erfüllen. Daher dient das vergrößerte Genom von Eukaryoten nicht nur dazu,

Abb. 1-34 Genetische Kontrolle des Programms bei multizellulärer Entwicklung. Die Funktion eines Kontroll-Gens wird beim Löwenmäulchen *Antirrhinum* gezeigt. Hier bewirkt eine Mutation in einem einzelnen Gen für ein regulatorisches Protein, dass sich beblätterte Schösslinge anstelle von Blüten entwickeln. Da ein Kontrollprotein verändert wurde, nehmen die Zellen einen Typus an, der bei einer normalen Pflanze an anderer Stelle passend wäre. Die Mutante ist links, die normale Pflanze rechts abgebildet. (Mit freundlicher Genehmigung von Enrico Coen und Rosemary Carpenter.)



die Maschinerie (Hardware) der Zelle zu spezifizieren, sondern auch dazu, die Anleitung (Software) dafür zu speichern, wie die Maschine benutzt werden soll (Abb. 1–34).

Zellen empfangen Signale nicht nur passiv, sondern tauschen sie auch mit ihren Nachbarzellen aus. Somit reguliert zwar das gleiche Kontrollsystem jede Zelle eines sich entwickelnden Vielzeller-Organismus, allerdings – je nach ausgetauschter Nachricht – mit unterschiedlichen Folgen. Das erstaunliche Ergebnis ist ein genaues Ordnungsmuster von Zellen in verschiedenen Differenzierungszuständen, in dem jede Zelle die Merkmale besitzt, die an ihrer Position in der multizellulären Struktur funktionell richtig sind.

1.3.7 Viele Eukaryoten leben als Einzelzellen

Viele Spezies eukaryotischer Zellen führen ein Einzelleben – einige als Jäger (die frei lebenden *Protozoen*), andere als Photosynthesierer (die einzelligen *Algen*) und wieder andere als Abfallverwerter (die einzelligen Pilze oder *Hefen*). Abb. 1–35 gibt einen Eindruck von der erstaunlichen Formenvielfalt dieser einzelligen Eukaryoten. Besonders die Anatomie der Protozoen ist oft fein gearbeitet und enthält Strukturen wie Sinnesborsten, Photorezeptoren, wellenförmig schlagende Cilienreihen, extremitätenähnliche Anhängsel, Mundpartien, Köcher mit giftigen Wurfpeilen und muskelartige Kontraktionsbündel. Protozoen sind zwar Einzelzellen, aber trotzdem können sie ebenso komplex aufgebaut sein und genauso vielfältige Verhaltensweisen zeigen wie manche Vielzeller (s. Abb. 1–27, Film 1.4 und Film 1.5).

In Bezug auf ihre Vorfahren und DNA-Sequenzen unterscheiden sich einzellige Eukaryoten viel stärker als die vielzelligen Tiere, Pflanzen und Pilze, die als drei verhältnismäßig späte Äste des Eukaryoten-Stammbaums entstanden sind (s. Abb. 1–17). Wie schon bei den Prokaryoten beachteten die Menschen früher auch die mikroskopisch kleinen Einzeller nicht weiter. Erst jetzt – mit Unterstützung der Genomanalyse – beginnen wir, ihre Stellung im Stammbaum des Lebens zu würdigen, und wir fangen an, die Einblicke zu verstehen, die uns diese fremdartigen Geschöpfe in unsere eigene Evolutionsvergangenheit gewähren.

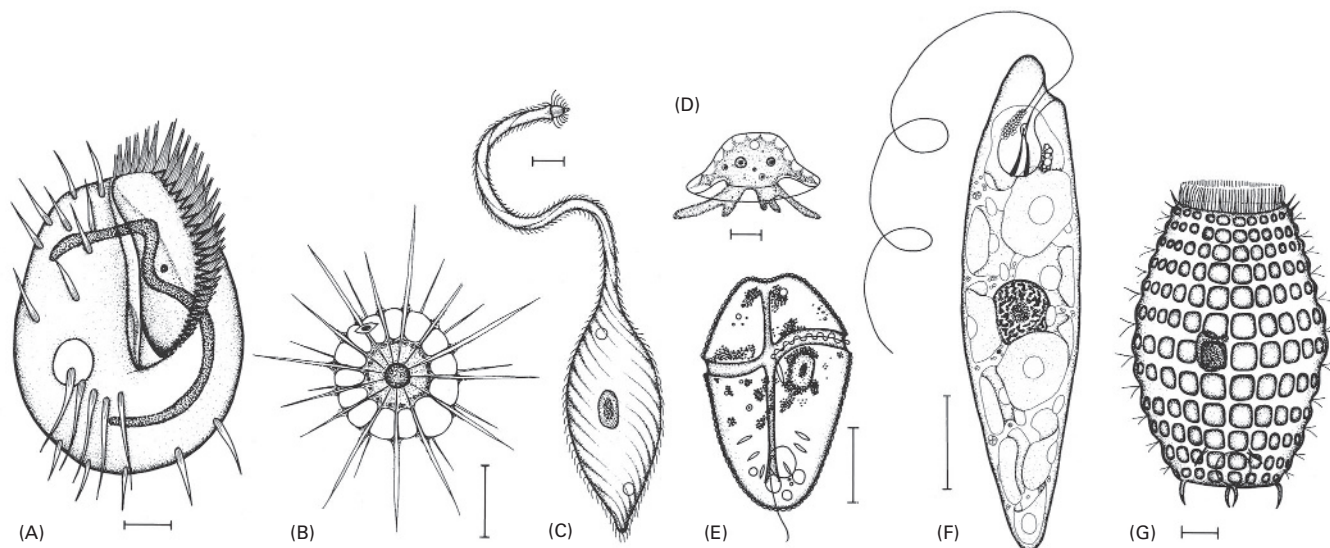
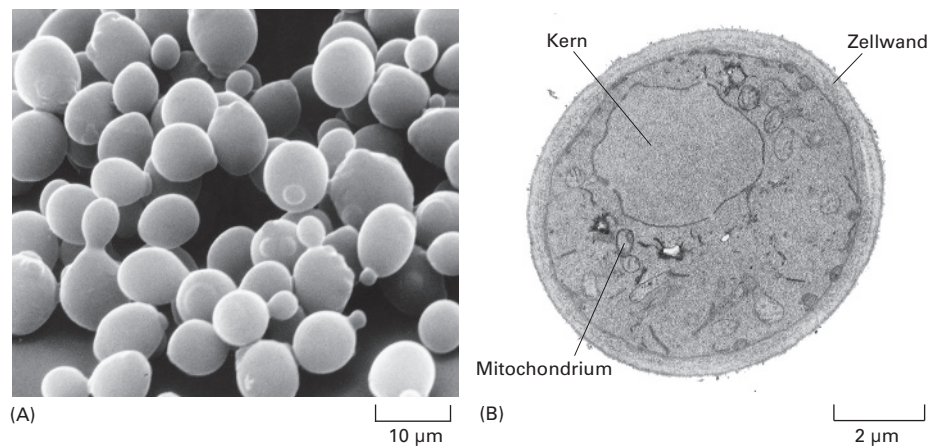


Abb. 1–35 Eine kleine Auswahl von Einzellern (Protisten), einer überaus variablen Klasse von Lebewesen. Die Zeichnungen sind in unterschiedlichen Maßstäben angefertigt – der Messbalken entspricht aber immer 10 µm. Die Organismen (A), (C) und (G) sind Ciliaten; (B) ist ein Sonnentierchen; (D) ist eine Amöbe; (E) ist ein Dinoflagellat; (F) ist eine Euglena. (Aus: M. A. Sleigh, *Biology of Protozoa*, Cambridge, UK: Cambridge University Press, 1973.)

36 Kapitel 1: Zellen und Genome

Abb. 1–36 Die Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. (A) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Ansammlung von Zellen. Diese Spezies wird auch als Sprosshefe bezeichnet. Sie vermehrt sich, indem sie einen Auswuchs bzw. eine Knospe bildet, die sich vergrößert und sich dann vom Rest der Ursprungszelle ablöst. Auf dem Bild erkennt man viele Zellen mit Knospen. (B) Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Querschnitts durch eine Hefezelle, die den Kern, Mitochondrien und die dicke Zellwand zeigt. (A, mit freundlicher Genehmigung von Ira Herskowitz und Eric Schabatach.)



1.3.8 Eine Hefe dient als Minimalmodell-Eukaryot

Die molekulare und genetische Komplexität von Eukaryoten ist erdrückend. Noch mehr als bei den Prokaryoten, müssen die Biologen ihre begrenzten Mittel auf einige wenige Modellorganismen konzentrieren, um diese Komplexität zu ergründen.

Um die Innenleistung der Eukaryotenzelle ohne die zusätzlichen Probleme der Vielzeller-Entwicklung zu analysieren, ist es vernünftig, eine Spezies zu untersuchen, die einzellig und so einfach wie möglich ist. Das beliebteste Minimalmodell eines Eukaryoten ist die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* (Abb. 1–36) – die gleiche Spezies, die auch Bierbrauer und Bäcker benutzen.

S. cerevisiae ist ein kleines, einzelliges Mitglied des Pilz-Reichs und steht daher nach heutiger Ansicht den Tieren mindestens genauso nahe wie den Pflanzen. Sie ist widerstandsfähig und lässt sich leicht in einem einfachen Nährmedium züchten. Wie andere Pilze hat sie eine derbe Zellwand, ist verhältnismäßig sesshaft und besitzt Mitochondrien, aber keine Chloroplasten. Bei reichlich vorhandenen Nährstoffen wächst und vermehrt sie sich fast so schnell wie ein Bakterium. Sie kann sich entweder vegetativ vermehren – also durch einfache Zellteilung (*Mitose*) – oder geschlechtlich, indem sich zwei *haploide*, mit einem einfachen Chromosomensatz ausgestattete, Hefezellen miteinander paaren (*mating*) und zu einer *diploiden* Zelle mit doppeltem Chromosomensatz verschmelzen (*fusionieren*). Die diploide Zelle durchläuft dann eine Reduktionsteilung (*Meiose*), aus der wieder haploide Zellen hervorgehen (Abb. 1–37). Im Gegensatz zu Höheren Pflanzen und Tieren kann sich Hefe sowohl im haploiden als auch im diploiden Zustand unbegrenzt teilen; und die Vorgänge, die von dem einen Zustand zum anderen führen, lassen sich je nach Bedarf durch Änderung der Wachstumsbedingungen induzieren.

Außer diesen Eigenschaften hat die Hefe eine weitere Besonderheit, die sie zu einem sehr nützlichen Organismus für genetische Untersuchungen macht: Ihr Genom ist für Eukaryoten-Verhältnisse ungewöhnlich klein. Trotzdem reicht es für alle Grundleistungen aus, die jede Eukaryotenzelle erbringen muss. Mutationen sind praktisch für jedes Gen erhältlich und Untersuchungen an Hefen – sowohl an *S. cerevisiae* als auch an anderen Spezies – haben einen Schlüssel zum

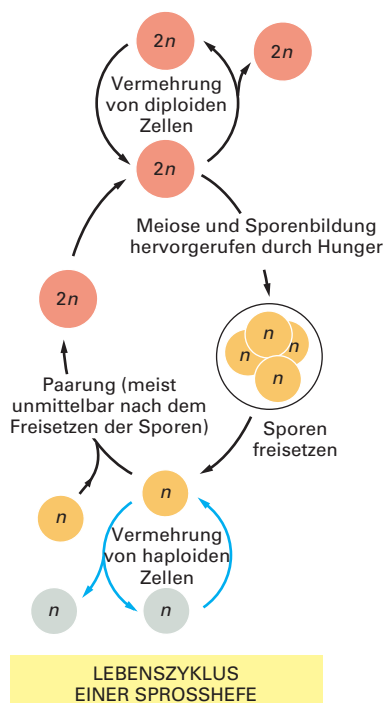


Abb. 1–37 Der Fortpflanzungszyklus der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. Abhängig von Umweltverhältnissen und Einzelheiten des Genotyps können Zellen dieser Spezies im diploiden Zustand mit einem doppelten Chromosomensatz ($2n$) oder im haploiden Zustand mit einem einfachen Chromosomensatz ($1n$) vorkommen. Die diploide Form kann sich entweder durch gewöhnliche Zellteilungszyklen vermehren oder aber die Meiose durchlaufen, um haploide Zellen zu erzeugen. Die haploide Form kann sich ebenfalls durch gewöhnliche Zellteilungszyklen vermehren, oder sie verschmilzt sexuell mit einer anderen haploiden Zelle, wodurch wieder eine diploide Zelle entsteht. Meiose wird durch Hunger ausgelöst und lässt Sporen entstehen – haploide Zellen in einem Ruhezustand, die widerstandsfähig gegen ungünstige Milieubedingungen sind.

Verständnis vieler entscheidender Lebensvorgänge geliefert. Ein Beispiel ist der eukaryotische Zellteilungszyklus – die kritische Kette von Ereignissen, durch die der Kern und alle anderen Komponenten einer Zelle verdoppelt und verteilt werden, um zwei Tochterzellen aus einer Mutterzelle zu erzeugen. Das Kontrollsystem, das diesen Vorgang steuert, ist im Lauf der Evolution so unverändert bewahrt worden, dass viele seiner Komponenten austauschbar bei Hefe und Mensch funktionieren können. Eine Hefe-Mutante, der ein wichtiges Gen des Hefe-Zellteilungszyklus fehlt, kann durch das homologe Zellteilungszyklus-Gen des Menschen von dem Defekt kuriert werden und sich wieder normal teilen.

1.3.9 Die Expressionsstärke aller Gene eines Organismus kann gleichzeitig gemessen werden

Das Genom von *S. cerevisiae* wurde 1997 vollständig sequenziert. Es besteht aus ungefähr 13.117.000 Nukleotidpaaren, einschließlich des kleinen Anteils von 78.520 Nukleotidpaaren Mitochondrien-DNA. Eine Hefezelle enthält somit nur etwa 2,5-mal mehr DNA als eine *E. coli*-Zelle, und ihr Genom codiert für nur 1,5-mal so viele Einzelproteine (insgesamt für ungefähr 6600) wie das von *E. coli*. Die Lebensweise von *S. cerevisiae* gleicht in vieler Hinsicht derjenigen eines Bakteriums, und es scheint, dass auch Hefe unter dem Selektionsdruck stand, ihr Genom kompakt zu halten.

Die Kenntnis der kompletten Genomsequenz eines Organismus – ob Hefe oder Mensch – eröffnet neue Einblicke in die Arbeitsweise von Zellen. Dinge, die früher ungeheuer kompliziert erschienen, sind heute machbar. Mithilfe der in Kapitel 8 beschriebenen Techniken ist es jetzt möglich, gleichzeitig die mRNA-Transkriptmengen, die von jedem Gen im Hefe-Genom unter beliebig gewählten Wachstumsbedingungen gebildet werden, anzuzeigen. Außerdem kann man ermitteln, wie sich das Muster der Genaktivität ändert, wenn sich die Lebensbedingungen der Hefe ändern. Diese Analyse kann mit mRNA aus Mutanten, denen irgendein Gen fehlt, das uns gerade experimentell interessiert, wiederholt und verglichen werden. Prinzipiell eröffnet diese Vorgehensweise einen Weg, um das gesamte System von Kontrollen und Regelnetzen, das die Genexpression lenkt, zu entschlüsseln – nicht nur bei Hefe, sondern bei jedem Organismus, dessen Genomsequenz bekannt ist.

1.3.10 *Arabidopsis* wurde unter 300.000 Spezies als Modellpflanze ausgewählt

Die großen vielzelligen Organismen, die wir um uns herum sehen – Blumen, Bäume und Tiere – erscheinen uns extrem unterschiedlich, und doch stehen sie sich in ihrem phylogenetischen Ursprung viel näher und sind sich in ihrer grundsätzlichen Zellbiologie viel ähnlicher als es die große Masse mikroskopischer Einzeller untereinander ist. Während Bakterien und Archaeen durch vielleicht 3,5 Milliarden Jahre Evolution getrennt sind, liegen zwischen Wirbeltieren und Insekten nur etwa 700 Millionen Jahre separater Entwicklung, zwischen Fischen und Säugern etwa 450 Millionen Jahre und zwischen den verschiedenen Arten von Blütenpflanzen (*Phanerogame*) gar „nur“ 150 Millionen Jahre.

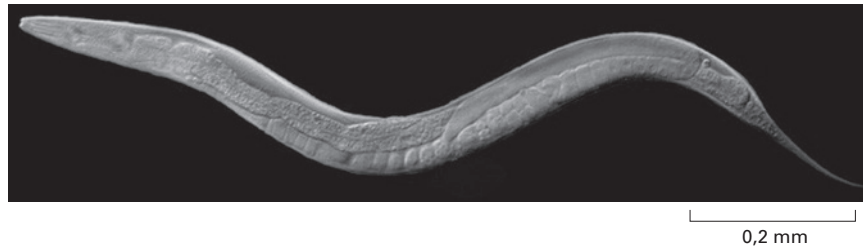
Wegen der engen phylogenetischen Beziehung zwischen allen Blütenpflanzen können wir einen Einblick in die Zell- und Molekularbiologie dieser ganzen Organismenklasse erhalten, indem wir nur eine oder einige wenige Arten detailliert analysieren. Aus den vielen Hunderttausend heute lebenden Phanerogamen-Spezies haben sich die Molekularbiologen ein kleines Unkraut – die (Thal'sche) Acker-Schmalwand *Arabidopsis thaliana* (Abb. 1–38) – als Modellorganismus ausgewählt. Sie lässt sich in großen Mengen im Gewächshaus ziehen



Abb. 1–38 *Arabidopsis thaliana* (Thals Acker-Schmalwand). Diese Pflanze dient als Hauptmodell zur Erforschung der Molekulargenetik von Pflanzen. (Mit Erlaubnis von Toni Hayden und der John Innes Foundation.)

38 Kapitel 1: Zellen und Genome

Abb. 1–39 *Caenorhabditis elegans*, der erste vielzellige Organismus, dessen gesamte Genomsequenz bestimmt wurde. Dieser kleine Nematode (Fadenwurm) ist etwa 1 mm lang und lebt im feuchten Boden. Die meisten Exemplare sind Hermaphroditen, die sowohl Eier als auch Spermien bilden. (Mit freundlicher Genehmigung von Maria Gallegos, University of Wisconsin, Madison.)



und erzeugt nach acht bis zehn Wochen Tausende von Nachkommen je Pflanze. *Arabidopsis* hat ein Genom von ungefähr 220 Millionen Nukleotidpaaren (das sind etwa 17-mal mehr als bei Hefe) (s. [Tabelle 1–2](#)).

1.3.11 Die Welt der Tierzellen wird durch einen Wurm, eine Fliege, einen Fisch, eine Maus und den Menschen repräsentiert

Vielzellige Tiere stellen die Mehrzahl aller mit Namen versehenen Spezies von Lebewesen dar, und ihnen wurde die meiste biologische Forschungsmühe gewidmet. Fünf Spezies sind daraus als wichtigste Modellorganismen für molekulargenetische Untersuchungen hervorgegangen. Nach zunehmender Größe sind dies der Fadenwurm (Nematode) *Caenorhabditis elegans*, die Taufliege *Drosophila melanogaster*, der Zebrafisch *Danio rerio*, die Hausmaus *Mus musculus* und der Mensch *Homo sapiens*. Von ihnen allen wurde das Genom sequenziert.

Caenorhabditis elegans ([Abb. 1–39](#)) ist ein kleiner, harmloser, bodenbewohnender Verwandter des ernteschädigenden Weizenälchens. Mehrere Eigenschaften machen ihn zu einem idealen Modellorganismus: Sein Generationszyklus dauert nur wenige Tage, er kann eingefroren beliebig lange im Zustand verminderter Aktivität überleben, er besitzt einen einfachen Körperbau, und er durchläuft einen ungewöhnlichen Entwicklungszyklus, durch den er sich für genetische Untersuchungen, wie sie in [Kapitel 21](#) beschrieben sind, besonders eignet. *C. elegans* entwickelt sich mit Uhrwerksgenauigkeit aus einem befruchteten Ei zu einem ausgewachsenen Wurm mit exakt 959 Körperzellen (plus einer variablen Zahl von Ei- und Spermienzellen) – dies ist ein sehr ungewöhnlicher Grad an Zuverlässigkeit für ein Tier. Mittlerweile verfügen wir über eine detaillierte Beschreibung, wie die Nematoden-Ontogenese abläuft – wie sich die Zellen teilen, bewegen und ihre Merkmale nach strikten und vorhersagbaren Regeln ändern. Das 130 Millionen Nukleotidpaare große Genom codiert für ungefähr 21.000 Proteine, und es steht eine große Menge von Mutanten und anderen Werkzeugen zur Verfügung, mit denen sich Genfunktionen untersuchen lassen. Obwohl sich der Körperbau des Wurms stark von unserem unterscheidet, sind die biologischen Grundmechanismen ausreichend konserviert, um den Wurm zu einem wertvollen Modell für viele entwicklungs- und zellbiologische Vorgänge zu machen, die im menschlichen Körper ablaufen. Somit waren beispielsweise Untersuchungen an *C. elegans* entscheidend, die Programme der Zellteilung und des Zelltods zu verstehen, die die Zahl der Zellen in einem Körper bestimmen – ein Thema von enormer Bedeutung für die Entwicklungsbiologie und die Krebsforschung.

1.3.12 Untersuchungen an *Drosophila* liefern einen Schlüssel zur Wirbeltier-Ontogenese

Die Taufliege *Drosophila melanogaster* ([Abb. 1–40](#)) befindet sich länger als irgendein anderer Modellorganismus in der Hand von Genetikern. Tatsächlich beruhten die Grundlagen der klassischen Genetik weitgehend auf Untersuchun-

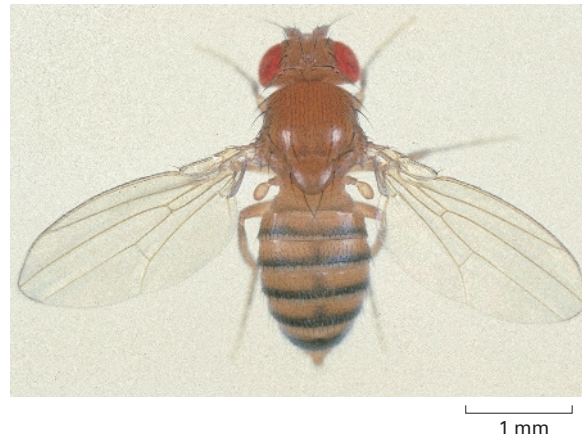


Abb. 1–40 *Drosophila melanogaster* (Taufliege). Molekulargenetische Untersuchungen an dieser Fliege haben uns den Generalschlüssel in die Hand gegeben, um zu verstehen, wie Tiere sich aus einem befruchteten Ei zu einem ausgewachsenen Organismus entwickeln. (Aus: E. B. Lewis, *Science* 221, Umschlag, 1983. Mit Erlaubnis von AAAS.)

gen an diesem Insekt. Vor mehr als 80 Jahren lieferte es z. B. den endgültigen Beweis dafür, dass Gene, die abstrakten Einheiten der Erbinformation, auf Chromosomen liegen – greifbaren physikalischen Objekten, deren Verhalten in der Eukaryotenzelle unter dem Lichtmikroskop verfolgt werden kann, deren Funktion anfangs jedoch unbekannt war. Dieser Beweis gründete auf einer der vielen Eigenschaften, die *Drosophila* besonders brauchbar für die Genetik machen: In manchen Zelltypen kommen Riesenchromosomen mit einem charakteristischen Bandenmuster vor (**Abb. 1–41**). Es zeigte sich, dass spezifische Änderungen in der Erbinformation mutierter Fliegen genau mit dem Verlust oder der Änderung spezifischer Banden dieser Riesenchromosomen in Beziehung stehen.

In neuerer Zeit hat uns *Drosophila* mehr als irgendein anderer Organismus gezeigt, wie wir die Kette von Ursache und Wirkung von der in der Chromosomen-DNA codierten genetischen Information bis zur Struktur des ausgewachsenen vielzelligen Körpers verfolgen können. *Drosophila*-Mutanten mit fehlplatzierten oder missgestalteten Körperteilen lieferten den Schlüssel zur Identifizierung und Charakterisierung der Gene, die nötig sind, um einen richtig geordneten Körper mit Verdauungstrakt, Extremitäten, Augen und allen anderen Organen am rechten Platz aufzubauen. Nach der Sequenzierung dieser *Drosophila*-Gene durchsuchte man die Genome von Vertebraten nach Homologen – und wurde fündig. Um ihre Funktionen in Wirbeltieren herauszufinden, untersuchte man Mäuse, bei denen die entsprechenden Gene mutiert waren. Wie wir später im Buch erfahren werden, deckten die Ergebnisse einen erstaunlichen Übereinstimmungsgrad zwischen den Molekularmechanismen der Insekten- und der Wirbeltier-Ontogenese auf (in **Kapitel 21** behandelt).

Die Mehrzahl aller bereits beschriebenen Organismen-Arten sind Insekten. Daher wäre *Drosophila*, selbst wenn sie nichts mit Wirbeltieren gemeinsam hätte, sondern nur mit Insekten, noch immer ein wichtiger Modellorganismus. Wenn wir aber die Molekulargenetik von Vertebraten verstehen wollen, warum



Abb. 1–41 Riesenchromosomen aus den Speicheldrüsenzellen von *Drosophila*. Da hier viele Runden der DNA-Replikation ohne eine dazwischenliegende Zellteilung stattgefunden haben, enthält jedes Chromosom in diesen ungewöhnlichen Zellen über 1.000 identische DNA-Moleküle, die alle parallel gelagert sind. Deshalb sind sie im Lichtmikroskop gut sichtbar, wobei sie ein charakteristisches und reproduzierbares Bandenmuster aufweisen. Spezifische Banden lassen sich als Sitz von bestimmten Genen identifizieren. Eine mutierte Fliege, der ein Abschnitt im Bandenmuster fehlt, prägt einen Phänotyp aus, der den Verlust der Gene dieser Region widerspiegelt. Gene, die mit großer Geschwindigkeit transkribiert werden, entsprechen Banden mit einem „aufgeplusterten“ Aussehen (= Puffs). Die dunkelbraun gefärbten Banden in der Abbildung sind Stellen, an denen ein bestimmtes Kontrollprotein an die DNA gebunden ist. (Mit Erlaubnis von B. Zink und R. Paro, aus R. Paro, *Trends Genet.* 6:16–421, 1990. Mit Erlaubnis von Elsevier.)

gehen wir dieses Ziel nicht geradewegs an? Warum schlagen wir den indirekten Weg über Studien an *Drosophila* ein?

Drosophila entwickelt sich in nur 9 Tagen vom befruchteten Ei zur adulten Fliege. Daher ist es erheblich leichter und billiger, sie aufzuziehen, als irgendein Wirbeltier. Außerdem hat sie ein viel kleineres Genom als Vertebraten – es umfasst nur ca. 200 Millionen Nukleotidpaare im Vergleich zu 3.200 Millionen Nukleotidpaaren beim Menschen. Ihr Genom codiert für etwa 15.000 Proteine, und mittlerweile können für praktisch jedes Gen Mutanten erzeugt werden. Aber es gibt noch einen weiteren, tiefer gehenden Grund, weshalb genetische Mechanismen, die bei einem Wirbeltier schwierig zu entdecken sind, in der Fliege oft leicht entschlüsselt werden können. Er hängt – wie wir gleich erfahren werden – damit zusammen, dass im Wirbeltier-Genom viel häufiger Genduplikationen stattfinden als im Fliegen-Genom. Vermutlich war dies der entscheidende Faktor, durch den Wirbeltiere so komplexe und raffinierte Geschöpfe geworden sind.

1.3.13 Das Vertebraten-Genom ist ein Produkt wiederholter Duplikationen

Nahezu jedes Gen im Wirbeltier-Genom besitzt Paraloge – andere Gene im gleichen Genom, die eindeutig verwandt sind und durch Genduplikation entstanden sein müssen. In vielen Fällen ist eine ganze Sammlung von Genen mit ähnlichen Sammlungen eng verwandt, die an anderen Stellen im Genom liegen. Daraus kann man schließen, dass sich eher verknüpfte Gengruppen statt isolierte Einzel-Gene verdoppelt haben. Nach einer bestimmten Phylogenese-Hypothese hat sich in der Frühzeit der Evolution der Vertebraten das gesamte Genom zweimal hintereinander dupliziert, wodurch vier Kopien jedes Gens entstanden sind.

Der genaue Verlauf der Evolution des Wirbeltier-Genoms bleibt unsicher, weil seit diesen anfänglichen Ereignissen viele zusätzliche evolutive Änderungen geschehen sind: Vormalig identische Gene haben sich auseinanderentwickelt, viele Genkopien gingen durch zerstörende Mutationen verloren, andere Gene haben zusätzliche Runden örtlicher Duplikation durchlaufen, und das Genom jedes Asts des Vertebraten-Stammbaums hat wiederholte Umordnungen erfahren, wodurch die meisten ursprünglichen Genanordnungen aufgelöst wurden. Ein Vergleich der Genanordnung in zwei verwandten Vertebraten wie Mensch und Maus zeigt, dass im Zeitmaß der Vertebraten-Phylogenie Chromosomen häufig fusionieren und auseinanderbrechen, wodurch große DNA-Sequenzblöcke von einer Stelle an eine andere wandern. Wie wir in Kapitel 4 besprechen werden, könnte der jetzige Stand der Dinge tatsächlich das Ergebnis vieler eigenständiger Duplikationen von Teilstücken des Genoms sein statt das Ergebnis von Verdoppelungen des gesamten Genoms.

Es besteht allerdings kein Zweifel, dass derartige Duplikationen des Gesamt-Genoms ab und zu in der Evolution vorkommen; denn wir kennen Beispiele jüngerer Datums, bei denen sich verdoppelte Chromosomensätze immer noch deutlich als solche identifizieren lassen. Beispielsweise umfasst die Frosch-Gattung *Xenopus* eine Reihe sehr ähnlicher Spezies, die miteinander durch Verdoppelung oder gar Verdreifachung des gesamten Genoms in Beziehung stehen.



Abb. 1–42 Zwei Arten der Frosch-Gattung *Xenopus*. *Xenopus tropicalis* (oben) hat ein gewöhnliches diploides Genom; *X. laevis* (unten) besitzt zweimal so viel DNA je Zelle. Sowohl aus dem Bandenmuster ihrer Chromosomen und der Lage der Gene auf ihnen als auch aus Gensequenz-Vergleichen geht hervor, dass sich Arten mit größerem Genom durch Duplikationen des gesamten Genoms entwickelt haben. Vermutlich sind diese Duplikationen nach Paarungen zwischen Fröschen leicht unterschiedlicher *Xenopus*-Arten entstanden. (Mit freundlicher Genehmigung von E. Amaya, M. Offield, R. Grainger, *Trends Genet.* 14:253–255, 1998. Mit Erlaubnis von Elsevier.)

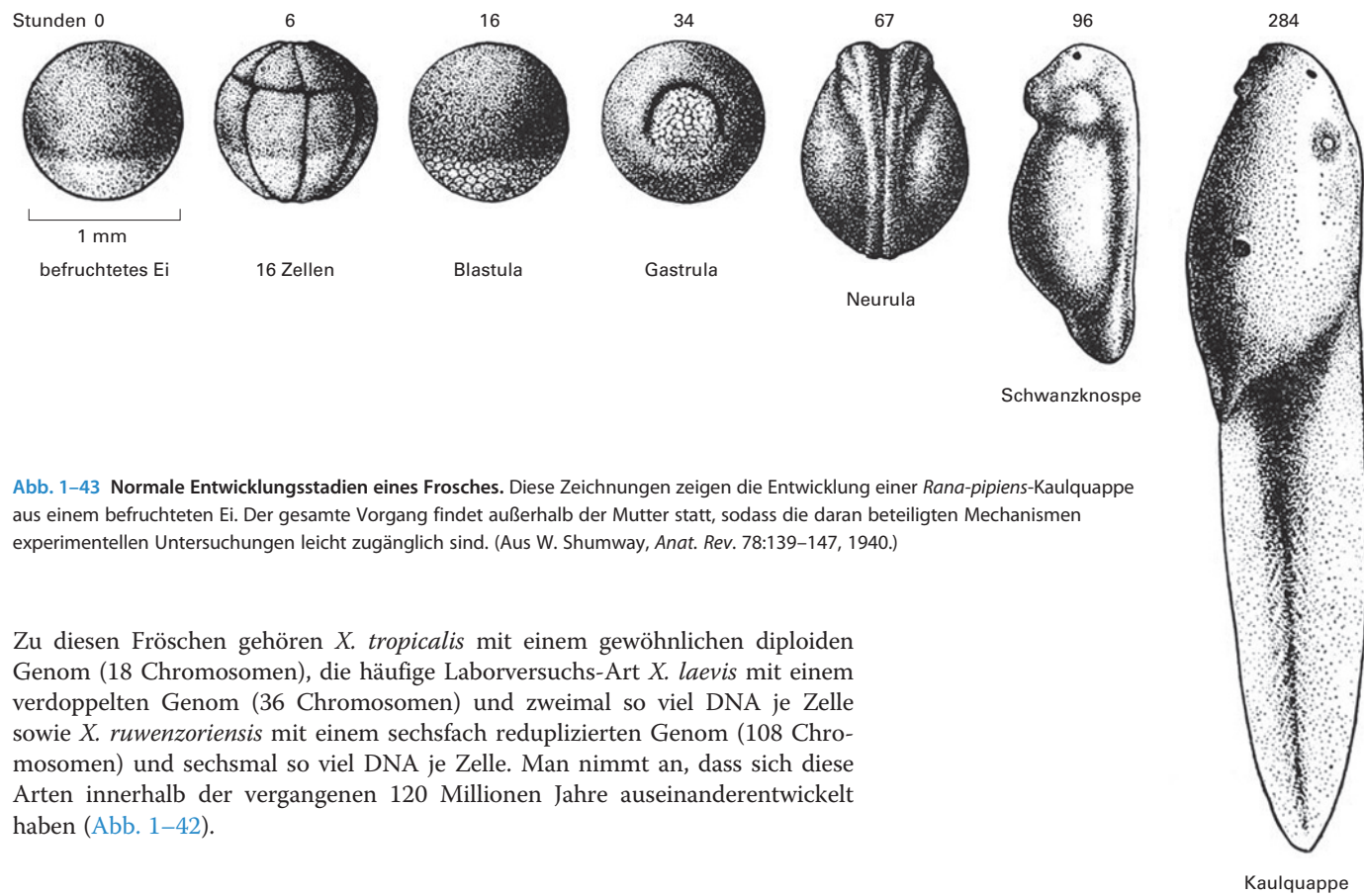


Abb. 1–43 Normale Entwicklungsstadien eines Frosches. Diese Zeichnungen zeigen die Entwicklung einer *Rana-pipiens*-Kaulquappe aus einem befruchteten Ei. Der gesamte Vorgang findet außerhalb der Mutter statt, sodass die daran beteiligten Mechanismen experimentellen Untersuchungen leicht zugänglich sind. (Aus W. Shumway, *Anat. Rev.* 78:139–147, 1940.)

Zu diesen Fröschen gehören *X. tropicalis* mit einem gewöhnlichen diploiden Genom (18 Chromosomen), die häufige Laborversuchs-Art *X. laevis* mit einem verdoppelten Genom (36 Chromosomen) und zweimal so viel DNA je Zelle sowie *X. ruwenzoriensis* mit einem sechsfach reduplizierten Genom (108 Chromosomen) und sechsmal so viel DNA je Zelle. Man nimmt an, dass sich diese Arten innerhalb der vergangenen 120 Millionen Jahre auseinanderentwickelt haben (Abb. 1–42).

1.3.14 Der Frosch und der Zebrafisch liefern leicht zugängliche Modelle für die Wirbeltierentwicklung

Lange Zeit wurden Frösche verwendet, um die frühen Schritte der Embryonalentwicklung in Wirbeltieren zu untersuchen, weil ihre Eier groß und leicht zu handhaben sind sowie außerhalb des Tieres befruchtet werden, sodass die sich anschließende Entwicklung des frühen Embryos leicht zu verfolgen ist (Abb. 1–43). Besonders *Xenopus laevis* ist auch weiterhin ein wichtiger Modellorganismus, obwohl er sich für genetische Analysen nur wenig eignet (Film 1.6 und s. Film 21.1).

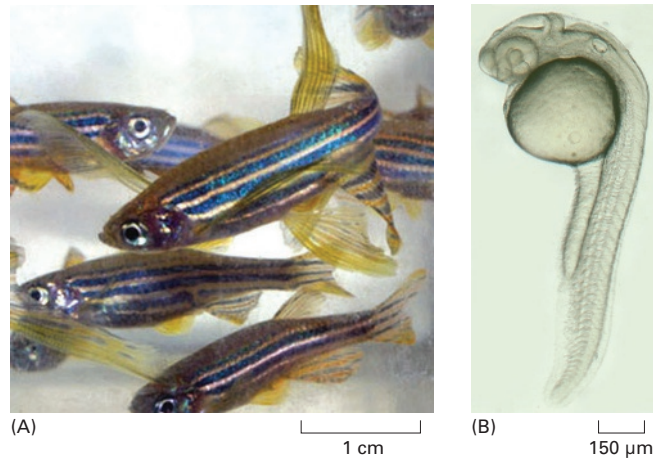
Der Zebrafisch, *Danio rerio*, besitzt ähnliche Vorteile, jedoch ohne diesen Nachteil. Sein Genom ist kompakt – nur halb so groß wie das der Maus oder des Menschen – und er hat eine Generationszeit von nur drei Monaten. Es sind viele Mutanten bekannt, und er ist gentechnisch relativ einfach zu verändern. Zusätzlich hat der Zebrafisch noch den Vorteil, dass er während der ersten beiden Lebenswochen durchsichtig ist, sodass sich das Verhalten einzelner Zellen im lebenden Organismus beobachten lässt (s. Film 21.2). All dies machte ihn zu einem zunehmend wichtigen Modell-Wirbeltier (Abb. 1–44).

1.3.15 Die Maus ist der vorherrschende Modellorganismus für Säugetiere

Säugetiere haben typischerweise etwa doppelt so viele Gene wie *Drosophila*, ein 16-mal größeres Genom und millionen- oder gar milliardenmal mehr Zellen in ihren ausgewachsenen Körpern. Trotzdem sind Säuger in Bezug auf Genomgröße, Genomfunktion, Zellbiologie und Molekularmechanismen eine sehr einheitliche Gruppe von Lebewesen. Selbst anatomisch unterscheiden sich Säuge-

42 Kapitel 1: Zellen und Genome

Abb. 1–44 Der Zebrafisch als Modell für die Wirbeltierentwicklung. Diese kleinen widerstandsfähigen tropischen Fische sind für genetische Studien vorteilhaft. Außerdem haben sie durchsichtige Embryos, die sich außerhalb der Mutter entwickeln; somit lässt sich im lebenden Organismus genau beobachten, wie Zellen sich bewegen und ihre Eigenschaften während der Entwicklung verändern. (A) Ausgewachsener Fisch. (B) Ein Embryo 24 Stunden nach der Befruchtung. (A, mit Erlaubnis von Steve Baskauf; B, aus M. Rhinn et al., *Neural Dev.* 4:12, 2009.)



tiere vor allem in ihrer Größe und den Proportionen. Es gibt praktisch keinen Körperteil des Menschen, der nicht ein Gegenstück bei Elefant oder Maus hat – und umgekehrt. Die Evolution spielt großzügig mit quantitativen Merkmalen, aber sie ändert nicht so leicht die Logik der Struktur.

Um ein genaueres Maß dafür zu bekommen, wie stark sich Säuger-Arten genetisch ähneln, können wir die Nukleotidsequenzen von einander entsprechenden (orthologen) Genen vergleichen oder die Aminosäuresequenzen von Proteinen, für die diese Gene codieren. Die Ergebnisse für einzelne Gene und Proteine variieren enorm. Aber wenn wir die Aminosäuresequenz eines Proteins des Menschen mit dem orthologen Protein eines anderen Säugers – beispielsweise

Abb. 1–45 Zeiten des Auseinanderentwickelns verschiedener Wirbeltiere. Die Skala links zeigt die ungefähre Datierung und das geologische Zeitalter des letzten gemeinsamen Vorfahren jedes angegebenen Tierpaars. Jede Zeitschätzung gründet auf Vergleichen von Aminosäuresequenzen orthologer Proteine. Je länger sich ein Tierpaar unabhängig entwickeln konnte, desto kleiner ist der Prozentsatz von Aminosäuren, die gleich blieben. Die Zeitskala wurde mit dem fossilen Beweis in Einklang gebracht, dass der letzte gemeinsame Vorfahre von Säugern und Vögeln vor etwa 310 Millionen Jahren lebte. Die Zahlen rechts geben Daten über die Sequenzunterschiede für ein bestimmtes Protein an – die α -Kette von Hämoglobin. Zu beachten ist, dass dieses Protein zwar eine deutliche allgemeine Tendenz zu verstärkter Auseinanderentwicklung mit zunehmender Zeit zeigt, dass aber trotzdem einige Unregelmäßigkeiten auftreten. Sie spiegeln das Wirken der natürlichen Auslese wider – die Selektion hat anscheinend bei einigen Organismen, die speziellen physiologische Anforderungen genügen mussten, besonders schnelle Änderungen im Hämoglobin erzwungen. Einige Proteine, die strikteren funktionellen Zwängen unterliegen, evolvieren viel langsamer als Hämoglobin – andere bis zu 5-mal schneller. Dies alles lässt erhebliche Unsicherheiten über die Zeit des Abzweigens bestehen, und manche Experten glauben, dass das Auseinanderdriften der Hauptgruppen der Säuger bis zu 60 Millionen Jahre später geschah als hier gezeigt. (Adaptiert aus S. Kumar und S. B. Hedges, *Nature* 392:917–920, 1998. Mit Erlaubnis von Macmillan Publishers Ltd.)

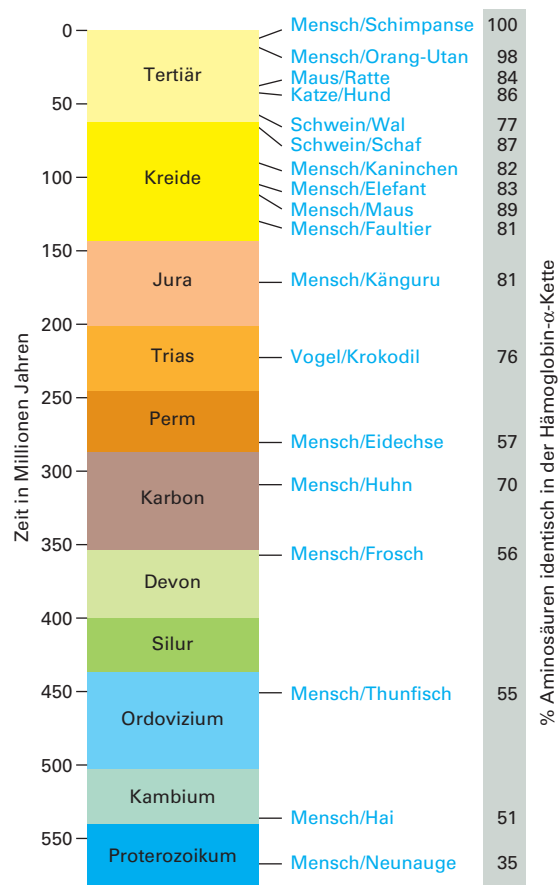




Abb. 1–46 Mensch und Maus: Ähnliche Gene und ähnliche Entwicklung. Das Menschenbaby und die Maus, die hier gezeigt sind, haben gleichartige weiße Flecken auf der Stirn, weil beide im gleichen Gen (*kit*), das für die Entwicklung und Erhaltung von Pigmentzellen nötig ist, Mutationen besitzen. (Mit freundlicher Genehmigung von R. A. Fleischman.)

eines Elefanten – vergleichen, sind in der Regel 85 % der Aminosäuren identisch. Ein analoger Vergleich zwischen Mensch und Huhn zeigt eine Aminosäure-Übereinstimmung von etwa 70 % – es sind folglich doppelt so viele Unterschiede vorhanden, weil sich die Entwicklungslinien von Säugern und Vögeln vor doppelt so langer Zeit getrennt haben wie die von Elefant und Mensch (Abb. 1–45).

Da die Maus klein und widerstandsfähig ist und sich schnell vermehrt, wurde sie der bevorzugte Modellorganismus für experimentelle Untersuchungen über die Molekulargenetik der Säugetiere. Man kennt viele natürliche Mutanten der Maus, die oft die Wirkung von entsprechenden Mutationen beim Menschen nachahmen (Abb. 1–46). Außerdem sind Methoden ausgearbeitet worden, um die Funktion jedes beliebigen Maus-Gens sowie jedes beliebigen nicht codierenden Abschnitts des Maus-Genoms zu prüfen und zu analysieren, indem man künstliche Mutationen in der entsprechenden Sequenz erzeugt. Später im Buch werden wir mehr über diese Techniken erfahren.

Eine einzige nach speziellen Anweisungen hergestellte Maus-Mutante kann dem Zellbiologen eine Fülle von Informationen liefern. Sie zeigt die Folgen der ausgewählten Mutation in vielen verschiedenen Zusammenhängen – die Mutante prüft sozusagen die Wirkung des Gens simultan in allen unterschiedlichen Zelltypen des Körpers, die prinzipiell betroffen sein können.

1.3.16 Menschen berichten über ihre eigenen Eigenheiten

Als Menschen haben wir natürlich besonderes Interesse am Genom des Menschen. Wir möchten das Gesamtinventar der Teile kennen, aus denen wir bestehen, und wir möchten herausbekommen, wie sie arbeiten. Aber selbst wenn man eine Maus wäre und sich daher vor allem für die Maus-Molekularbiologie interessieren würde, wären Menschen aus einem ganz besonderen Grund als genetische Modellorganismen verlockend: Wir führen durch medizinische Untersuchungen und Selbstbeobachtung Buch über unsere eigenen genetischen und anderen Unvollkommenheiten. Die Menschenpopulation ist riesig – sie besteht heute aus über 7 Milliarden Individuen – und die Fähigkeit, sich selbst zu beobachten, bedeutet, dass eine große Informationsdatenbank über Mutationen im Menschen-Genom zur Verfügung steht. Die über 3 Milliarden Nukleotidpaare umfassende Genomsequenz ist für Tausende verschiedener Menschen bestimmt worden. Dadurch ist es jetzt leichter als jemals zuvor, für jeden beliebigen Mutantenphänotyp im Menschen die verantwortliche genetische Veränderung auf molekularer Ebene zu identifizieren.

Wenn wir die Erkenntnisse aus Menschen, Mäusen, Fliegen, Würmern, Hefen, Pflanzen und Bakterien zusammenfassen – indem wir Gensequenzähnlichkeiten nutzen, um die Übereinstimmungen zwischen einem Modellorganismus und einem anderen festzustellen – vergrößert sich unser Wissen über sie alle.

1.3.17 Wir alle unterscheiden uns in Einzelheiten

Was meinen wir eigentlich genau, wenn wir von *dem* menschlichen Genom reden? Wessen Genom ist damit gemeint? Statistisch unterscheidet sich jeder Mensch vom anderen in ungefähr ein oder zwei von tausend Nukleotidpaaren seiner DNA-Sequenz. Das Genom der Spezies Mensch ist genau genommen jedoch eine komplexere Sache: Es umfasst den gesamten Vorrat an verschiedenen Genvarianten, die sich in der Menschenpopulation finden. Das Wissen um diese Variation ist nützlich, um beispielsweise zu verstehen, warum manche Leute für die eine Krankheit prädisponiert sind und andere Leute für eine andere, oder weshalb manche Menschen gut auf ein Medikament ansprechen, andere dagegen nur schlecht. Die genetische Variationsbreite im Menschen-Genom wird uns auch Hinweise auf unsere Geschichte liefern – in Bezug auf die Völkerwanderungen und Vermischungen unserer Vorfahren, die Infektionen, an denen sie litten, und die Nahrung, die sie aßen. Dies alles hat Spuren in den verschiedenen Ausformungen von Genen hinterlassen, die in den Menschengemeinschaften, die den Erdball bevölkern, überlebt haben.

1.3.18 Um Zellen zu verstehen, brauchen wir Mathematik, Computer und quantitative Information

Mit der Kenntnis ganzer Genomsequenzen ausgestattet, können wir die Gene, Proteine und RNA-Moleküle in einer Zelle auflisten, und wir haben Methoden, die es uns gestatten, ein Bild des komplexen Netzes der Wechselwirkungen untereinander zu zeichnen. Aber wie können wir all diese Informationen so verarbeiten, dass wir verstehen, wie Zellen funktionieren? Sogar für einen einzelnen Zelltyp, der zu einer einzigen Organismenart gehört, ist die augenblickliche Datenflut überwältigend. Die Art der informellen Argumentation, auf die sich Biologen gewöhnlich stützen, scheint angesichts solcher Komplexität völlig unpassend zu sein.

In der Tat ist die Schwierigkeit mehr als nur eine Sache der Datenflut. Biologische Systeme sind beispielsweise voll von Rückkoppelungsschleifen, und das Verhalten sogar des einfachsten Systems mit einer Rückkoppelung lässt sich sehr schwer allein durch Intuition vorhersagen (Abb. 1–47). Kleine Änderungen der Parameter können das Ergebnis radikal verändern. Um von einem Schaltbild zu einer Verhaltensvorhersage zu kommen, benötigen wir detaillierte quantitative Informationen, und um aus dieser Information Schlussfolgerungen zu ziehen, brauchen wir Mathematik und Computer.

Solche Werkzeuge für die quantitative Argumentation sind unverzichtbar, aber sie sind nicht allmächtig. Man könnte vielleicht glauben, dass man nur wissen müsste, wie jedes Protein jedes andere Protein beeinflusst und wie die Expression jedes Gens durch andere Genprodukte reguliert wird, um berechnen zu können, wie sich die Zellen insgesamt verhalten – wie ein Astronom die Bahnen der Planeten oder ein Chemieingenieur die Stoffströme in einer Fabrik berechnen kann. Aber jeder Versuch, dieses Kunststück für so etwas wie eine lebende Zelle zu vollbringen, zeigt die Grenzen unseres derzeitigen Wissensstands. Unsere Information, so umfangreich sie auch ist, ist voller Lücken und Ungewissheiten. Zudem ist sie zum großen Teil eher qualitativ als quantitativ. Meistens fassen die Zellbiologen, die die Kontrollsysteme der Zelle untersuchen, ihr Wissen in einfachen Schemata zusammen, wie sie sich auch in diesem Buch überall finden, und nicht in Zahlen, Kurven und Differenzialgleichungen.

Eine der größten Herausforderungen für die heutigen Biologen ist es, den Schritt von der qualitativen Beschreibung und intuitiven Argumentation hin zur quantitativen Beschreibung und mathematischen Herleitung zu machen. Bis jetzt ist diese Aufgabe nur für sehr einfache Teilstücke der Maschinerie lebender Zellen gelöst – Subsysteme, die eine Handvoll verschiedener Proteine oder zwei

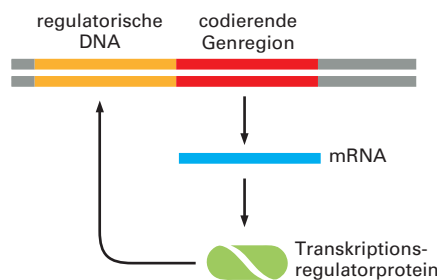


Abb. 1–47 Ein sehr einfacher Genregulationskreislauf – ein einzelnes Gen reguliert seine eigene Expression durch die Bindung seiner Proteinprodukte an seine eigene regulatorische DNA. Ein einfaches Schema wie dieses findet sich an vielen Stellen in diesem Buch. Es dient oft dazu, unser Wissen zusammenzufassen, aber viele Fragen bleiben dabei unbeantwortet. Wenn das Protein bindet, hemmt oder stimuliert es dann die Transkription des Gens? Wie stark hängt die Transkriptionsgeschwindigkeit von der Proteinkonzentration ab? Wie lange bleibt ein Proteinmolekül durchschnittlich an die DNA gebunden? Wie lange dauert es, um jedes mRNA- oder Proteinmolekül herzustellen, und wie rasch wird jede Molekülart wieder abgebaut? Mathematische Modelle (wie in Kapitel 8 erklärt) zeigen, dass wir auf all diese und andere Fragen quantitative Antworten brauchen, bevor wir das Verhalten selbst dieses Einzelgen-Systems vorhersagen können. Bei unterschiedlichen Parameterwerten könnte sich das System auf ein jeweils charakteristisches Fließgleichgewicht einpendeln; oder es könnte sich als Schalter verhalten, der in dem einen oder anderen alternativen Zustand verharren kann; oder es könnte oszillieren; oder es könnte große zufällige Schwankungen zeigen.

oder drei kreuzregulierende Gene umfassen, bei denen Theorie und Experiment eng Hand in Hand gehen. In diesem Buch werden wir später einige dieser Beispiele behandeln, der gesamte letzte Abschnitt von [Kapitel 8](#) ist der Rolle der Quantifizierung in der Zellbiologie gewidmet.

Wissen und Verständnis verleihen die Macht, um im gegebenen Fall eingreifen zu können – bei Menschen, um Krankheiten zu vermeiden oder ihnen vorzubeugen; bei Pflanzen, um bessere Ernteerträge zu erzeugen; bei Bakterien, um sie zu unserem Nutzen abzuwandeln. All diese biologischen Unternehmungen sind miteinander verbunden, weil die genetische Information sämtlicher Lebewesen in der gleichen Sprache geschrieben ist. Die neu erworbene Fähigkeit der Molekularbiologen, diese Sprache zu lesen und zu deuten, hat bereits begonnen, unser Verhältnis zu den Lebewesen zu verändern. Die Darstellung der Zellbiologie in den nachfolgenden Kapiteln wird den Leser hoffentlich darauf vorbereiten, das große wissenschaftliche Abenteuer des 21. Jahrhunderts zu verstehen und vielleicht sogar dazu beizutragen.

Zusammenfassung

Eukaryotenzellen haben definitionsgemäß einen Kern – ein abgetrenntes membranumhülltes Kompartiment, in dem sich die DNA befindet. Weiterhin besitzen sie ein Cytoskelett zur Unterstützung und zur Bewegung, ausgeklügelte intrazelluläre Kompartimente für Verdauung und Ausscheidung, die Fähigkeit (bei vielen Spezies), andere Zellen aufzunehmen, und einen Stoffwechsel, der auf der Oxidation von organischen Molekülen durch Mitochondrien beruht. Diese Eigenschaften weisen darauf hin, dass Eukaryoten ursprünglich Räuber von anderen Zellen waren. Mitochondrien – und in Pflanzen Chloroplasten – enthalten ihr eigenes genetisches Material und stammen offensichtlich von Bakterien ab, die ins Cytoplasma der Ur-Zellen aufgenommen wurden und als Symbionten überlebten.

*Eukaryotenzellen besitzen typischerweise 3- bis 30-mal so viele Gene wie Prokaryoten und dazu häufig tausendmal mehr nicht codierende DNA. Die nicht codierende DNA ermöglicht die große Komplexität der Genexpression, wie sie für den Aufbau eines komplexen vielzelligen Organismus nötig ist. Jedoch gibt es auch viele einzellige Eukaryoten, unter ihnen die Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. Sie dient als einfacher Modellorganismus für die Eukaryoten-Zellbiologie und enthüllt die molekulare Grundlage von Basisprozessen, die in auffallender Weise während einer Milliarde von Jahren der Evolution bewahrt wurden. Einige wenige andere Organismen wurden ebenfalls für intensive Untersuchungen ausgewählt: ein Wurm, eine Fliege, ein Fisch und die Maus dienen als „Modellorganismus“ für vielzellige Tiere; und ein kleines Wildkraut dient als Modell für Pflanzen.*

Leistungsfähige neue Technologien, wie z. B. die Genomsequenzierung, verschaffen erstaunliche Wissensfortschritte über den Menschen, und sie tragen dazu bei, unser Verständnis über die menschliche Gesundheit wie auch die Krankheiten voranzubringen. Aber lebende Systeme sind unglaublich komplex, und Säugetier-Genome enthalten viele eng verwandte Homologe von den meisten Genen. Diese genetische Redundanz hat es entwicklungsgeschichtlich möglich gemacht, Gene zu diversifizieren und für neue Aufgaben zu spezialisieren – sie hat es jedoch auch schwerer gemacht, biologische Mechanismen zu entschlüsseln. Aus diesem Grund haben einfachere Modellorganismen eine Schlüsselrolle bei der Aufdeckung universeller genetischer Mechanismen der tierischen Entwicklung gespielt, und die Forschung mithilfe dieser Systeme bleibt entscheidend, um wissenschaftliche und medizinische Fortschritte voranzutreiben.

Was wir nicht wissen

- ◆ Welche neuen Ansätze können ein klareres Bild von dem anaeroben Archaeon liefern, von dem man annimmt, dass es den Zellkern der ersten Eukaryotenzelle bildete? Wie führte seine Symbiose mit einem aeroben Bakterium zum Mitochondrium? Gibt es irgendwo auf der Erde Zellen, die man bis jetzt noch nicht entdeckt hat und die diese Einzelheiten darüber, wo die Eukaryotenzellen herkommen, ergänzen können?
- ◆ Die DNA-Sequenzierung hat eine reiche und zuvor unentdeckte Welt von Mikrobenzellen aufgedeckt, von denen die allermeisten nicht im Laboratorium gezüchtet werden können. Wie kann man diese Zellen genaueren Untersuchungen zugänglich machen?
- ◆ Welche neuen Modellzellen oder -organismen sollten für die wissenschaftliche Forschung entwickelt werden? Warum könnte ein gemeinsames Augenmerk auf diese Modelle den Fortschritt hinsichtlich des Verständnisses eines entscheidenden Aspekts der Zellfunktion beschleunigen, der kaum verstanden ist?
- ◆ Wie sind die ersten Zellmembranen entstanden?

Literatur

1 Allgemeines

- Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K. et al. (2014) *Essential Cell Biology*, 4th edn, Garland Publishing, London.
- Barton, N.H., Briggs, D.E.G., Eisen, J.A. et al. (2007) *Evolution*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor.
- Darwin, C. (1859) *On the Origin of Species*. Murray, London.
- Gaur, D., Li, W.-H. (1999) *Fundamentals of Molecular Evolution*, 2nd edn, Sinauer Associates, Sunderland MA.
- Madigan, M.T., Martinko, J.M., Dunlap, J.M., Clark, D.P. (2010) *Brock Biology of Microorganisms*, 13th edn, Benjamin Cummings, Menlo Park, CA; dt. (2008) *Brock Mikrobiologie*, 11. Aufl. Pearson, München.
- Margulis, L., Chapman, M.J. (2009) *Kingdoms and Domains: An Illustrated Guide to the Phyla of Life on Earth*, Academic Press, San Diego.
- Moore, J.A. (1993) *Science As a Way of Knowing*. Harvard University Press, Cambridge MA.
- Moore, J.A. (1972) *Heredity and Development*, 2nd ed., Oxford University Press, New York. (Free download at www.nap.edu)
- Yang, Z. (2014) *Molecular Evolution: A Statistical Approach*, Oxford University Press, Oxford.

1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde

- Andersson, S.G.E. (2006) The bacterial world gets smaller. *Science* **314**, 259–260.
- Brenner, S., Jacob, F., Meselson, M. (1961) An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* **190**, 576–581.
- Deamer, D., Szostak, J.W. eds (2010) *The Origins of Life*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, (Cold Spring Harbor Perspectives in Biology) NY.
- Gibson, D.G., Benders, G.A., Andrews-Pfannkoch, C. et al. (2008) Complete chemical synthesis, assembly, and cloning of a *Mycoplasma genitalium* genome. *Science* **319**, 1215–1220.
- Glass, J.I., Assad-Garcia, N., Alperovich, N. et al. (2006) Essential genes of a minimal bacterium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 425–430.
- Harris, J.K., Kelley, S.T., Spiegelman, G.B. et al. (2003) The genetic core of the universal ancestor. *Genome Res.* **13**, 407–413.
- Koonin, E.V. (2005) Orthologs, paralogs, and evolutionary genomics. *Annu. Rev. Genet.* **39**, 309–338.
- Noller, H. (2005) RNA structure: reading the ribosome. *Science* **309**, 1508–1514.
- Rinke, C., Schwientek, P., Sczyrba, A. et al. (2013) Insights into the phylogeny and coding potential of microbial dark matter. *Nature* **499**, 431–437.
- Watson, J.D., Crick, F.H.C. (1953) Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* **171**, 737–738.

1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens

- Blattner, F.R., Plunkett, G., Bloch, C.A. et al. (1977) The complete genome sequences of *Escherichia coli* K-12. *Science* **277**, 1453–1474.
- Boucher, Y., Douady, C.J., Papke, R.T. et al. (2003) Lateral gene transfer and the origins of prokaryotic groups. *Annu. Rev. Genet.* **37**, 283–328.
- Cavicchioli, R. (2010) Archaea - timeline of the third domain. *Nat. Rev. Microbiol.* **9**, 51–61.
- Choudhuri, S. (2014) Bioinformatics for Beginners: Genes, Genomes, Molecular Evolution, Databases and Analytical Tools. Academic Press, San Diego.
- Dixon, B. (1997) Power Unseen: How Microbes Rule the World. Oxford University Press, Oxford.
- Handelsman, J. (2004) Metagenomics: applications of genomics to uncultured microorganisms. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **68**, 669–685.
- Kerr, R.A. (1997) Life goes to extremes in the deep earth – and elsewhere? *Science* **276**, 703–704.
- Lee, T.I., Rinaldi, T.J., Robert, F. et al. (2002) Transcriptional regulatory networks in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* **298**, 799–804.
- Olsen, G.J., Woese, C.R. (1997) Archaeal genomics: An overview. *Cell* **89**, 991–994.
- Williams, T.A., Foster, P.G., Cox, C.J., Embley, T.M. (2013) An archaeal origin of eukaryotes supports only two primary domains of life. *Nature* **504**, 231–235.
- Woese, C. (1998) The universal ancestor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **95**, 6854–6859.

1.3 Genetische Information bei Eukaryoten

- Adams, M.D., Celniker, S.E., Holt, R.A. et al. (2000) The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* **287**, 2185–2195.
- Amborella Genome Project (2013) The *Amborella* genome and the evolution of flowering plants. *Science* **342**, 1241089.
- Andersson, S.G., Zomorodipour, A., Andersson, J.O. et al. (1998) The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature* **396**, 133–140.
- The Arabidopsis Initiative (2000) Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* **408**, 796–815.
- Carroll, S.B., Grenier, J.K., Weatherbee, S.D. (2005) From DNA to Diversity: Molecular Genetics and the Evolution of Animal Design, 2nd edn Blackwell Science, Maldon.
- De Duve, C. (2007) The origin of eukaryotes: a reappraisal. *Nature Rev. Genet.* **8**, 395–403.
- Delsuc, F., Brinkmann, H., Philippe, H. (2005) Phylogenomics and the reconstruction of the tree of life. *Nat. Rev. Genet.* **6**, 361–375.
- DeRisi, J.L., Iyer, V.R., Brown, P.O. (1997) Exploring the metabolic and genetic control of gene expression on a genomic scale. *Science* **278**, 680–686.
- Gabriel, S.B., Schaffner, S.F., Nguyen, H. et al. (2002) The structure of haplotype blocks in the human genome. *Science* **296**, 2225–2229.
- Goffeau, A., Barrell, B.G., Bussey, H. et al. (1996) Life with 6000 genes. *Science* **274**, 546–567.
- International Human Genome Sequencing Consortium (2001) Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**, 860–921.
- Keeling, P.J., Konin, E.V. eds (2014) The Origin and Evolution of Eukaryotes (Cold Spring Harbor Perspectives in Biology). Cold Spring Harbor Laboratory Press, NY.
- Lander, E.S. (2011) Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* **470**, 187–197.
- Lynch, M., Conery, J.S. (2000) The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science* **290**, 1151–1155.
- National Center for Biotechnology Information, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Owens, K., King, M.C. (1999) Genomic views of human history. *Science* **286**, 451–453.
- Palmer, J.D., Delwiche, C.F. (1996) Second-hand chloroplasts and the case of the disappearing nucleus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93**, 7432–7435.
- Reed, F.A., Tishkoff, S.A. (2006) African human diversity, origins and migrations. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **16**, 597–605.
- Rine, J. (2014) A future of the model organism model. *Mol. Biol. Cell* **25**, 549–553.
- Rubin, G.M., Yandell, M.D., Wortman, J.R. et al. (2000) Comparative genomics of the eukaryotes. *Science* **287**, 2204–2215.
- Shen, Y., Yue, F., McCleary, D. et al. (2012) A map of the *cis*-regulatory sequences in the mouse genome. *Nature* **488**, 116–120.
- The *C. elegans* Sequencing Consortium (1998) Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science* **282**, 2012–2018.
- Tinsley, R.C., Kobel, H.R. (eds) (1996) The Biology of *Xenopus*. Clarendon Press, Oxford.
- Tyson, J.J., Chen, K.C., Novak, B. (2003) Sniffers, buzzers, toggles and blinkers: dynamics of regulatory and signaling pathways in the cell. *Curr. Opin. Cell Biol.* **15**, 221–231.
- Venter, J.C., Adams, M.D., Myers, E.W. et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* **291**, 1304–1351.

