



Mit  
eLearning  
**#besser  
lernen**

# Campbell Biologie

11., aktualisierte Auflage

Deutsche Ausgabe herausgegeben von  
Achim Paululat und Jürgen J. Heinisch

**Lisa Urry  
Michael Cain  
Steven Wasserman  
Peter Minorsky  
Jane Reece**



Pearson



## Zugangscode

Falls Sie beim Kauf Ihres eBooks keinen Zugangscode erhalten haben,  
kontaktieren Sie uns bitte über die folgende Seite und halten Sie Ihre  
Rechnung/Bestellbestätigung bereit:  
<https://www.pearson.de/ebook-zugangscode>



Wie hat sich das RNAi-System im Laufe der Evolution entwickelt? In Kapitel 19 werden wir auf Viren mit doppelsträngigen RNA-Genomen eingehen. RNA-Interferenz wird von Zellen letztlich zum Abbau doppelsträngiger Ziel-RNAs mit komplementären Sequenzen eingesetzt. Dieser Mechanismus könnte sich also ursprünglich aus einer Abwehrreaktion gegen virale Infektionen entwickelt haben. Die Beobachtung, dass auch viele nicht-virale, zelluläre Gene durch die RNA-Interferenz kontrolliert werden, lässt aber auch andere Deutungen zu. Außerdem scheinen viele Arten, einschließlich der Säugetiere, ihre eigenen, doppelsträngigen RNA-Vorläufermoleküle herzustellen, aus denen kleine siRNAs hervorgehen. Die so gebildeten RNAs regulieren die Genexpression auch noch auf anderen Ebenen als der Translation, wie wir gleich sehen werden.

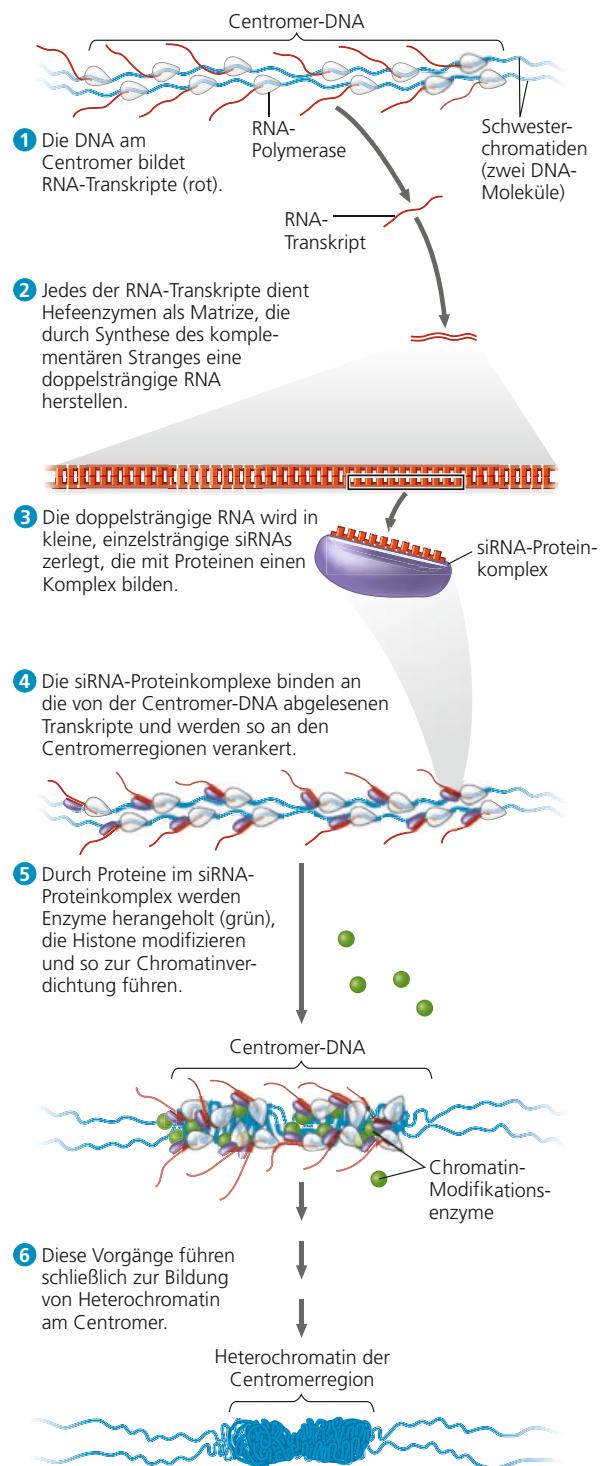
### 18.3.2 Chromatinumbau und Stilllegung der Transkription durch nicht-codierende RNAs

Die umfassende Regulation der Genexpression durch nicht-codierende RNAs wird immer offensichtlicher und wir möchten hier noch auf eine weitere Auswirkung eingehen. Außer über die Wechselwirkung mit mRNAs können ncRNAs auch die Chromatinstruktur verändern. Zum Beispiel benutzt die Spalthefe (*Schizosaccharomyces pombe*) solche Moleküle, um die Bildung des Heterochromatins im Bereich der Centromere auf den Chromosomen zu steuern.

Während der S-Phase des Zellzyklus muss die DNA im Bereich der Centromere aufgelockert werden, damit die Replikation fortschreiten kann. Danach werden die neu gebildeten Stränge wieder zu Heterochromatin kondensiert, um die Mitose einzuleiten. Einige Hefearten stellen siRNAs her, die für den erneuten Aufbau des Heterochromatins an den Centromeren benötigt werden. Ein Modell für deren Wirkung ist in der ►Abbildung 18.15 gezeigt. Wie genau der Prozess beginnt und in welcher Folge die einzelnen Schritte ablaufen, wird derzeit zwar noch diskutiert, eine Grundidee scheint aber allgemein akzeptiert zu sein: Das siRNA-System wechselt in solchen Hefen sowohl mit anderen nicht-codierenden RNAs als auch mit den Enzymen, die das Chromatin am Centromer modifizieren und neu strukturieren. Auch in den meisten Säugetierzellen hat man siRNAs gefunden. Der genaue Mechanismus der DNA-Verdichtung am Centromer wurde dort allerdings noch nicht aufgeklärt. Es ist aber anzunehmen, dass auch dabei nicht-codierende RNAs eine Rolle spielen.

Eine neue Klasse kleiner ncRNAs wird aufgrund ihrer Wechselwirkung als *piRNAs* bezeichnet (aus dem Englischen für *piwi-interacting RNAs*). Diese RNAs führen ebenfalls zur Bildung von Heterochromatin und hemmen die Genexpression einiger Transposons im Genom, die gelegentlich als „parasitische DNA-Elemente“ bezeichnet werden (siehe Kapitel 21). piRNAs sind in der Regel 24 bis 31 Nucleotide lang

und entstehen aus längeren, einzelsträngigen RNA-Vorläufern. Sie sind unverzichtbar in den Keimzellen einiger Tierarten, in denen sie während der Bildung der Gameten am Wiederaufbau der richtigen Methylierungsmuster mitwirken.



**Abbildung 18.15: Verdichtung des Chromatins am Centromer.** In der Spalthefe (*Schizosaccharomyces pombe*) fördern siRNAs zusammen mit anderen nicht-codierenden RNAs die Neubildung des stark verdichten Heterochromatins an den Centromeren der nach der DNA-Replikation gebildeten Schwesterchromatiden.

Inzwischen wurde auch eine Vielzahl langerer, nicht-codierender RNAs (*lncRNAs*) entdeckt. Eine davon ist beispielsweise für die Inaktivierung eines der X-Chromosomen bei weiblichen Säugetieren verantwortlich (siehe Abbildung 15.8). In diesem Fall bindet die vom X-Chromosom selbst gebildete XIST-RNA an das eigene Chromosom, was zu dessen Verdichtung in Heterochromatin, genannt Barr-Körperchen, führt.

Die genannten Beispiele zeigen, dass die Modifikation des Chromatins größere Bereiche von Chromosomen betrifft und zu deren Verdichtung führt. Da die Chromatinverpackung sich auf die Transkription auswirkt, spielt diese RNA-vermittelte Verdichtung wahrscheinlich eine wichtige Rolle bei der Regulation der Genexpression. Mittlerweile häufen sich auch experimentelle Hinweise auf eine mögliche Funktion von lncRNAs als „Gerüstmoleküle“, um DNA, Proteine und andere RNAs zu vereinen, die sich auf die Verdichtung des Chromatins auswirken können oder die Wechselwirkung zwischen Enhancer-Regionen eines Gens mit dem Mediator-Komplex und dem Promotor fördern. Letzteres würde sich also direkt auf die Aktivierung der Genexpression auswirken.

### 18.3.3 Die Bedeutung kleiner, nicht-codierender RNAs für die Evolution

**EVOLUTION** Kleine, nicht-codierende RNAs können die Genexpression auf unterschiedlichen Stufen und durch verschiedene Mechanismen steuern. Wie kleine RNAs von Bakterien zur Abwehr von Bacteriophagen im CRISPR-System eingesetzt werden, wird in Kapitel 20 (Abbildung 20.15) näher erläutert. Offensichtlich handelt es sich beim Einsatz von ncRNAs also um ein sehr ursprüngliches System mit einer zentralen Bedeutung in der Evolution. Wie ließe sich das erklären?

Im Allgemeinen erlauben zusätzliche Regulationsmechanismen die Entwicklung komplexerer morphologischer Merkmale. Daher lag die Vermutung nahe, dass die morphologische Entwicklung der verschiedenen Arten im Laufe der Evolution durch die zunehmende Vielfalt der in einem Genom codierten miRNAs vorangetrieben wurde. Obwohl diese Hypothese noch überprüft wird, sollten logischerweise alle nicht-codierenden RNAs in diese Überlegungen einbezogen werden. Durch die neuen Sequenziermethoden, die wir in Kapitel 20 erläutern, kann abgeschätzt werden, wie viele Gene für nicht-codierende RNAs im Genom einer bestimmten Art vorhanden sind. Die Auswertung solcher Ergebnisse aus verschiedenen Arten unterstützt die Vermutung, dass sich zunächst siRNAs entwickelten, gefolgt von miRNAs und später von piRNAs, die man nur in Tieren findet. Man kennt zwar Hunderte verschiedener Arten von miRNAs, schätzt die Zahl der piRNAs aber auf etwa 60.000 und schreibt ihnen deshalb eine Rolle in der immer genaueren Feinregulation der Genexpression zu.

Angesichts der genannten Funktionen von nicht-codierenden RNAs ist es nicht weiter verwunderlich, dass viele davon eine wichtige Aufgabe in der Embryo-

nalentwicklung erfüllen, ein Thema, dem wir uns nun zuwenden wollen. Tatsächlich bietet die Embryonalentwicklung ein Paradebeispiel für die Notwendigkeit einer genau abgestimmten Regulation der Genexpression.

### ► Wiederholungsfragen 18.3

1. Vergleichen Sie die Funktion von miRNAs in der Regulation der Genexpression mit der von anderen nicht-codierenden RNAs bei der Modifikation des Chromatins am Centromer.
2. **WAS WÄRE, WENN?** Stellen Sie sich vor, dass die in Abbildung 18.14 zum Abbau bestimmte mRNA für ein Protein codiert, das die Zellteilung eines vielzelligen Lebewesens fördert. Was würde geschehen, wenn eine Mutation im Gen für die miRNA deren Wirkung auf den Abbau der mRNA verhindert?

Lösungshinweise finden Sie in Anhang A.

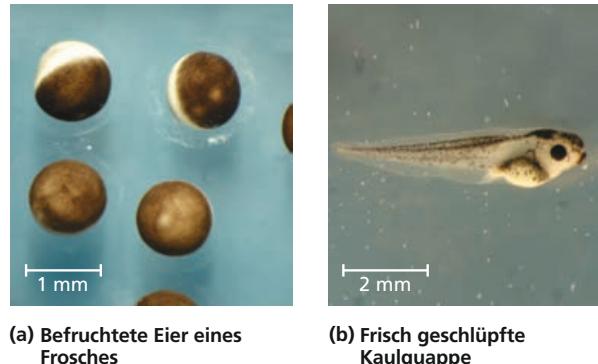
## Die verschiedenen Zelltypen in einem Lebewesen entstehen nach einem Programm zur differenziellen Genexpression

# 18.4

Während der Embryonalentwicklung eines vielzelligen Lebewesens geht aus einer befruchteten Eizelle (Zygote) eine Vielzahl verschiedener Zelltypen mit unterschiedlichem Aufbau und verschiedenen Aufgaben hervor. Normalerweise bilden Zellen die Gewebe, Gewebe die Organe und Organe gruppieren sich zu Organsystemen, die den Gesamtorganismus ausmachen. Jedes Entwicklungsprogramm muss daher sicherstellen, dass sich die Zellen und ihre übergeordneten Strukturen in einer dreidimensionalen Umgebung zum richtigen Zeitpunkt und am richtigen Platz entwickeln. Die Vorgänge, die während der Individualentwicklung bei Pflanzen und Tieren ablaufen, werden in den Kapiteln 35 und 47 näher beschrieben. Im Folgenden wollen wir uns auf das Programm zur Regulation der Genexpression konzentrieren, das die Embryonalentwicklung steuert. Dies soll beispielhaft an einigen Tiermodellen erläutert werden.

### 18.4.1 Ein genetisches Programm für die Embryonalentwicklung

In ►Abbildung 18.16 erkennen wir den enormen Unterschied zwischen einer Zygote und dem sich daraus entwickelnden Tier. Diese bemerkenswerte Verwandlung wird durch drei miteinander verknüpfte Vorgänge bewirkt: Zellteilung, Zelldifferenzierung und Morphogenese. Durch aufeinanderfolgende mitotische Teilungen bringt die Zygote eine riesige Zahl von Zellen her-



**Abbildung 18.16: Von der befruchteten Eizelle zum Tier in vier Tagen.** Es dauert nur vier Tage, bis durch Zellteilung, Zelldifferenzierung und Morphogenese aus einem befruchteten Froschei (a) eine Kaulquappe (b) wird.

Die drei beschriebenen Stufen beruhen letztlich alle auf dem Verhalten von Zellen. Selbst die Morphogenese zur Gestaltung des Lebewesens kann auf Veränderungen der Form, der Beweglichkeit und anderer Merkmale der Zelle zurückgeführt werden, die die verschiedenen Teile des Embryos hervorbringen. Wie Sie bereits gelernt haben, werden zelluläre Aktivitäten hauptsächlich durch die Expression von Genen und die Wirkung der gebildeten Proteine bestimmt. Das Genom fast aller Zellen eines vielzelligen Lebewesens ist identisch, sodass die differenzielle Genexpression letztlich darauf beruhen muss, dass die Transkription bestimmter Gene in den verschiedenen Zelltypen unterschiedlich reguliert wird.

In Abbildung 18.11 hatten wir anhand eines einfachen Modells erläutert, wie in zwei verschiedenen Zelltypen (Leberzelle und Augenlinsenzelle) Gene differenziell exprimiert werden können. Jede dieser ausdifferenzierten Zellen verfügt über einen bestimmten Satz von Aktivatormolekülen, die die Expression der für den jeweiligen Zelltyp benötigten Gene anschalten. Da beide aus der gleichen befruchteten Eizelle hervorgingen, stellt sich die Frage, wie die unterschiedliche Ausstattung mit den spezifischen Aktivatoren zustande kommt.

Wir wissen heute, dass Stoffe von der Mutter in die Eizelle eingelagert werden (maternale Faktoren), die ein genau festgelegtes Programm der Genexpression in Gang setzen, während die Zellen sich teilen. Dieses

Programm sorgt letztendlich für die richtige Ausstattung der Zellen mit unterschiedlichen Proteinen. Um diesen Prozess zu verstehen, werden wir zwei grundlegende Entwicklungsvorgänge näher betrachten: Zunächst werden wir uns mit der frühen Embryogenese beschäftigen und erfahren, wie während der ersten Mitosen der Eizelle die unterschiedlichen Zelltypen auf ihren weiteren Entwicklungsweg gebracht werden. Als Nächstes veranschaulichen wir am Beispiel der Muskelentwicklung, wie die zelluläre Differenzierung einen bestimmten Zelltyp hervorbringt.

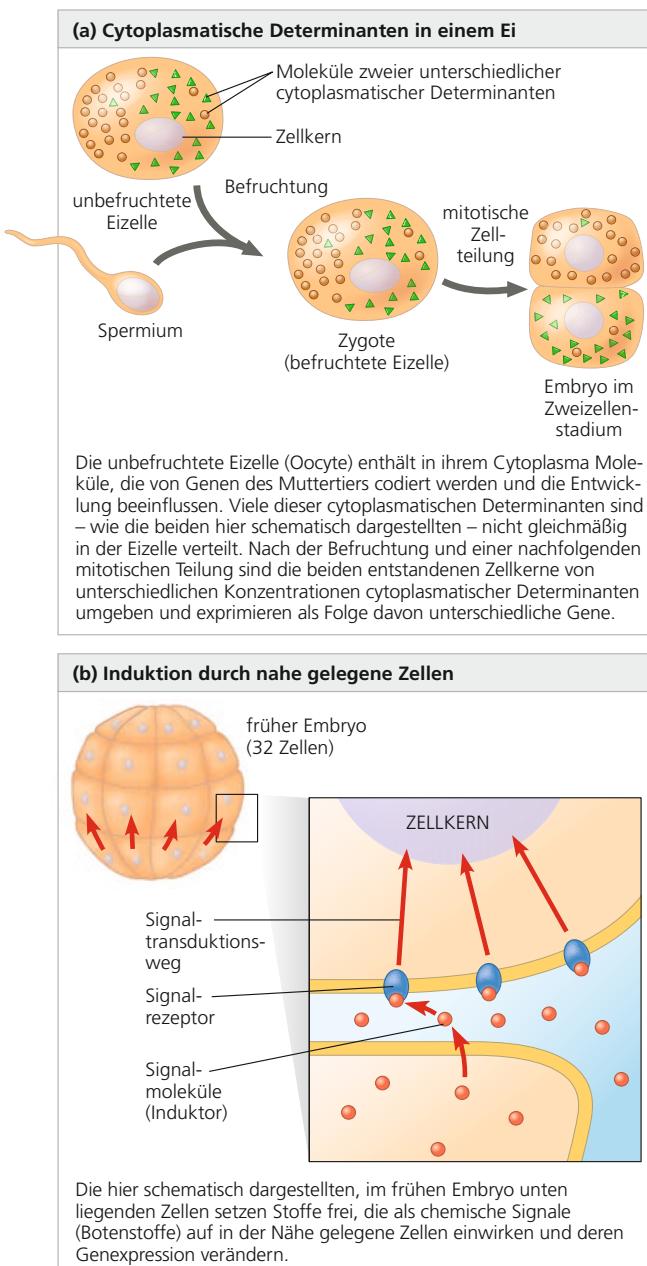
### 18.4.2 Cytoplasmatische Determinanten und Induktionssignale

Wie entstehen die ersten Unterschiede zwischen den Zellen in einem frühen Embryonalstadium, und wie wird im weiteren Verlauf der Entwicklung die Differenzierung in die verschiedenartigen Zelltypen gesteuert? Wahrscheinlich vermuten Sie bereits richtig, dass in jeder einzelnen Zelle des sich entwickelnden Lebewesens ganz bestimmte Gene exprimiert werden, die den weiteren Entwicklungsweg festlegen. Welche Gene zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Entwicklung exprimiert werden sollen, entnimmt die Zelle einer von zwei Informationsquellen, deren Bedeutung sich in verschiedenen Arten unterscheiden kann.

Eine dieser für die frühe Entwicklung wichtigen Informationsquellen ist das Cytoplasma der Eizelle, in das von der Mutter sowohl RNA-Moleküle als auch Proteine eingelagert wurden. Das Cytoplasma befruchteter und unbefruchteter Eizellen ist keineswegs homogen. mRNA-Moleküle, Proteine und andere Stoffe, wie auch die Organellen, sind in der Eizelle nicht gleichmäßig verteilt, was für die Entwicklung des sich bildenden Embryos von entscheidender Bedeutung ist. Solche von der Mutter in die Eizelle eingelagerten Substanzen, die die frühe Entwicklung beeinflussen, bezeichnet man als **cytoplasmatische Determinanten** (►Abbildung 18.17a). In den ersten auf die Befruchtung folgenden mitotischen Teilungen gelangen verschiedene Anteile des Cytoplasmas der Zygote in die verschiedenen Zellen. Die in den Zellkernen enthaltene genetische Information steht dann unter dem Einfluss unterschiedlicher cytoplasmatischer Determinanten, die von dem Teil des Cytoplasmas abhängt, den jede Zelle erhalten hat. Die entsprechenden Kombinationen cytoplasmatischer Determinanten in einer Zelle bestimmen damit die weitere Entwicklung, indem sie sich auf die Genexpression während der Zelldifferenzierung auswirken.

Die zweite wichtige Informationsquelle für die Embryonalentwicklung ist die Umgebung der Zelle, deren Bedeutung mit der steigenden Zellzahl des Embryos zunimmt. Dazu gehören vor allem Signale, die von den in nächster Nachbarschaft liegenden Zellen gesendet werden. Dies können beispielsweise von den Nachbarzellen ausgeschüttete Wachstumsfaktoren sein (siehe Kapitel 11), aber auch direkte Zell-Zell-

Kontakte über Oberflächenproteine. Solche Signale rufen Veränderungen in der Empfängerzelle hervor, ein Vorgang, der als **Induktion** bezeichnet wird (► Abbildung 18.17b). Die Empfängerzelle nimmt die Signale mithilfe von Oberflächenrezeptoren und anderen Komponenten von Signalketten wahr. In der Regel verändern die Signalmoleküle letztlich das Muster der Genexpression in den Empfängerzellen und legen sie damit auf einen bestimmten Entwicklungsweg fest, der sich oft in sichtbaren Veränderungen der Zellmorphologie äußert. Damit tragen die Wechselwirkungen zwischen embryonalen Zellen zur Differenzierung in die vielen verschiedenen Zelltypen bei, aus denen schließlich ein neues Lebewesen entsteht.



**Abbildung 18.17:** Die Anlage entwicklungsgenetischer Informationen im frühen Embryo.

### 18.4.3 Die schrittweise Regulation der Genexpression während der Zelldifferenzierung

Die ersten in einer Zelle auftretenden Veränderungen auf dem Weg zu einer funktionalen Spezialisierung sind morphologisch kaum wahrnehmbar und zeigen sich zunächst nur auf der molekularen Ebene. Vor der Aufklärung dieser molekularen Vorgänge wurde der Begriff **Determination** (lat. *determinare*, festsetzen, festlegen, bestimmen) geprägt, um die Vorgänge zu beschreiben, die zur sichtbaren Differenzierung von Zellen führen. Nach der Determination ist eine embryonale Zelle unwiderruflich auf eine bestimmte Entwicklung festgelegt. Verpflanzt man eine bereits determinierte Zelle von einer Stelle eines Embryos an eine andere, so wird sie sich so weiterentwickeln, wie es dem Gewebe an ihrem Ursprungsort entspricht. Während sich die Gewebe und Organe in einem Embryo weiterentwickeln, lassen sich auch zunehmend die Strukturen und Aufgaben der einzelnen Zellen voneinander unterscheiden.

Heute verstehen wir die Determination auch auf der molekularen Ebene. Sie führt letztlich zur sichtbaren Differenzierung von Zellen, die auf der Bildung gewebspezifischer Proteine beruht. Diese Proteine finden sich nur in bestimmten Zelltypen und verleihen der Zelle ihre charakteristische Form und Funktion. Ein erster Hinweis auf eine beginnende Differenzierung ist die Bildung der für die entsprechenden Proteine codierenden mRNAs. Sie mündet schließlich in der mikroskopisch sichtbaren Veränderung der Zelle. Auf der molekularen Ebene werden dabei verschiedene Gengruppen nacheinander und genau kontrolliert exprimiert, während die Zellen durch Teilung aus ihren Vorfürzellen hervorgehen. Bei dieser Regulation können alle in diesem Kapitel beschriebenen Stufen der Genexpression beeinflusst werden, wobei die Transkriptionskontrolle eine der wichtigsten darstellt. Auch in einer vollständig differenzierten Zelle wird eine geordnete Genexpression im Wesentlichen durch die Transkription aufrechterhalten.

Differenzierte Zellen haben sich auf die Herstellung gewebspezifischer Proteine spezialisiert. Beispielsweise können vor allem Leberzellen das Albumin herstellen, während sich die Zellen der Augenlinse auf die Herstellung von Kristallin spezialisiert haben (Abbildung 18.11). Auch Skelettmuskelzellen von Wirbeltieren sind ein gutes Beispiel. Jede der langgestreckten Muskelfasern enthält zahlreiche Zellkerne und wird von einer einzigen Plasmamembran umschlossen. Man spricht hier von einem **Syncytium**. Skelettmuskelfasern enthalten große Mengen kontraktiler Proteine wie Myosin und Actin, ebenso wie spezifische membranständige Rezeptorproteine, die Signale von Nervenzellen empfangen können.

Die Muskelzellen bilden sich aus embryonalen Vorläuferzellen. Solche Stammzellen haben noch die Fähigkeit, verschiedene Zelltypen zu bilden, einschließlich Knorpel- oder Fettzellen. Erst Signale aus der Umgebung legen sie auf die Bildung von Muskelzellen fest. Obwohl so determinierte Zellen im Mikroskop noch unverändert erscheinen, bezeichnet man sie nun als *Myoblasten*. Diese stellen dann später große Mengen muskelspezifischer Proteine her und verschmelzen miteinander zu den beschriebenen langgestreckten und vielkernigen Muskelfasern.

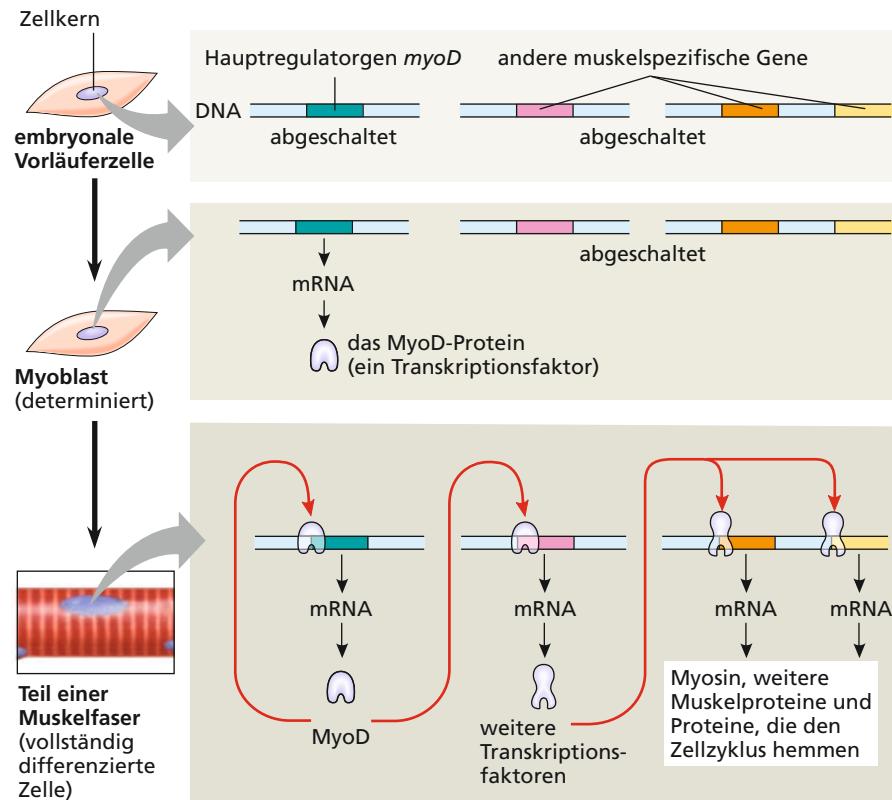
In Zellkulturen von Myoblasten wurden die molekularen Vorgänge während der Determination zur Muskeldifferenzierung aufgeklärt (die dabei eingesetzten molekularbiologischen Methoden werden in Kapitel 20 noch näher beschrieben). In einer Reihe von Experimenten wurden verschiedene Gene isoliert, jeweils einzeln in embryonalen Vorläuferzellen exprimiert und nach Anzeichen einer Differenzierung zu Myoblasten und Muskelfasern gesucht. Damit konnten einige Hauptregulatorogene (engl. *master regulatory genes*) identifiziert werden, die für Proteine codieren, die Myoblasten dazu veranlassen, sich zu einer

Skelettmuskelfaser zu entwickeln. Die Determination erfolgt also letztlich aufgrund der Expression eines oder mehrerer dieser Hauptregulatorogene.

Um die Determination bei der Muskelzelldifferenzierung näher zu erläutern, betrachten wir eines dieser Regulatorogene, das *myoD* (► Abbildung 18.18). Es codiert für das Protein MyoD, einen Transkriptionsfaktor, der an bestimmte Kontrollelemente in Enhancern von verschiedenen Zielgenen bindet und deren Expression anregt (siehe Abbildung 18.9). Einige der Zielgene des MyoD-Proteins codieren selbst wieder für andere muskelspezifische Transkriptionsfaktoren. MyoD fördert außerdem die Expression seines eigenen *myoD*-Gens. Durch diese positive Rückkopplung verstärkt es seine eigene Wirkung und hält so den differenzierten Status der Muskelzellen aufrecht. Man geht davon aus, dass alle durch MyoD aktivierte Gene eine MyoD-Bindestelle in den Enhancern ihrer Kontrollelemente tragen, sodass sie koordiniert exprimiert werden können. Schließlich aktivieren die genannten sekundären Transkriptionsfaktoren die Genexpression für Proteine wie Myosin und Actin, die den Skelettmuskelfasern ihre charakteristischen Eigenschaften verleihen.

**1 Determination.** Von anderen Zellen ausgehende Signale führen zur Aktivierung eines Hauptregulatorogens namens *myoD*. Die Zelle stellt das MyoD-Protein her, das spezifisch als ein Transkriptionsaktivator wirkt. Die Zelle, die nunmehr Myoblast genannt wird, ist unwiderrufbar festgelegt, eine Skelettmuskelzelle zu werden.

**2 Differenzierung.** Das MyoD-Protein stimuliert die Ablesung des *myoD*-Gens und aktiviert weitere Gene, die für muskelspezifische Transkriptionsfaktoren codieren, welche ihrerseits zur Expression von für Muskelproteine codierenden Genen führen. MyoD schaltet außerdem Gene an, die den Zellzyklus anhalten. Damit wird die Zellteilung unterbunden. Die sich nicht teilenden Myoblasten fusionieren miteinander und werden zu ausgewachsenen, mehrkernigen Muskelzellen (Muskelfasern).



**Abbildung 18.18: Determination und Differenzierung von Muskelzellen.** Skelettmuskelfasern entstehen aus embryonalen Stammzellen infolge von Veränderungen in der Genexpression. (Der Mechanismus der Genaktivierung ist hier stark vereinfacht wiedergegeben.)

**WAS WÄRE, WENN?** Welche Auswirkungen hätte eine Mutation im *myoD*-Gen, durch die das MyoD-Protein nicht mehr in der Lage wäre, seine eigene Genexpression zu aktivieren?

Das *myoD*-Gen wird zu Recht als ein Hauptregulator- gen bezeichnet. So kann es vollständig differenzierte Zellen wie Fett- oder Leberzellen, die sich aus den gleichen Stammzellen wie Muskelzellen entwickeln, dazu veranlassen, wieder Muskelzellen zu bilden. Warum ist diese Neudifferenzierung nur bei Fett- und Leberzellen möglich? Eine Erklärung wäre, dass die Aktivierung muskelspezifischer Gene nicht allein von MyoD abhängt, sondern eine spezielle Kombination regulatorischer Faktoren erfordert, die in anderen Zellen nicht vorhanden sind. Die Determination und die Differenzierung anderer Gewebearten könnten mit entsprechenden Regulatoren ähnlich ablaufen.

Wir haben nunmehr gesehen, wie unterschiedliche Programme der Genexpression im Zuge der Embryonalentwicklung ablaufen und zur Bildung differenzierter Zellen und Gewebe führen. Damit ein derartiges Gewebe aber richtig im Gesamtorganismus funktioniert, muss auch sein Bauplan (also die richtige dreidimensionale Anordnung) eingehalten und den einzelnen Differenzierungsvorgängen übergeordnet werden. Als Nächstes wollen wir die molekularen Grundlagen für die Festlegung eines solchen Bauplans am Beispiel von *Drosophila melanogaster* erläutern.

#### 18.4.4 Musterbildung zur Festlegung des Körperbaus

Wie wir gesehen haben, tragen cytoplasmatische Determinanten und Signale für die Induktion zur räumlichen Organisation des Körpers bei, in dem die Gewebe und Organe eines Lebewesens alle ihren vorbestimmten Platz einnehmen. Dies wird unter dem Begriff **Musterbildung** zusammengefasst.

Die Musterbildung setzt bei Tieren im frühen embryonalen Stadium ein, wenn die Körperachsen festgelegt werden. Bevor die Bauarbeiten an einem Gebäude beginnen, steht bereits fest, wo die Vorder- und wo die Rückseite sein sollen. Ähnlich werden bei einem Tier mit bilateraler Symmetrie (dazu gehören beispielsweise alle Wirbeltiere, Insekten und die sonstigen Gliederfüßler) die drei Hauptachsen des Körpers festgelegt (das heißt die Positionen von Kopf- und Schwanzende, links und rechts sowie oben und unten), bevor sich die Organe entwickeln. Die molekularen Signale zur Steuerung der Musterbildung werden unter dem Oberbegriff der **Positionsinformation** zusammengefasst und von cytoplasmatischen Faktoren und durch äußere Induktion bereitgestellt (*Abbildung 18.17*). Diese Signale teilen einer Zelle mit, wo sie sich im Verhältnis zu den Körperachsen und zu den Nachbarzellen befindet und bestimmen außerdem, wie die Zelle und ihre Nachkommen auf zukünftige molekulare Signale reagieren werden.

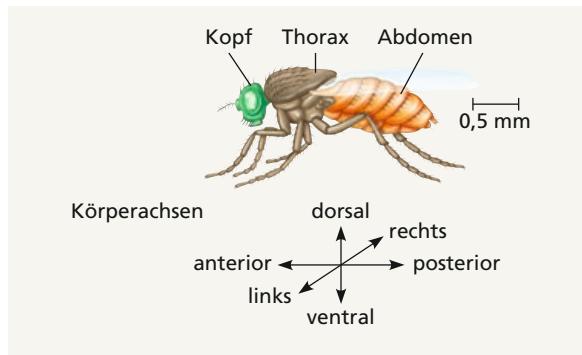
In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts beschäftigten sich viele Embryologen sehr detailliert mit anatomischen Einzelheiten der Embryonalentwicklung vieler Arten und manipulierten gezielt die sich entwickelnden embryonalen Gewebe. Obwohl diese Forschungen den Grundstein für ein Verständnis der Entwicklungsprozesse legten, blieb die Rolle einzelner Moleküle für die Steuerung der Musterbildung noch im Dunkeln.

Erst etwa um 1940 begann man, genetische Verfahren mit der Isolierung und Charakterisierung von Mutanten in der Entwicklungsforschung bei *Drosophila* einzusetzen. Dieser Ansatz brachte den Durchbruch, weil zum ersten Mal nachgewiesen wurde, dass die Entwicklung durch Gene gesteuert wird. Außerdem konnte man erklären, wie bestimmte Moleküle festlegen, wo und wie bestimmte Differenzierungsprozesse ablaufen. Erst durch die Verbindung anatomischer, genetischer und biochemischer Methoden bei der Forschung an Taufliegen und anderen Modelltieren konnten die Embryologen die Grundlagen der Entwicklung verstehen, die für viele andere Tierarten, einschließlich des Menschen, gelten.

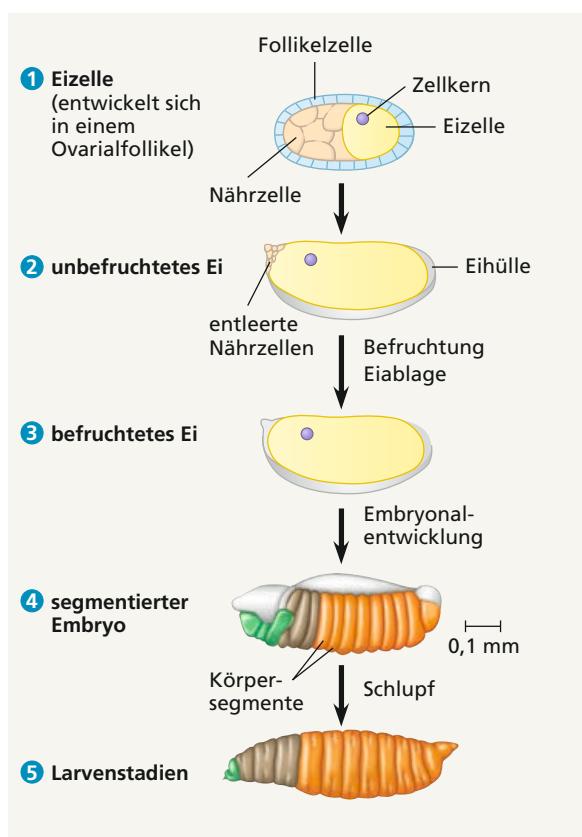
#### Der Lebenszyklus von *Drosophila*

Die Körper von Taufliegen und anderen Gliederfüßlern (Arthropoden) sind modular aus einer geordneten Abfolge von Körpersegmenten aufgebaut. Diese Segmente bilden die drei Hauptabschnitte des Körpers: den Kopf, den Thorax (der Rumpf, an dem Beine und Flügel ansetzen) und das Abdomen (Hinterleib; ► *Abbildung 18.19a*). Wie andere Tiere mit einer bilateralen Symmetrie besitzt *Drosophila* drei Achsen: eine Kopf-Schwanz-Achse (anterioposteriore Achse), eine Rücken-Bauch-Achse (dorsoventrale Achse) und eine Rechts-Links-Achse. Bei *Drosophila* sind die anterioposteriore und die dorsoventrale Achse bereits in der unbefruchteten Eizelle durch cytoplasmatische Determinanten vorbestimmt. Dies möchten wir beispielhaft nur für die anterioposteriore Achse erläutern.

Das *Drosophila*-Ei entwickelt sich im Ovar (Eierstock) der weiblichen Fliege. Das Ei enthält außerdem Nährzellen und ist zusammen mit diesen von Follikelzellen umschlossen (► *Abbildung 18.19b*). Diese unterstützenden Zelltypen versorgen das Ei mit Nährstoffen, mRNAs und anderen für die Entwicklung notwendigen Stoffen und bilden die Eischale. Nach der Befruchtung beginnt die Embryonalentwicklung und führt nach der Eiablage zur Ausbildung segmentierter Larven. Bei *Drosophila* lassen sich drei Larvenstadien unterscheiden. Danach folgt eine Verpuppung und während der sich anschließenden Metamorphose (Gestaltwechsel) entsteht der adulte Fliegenkörper (*Abbildung 18.19a*), ähnlich wie bei der Entstehung eines Schmetterlings aus einer Raupe.



(a) **Adultes Tier.** Die adulte Fliege ist segmentiert und jeder der drei Hauptkörperteile (Kopf, Thorax und Abdomen) setzt sich aus mehreren Segmenten zusammen. Die Körperachsen sind durch Pfeile dargestellt, die ein Koordinatensystem ergeben.



(b) **Entwicklung vom Ei zur Larve.** ① Die gelbe Eizelle ist von anderen Zellen umgeben, die innerhalb des mütterlichen Ovariums ein Follikel bilden. ② Die Nährzellen schrumpfen in dem Maße, in dem sie Nährstoffe und mRNAs an das sich entwickelnde, heranwachsende Ei abgeben. Schließlich füllt die ausgereifte Eizelle die von den Follikelzellen abgeschiedene Eihülle vollständig aus. ③ Die Eizelle wird im Körper des Muttertiers befruchtet und dann abgelegt. ④ Die Embryonalentwicklung führt zu einer Larve ⑤, die drei Stadien durchläuft. Das dritte Larvenstadium bildet eine Puppe, innerhalb derer sich die Metamorphose zur unter (a) gezeigten adulten Form vollzieht.

**Abbildung 18.19:** Die wichtigsten Entwicklungsschritte im Lebenszyklus von *Drosophila*.

### Genetische Analyse der frühen Embryonalentwicklung: Ein wissenschaftlicher Exkurs

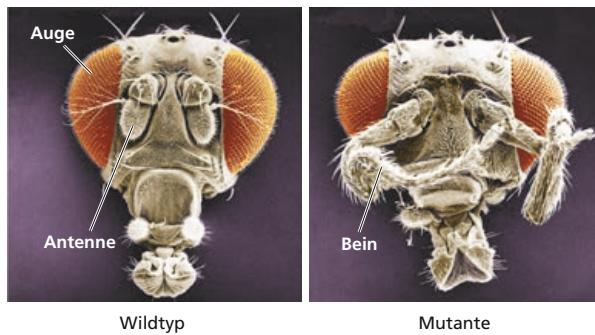
Edward Lewis erkannte als einer der Ersten in den 40er-Jahren des 20. Jahrhunderts das enorme Potenzial genetischer Ansätze zur Untersuchung der Embryonalentwicklung in *Drosophila*. Er untersuchte Fliegenmutanten mit ungewöhnlichen Entwicklungsstörungen, darunter solche mit zusätzlichen Flüelpaaren oder mit Beinen an den falschen Körpersegmenten, beispielsweise am Kopf (► Abbildung 18.20). Die Mutationen lieferten den ersten Hinweis für eine genetische Steuerung von Entwicklungsvorgängen und konnten verschiedenen Loci auf der Genkarte der Fliege zugeordnet werden. Die von Lewis beschriebenen sogenannten **homöotischen Gene** steuern die Musterbildung im späten Embryo, den Larven und in ausgewachsenen Fliegen.

Es sollte noch weitere 30 Jahre dauern, bis die frühe Embryonalentwicklung von *Drosophila* besser verstanden wurde. Die beiden deutschen Forscher Christiane Nüsslein-Volhard und Eric Wieschaus hatten sich das ehrgeizige Ziel gesetzt, **alle** für die Segmentierung verantwortlichen Gene von *Drosophila* zu identifizieren. Dieses Projekt schien aus dreierlei Gründen fast undurchführbar: Erstens enthält das *Drosophila*-Genom etwa 13.700 proteincodierende Gene. Die gesuchten Entwicklungsgene konnten entweder einige wenige Nadeln im Heuhaufen sein oder andererseits so zahlreich und miteinander vernetzt, dass einzelne Mutationen schwer zu finden wären. Zweitens war zu erwarten, dass Mutationen mit Störungen in der Embryonalentwicklung oft letal sind und die Mutanten in einem frühen Embryonal- oder Larvenstadium sterben. Da Individuen mit solchen Störungen das Fortpflanzungsalter nicht erreichen, können sie nicht gekreuzt und genetisch untersucht werden. Da *Drosophila* ein diploides Genom besitzt, konnten die Forscher dieses Problem umgehen, indem sie gezielt nach rezessiven Mutationen suchten, die in heterozygoten Trägern ohne phänotypische Auswirkungen vermehrt werden können. Drittens war bereits bekannt, dass die cytoplasmatischen Determinanten in der Eizelle die Körperachsen festlegen, sodass die Forscher nicht nur nach Mutationen in den Genen der Embryonen, sondern auch in denen des Muttertieres suchten. Mit solchen Genen der Mutter werden wir uns im Folgenden beschäftigen, wo es um die Frage geht, wie die anterioposteriore Körperachse im sich entwickelnden Ei festgelegt wird.

Nüsslein-Volhard und Wieschaus begannen ihre Suche nach Mutationen in Segmentierungsgen, indem sie mutagene Substanzen einsetzten, die auch Mutationen in den Gameten der Fliegen verursachten. Sie paarten die so mutagenisierten Fliegen miteinander und suchten unter den Nachkommen nach abgestorbenen Embryonen und Larven mit abnormaler Segmentierung oder anderen morphologischen Defekten. Um Gene mit Einfluss auf die anterioposteriore Achse aufzuspüren, suchte man nach Larven mit Fehlbildungen am vorderen oder hinteren Ende – zum Beispiel solche mit zwei Köpfen oder zwei Hinterenden. Solche Mutationen sollten in Genen des Muttertieres auftreten, die normalerweise die anterior-posteriore Ausrichtung bestimmen.

Mit diesem sehr aufwendigen Ansatz wurde schließlich eine Liste von 1200 Genen erstellt, die bei Taufliegen die Musterbildung während der Embryogenese beeinflussen. Von diesen erwiesen sich etwa 120 als absolut notwendig für die normale segmentale Untergliederung des sich bildenden Fliegenkörpers. Im Verlauf der folgenden Jahre konnten die gefundenen Segmentierungsgene nach allgemeinen Funktionskriterien eingeteilt, kartiert und viele davon auch isoliert werden, um sie in weiteren Experimenten gezielt zu untersuchen. Letztlich ergab sich daraus ein umfassendes Verständnis der molekularen Vorgänge bei der morphogenetischen Musterbildung in der frühen Embryonalentwicklung von *Drosophila*. Zusammen mit Lewis erhielten Nüsslein-Volhard und Wieschaus 1995 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin.

Im Folgenden möchten wir beispielhaft auf eines der Gene näher eingehen, die Nüsslein-Volhard, Wieschaus und ihre Mitarbeiter entdeckt haben.



**Abbildung 18.20: Abnorme Musterbildung bei *Drosophila*.**

Mutationen bestimmter Regulatorgene aus der Gruppe der homöotischen Gene führen zu anatomischen Fehlbildungen. Diese nachträglich gefärbten REM-Aufnahmen zeigen die Köpfe von Taufliegen. Links sehen wir einen normalen Fliegenkopf (Wildtyp) mit einem Antennenpaar, rechts den Kopf einer Mutante. Die homöotische Mutation in einem einzelnen Gen führt zum Wachstum von Beinen anstelle der Antennen am Kopf der Fliege.

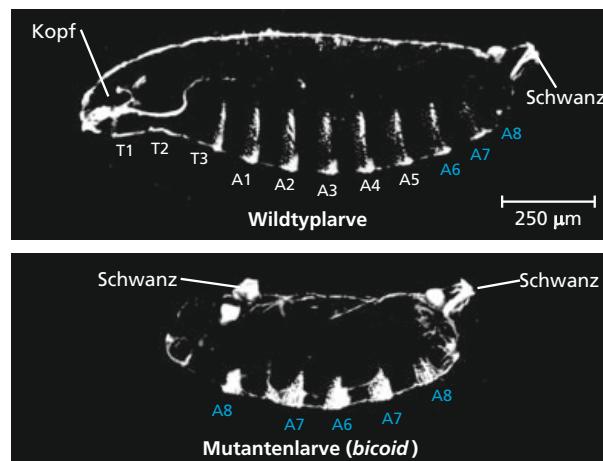
### Die Festlegung der Körperachsen

Wie wir bereits ausgeführt haben, werden die Körperachsen in *Drosophila* zunächst durch cytoplasmatische Determinanten in der Eizelle festgelegt. Dabei handelt es sich um RNA oder Proteine, die von Genen des mütterlichen Körpers codiert und deshalb auch als **materiale Wirkungsgene** bezeichnet werden. Mutationen in solchen Genen äußern sich in mutanten Phänotypen bei den Nachkommen, unabhängig von deren eigenem Genom. Die Produkte der maternalen Wirkungsgene werden als RNA oder Proteine noch in der mütterlichen Gebärmutter im Ei deponiert. Trägt das Muttertier eine homozygote Mutation in einem dieser Gene, so kann das im Ei abgelegte Genprodukt entweder defekt oder gar nicht vorhanden sein. Nach einer Befruchtung können sich solche Eier nicht normal entwickeln.

Da sie die Orientierung im Ei und in der sich daraus entwickelnden Fliege festlegen, werden die maternalen Wirkungsgene auch als **Eipolaritätsgene** bezeichnet. Eine Gruppe dieser Gene legt die anterioposteriore Achse fest, eine andere die Dorsoventralachse.

Mutationen in Eipolaritätsgenen sind, wie die von Segmentierungsgenen, in der Regel embryonal letal.

**Bicoid: Ein Morphogen bestimmt die Kopfstrukturen.** Wir möchten am Beispiel des *bicoid*-Gens („zweischwänzig“) verdeutlichen, wie genau solche maternalen Wirkungsgene die Körperachsen bei den Nachkommen festlegen. Wenn beide Allele des *bicoid*-Gens der Mutter eine Mutation tragen, die Fliege also homozygot ist, dann entwickelt sich aus dem befruchteten Ei ein Embryo, dem die vordere Körperhälfte fehlt. Stattdessen entwickelt er spiegelverkehrt eine weitere hintere Körperhälfte (►Abbildung 18.21). Aus diesem Phänotyp der Mutanten schlossen Nüsslein-Volhard und ihre Kollegen, dass das Produkt des mütterlichen *bicoid*-Gens gebraucht wird, um das Kopfende der Fliege festzulegen, und dass es möglicherweise im Bereich des vorderen Endes der Eizelle in höherer Konzentration zu finden ist als am hinteren Ende. Dies entspricht der sogenannten Morphogen-Gradienten-Hypothese, die von Embryologen bereits vor einem Jahrhundert aufgestellt wurde. Sie besagt, dass die Konzentrationsgradienten bestimmter Substanzen, der Morphogene, die Körperachsen und andere formgebende Merkmale eines Embryos vorgeben.



**Abbildung 18.21: Die Funktion des *bicoid*-Gens bei der Entwicklung von *Drosophila*.** Eine Wildtyp-Taufliegenlarve besitzt einen Kopf, drei Thoraxsegmente (T), acht Abdominalsegmente (A) und einen Schwanz. Eine Larve, deren Mutter zwei Mutanten-Allele des *bicoid*-Gens trägt, fehlen alle vorderen Strukturen und sie besitzt zwei Schwänze.

Mithilfe der Gentechnik und moderner molekularbiologischer Verfahren konnte die Hypothese experimentell überprüft werden, dass es sich bei Bicoid um ein Morphogen als Determinante der anterioposterioren Achse handelt. Als Erstes musste die Frage geklärt werden, ob die entsprechende mRNA oder das Protein tatsächlich in verschiedenen Bereichen der Eizelle in unterschiedlicher Konzentration auftritt. Tatsächlich fand man höhere Konzentrationen der *bicoid*-mRNA weit am vorderen Ende der reifen Eizelle, was die ursprüngliche Hypothese bestätigte (►Abbildung 18.22). Die *bicoid*-mRNA wird von den benachbarten Nährzellen gebildet, über Cytoplasmabrücken in die Eizelle geschleust und

dort am vorderen Ende am Cytoskelett verankert. Nach der Befruchtung der Eizelle wird die *bicoid*-mRNA zum Bicoid-Protein translatiert. Das Bicoid-Protein diffundiert dann langsam vom anterioren Ende der Zelle, wo es gebildet wurde, zum posterioren Ende. Dies führt zu einem Konzentrationsgefälle des Proteins innerhalb des frühen Embryos und legt nahe, dass das Bicoid-Protein für die Festlegung des anterioren Körperendes der Fliege verantwortlich ist. Um dies weiter zu untermauern, wurde gereinigte *bicoid*-mRNA in verschiedene Bereiche früher Fliegenembryonen injiziert. Tatsächlich führte die Translation zum Protein jeweils zur Ausbildung anteriorer Körperstrukturen in der Nähe der Injektionsstelle.

Die Forschungen am *bicoid*-System waren in vielerlei Hinsicht bahnbrechend. Als Erstes führten sie zu der Beschreibung eines einzelnen Proteins, das einen frühen Schritt in der Musterbildung bestimmt. Damit war geklärt, wie aus verschiedenen Bereichen im Ei Zellen entstehen können, die unterschiedliche Entwicklungswege einschlagen. Zweitens unterstrichen die Forschungsergebnisse die entscheidende Rolle des Muttertieres in der Anfangsphase der embryonalen Entwick-

lung. Schließlich gehört die Festlegung von Polarität und von Körperpositionen durch einen morphogenen Gradienten zu den grundlegenden entwicklungsbiologischen Konzepten und findet sich bei vielen untersuchten Arten wieder. Damit wurden auch die Voraussagen der ersten klassischen Embryologen bestätigt.

Die von der Mutter gebildeten mRNAs sind für die Embryonalentwicklung vieler Arten wichtig. Bei *Drosophila* legen Gradienten bestimmter Proteine nicht nur die Richtung der anterioposterioren Achse fest, sondern sind auch für die Orientierung der Dorsoventralachse (Rücken- und Bauchseite) verantwortlich. Während der Embryo wächst, werden die maternalen mRNAs abgebaut und embryonal codierte Genprodukte übernehmen die weitere Steuerung. Dabei spielen miRNAs bei *Drosophila* und anderen Tieren eine wichtige Rolle. Später bestimmen Positionsinformationen des Embryos in immer feineren Auflösungen die genaue Zahl und Ausrichtung der Körpersegmente. Wenn die auf dieser abschließenden Ebene wirkenden Gene mutiert sind, zeigen sich Fehlbildungen an der erwachsenen Fliege, wie beispielsweise in Abbildung 18.20 gezeigt.

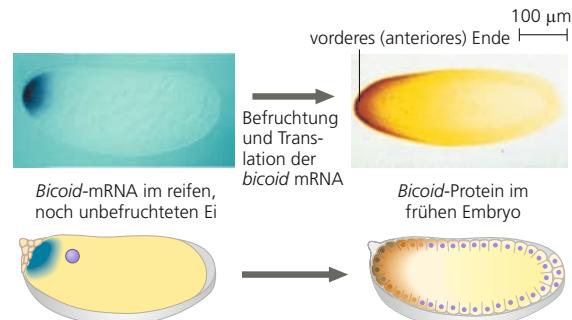
### ► Abbildung 18.22: Aus der Forschung

#### Ist Bicoid ein Morphogen, welches das anteriore Ende einer Taufliege festlegt?

**Experiment** In einem genetischen Ansatz zur Aufklärung der Embryonalentwicklung bei *Drosophila* untersuchten C. Nüsslein-Volhard und ihre Kollegen (seinerzeit am Europäischen Molekularbiologie-Laboratorium EMBL in Heidelberg) viele Embryonen und Larven mit Defekten im Körperbau, von denen einige auf Mutationen in Genen des Muttertieres zurückzuführen waren. Eines dieser maternalen Gene wurde *bicoid* (zweischwänzig) genannt, weil die Mutation dieses Gens zu Larven führte, die zwei Schwänze, aber keinen Kopf besaßen. Die Forscher vermuteten, dass *bicoid* ein Morphogen codiert, das für die Festlegung des Kopfendes verantwortlich ist. Nachfolgende Untersuchungen dienten dann der Analyse der Expression des *bicoid*-Gens, indem zunächst untersucht wurde, ob sich die mRNA und/oder das Bicoid-Protein am Kopfende der befruchteten Eizelle und des frühen Embryos anhäufen.

**Ergebnis** Die *bicoid*-mRNA (dunkelblaue Färbung in den mikroskopischen Aufnahmen und Schema-

zeichnungen) häuft sich nur am vorderen (anterioren) Ende unbefruchteter Eier an. In späteren Entwicklungsphasen konzentriert sich auch das Bicoid-Protein (orange-braun) in Zellen am anterioren Ende des Embryos.



**Schlussfolgerung** Die Ablagerung der *bicoid*-mRNA und der später auftretende diffusere Gradient des Bicoid-Proteins stützen die Hypothese, dass das Bicoid-Protein ein Morphogen ist, welches die Bildung von Kopfstrukturen veranlasst.

**Quellen:** C. Nüsslein-Volhard et al., Determination of anterioposterior polarity in *Drosophila*, *Science* 238:1675–1681 (1987). W. Driever und C. Nüsslein-Volhard, A gradient of *bicoid* protein in *Drosophila* embryos, *Cell* 54:83–93 (1988). T. Berleth et al., The role of localization of *bicoid* RNA in organizing the anterior pattern of the *Drosophila* embryo. *EMBO Journal* 7:1749–1756 (1988).

**WAS WÄRE, WENN?** Nehmen Sie an, dass die ursprüngliche Hypothese korrekt ist, und sagen Sie voraus, was vermutlich passieren würde, wenn man normale *bicoid*-mRNA in das anteriore Ende einer Eizelle injizieren würde, die aus einer weiblichen Fliege gewonnen wurde, die homozygot eine Mutation im *bicoid*-Gen trägt.

## Der Zusammenhang zwischen Evolution und Entwicklungsbiologie („Evo-Devo“)

**EVOLUTION** Die Mutation in einem einzigen Gen brachte die in *Abbildung 18.20* gezeigte Fliege mit den Beinen am Kopfende hervor. Das Gen codiert aber kein Antennenprotein, sondern einen Transkriptionsfaktor, der wiederum die Expression anderer Gene reguliert. Seine Fehlfunktion führt letztlich zur falschen Bildung von Körperanhängen, wie den Beinen anstelle der Antennen. Die Beobachtung, dass Störungen der Genexpression während der Individualentwicklung zu solch erstaunlichen Veränderungen von Extremitäten führen, brachte die Forscher auf den Gedanken, dass ähnliche Mutationen während der Evolution zur Ausbildung neuer Körperformen beigetragen haben könnten. Letztlich brachte diese Art der Fragestellung eine neue Forschungsrichtung hervor, die als „Evo-Devo“ (für „Evolution and Development“) bezeichnet wird und sich mit dem Zusammenhang zwischen Evolution und Entwicklungsbiologie befasst. Wir werden in *Kapitel 21* noch näher darauf eingehen.

In diesem Abschnitt haben wir erfahren, wie ein sorgfältig ausgeführtes Programm der sequenziellen Genregulation die Umwandlung einer befruchteten Eizelle in ein vielzelliges Lebewesen steuert. Das Programm sorgt für das genau abgestimmte An- und Abschalten von für die Differenzierung notwendigen Genen an der richtigen Stelle und zur rechten Zeit. Auch in einem vollständig entwickelten Organismus wird die Genexpression in ähnlicher Weise weiterhin feinreguliert. Im abschließenden Abschnitt werden wir erörtern, wie fein diese Abstimmung tatsächlich ist, wenn Veränderungen in der Expression eines oder weniger Gene zur Krebsentstehung führen können.

### ► Wiederholungsfragen 18.4

1. **ZUSAMMENHÄNGE ERKENNEN** Wie Sie in *Kapitel 12* gelernt haben, gehen aus einer Mitose zwei Tochterzellen hervor, die genetisch mit der Ausgangszelle identisch sind. Dennoch setzt sich Ihr eigener Körper, wie der aller vielzelligen Lebewesen, nicht ausschließlich aus identisch aussehenden Zellen zusammen. Wie können Sie dies erklären?
2. **ZUSAMMENHÄNGE ERKENNEN** Die von embryonalen Zellen freigesetzten Signalstoffe induzieren in den Nachbarzellen Veränderungen, ohne in diese einzudringen. Wie ist das möglich? (Sehen Sie sich dazu auch die *Abbildungen 11.15* und *11.16* an.)
3. Warum werden die maternalen Wirkungsgene von Taufliegen auch als Eipolaritätsgene bezeichnet?

4. **WAS WÄRE, WENN?** In der Vergrößerung von *Abbildung 18.17b* synthetisiert die untere Zelle einen Signalstoff, wohingegen die obere Zelle einen Signalrezeptor exprimiert. Erläutern Sie, wie durch Regulation der Genexpression diese Zellen zur Bildung der unterschiedlichen Proteine veranlasst werden.

Lösungshinweise finden Sie in Anhang A.

## Krebs entsteht durch genetische Veränderungen, die den Zellzyklus deregulieren

# 18.5

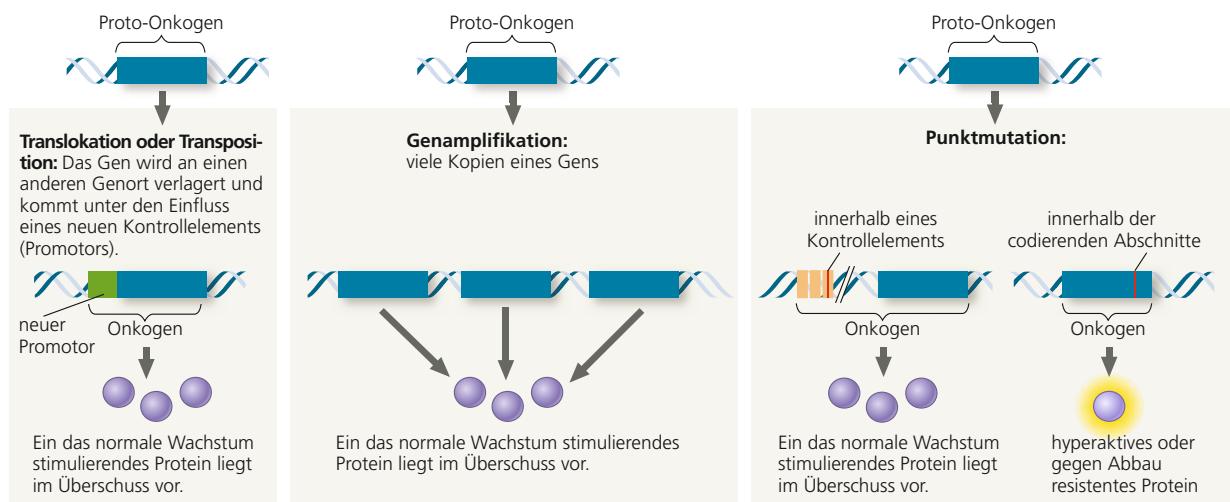
In *Kapitel 12* haben wir Krebs (bösartige Wucherungen) als eine Gruppe von Krankheiten kennengelernt, bei der Zellen sich den normalen Steuerungsmechanismen ihrer Vermehrung entziehen. Mit unserem nun erworbenen Verständnis der molekularen Grundlagen zur Steuerung der Genexpression können wir uns der Frage zuwenden, wie Krebs eigentlich entsteht. Die Regulationssysteme, deren Versagen zur Krebsentstehung beitragen, sind letztlich dieselben, die die embryonale Entwicklung, die Immunabwehr und andere biologische Vorgänge steuern. Die Krebsforschung hat also von den Fortschritten in anderen Bereichen der Biologie profitiert, aber auch selbst zu deren Weiterentwicklung beigetragen.

### 18.5.1 Gene und Krebs

In *Kapitel 12* haben wir ausführlich den Ablauf des Zellzyklus in eukaryontischen Zellen beschrieben. Die Regulation von Wachstum und Zellteilung während des Zellzyklus erfolgt durch Wachstumsfaktoren, Rezeptoren und Komponenten intrazellulärer Signalketten, also Proteine, die von Genen codiert werden. Wenn in somatischen Zellen solche Gene mutieren, kann unter Umständen Krebs entstehen. Entsprechende Veränderungen im Erbgut können zwar auch durch spontane Mutationen entstehen, sind allerdings bei somatischen Mutationen, die Krebs auslösen, häufig auf Umwelteinflüsse wie karzinogene Substanzen, Röntgenstrahlen, UV-Strahlen oder die Infektion mit bestimmten Viren zurückzuführen.

#### Onkogene und Proto-Onkogene

Die Forschungen an Tumviren haben zur Entdeckung von krebsverursachenden Genen (**Onkogene**; griech. *onkos*, Wucherung; *genos*, Bildung, Hervorbringung) bei bestimmten Retroviren geführt (siehe *Kapitel 19*). Später wurden Homologe solcher Gene mit sehr ähnlichen Sequenzen auch im Genom des Menschen und vieler Tiere gefunden. Die zellulären



**Abbildung 18.23:** Genetische Veränderungen, die Proto-Onkogene in Onkogene umwandeln können.

Versionen dieser Gene, die in ihrem normalen genomischen Umfeld keinen Krebs auslösen, werden als **Proto-Onkogene** bezeichnet. Die von ihnen codierten Proteine regen häufig das normale Zellwachstum und die Zellteilung an.

Wie kann ein Proto-Onkogen, das eine wichtige Funktion in normalen Zellen hat, zur Entstehung von Krebs beitragen? Oft führt eine Mutation in einem Proto-Onkogen zu einem Onkogen, weil entweder wesentlich mehr des vom Gen codierten Proteins gebildet oder die Aktivität des Proteins selbst gesteigert wird. Die mit der Umwandlung eines Proto-Onkogens in ein Onkogen verbundenen genetischen Veränderungen lassen sich in drei Klassen unterteilen: die Verschiebung von DNA-Abschnitten innerhalb des Genoms, die Vervielfältigung des Proto-Onkogens (Amplifikation) und das Auftreten von Punktmutationen in Kontrollelementen oder im codierenden Bereich des Proto-Onkogens (►Abbildung 18.23).

Krebszellen enthalten oft veränderte Chromosomen, die nach einem Bruch offenbar falsch zusammengesetzt wurden und damit Stücke von einem anderen Chromosom erhielten (Translokation; siehe Abbildung 15.15). Die möglichen Auswirkungen einer solchen Translokation auf die Regulation der Genexpression können wir uns mit dem, was wir in diesem Kapitel gelernt haben, leicht vorstellen: Falls ein so versetztes Proto-Onkogen unter die Kontrolle eines besonders starken Promotors oder eines anderen Kontrollelements kommt, wird es durch die verstärkte Transkription zum Onkogen. Die zweite mögliche Klasse von Mutationen, die Amplifikation, erhöht die Kopienzahl des Proto-Onkogens im Genom, was ebenfalls die Menge des gebildeten Proteins steigert. Schließlich kann eine Punktmutation entweder (1) im Promotor oder einem Enhancer eines Proto-Onkogens liegen und so eine verstärkte Genexpression bewirken oder (2) sie liegt im codierenden Bereich (einem der Exons) und führt nach der Translation zu einem Protein, das aktiver ist als das normale Protein, etwa weil sich seine Aktivität der normalen Kontrolle (beispielsweise

durch allosterische Regulation) entzieht, oder weil es deutlich langsamer abgebaut wird als das normale Protein. Jede dieser Veränderungen kann dazu führen, dass der Zellzyklus unkontrolliert abläuft. Die Zelle teilt sich dann auch, wenn sie es normalerweise nicht tun würde und schlägt den Weg in die Tumorbildung ein.

### Tumorsuppressor-Gene

Außer den Genen, deren Produkte normalerweise die Zellteilung fördern, codieren andere Gene auch für Proteine, welche die Zellteilung *hemmen*. Diese werden als **Tumorsuppressor-Gene** bezeichnet, weil sie die Zellen an einer unkontrollierten Vermehrung hindern. Folglich wird jede Mutation, die die Aktivität eines Tumorsuppressor-Proteins vermindert, die Zelle durch den Wegfall der Hemmung zum Wachstum anregen und kann so zur Krebsentstehung beitragen.

Die von Tumorsuppressor-Genen codierten Proteine können verschiedene Aufgaben erfüllen. Einige dieser Proteine sind normalerweise an der Reparatur der DNA beteiligt und verhindern damit die Anhäufung von Mutationen im Genom, die unter Umständen auch Krebs auslösen könnten. Andere Tumorsuppressoren vermitteln die Anheftung von Zellen untereinander oder an der extrazellulären Matrix. Eine solche Veränderung ist für Zellen in normalen Geweben sehr wichtig und oft bei Krebszellen gestört. Wieder andere Tumorsuppressor-Gene codieren für Komponenten von Signalketten, die letztlich den Zellzyklus hemmen.

### 18.5.2 Die Störung zellulärer Signalketten

Viele Proto-Onkogene und Tumorsuppressor-Gene codieren für Komponenten von Signalketten. Schauen wir uns nun näher an, wie solche Proteine in normalen Zellen arbeiten und welche ihrer Funktionen in Krebszellen gestört sind. Wir werden uns hierbei auf zwei wichtige Gene, das *ras*-Proto-Onkogen und das *p53*-Tumorsuppressor-Gen, beschränken. *ras*-Mutationen fin-

# Copyright

Daten, Texte, Design und Grafiken dieses eBooks, sowie die eventuell angebotenen eBook-Zusatzdaten sind urheberrechtlich geschützt. Dieses eBook stellen wir lediglich als **persönliche Einzelplatz-Lizenz** zur Verfügung!

Jede andere Verwendung dieses eBooks oder zugehöriger Materialien und Informationen, einschließlich

- der Reproduktion,
- der Weitergabe,
- des Weitervertriebs,
- der Platzierung im Internet, in Intranets, in Extranets,
- der Veränderung,
- des Weiterverkaufs und
- der Veröffentlichung

bedarf der **schriftlichen Genehmigung** des Verlags. Insbesondere ist die Entfernung oder Änderung des vom Verlag vergebenen Passwort- und DRM-Schutzes ausdrücklich untersagt!

Bei Fragen zu diesem Thema wenden Sie sich bitte an: **info@pearson.de**

## Zusatzdaten

Möglicherweise liegt dem gedruckten Buch eine CD-ROM mit Zusatzdaten oder ein Zugangscode zu einer eLearning Plattform bei. Die Zurverfügungstellung dieser Daten auf unseren Websites ist eine freiwillige Leistung des Verlags. **Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.** Zugangscodes können Sie darüberhinaus auf unserer Website käuflich erwerben.

## Hinweis

Dieses und viele weitere eBooks können Sie rund um die Uhr und legal auf unserer Website herunterladen:

<https://www.pearson-studium.de>