

TEIL

I

II

III

IV

V

EINFÜHRUNG IN DIE ZELLE

Zellen und Genome und die Diversität des Lebens

1

Die Oberfläche unseres Planeten ist von *Lebewesen* bevölkert – merkwürdigen, komplex 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 einen Schmetterling 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 bemerkenswerten 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 Themen: die erstaunliche Verschiedenheit hinsichtlich einzelner Details gegenüber der erstaunlichen Konstanz bezüglich grundlegender Mechanismen. In diesem Kapitel beginnen wir damit, die universalen Merkmale, die allem Leben auf unserem Planeten gemeinsam sind, zu umreißen, zusammen mit einigen grundlegenden Eigenschaften der Zellen. Dann besprechen

Kapitelinhalt

- 1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde
- 1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens
- 1.3 Eukaryoten und der Ursprung der Eukaryotenzelle
- 1.4 Modellorganismen

wir, wie eine Analyse der DNA-*Genome* es Wissenschaftlern erlaubt, die breite Vielfalt von Organismen in einen evolutionären „Lebensbaum“ zu platzieren. Diese Herangehensweise ermittelt, wie eng Lebewesen miteinander verwandt sind und erlaubt, die drei wichtigsten Zweige des Lebens auf der Erde zu identifizieren, *Eukaryoten*, *Bakterien* und *Archaeen* – die jeweils einzigartige Eigenschaften besitzen. Wir werden sehen, dass die vertraute Welt der Pflanzen und Tiere – auf die Forscher über Jahrhunderte den Blick richteten – nur einen kleinen Teil der gesamten Vielfalt des Lebens ausmacht; die überwiegende Mehrheit bleibt dem bloßen Auge verborgen.

Nachdem wir die Art und Weise untersucht haben, auf die Genome während den Zeiten der Evolution verändert wurden, befassen wir uns mit der Handvoll *Modellorganismen*, die Biologen auswählten, um die molekularen Mechanismen zu analysieren, die dem Leben zugrunde liegen. Einige besondere Viren, darunter SARS-CoV-2, stellen für den Menschen eine große Bedrohung dar, sodass auch sie Gegenstand intensiver Untersuchungen wurden. Aus diesem Grund beinhaltet dieser Abschnitt eine Einführung über Viren, die allgegenwärtigen Parasiten, die von Zellen leben. Viren werden nun als die am häufigsten vorkommenden biologischen Einheiten auf der Erde angesehen.

1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde

Es gibt über zwei Millionen beschriebene, heute auf der Erde lebende Arten, aber sehr sehr viel mehr gilt es noch zu entdecken. Jede Art ist verschieden und jede reproduziert sich so, dass Nachkommen entstehen, die für diese Art charakteristisch sind. Somit gibt der Elternorganismus Information weiter, welche in allen Einzelheiten die Eigenschaften der Nachkommen festlegt. Dieses Phänomen 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 benötigt auch der lebende Organismus Freie Energie um zu existieren. Aber das Leben verwendet die *Freie Energie*, um mit ihr ein enorm komplexes System von chemischen Vorgängen anzutreiben, die eine ausgeklügelte Organisation der Zellen schaffen und aufrechterhalten, welche durch die Erbinformation in diesen Zellen spezifiziert sind.

Die meisten Lebewesen sind Einzeller – andere, wie wir selbst, sind dagegen riesengroße vielzellige Gemeinschaften, in denen verschiedene Zellgruppen spezielle Funktionen ausüben und durch komplizierte interzelluläre Kommunikationssysteme miteinander 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 lebende Zelle ist ein wahres Wunderwerk.

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

Computer haben uns mit dem Konzept der Information als messbare Größe vertraut gemacht – 10 Bytes, um einige Hundert Textseiten oder ein Bild von einer Digitalkamera zu speichern, 10^9 Bytes für ein 60-minütiges Video, das aus dem Internet gestreamt wird, 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

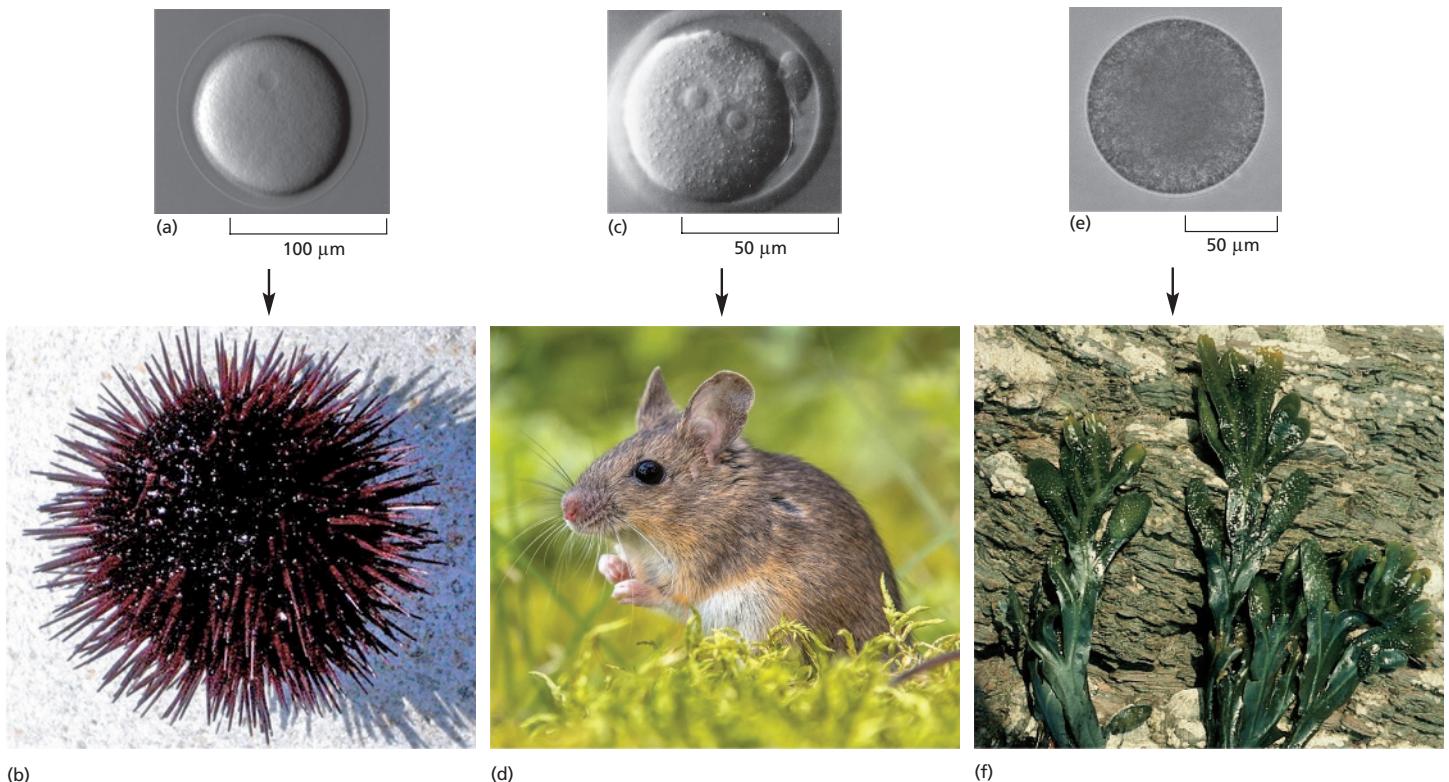


Abb. 1.1 Die Erbinformation in einer befruchteten Eizelle bestimmt die Natur des gesamten vielzelligen Organismus. Obwohl ihre Ausgangszellen wie gezeigt oberflächlich ähnlich aussehen, entsteht aus einem Seeigel-Ei ein Seeigel (a und b) und aus einem Maus-Ei entsteht eine Maus (c und d), während aus einem Ei des Seetangs *Fucus* ein *Fucus*-Seetang hervorgeht (e und f). (a, mit freundlicher Genehmigung von David McClay; b, mit freundlicher Genehmigung von Tim Hunt; c, mit freundlicher Genehmigung von Patricia Calarco, aus G. Martin, *Science* 209: 768–776, 1980. Mit Erlaubnis der AAAS; d, Rudner Zwerver/Alamy Stock Photo; e und f, mit freundlicher Genehmigung von Colin Brownlee).

25 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. Diese Tatsache liefert schlüssige Beweise dafür, dass alle Lebewesen auf der Erde diese Form ihrer genetischen Anweisungen genauso geerbt haben wie die Art sie abzulesen, und zwar von einem universellen gemeinsamen Vorfahren. Man nimmt an, dass dieser Vorfahre vor rund 3,5 bis 3,8 Milliarden Jahren existierte.

Alle heutigen irdischen Zellen speichern ihre Erbinformation in Form doppelsträngiger DNA-Moleküle – lange, unverzweigte, gepaarte *Polymerketten*, die immer aus den gleichen vier *Monomer*arten aufgebaut sind. Diese Monomere, chemische Verbindungen, die als Nukleotide bezeichnet werden, haben Abkürzungen aus einem Vierbuchstabenalphabet – A, T, C, G; sie sind zu einer langen linearen Abfolge aufgereiht, die für die Erbinformation codiert, gerade so wie die Abfolge von Einsen und Nullen die Information in einem Rechner verschlüsselt. Wir können ein DNA-Stückchen aus einer menschlichen Zelle in ein Bakterium einbauen oder ein Stück bakterielle DNA in eine menschliche Zelle einfügen. Und mit nur ein paar wenigen Veränderungen wird die Information erfolgreich abgelesen, gedeutet und kopiert. In Kapitel 8 werden wir beschreiben, wie Wissenschaftler heute rasch die Abfolge der Nukleotide in jedem beliebigen DNA-Molekül ablesen können und dabei die vollständige DNA-Sequenz eines Zellgenoms bestimmen

können – also die Gesamtheit seiner Erbinformation, die in der linearen Abfolge von Nukleotiden in der DNA eingebettet ist. Infolgedessen kennen wir heute die vollständige Genomsequenz von Zehntausenden Pflanzen und Tieren auf der Erde.

1.1.2 Alle Zellen replizieren ihre Erbinformation durch matrizengesteuerte Polymerisation

Die Mechanismen, die Leben ermöglichen, hängen von der Struktur des doppelsträngigen DNA-Moleküls ab. Dieses bemerkenswerte Molekül behandeln wir in Kapitel 4 und 5; hier verschaffen wir uns einen Überblick über seine Struktur und Reproduktionsweise. 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

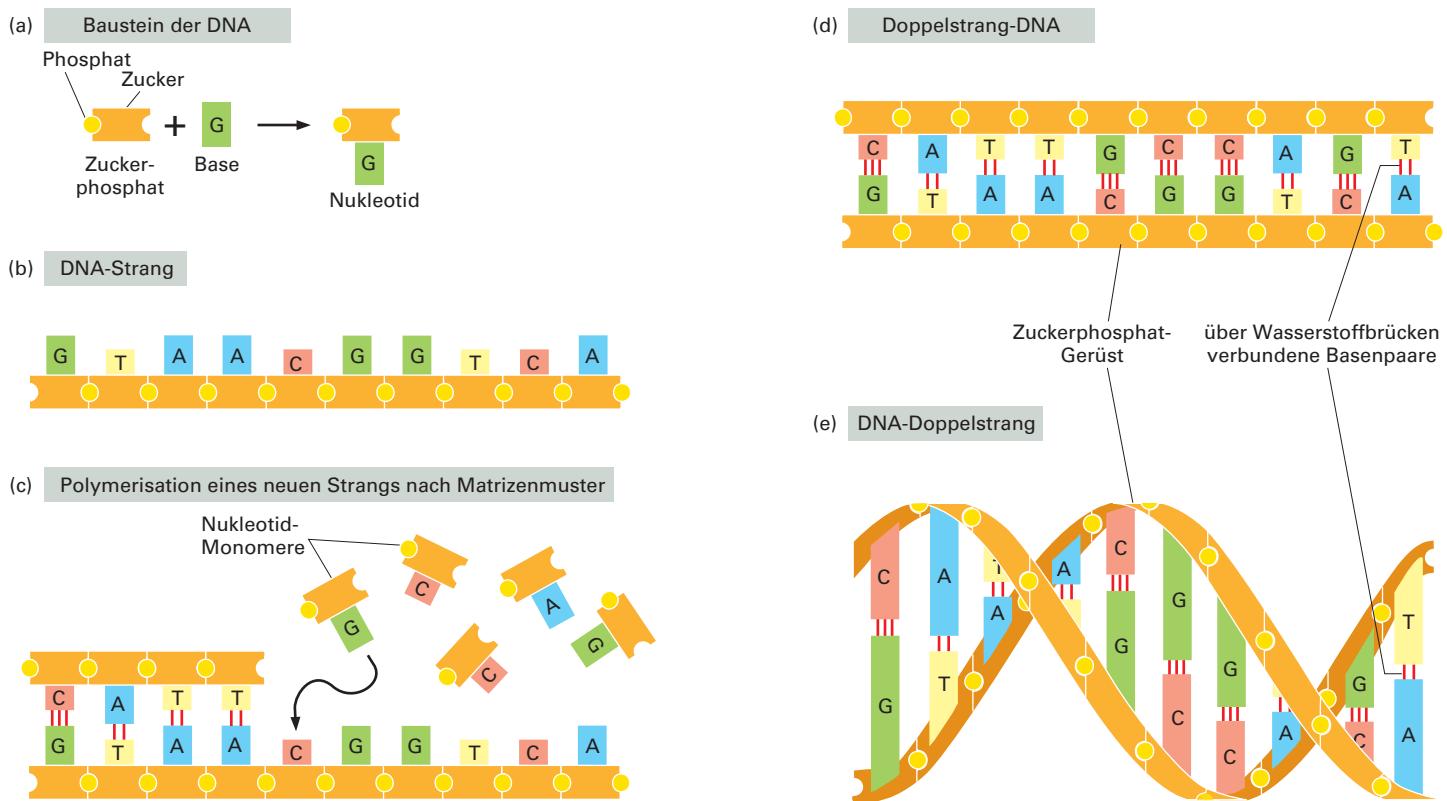


Abb. 1.2 DNA und ihre Bausteine. (a) DNA wird aus einfachen Untereinheiten aufgebaut, den Nukleotiden, von denen jedes aus einer spezifischen Anordnung von etwa 35 kovalent verknüpften Atomen besteht, die ein Zuckerphosphat-Molekül mit einer stickstoffhaltigen Substitutionsgruppe – einer Base – bilden. 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 eindeutige Ausrichtung bzw. Polarität. Diese Ausrichtung lenkt die molekularen Vorgänge, durch die die Information der DNA in Zellen sowohl übersetzt als auch kopiert (repliziert) 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 daher eine Nukleotidsequenz, die zu der des alten Strangs komplementär ist, und er besitzt ein Gerüst mit umgekehrter Ausrichtung – entsprechend wird GTAA ... im ursprünglichen Strang zu ... TTAC im neuen Strang. (d) Ein normales DNA-Moleköl 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 legen sich umeinander und bilden eine Doppelhelix – eine robuste Konstruktion, die jede beliebige Sequenz von Nukleotiden unterbringen kann, ohne ihre grundsätzliche doppelhelikale Struktur zu ändern.

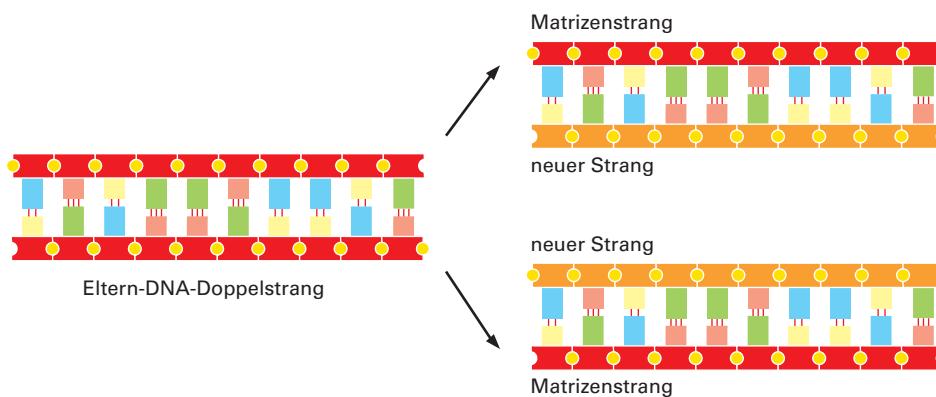


Abb. 1.3 Die Verdopplung der genetischen Information durch DNA-Replikation. Bei diesem Vorgang werden die beiden Stränge einer DNA-Doppelhelix auseinandergezogen, und jeder Strang dient als Vorlage für die Synthese eines neuen komplementären Strangs. Das Endergebnis sind zwei Tochter-DNA-Doppelhelices, welche die gleiche Sequenz haben wie die Eltern-Doppelhelix.

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 Matrizenstrang 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 und Gs. Die beiden Stränge legen sich umeinander und bilden eine Doppelhelix (Abb. 1.2e).

Die intermolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den gegensinnigen Basenpaaren sind verglichen mit den kovalenten Zucker-Phosphat-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 Stop sowie der Hilfsmoleküle (in Kapitel 5 und 17 behandelt). Jedoch sind die Grundlagen allgemein gültig: Die DNA ist der Informationsspeicher, und die *matrizingesteuerte Polymerisation* ist der Prozess, über den diese Information bei allen Lebewesen kopiert wird.

1.1.3 Alle Zellen transkribieren Teile ihrer Erbinformation in RNA-Moleküle

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 biologischer Polymere: RNA- und Proteinmoleküle. Der 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

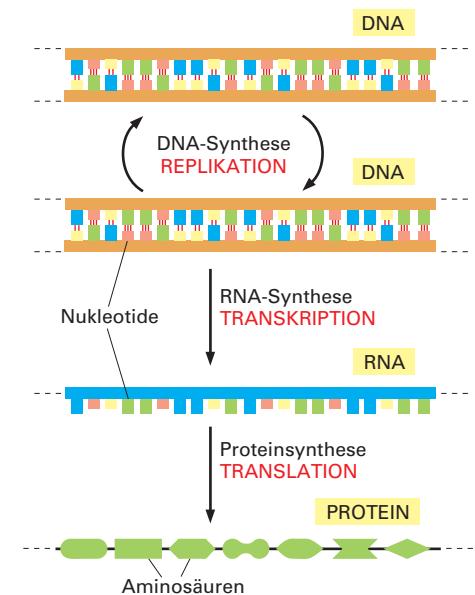


Abb. 1.4 Von der DNA zum Protein. Neben der DNA-Replikation (oben im Bild dargestellt) wird die genetische Information in einem zweistufigen Vorgang abgelesen und zur Verwendung gebracht: Zuerst werden bei der Transkription (Umschrift) Abschnitte der DNA-Sequenz verwendet, um die Synthese von RNA-Molekülen zu lenken. Dann werden bei der Translation (Übersetzung) die RNA-Moleküle dazu benutzt, um die Synthese von Proteinen zu steuern, die Polymere aus Aminosäure-Untereinheiten sind (wird später behandelt).

RNA-Moleküle dazu, die Synthese von Polymeren einer ganz und gar verschiedenen chemischen Klasse, der *Proteine*, zu lenken (**Abb. 1.4**). Die genauen daran beteiligten chemischen Reaktionen werden in Kapitel 6 vorgestellt; hier werden sie nur kurz skizziert.

Das Rückgrat eines RNA-Moleküls wird durch einen etwas anderen Zucker als bei der DNA – Ribose statt Desoxyribose – gebildet. Außerdem unterscheidet sich auch eine der vier Basen – Uracil (U) ersetzt Thymin (T). Am wichtigsten ist jedoch, dass die drei anderen Basen (A, C und G) die gleichen wie in der DNA sind, und alle vier Basen der RNA sich mit ihren komplementären Gegenstücken in DNA paaren: A, U, C und G aus RNA mit T, A, G bzw. C aus DNA. Während der Transkription ermöglicht diese Paarung, dass RNA-Monomere an einem Matrizenstrang der DNA aufgereiht, ausgewählt und polymerisiert werden, genauso wie DNA-Monomere während der Replikation ausgewählt werden. Das Ergebnis ist ein einzelsträngiges Polymermolekül, dessen Nukleotidsequenz exakt einen Anteil der Erbinformation der Zelle wiederholt – wenn auch in etwas anderer Schrift, nämlich mit den vier RNA-Monomeren statt DNA-Monomeren.

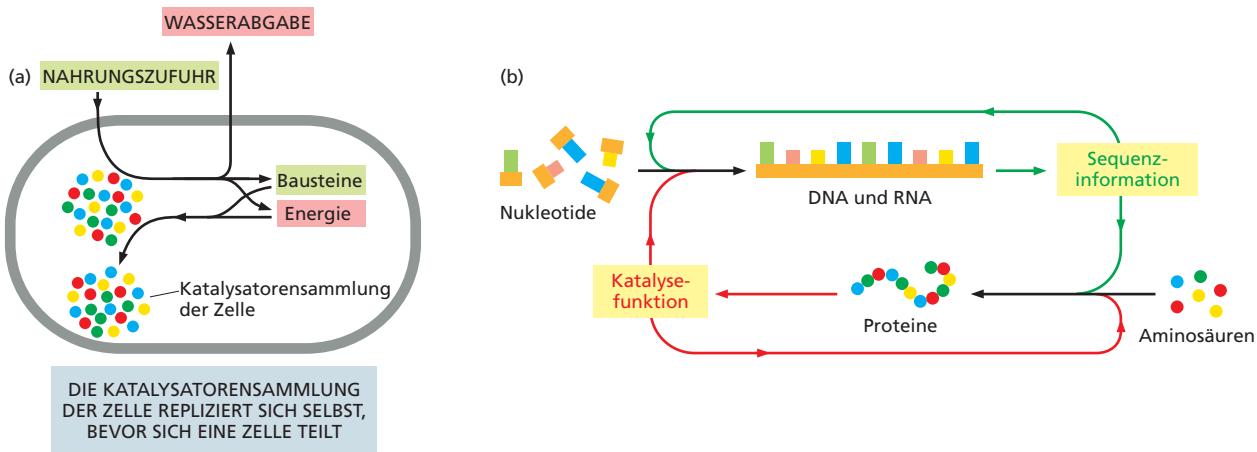
Der gleiche DNA-Abschnitt kann wiederholt verwendet werden, um die Synthese von vielen identischen RNA-Transkripten anzuleiten. Während also das Archiv der genetischen Information der Zelle festgelegt und unantastbar ist, sind die *RNA-Transkripte* Wegwerf-Massenprodukte. Die meisten dieser Transkripte fungieren als Zwischenstufen bei der Übertragung der Erbinformation, indem sie als **Boten-RNA-Moleküle (Messenger-RNAs, mRNAs)** die Synthese von Proteinen nach den genetischen, in der DNA gespeicherten Vorschriften lenken. In Kapitel 6 werden wir jedoch sehen, dass manche RNA-Transkripte nicht als Informationsträger dienen; stattdessen haben sie eine direkte Aufgabe in der Zelle, um eine Vielzahl anderer Funktionen auszuführen.

1.1.4 Alle Zellen verwenden Proteine als Katalysatoren

Proteinmoleküle 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 Untereinheiten der Proteine, die **Aminosäuren**, unterscheiden sich stark von den Nukleotiden der DNA und RNA, und außerdem gibt es von ihnen 20 Arten statt vier. Jede Aminosäure wird um eine Kernstruktur gebildet, die es ihr gestattet, über kovalente Verknüpfung in typischer Weise mit jeder anderen Aminosäure aus dem vorhandenen Satz verbunden zu werden. An diesen Kern ist eine Seitenkettengruppe gebunden, die jeder Aminosäure ihren ganz bestimmten chemischen Charakter verleiht. Jedes Proteinmolekül ist eine Polypeptidkette, die durch Verknüpfung von Aminosäuren in einer bestimmten Reihenfolge entstanden ist. Diese Reihenfolge bestimmt, wie sich das Polypeptid zusammenfaltet und verleiht damit dem Protein seine einzigartige dreidimensionale Struktur. Über mehrere Milliarden von Jahren der Evolution wurde diese Sequenz selektiert, um dem Protein eine nützliche Funktion zu verleihen.

Durch Faltung zu einer präzisen Form mit hoher Spezifität für andere Moleküle übt jedes Protein eine spezifische Funktion aus, entsprechend seiner genetisch spezifizierten Aminosäuresequenz. Proteine bilden und erhalten verschiedene Zell- und extrazelluläre Strukturen, erzeugen Bewegungen, nehmen Signale wahr usw. Viele besitzen Reaktionsstellen auf ihrer Oberfläche, die es ihnen ermöglichen, als Enzyme zu arbeiten und Reaktionen zu katalysieren, bei denen spezifische kovalente Bindungen geschlossen oder gelöst werden. Neben alledem sind Proteine die wichtigsten Moleküle, welche die genetische Information der Zelle zur Ausführung bringen. Somit spezifizieren Polynukleotide



(DNA und RNA) die Aminosäuresequenz der Proteine. Proteine ihrerseits dienen als Katalysatoren, um viele verschiedene chemische Reaktionen ablaufen zu lassen, einschließlich derjenigen, die neue DNA- und RNA-Moleküle synthetisieren.

Im allgemeinen Sprachgebrauch bezeichnet Katalysator „ein Agens, das eine bedeutende Änderung oder eine Aktion auslöst oder beschleunigt“. In der Biochemie ist der Begriff „Katalysator“ jedoch enger gefasst; er wird für irgendein Molekül verwendet, das eine spezifische chemische Reaktion beschleunigt, ohne selbst dabei verändert zu werden. Vom grundlegendsten Gesichtspunkt aus ist eine Zelle eine selbstreplizierende Sammlung von Katalysatoren, die Nahrung aufnimmt, diese verarbeitet, um sowohl die Bausteine als auch die Energie zu liefern, die für die Herstellung neuer Katalysatoren erforderlich sind, und die als Abfall übriggebliebenen Materialien zu entsorgen (**Abb. 1.5a**). Zusammengenommen bilden diese Rückkopplungsschleifen, die Proteine und Polynukleotide verbinden, die Grundlage für das autokatalytische, selbstreproduzierende Verhalten aller Lebewesen (**Abb. 1.5b**).

Abb. 1.5 Leben als autokatalytischer Vorgang. (a) Die Zelle als sich selbst replizierende Sammlung von Katalysatoren. (b) Leben kann als autokatalytischer Vorgang angesehen werden. DNA- und RNA-Moleküle liefern die Nukleotidsequenzinformation (grüne Pfeile), die sowohl für die Herstellung von Proteinen als auch für deren Kopieren verwendet wird. Proteine wiederum liefern die katalytische Aktivität (rote Pfeile), die zur Synthese von DNA, RNA und den Proteinen selbst gebraucht wird. Obwohl Proteine (Enzyme genannt) den größten Teil der Katalysefunktionen in der Zelle bereitstellen, besitzen auch einige wenige RNA-Moleküle (sog. Ribozyme) diese Eigenschaft, was wir in Kapitel 6 sehen werden.

1.1.5 Alle Zellen übersetzen RNA auf die gleiche Weise in Proteine

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 (mRNA) 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 und RNA-Moleküle. Spezielle Sequenzen in der DNA dienen als Satzzeichen und legen fest, wo für jedes RNA- und Proteinmolekül 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. Wie bereits erwähnt, werden manche DNA-Abschnitte – eine kleine Anzahl – in RNA-Moleküle umgeschrieben, die nicht in Proteine translatiert werden, sondern andere Funktionen in der Zelle besitzen; auch solche DNA-Abschnitte zählen als Gene. Ein Gen ist daher generell als ein Abschnitt der DNA-Sequenz definiert, der einem einzelnen Protein (aber manchmal einer Reihe eng verwandter, alternativer Proteinvarianten) oder einem einzelnen katalytischen, regulatorischen oder strukturellen RNA-Molekül entspricht.

In allen Zellen ist die *Expression* individueller Gene kontrolliert: Anstatt ihr gesamtes Repertoire von möglichen Proteinen und RNAs zu jeder Zeit mit Höchstleistung herzustellen, justiert die Zelle die Geschwindigkeit von Transkription und Translation verschiedener Gene je nach Bedarf. Wie wir in Kapitel 7 sehen werden, liegen Abschnitte *regulatorischer DNA* zwischen Abschnitten, die für Proteine codieren. Diese nicht codierenden Regionen binden an spezifische Proteine, die die Geschwindigkeit der Transkription einzelner Gene kontrollieren. Die Organisation der regulatorischen DNA ist bei den verschiedenen Organismenklassen außerordentlich verschieden, aber die grundsätzliche Strategie ist allgemeingültig. Auf diese Weise diktieren das **Genom** der Zelle nicht nur die Art der Proteine der Zelle, sondern auch, wann, wo und wie viele von ihnen produziert werden.

1.1.7 Leben braucht den fortwährenden Eintrag an Freier 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 diese Energie nicht erhältlich ist, dann erreicht die Zelle das chemische Gleichgewicht und stirbt.

Beispielsweise wird Freie Energie für die Verbreitung der genetischen Information benötigt. 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 Nukleotide 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 Wärmebewegung zu widersetzen, was wir kurz behandeln. Der Verbindungsvorgang wird durch den Verbrauch Freier Energie vorangetrieben; diese ist nötig, um zu gewährleisten, dass die richtigen Bindungen geknüpft werden, und zwar fest. Analog 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.

1.1.8 Alle Zellen arbeiten als biochemische Fabriken

Da alle Zellen DNA, RNA und Proteine aufbauen, müssen alle Zellen eine gleichartige Sammlung kleiner organischer (kohlenstoffhaltiger) 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 und manche Bakterien, ernähren sich von lebenden (oder einst lebenden) Organismen und müssen viele organische Moleküle in bereits fertig hergestellter Form aufnehmen. Wir werden später in diesem Kapitel darauf zurückkommen.

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

Jede lebende Zelle ist von einer Membran – der **Plasmamembran** – umgrenzt. Diese Membran 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, *amphipathisch* 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

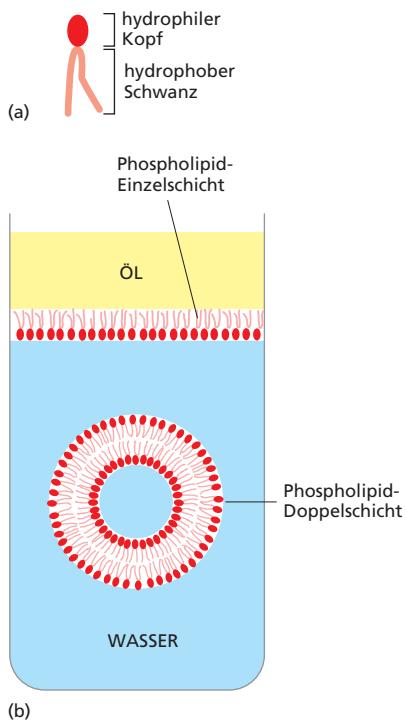


Abb. 1.6 Verhalten von Phospholipidmolekülen in Wasser. (a) Das Phospholipidmolekül ist amphiphil, mit einer hydrophilen (Wasser liebenden) Phosphat-Kopfgruppe und einem hydrophoben (Wasser meiden den) Kohlenwasserstoff-Schwanz. (b) An der Grenzschicht zwischen Öl und Wasser ordnen sie sich als monomolekulare Schicht (Monolayer), mit ihrem Kopf dem Wasser und ihrem Schwanz dem Öl zugewandt. Wenn sie aber ins Wasser eingetaucht werden, aggregieren sie und bilden Doppelschichten, die ein wässriges Kompartiment einschließen (Vesikel).

außen richten. Amphipathische Moleküle geeigneter Form – wie *Phospholipidmoleküle*, die den größten Teil der Plasmamembranmoleküle ausmachen – aggregieren in Wasser von selbst zu *Doppelschichten* (**Abb. 1.6**).

Obwohl sich die chemischen Einzelheiten unterscheiden, sind die hydrophoben Schwänze der vorherrschenden Membranbausteine in allen Zellen langketige Kohlenwasserstoffpolymere ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$). 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 Plasmamembran 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 weit voneinander entfernten Gruppen von Lebewesen Familienähnlichkeiten zwischen ihnen erkennen kann.

Die Transportproteine in der Plasmamembran bestimmen weitgehend, welche Moleküle in die Zelle gelangen, und die katalytischen Proteine (Enzyme) im Inneren bestimmen die Reaktionen, die diese Moleküle erfahren. Durch die Spezifizierung der RNAs und 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 Zellen arbeiten im mikroskopischen Maßstab, der von zufälligen Wärmebewegungen beherrscht wird

Bisher haben wir die Zelle als selbstreplizierenden, membranumschlossenen Beutel mit Chemikalien und Makromolekülen beschrieben; aber als Baustein des Lebens ist die Zelle sehr viel mehr als die Summe ihrer Teile. Obwohl es aus mikroskopischen Bildern nicht ersichtlich ist, ist sogar die einfachste Zelle im Innern hoch geordnet: Damit die Zelle funktionieren kann, müssen ihre einzelnen Bestandteile sich zusammenlagern und untereinander organisieren; der Zellinhalt ist in ständiger Bewegung. Die offensichtlichsten Bewegungen werden von *Motorproteinen* katalysiert – Enzymen, die die Energie aus der ATP-Hydrolyse für eine breite Vielfalt von Zwecken einsetzen. Dazu gehört das Pumpen von Ionen durch die Plasmamembran, die Verschiebung von großen Zusammenschlüssen von einer intrazellulären Stelle zu einer anderen und das Vorwärtstreiben der Zelle durch ihre Umgebung. Und wie bereits erwähnt, sind die zufälligen Wärmebewegungen der Moleküle (einschließlich Wasser) im Zellmaßstab bedeutend. Die Abmessung der Zelle kann nur einen Mikrometer (10^{-6} Meter) im Durchmesser betragen. Diese Art der spontanen Bewegung, *Wärme- oder Brown'sche Molekularbewegung* genannt, wurde erstmals von Robert Brown im Jahre 1827 beim Blick durch ein Mikroskop an Pollenkörnern beobachtet, die in Wasser eingetaucht waren. Die durch zufällige molekulare Zusammenstöße verursachte ständige Fluktionsbewegung hat wichtige Auswirkungen. Die Brown'sche Molekularbewegung treibt den Vorgang der *Diffusion* an, und sie bestimmt die Geschwindigkeit biochemischer Reaktionen, wenn Moleküle innerhalb der Zelle aufeinanderstoßen (s. Kapitel 2).

Obwohl zufällig, kann sich die Zelle die Brown'sche Bewegung zunutze machen. Während eines Schritts bei der Kriechbewegung einer tierischen Zelle beispielsweise streckt sich die Plasmamembran am Leitsaum vorwärts (s. Kapitel 16). An dieser Bewegung sind keine Motorproteine beteiligt. Stattdessen polymerisiert ein Cytoskelettfilament (ein Aktinpolymer) in der Nähe der inneren Membranoberfläche. Wenn sich die Membran in

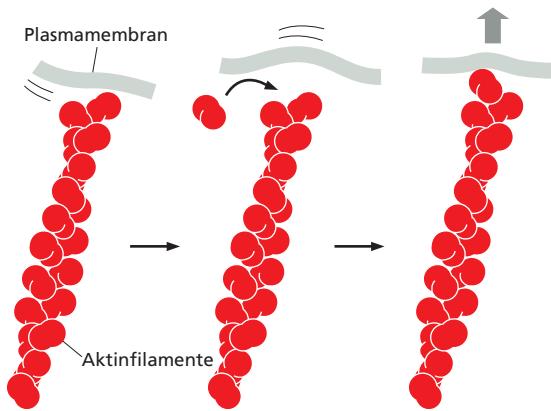


Abb. 1.7 Wie die Membranvorwölbung durch eine einfache Brown'sche Rutsche angetrieben wird. Gezeigt ist ein einfaches Aktinfilament, das an die Plasmamembran grenzt, die sich aufgrund der zufälligen Wärmebewegungen vor- und zurückbewegt. Wenn sich die Membran vom Filamentende weg bewegt, verschafft sie ausreichend Platz für eine zusätzliche Untereinheit, die sich rasch hineinsetzt. Das nur etwas längere Filament fungiert als Rutsche und verhindert, dass sich die Membran an ihre ursprüngliche Position zurückbewegt. In einer wandernden tierischen Zelle treibt diese Brown'sche Rutsche die Vorwölbung der Membran an und trägt zur Vortärtsbewegung der Zelle bei (s. Kapitel 16).

Vorwärtssrichtung bewegt, füllt Aktin rasch die Lücke, sodass die Membran nicht in ihre Ausgangsposition zurückgleiten kann. Dieses Phänomen, bei dem zufällige Wärmebewegungen auf gerichtete Weise genutzt werden, erzeugt eine *Brown'sche Rutsche* (Abb. 1.7).

Weil ein Objekt im Mikrometermaßstab ständig durch Wassermoleküle hin- und hergeschleudert wird, muss seine Bewegung einen hohen viskosen Widerstand überwinden. Infolgedessen stoppt die direkte Bewegung eines Molekülkomplexes innerhalb der Zelle (durch ein Motorprotein beispielsweise) sofort, wenn der Motor sich löst, wobei der Komplex den zufälligen Hin- und Herbewegungen der Wärmebewegung überlassen bleibt. Es gibt kein „Gleiten“ innerhalb der Zelle.

1.1.11 Eine lebende Zelle kann mit 500 Genen auskommen

Wir haben gesehen, wie Genome die Information für alle Proteine und RNA-Moleküle einer Zelle tragen und wie durch Katalyse all die anderen Bausteine der Zelle hergestellt werden. Aber wie komplex sind echte lebende Zellen? Insbesondere, was sind die Mindestfordernisse einer lebenden Zelle? Ein Maß für die Komplexität fußt auf der Gesamtzahl an Genen im Genom eines Lebewesens. Eine Art mit einem der kleinsten bekannten Genome ist das Bakterium *Mycoplasma genitalium*; dieses verursacht eine häufige, sexuell übertragene menschliche Krankheit (Abb. 1.8). Dieser Organismus lebt als Parasit in Säugetieren, wo die Umgebung ihn mit vielen kleinen Molekülen versorgt, die er in fertiger Form benötigt. Nichtsdestotrotz muss das Bakterium alle seine großen Moleküle – DNA, RNAs und Proteine – selbst herstellen. Es besitzt 525 Gene, von denen die meisten lebensnotwendig sind. Sein Genom aus 580 070 Nukleotidpaaren repräsentiert 145 018 Bytes an Information – in etwa so viel wie nötig sind, um den Text eines Kapitels dieses Buches aufzuzeichnen. Die Zellbiologie mag kompliziert sein, aber sie übersteigt keinesfalls die menschliche Vorstellungskraft.

Zusammenfassung

Die einzelne Zelle ist bei allen Lebewesen die kleinste selbst reproduzierende Einheit und sie besteht aus einer selbstreplizierenden Sammlung von Katalysatoren, die in eine Plasmamembran eingebettet sind. Alle Zellen arbeiten als biochemische Fabriken, die von der Freien Energie angetrieben werden, welche in einem komplizierten Netzwerk chemischer Reaktionen freigesetzt wird. Von zentraler Bedeutung für die Reproduktion der Zelle ist die Weitergabe ihrer genetischen Information an die Nachkommenzellen, wenn sie sich teilt. Alle Zellen speichern ihre Erbinformation als doppelsträngige DNA und die vollständige Sequenz der DNA-Nukleotide jedes Lebewesens ist sein Genom. Die Zelle repliziert diese Information, indem sie

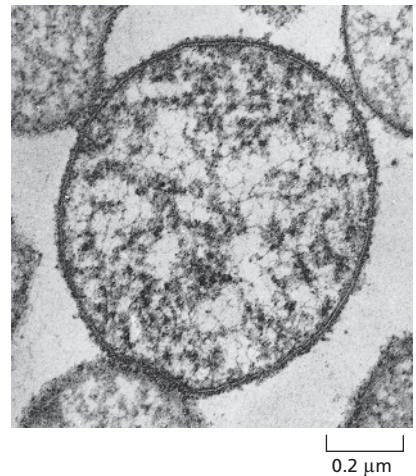


Abb. 1.8 Das kleine Bakterium *Mycoplasma genitalium*. Es ist hier im Querschnitt im Elektronenmikroskop zu sehen; dieses verwendet anstelle von Licht einen Elektronenstrahl, um ein Bild mit einer viele Male höheren Auflösung als die des konventionellen Lichtmikroskops zu erzeugen. Von den 530 Genen dieses Bakteriums codieren 43 für TransferRNAs, ribosomale RNAs und andere nicht proteincodierende RNAs. Von den 482 für Proteine codierenden Gene sind 154 an der Replikation, Transkription, Translation und verwandten Vorgängen beteiligt, die DNA, RNA oder Proteine einbeziehen. 98 sind für Membran- und Oberflächenstrukturen der Zelle zuständig, 46 für den Transport von Nährstoffen und anderen Molekülen durch die Plasmamembran, 71 sind an Energieumwandlungen und der Synthese oder dem Abbau von kleinen Molekülen beteiligt. (Mit freundlicher Genehmigung von Roger Cole, in *Medical Microbiology*, 4th ed., [S. Baron, Hrsg.]. Galveston University of Texas Medical Branch, 1996.)

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 matrizengesteuerten Polymerisation wird auch eingesetzt, um Teile der DNA in Moleküle des nahe verwandten Polynukleotid-Polymers, der RNA, umzuschreiben. Die meisten dieser RNA-Moleküle sind mRNAs, die wiederum die Synthese von Proteinmolekülen mithilfe des Translationsvorgangs lenken. Proteine sind Polymere aus Aminosäure-Untereinheiten und die Katalysatoren für nahezu alle chemischen Reaktionen der Zelle. Sie sind auch verantwortlich für den selektiven Import und Export von kleinen Molekülen durch die Plasmamembran, die die Zelle begrenzt. Die spezifische Form und Funktion eines jeden Proteins hängt 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 die DNA einer Zelle ihre Chemie, und diese ist in jeder Zelle grundsätzlich ähnlich, was deren letztendlichen Ursprung von einer gemeinsamen Vorfahrendezelle widerspiegelt, die vor über 3,5 Milliarden Jahren existierte.

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. Durch seine Proliferation über Milliarden von Jahren hat das Leben 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 Tieren bewohnt ist. Man findet sie auch in der dunkelsten Tiefe des Ozeans, in heißem vulkanischem 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 und nicht in einem Laboratorium gehalten werden können. Sogar 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. Dennoch bilden solche *Mikroorganismen* (Mikroben) 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 große Festlandtiere verzerrt ist.

In diesem Abschnitt betrachten wir die Verschiedenheiten von Organismen und die Beziehungen zwischen ihnen. Da die genetische Information jedes Organismus in der Universalssprache der DNA-Sequenz aufgezeichnet ist und weil sich die DNA-Sequenz im Genom eines jeden Organismus durch standardisierte biochemische Methoden leicht ermitteln lässt, können wir nun beliebige Lebewesen anhand ihrer Sequenzen charakterisieren, einordnen und vergleichen. Ein solcher Vergleich ermöglicht es, den Platz zu spezifizieren, den jeder Organismus in dem Stammbaum lebender Arten – dem Baum des Lebens – einnimmt.

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

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 Vorfäder 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 mikroskopisch kleinen Organismen, wie Bakterien, ist die Sache sogar noch schwieriger. Ein mikroskopisch kleines Stäbchen oder Kugelchen sieht praktisch genauso wie das andere aus. Zudem war vieles von unserem Wissen über die mikrobielle Welt traditionell auf solche Arten beschränkt, die isoliert und im Laboratorium kultiviert werden können. Aber die DNA-Sequenzierung von Mikrobenpopulationen in deren natürlichem Habitat – wie z. B. Erde, Meerwasser oder sogar dem menschlichen Mund – hat uns gelehrt, dass die überwiegende Mehrheit der Mikroben sich nicht leicht im Laboratorium kultivieren lässt. In der Wildnis gedeihen sie oft als Bestandteile komplexer Ökosysteme und können nicht überleben, wenn sie aus ihrer natürlichen Umgebung herausgenommen werden. Bevor die moderne DNA-Sequenzierung entwickelt wurde, waren diese Organismen uns weitgehend unbekannt. Dies trifft insbesondere auf diejenigen zu, die extreme Umgebungen bevölkern, wie die tiefe Erdkruste oder das Meerwasser Kilometer unterhalb der Meeresoberfläche.

Die Genomanalyse hat uns einen einfachen, direkten und aussagekräftigen 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 zufälligen Veränderungen unterworfen 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.

Um einen umfassenden Stammbaum des Lebens zu konstruieren, ist es nötig, mit einem DNA-Abschnitt zu beginnen, der im Genom von allen Organismen leicht zu erkennen ist. An früherer Stelle haben wir bereits behandelt, dass alle Zellen die gleichen grundlegenden Mechanismen verwenden, um eine Nukleotidsequenz in eine Proteinsequenz zu translatieren; und wie haben gesehen, dass das Ribosom die „Entzifferungsmaschine“ ist, die das ausführt. Ribosomen sind grundsätzlich ähnlich in allen Organismen, und ein besonders gut konservierter Bestandteil davon sind die RNA-Moleküle, die ihren Kern bilden. Auch wenn die exakte Sequenz dieser *ribosomalen RNAs (rRNAs)* sich über die Organismen hinweg unterscheidet, sind sie doch ähnlich genug, um sie als Maßstab für die Beurteilung, wie eng zwei Arten verwandt sind, einzusetzen: Je ähnlicher die ribosomalen RNA-Sequenzen sind, desto kürzer liegt die Trennung von einem gemeinsamen Vorfahren zurück und umso enger müssen sie verwandt sein. Sobald man eine grobe Näherung des Stammbaums des Lebens auf diese Weise erhalten hat, können weitere DNA-Sequenzen, nämlich solche, die sich nicht in allen Organismen identifizieren lassen, dazu herangezogen werden, die Verwandtschaft zwischen enger verwandten Arten exakt zu bestimmen.

Diese Herangehensweise hat enthüllt, dass die belebte Welt aus drei Hauptabteilungen oder *Domänen* besteht: Eukaryoten, Bakterien und Archaeen (**Abb. 1.9**). In den folgenden Abschnitten stellen wir sie nacheinander kurz vor.

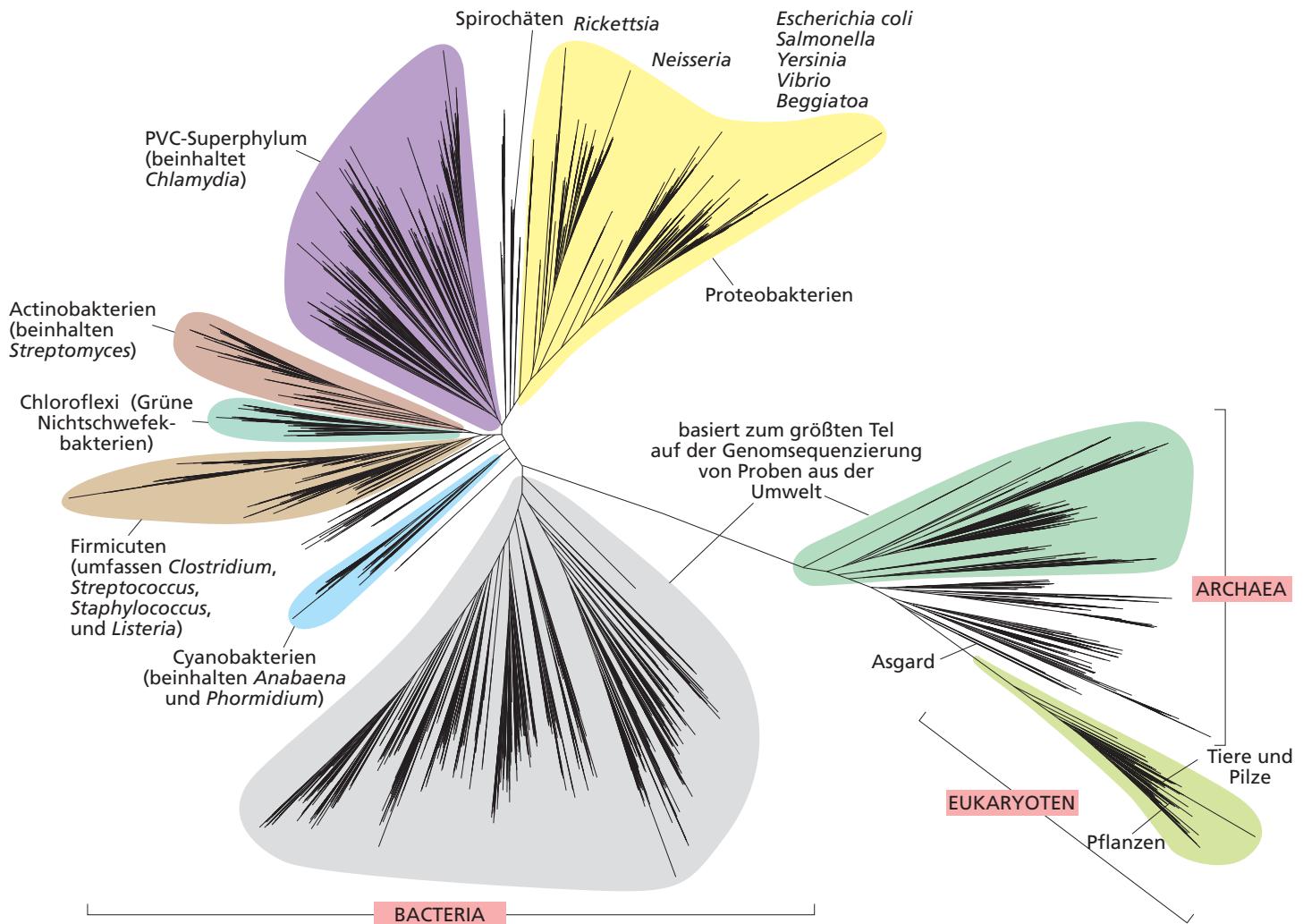


Abb. 1.9 Ein umfassender Stammbaum des Lebens, basierend auf Genomvergleichen, zeigt die drei Hauptabteilungen (Domänen) der belebten Welt. Die Länge der Äste ist proportional zu den Unterschieden zwischen den Genomen, wobei gemeinsame Gene verwendet wurden, die über viele verschiedene Arten hinweg erkannt und verglichen werden können. Einige der Lebewesen, die in diesem und späteren Kapiteln behandelt werden, sind genannt. Von den drei Domänen des Lebens (Bakterien, Archaeen und Eukaryoten) entfällt auf die Bakterien die bei Weitem größte Diversität, proportional zu ihrer Fähigkeit, nahezu jede ökologische Nische des Planeten zu besetzen. Derzeit werden mithilfe der DNA-Sequenzierung so viele neue Bakterienarten aus Umweltproben identifiziert, dass allein ihre Benennung zu einer Herausforderung wurde. Obwohl der Schwerpunkt dieses Buchs auf den Eukaryoten (und besonders auf den Tieren) liegt, umfassen sie nur einen kleinen Teil der globalen Diversität. In Abbildung 1.35 ist ein ausgedehnter eukaryotische Stammbaum zu sehen, und ein solcher für Säugetiere ist in Abb. 4.67 gezeigt. (Nach C. J. Castelle und J. F. Banfield, *Cell* 172: 1181–1197, 2018.)

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

Die große Vielfalt an lebenden Geschöpfen um uns herum sind Eukaryoten. Die Bezeichnung leitet sich aus dem Griechischen her und bedeutet „mit echtem Zellkern“ (von gr. *eu* „gut“ oder „echt“ und *karyon* „Kern“ oder „Nukleus“; sie spiegelt die Tatsache wider, dass die Zellen dieser Lebewesen ihre DNA in einer membranumhüllten Organelle, den Zellkern (Nukleus), eingeschlossen haben. Im 20. Jahrhundert verwendete man diese Eigenschaft, um lebende Organismen entweder als **Eukaryoten** (mit einem echten Zellkern) oder als **Prokaryoten** (ohne einen Zellkern) zu klassifizieren; dieses Merkmal war mit dem einfachen Lichtmikroskop zu erkennen. Wir wissen heute, dass Prokaryoten zwei der drei wichtigen Hauptdomänen des Lebens ausmachen, die Bakterien und die Archaeen. Eukaryotische Zellen sind üblicherweise sehr viel größer als jene von

Bakterien und Archaeen; außer einen Zellkern enthalten sie typischerweise eine Vielzahl von membranumschlossenen Organellen, die den Prokaryoten ebenfalls fehlen. Die Genome von Eukaryoten sind auch eher sehr viel größer – sie enthalten z. B. mehr als 20 000 Gene beim Menschen und bei Korallen, im Vergleich zu 4000 bis 6000 Genen bei einem typischen Bakterium oder einer Archaea.

Außer Pflanzen und Tieren zählen zu den Eukaryoten auch Pilze (wie die Speisepilze oder Hefepilze, die in der Bier- und Brotherstellung eingesetzt werden); außerdem zählt dazu eine erstaunliche Vielfalt einzelliger, mikroskopischer Lebensformen. Der größte Teil dieses Buchs befasst sich mit der Zellbiologie eukaryotischer Organismen (insbesondere Tiere); im letzten Abschnitt dieses Kapitels kehren wir zu Eukaryoten zurück und konzentrieren uns auf die Vielfalt innerhalb dieser Gruppe.

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

Die modernen Stammbäume des Lebens wurden mithilfe von Genominformationen erstellt; dabei war eine der großen Überraschungen, wie viel mehr evolutionäre Vielfalt die bakterielle Welt aufweist, verglichen mit Eukaryoten. Wir wissen heute, dass die große Vielfalt das sehr viel frühere Erscheinen der Bakterien in der Evolutionsgeschichte der Erde widerspiegelt. Bakterien sind in der Regel sehr klein (und mit dem bloßen Auge nicht sichtbar), und sie leben im Allgemeinen als unabhängige Individuen oder locker organisierte Gemeinschaften, anstatt als vielzellige Organismen. Typischerweise sind sie rund oder stäbchenförmig und ein paar wenige Mikrometer (μm) lang (Abb. 1.10). Sie besitzen oft eine starke Schutzhülle, die sogenannte Zellwand, unterhalb derer eine Plasmamembran ein einzelnes cytoplasmatisches Kompartiment umschließt – das *Cytoplasma*; dieses enthält DNA, RNA, Proteine und viele kleine, für das Leben notwendige Moleküle (Abb. 1.11). Auch wenn es mit dem Lichtmikroskop schwer zu erkennen ist, so ist doch das Innere eines Bakteriums nichtsdestotrotz hoch organisiert; dieses Thema behandeln wir in Kapitel 16.

Entsprechend der Vielfalt ihrer Genome leben Bakterien in einer enormen Vielzahl ökologischer Nischen, und ihre biochemischen Fähigkeiten sind erstaunlich vielfältig. Es gibt Arten, die praktisch jede Art von organischen Molekülen als Nahrung nutzen können, angefangen von Zuckern über Aminosäuren bis zu Kohlenwasserstoffen, einschließlich dem einfachsten Kohlenwasserstoff, dem Methangas (CH_4). Andere Arten (Abb. 1.12) gewinnen Lichtenergie auf vielfältige Weise; manche betreiben wie Pflanzen Photosynthese und erzeugen als Nebenprodukt Sauerstoff. Wieder andere können

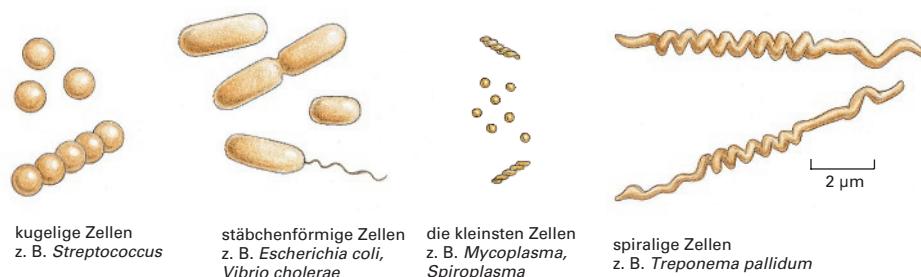
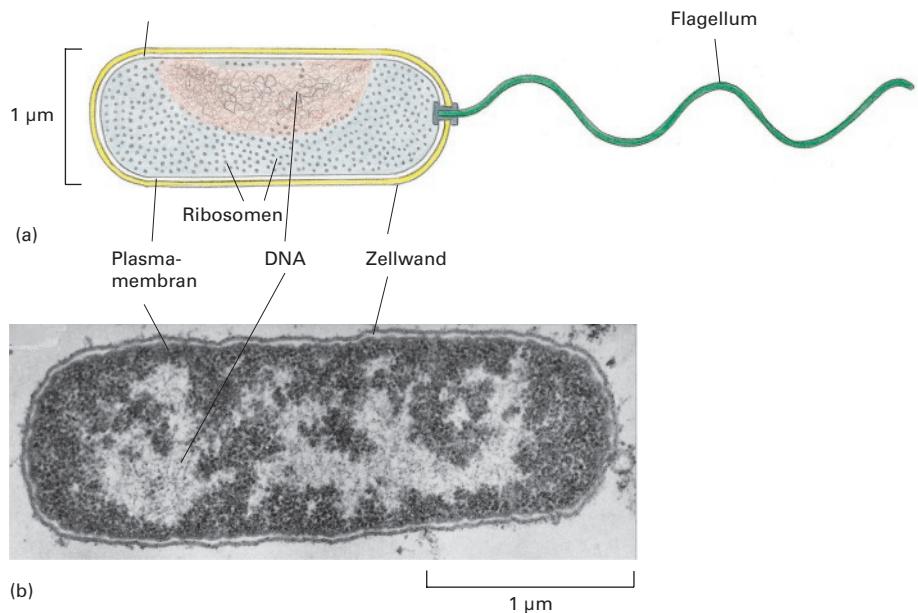


Abb. 1.10 Formen und Größen einiger Bakterien. Obwohl die meisten klein sind (nur einige Mikrometer lang), gibt es, wie man sieht, auch einige Riesenspezies. Ein extremes, hier nicht gezeigtes Beispiel ist das zigarrenförmige Bakterium *Epulopiscium fishelsoni*, das im Verdauungstrakt des Doktorfischs lebt und bis zu 600 μm lang wird.

Abb. 1.11 Die Struktur eines Bakteriums.

(a) Eine Zeichnung des Bakteriums *Vibrio cholerae* mit seiner einfachen inneren Organisation. Diese Spezies kann den menschlichen Dünndarm befallen und Cholera verursachen; dieser schwere Durchfall, der die Krankheit begleitet, tötet weltweit jährlich über 100 000 Menschen. Wie viele andere Bakterien, so hat auch *Vibrio* einen helikalen Anhang an einem Ende – eine Flagelle – die als Propeller rotiert, um die Zelle vorwärtszutreiben. (b) Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Längsschnitts durch das häufig untersuchte Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*). *E. coli* ist Teil unserer normalen Darmflora (intestinale Mikrobiota), der vollständigen Sammlung von Mikroben in unserem Darm. Es hat viele Flagellen auf seiner Oberfläche, die in diesem Schnitt nicht zu sehen sind. Beide hier gezeigten Bakterien sind gramnegativ, sie besitzen sowohl eine äußere wie eine innere (Plasma-)Membran. Vielen anderen Bakterienarten fehlt jedoch die äußere Membran; diese werden als grampositiv bezeichnet. (b, mit freundlicher Genehmigung von E. Kellenberger).

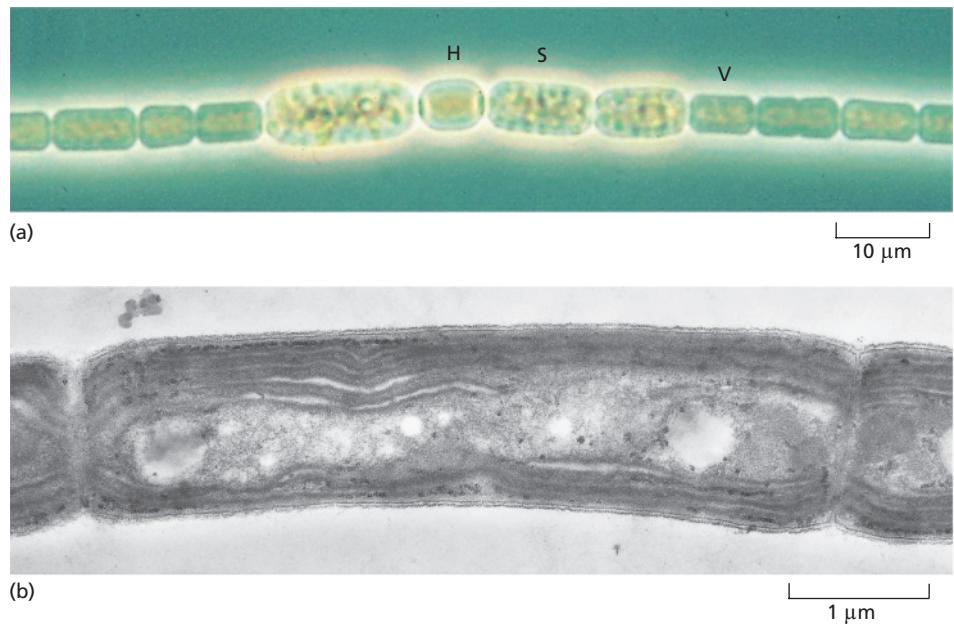


sich von einer einfachen Nahrung auf anorganischen Nährstoffen ernähren, wobei sie ihren Kohlenstoff aus CO_2 gewinnen und sich für ihren Energiebedarf auf eine Fülle von Chemikalien in ihrer Umgebung verlassen; dazu zählen H_2 , Fe^{2+} , H_2S und elementarer Schwefel (Abb. 1.13).

Eine große Spannbreite von Bakterien beeinflusst direkt die menschliche Gesundheit. Die Beulenpest des Mittelalters (die schätzungsweise die Hälfte der europäischen Bevölkerung dahinraffte) und die derzeitige Tuberkulosepandemie (die über eine Million Tote pro Jahr verursacht) sind beide auf bestimmte Bakterienarten zurückzuführen. Und Tausende verschiedener Bakterienarten besiedeln unseren Darm und unserer Haut, wo sie uns häufig von Nutzen sind. Wir werden durch das ganze Buch hindurch Bakterien behandeln, da gerade die Untersuchung dieser relativ einfachen Zellen viel zu unserem Verständnis grundlegender biologischer Vorgänge beigetragen hat – dazu zählt die DNA-Replikation, die Transkription und die Translation. In Kapitel 24 wenden

Abb. 1.12 Photosynthesetreibende Bakterien.

(a) Eine lichtmikroskopische Aufnahme des Bakteriums *Anabaena cylindrica*. Die Zellen dieser Spezies bilden lange Ketten, in denen die meisten Zellen (V) Photosynthese betreiben (und dabei CO_2 einfangen und Kohlenstoff in organische Verbindungen einbauen); während sich andere auf die Stickstoff-Fixierung spezialisiert haben (H) und wieder andere (S) entwickeln sich zu Typen, die widrigen Bedingungen standhalten können. (b) Eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines verwandten photosynthesetreibenden Bakteriums, *Phormidium laminosum*, welche die intrazellulären Membranen zeigen, in denen sich die Photosynthese abspielt. Wie in diesen mikroskopischen Aufnahmen gezeigt, besitzen manche Prokaryoten intrazelluläre Membranen und bilden Kolonien, die einfachen Vielzellen ähneln. (a, mit freundlicher Genehmigung von Dave G. Adams, b, mit freundlicher Genehmigung von D. P. Hill und C. J. Howe).



wir uns erneut den Bakterien zu, wenn wir die Zellbiologie von Infektionskrankheiten in den Blick nehmen. Schließlich gestatten uns gentechnische Methoden, Bakterien als kleine „Fabriken“ zu nutzen, um menschliche Arzneistoffe, Biotreibstoffe und andere hochwertige chemische Produkte zu erzeugen, was wir in Kapitel 8 behandeln werden.

1.2.4 Archaeen: die mysteriöse Domäne des Lebens

Von den drei Domänen des Lebens sind die Archaeen die am wenigsten verstandene Gruppe. Die meisten ihrer Vertreter wurden durch DNA-Sequenzierung von Proben aus der Umwelt identifiziert und relativ wenige wurden im Laboratorium kultiviert und genau untersucht. Wie Bakterien, so sind auch die Archaeen, über die wir am meisten wissen, klein und es fehlen ihnen innere, membranumschlossene Organellen, was sie von Eukaryoten unterscheidet. Aber sie unterscheiden sich auch von Bakterien auf vielfältige Weise; dazu zählt die Chemie ihrer Zellwand, die Art von Lipiden, aus denen ihre Membran aufgebaut ist, und die Spannweite ihrer biochemischen Reaktionen, die sie ausführen. Eine andere überraschende Erkenntnis stammt aus Genomvergleichen: Obwohl Archaeen hinsichtlich ihrer äußeren Erscheinung Bakterien ähneln, sind ihre Genome sehr viel enger mit Eukaryoten verwandt als mit Bakterien (s. Abb. 1.9). Man hat sogar vorgeschlagen, dass der Stammbaum des Lebens nur zwei Hauptdomänen haben sollte, wovon die Archaeen und Eukaryoten eine Domäne ausmachen und Bakterien die andere. Die enge Verwandtschaftsbeziehung zwischen Archaeen und Eukaryoten hat auch unseren Blick darauf verändert, wie sich die früheste eukaryotische Zelle entwickelte – ein Thema, das später in diesem Kapitel angesprochen wird.

Zunächst glaubte man, dass Archaeen nur extreme Umgebungen besiedelten, wie Vulkane, Salzseen, saure heiße Quellen und Mägen von Rindern. Aber nun hat man erkannt, dass sie auch in angenehmeren Umgebungen wie Erde, Meerwasser und unserer Haut vorkommen. Entsprechend der breiten Vielfalt ökologischer Nischen, in denen man sie gefunden hat, besitzen die verschiedenen Arten der Archaeen eine sehr vielfältige Chemie. Man glaubt, dass sie die vorherrschende Lebensform in Erde und Meerwasser sind und dass sie eine wichtige Rolle bei der Wiederverwertung von Stickstoff und Kohlenstoff spielen, den beiden wichtigsten Elementen für alle Zellen.

1.2.5 Organismen besetzen den größten Teil unseres Planeten

Um das Leben auf der Erde zu verstehen, müssen wir mehr als nur seine Vielfalt verstehen. Wir müssen auch wissen, wo Leben auf unserem Planeten vorkommt und wie die verschiedenen lebenden Arten verteilt sind. Organismen besiedeln nahezu den ganzen Planeten und wir sind immer noch dabei, neue Habitate zu entdecken. Erstaunlicherweise leben manche Bakterien und Archaeen sogar kilometertief in der Erdkruste und in den tiefsten und feindlichsten Teilen der Meere.

Wie sind die wichtigsten Gruppen der Lebewesen innerhalb der verschiedenen Umgebungen verteilt? In der jüngsten Zeit wurden DNA-Sequenzierungen und andere fortschrittliche Techniken eingesetzt, um diese Frage anzugehen. Die gesamte Biomasse der Erde enthält schätzungsweise ca. 550 Gigatonnen (10^{15} Gramm) Kohlenstoff, wovon 450 Gigatonnen Kohlenstoff (Gt C) Pflanzen beitragen, 70 Gt C Bakterien, 7 Gt C Archaeen und 2 Gt C Tiere (Abb. 1.14). Pflanzen sind hauptsächlich terrestrisch, Bakterien und Archaeen kommen hauptsächlich im Boden und in der Erdkruste vor. Die gesamte terrestrische Biomasse ist 100-mal größer als jene in den Meeren, obgleich der größte Teil der tierischen Masse in den Meeren vorkommt. Die menschliche Biomasse ist 10-mal größer als jene aller messbaren wilden Tiere zusammengenommen, und während



Abb. 1.13 Das Bakterium *Beggiatoa*. Es lebt in schwefelreichem Milieu (s. z. B. Abb. 1.15) und gewinnt seine Energie aus der Oxidation von H_2S – deshalb kann es Kohlenstoff sogar im Dunkeln fixieren. Man beachte die gelben Ablagerungen in den Zellen. (Mit freundlicher Genehmigung von Ralph W. Wolfe).

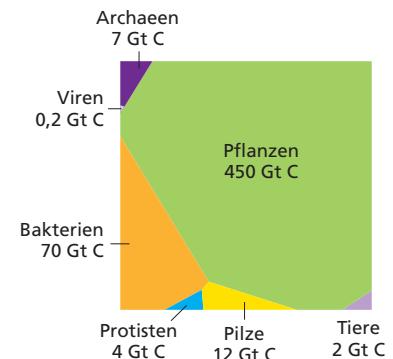


Abb. 1.14 Die Verteilung der lebenden Biomasse auf der Erde. Die gesamte Biomasse auf der Erde wird in Gigatonnen an Kohlenstoff (Gt C) ausgedrückt und auf ca. 550 Gt C geschätzt. In der gezeigten Grafik ist die Fläche jedes Taxons proportional zu dessen globaler Biomasse; damit machen Pflanzen etwa 80% (45/550) der gesamten Biomasse aus, während auf Tiere nur 0,4% (2/550) fallen. Diese jüngsten Schätzungen fußen auf verschiedenen fortschrittlichen Techniken, einschließlich der DNA-Sequenzierung und Fernerkundung. (Nach Y. N. Bar-On et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115: 6506–6511, 2018. Mit Erlaubnis der Autoren).

die menschliche Biomasse fortwährend zunimmt, nimmt diejenige der wilden Tiere ab, hauptsächlich aufgrund der menschlichen Aktivitäten.

Obwohl Menschen und Tiere nur einen kleinen Teil der irdischen Biomasse ausmachen, hängt ihre Existenz vollständig von anderen Lebensformen ab. Im nächsten Abschnitt werden wir einige der Wege anschauen, auf denen diese verschiedenen Lebensformen zusammenarbeiten, um Energie aus den unbelebten Bestandteilen der Erde einzufangen und wiederzugewinnen.

1.2.6 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, 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 wie wir könnten nicht existieren, wenn es nicht diese primären Energieumwandler gäbe, die die häufigste Lebensform darstellen.

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. Ein Paradebeispiel ist der atmosphärische Sauerstoff, der letztendlich ein Nebenprodukt ihrer Biosynthese-Aktivitäten ist.

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 scheinbar unwirtlichen Milieus. Aber sie stellen einen bedeutenden Teil der Lebewesen dar, und sie sind in vielerlei Hinsicht wichtig für die 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 phototroper Organismen ist, leben diese aeroben Lithotrophen im Grunde von den Produkten früheren Lebens. Es gibt jedoch auch viele 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 anaeroben Plätze dieser Art sind die heißen *hydrothermalen Schloten* – auch *Hydrothermalquellen* (*hydrothermal vents*) oder Schwarze Raucher (*black smokers*) 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 heißem Magma aus dem Erdinneren neue Teile der Erdkruste bilden (Abb. 1.15). 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 Verbindungen.

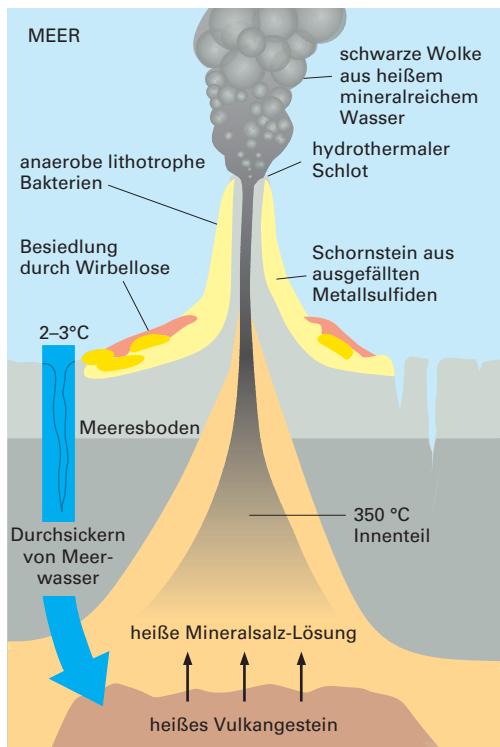


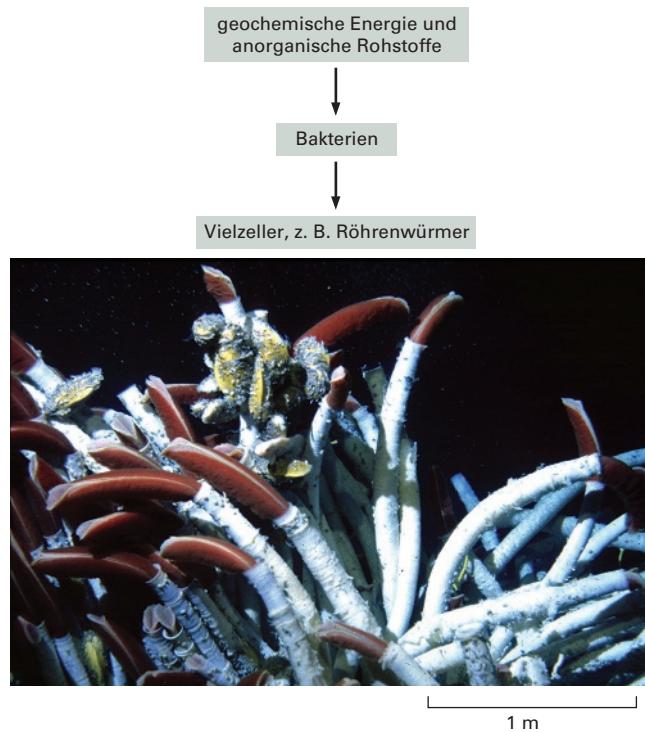
Abb. 1.15 Die Geologie eines heißen hydrothermalen Schlots im Meeresboden. Wie gezeigt, sickert Wasser dem heißen geschmolzenen Gestein (Basalt) entgegen, das an einer submarinen Spreizungszone aus dem Erdinneren aufsteigt. Dadurch wird es erhitzt und nach oben zurückgetrieben, wobei es eine Mischung von Mineralien, die aus dem heißen Magma herausgelöst wurden, mitnimmt. Es stellt sich ein Temperaturgradient zwischen ungefähr 350 °C im Bereich des Schlotzentrums 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 Entfernungsvon verschiedenen Organismenklassen an. Ein typischer Schornstein solch eines sogenannten Schwarzen Rauchers (*black smoker*) kann mehrere Meter hoch sein und heißes, mineralreiches Wasser ausspeien. Gezeigt sind auch die Bereiche der lithotrophen Bakterien und die wirbellosen Meerestiere, die von ihnen abhängen (s. Abb. 1.16).

In der Nachbarschaft des hydrothermalen Schlots lebt eine dichte Bakterienpopulation 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. 1.16).

1.2.7 Manche Zellen fixieren für andere Stickstoff und Kohlenstoffdioxid

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 N₂ und CO₂ 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 Kohlenstoffdioxid müssen gebunden (*fixiert*) werden, um N und C in eine Form zu bringen, die Organismen zugänglich ist. Viele Typen von 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 direkt oder indirekt auf Pflanzen. Pflanzen wiederum können zwar Kohlenstoffdioxid aus der Atmosphäre fixieren, jedoch fehlt ihnen die Fähigkeit, atmosphärischen Stickstoff zu binden, weshalb sie teilweise von Stickstoff fixierenden

Abb. 1.16 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 Bakterien und Archaeen 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*, die auf dem Foto zu sehen sind. Sie fressen nicht einfach lithotrophe Zellen aus der Umgebung, sondern leben in Symbiose mit ihnen; spezialisierte Organe in den Würmern beherbergen eine riesige Anzahl symbiotische, schwefeloxidierende Bakterien. 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 herkömmlichen Tieren entwickelt und sich erst sekundär an das Leben in der Nähe von hydrothermalen Schlotten angepasst. (National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA), Wikimedia Commons).



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

Da sich lebende Zellen sehr stark in einigen der grundlegendsten biochemischen Eigenschaften unterscheiden, haben Zellen mit sich ergänzenden Bedürfnissen und Fähigkeiten häufig enge Verbindungen entwickelt. Wie wir später sehen werden, haben sich manche dieser symbiotischen 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 ein *endosymbiotischer* Zusammenschluss, im Gegensatz zu einem *ektosymbiotischen* zwischen getrennten Organismen.

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

Nachdem wir unsere augenblickliche Sicht auf die Diversität von Lebensformen behandelt haben, wie sie über die Erde verteilt sind und wie sie voneinander abhängen, wenden wir uns nun der Frage zu, wie diese große Vielfalt entstand. Das gesamte Leben hängt von der Speicherung der genetischen Information in Form des DNA-Genoms einer Zelle ab; somit konzentrieren wir uns nun darauf, wie sich Genome im Laufe der Evolution verändert haben.

Sowohl bei der Speicherung als auch beim Kopieren der genetischen Information können zufällige Unfälle und Fehler 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 Fehler eine 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 oder ein RNA-Molekül unterbricht. Änderungen des ersten Typs neigen dazu, weitergegeben zu werden, da die abgewandelte Zelle eine gesteigerte Überlebens- und Vermehrungsfähigkeit besitzt. Änderungen durch Fehler 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, der 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 (*Phylogene*) ändern sich manche Teile des Genoms schneller als andere. Ein DNA-Abschnitt, der nicht für ein Protein oder eine RNA codiert und keine signifikante Kontrollfunktion hat, kann sich mit einer Geschwindigkeit ändern, die nur durch die Häufigkeit zufälliger Fehler 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 Fehler entsteht, ist die befallene Zelle geschädigt und wird beseitigt. 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.

Diese letzteren Gene müssen untersucht werden, wenn man im Stammbaum des Lebens Verwandtschaften zwischen den am weitesten voneinander entfernten Arten aufspüren möchte. Als Beispiel behandelten wir ein solches Gen – jenes für die ribosomale RNA – als wir die Einteilung der belebten Welt in die drei Domänen, Eukaryoten, Bakterien und Archaeen, einführten. Da die Bildung von Proteinen für alle lebenden Zellen fundamental ist, wurde dieser Ribosomenbestandteil seit frühestem Beginn der Geschichte des Lebens auf der Erde stark konserviert (**Abb. 1.17**).

Die ribosomalen RNA-Gene zeichnen sich dadurch aus, dass sie im Gegensatz zu den meisten Teilen des Genoms, die sich im Laufe der Evolution viel dramatischer verändert haben, so gut konserviert sind. Eine vollständige DNA-Sequenz eines Organismus – seine Genomsequenz – verrät alle Gene, die ein Organismus besitzt und ebenso diejenigen, die ihm fehlen. Wenn wir die drei Domänen der belebten Welt vergleichen, beginnen wir zu sehen, welche Gene allen gemeinsam sind und deshalb in der letzten gemeinsamen Vorfahrentzelle, dem Begründer der heute lebenden Dinge, vorhanden waren. Wir können auch jene Gene identifizieren, die für einen einzelnen Zweig des Stammbaums des



Abb. 1.17 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 einer Archaea (*Methanococcus jannaschii*), eines Eubakteriums (*Escherichia coli*) und eines Eukaryoten (*Homo sapiens*) sind zueinander ausgerichtet. Stellen, an denen Nukleotide bei den Arten übereinstimmen, sind durch rote vertikale Linien 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 Phylogene entweder aus der Eubakterien-Linie entfernt (deletiert) wurde oder bei den beiden anderen Linien eingesetzt (insertiert) wurde. Bemerkenswerterweise besitzen die Sequenzen dieser drei Organismen, die die drei Reiche der Lebewesen repräsentieren, noch unverkennbare Ähnlichkeiten.

Lebens bezeichnend sind. Um solche Befunde zu erklären, müssen wir betrachten, wie neue Gene entstehen und allgemeiner, wie sich Genome entwickeln.

1.2.9 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 zufälligen DNA-Sequenzen aufzubauen. In diesem Sinn ist kein Gen jemals vollständig „neu“. Allerdings können auf verschiedenen Wegen gewisse Neuerungen entstehen (**Abb. 1.18**):

- *Intragene Mutation*: Ein vorhandenes Gen kann durch zufällige Veränderungen in seiner DNA-Sequenz modifiziert werden – durch verschiedene Fehlerarten, die bei der DNA-Replikation und ihrer Reparatur 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.
- *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) DNA-Übertragung (Transfer)*: Ein Stück DNA kann vom Genom einer Zelle in die einer anderen Zelle übertragen werden – auch in die einer anderen Spezies. Dieser Vorgang steht dem üblichen *vertikalen Gentransfer* gegenüber, durch den Erbinformation von den Eltern auf die Nachkommen weitergegeben wird.

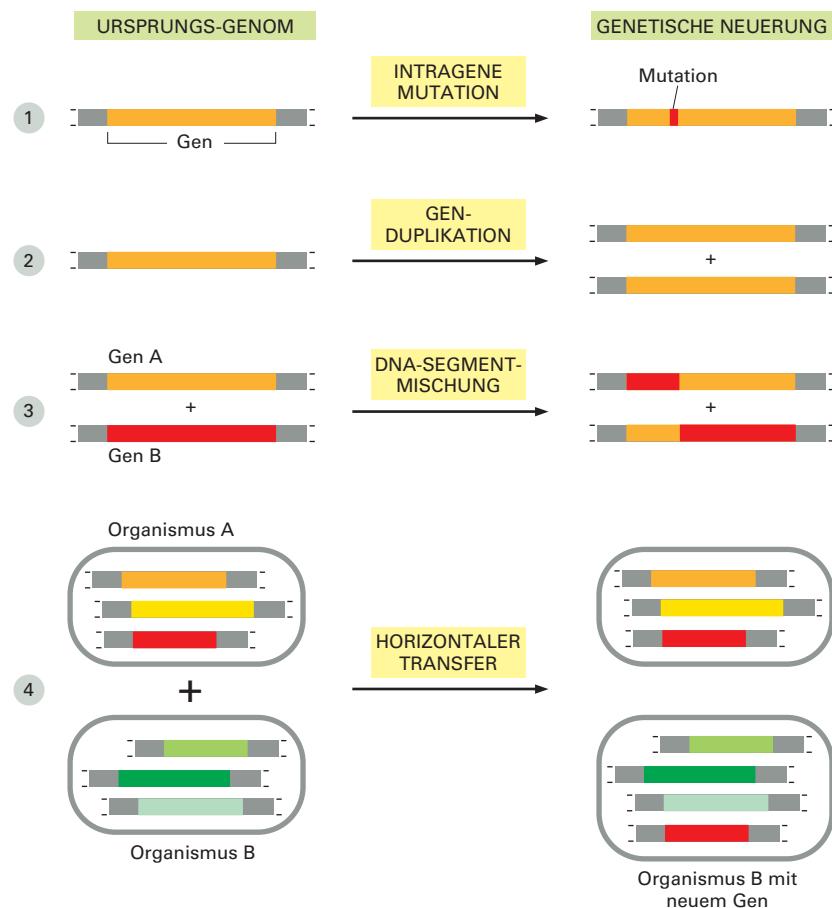


Abb. 1.18 Vier Arten der genetischen Innovation und ihre Wirkungen auf die DNA-Sequenz eines Organismus. Eine spezielle Form des horizontalen Transfers kommt vor, wenn Zellen von zwei verschiedenen Spezies eine dauerhafte symbiotische Beziehung eingehen. Dann werden unter Umständen Gene von einer der Zellen auf das Genom der anderen übertragen. Dies wird uns begegnen, wenn wir später die wahrscheinlichen evolutionären Ursprünge von Mitochondrien und Chloroplasten behandeln.

Jede dieser Änderungen hinterlässt eine charakteristische Spur in der DNA-Sequenz des Organismus, und es gibt eindeutige Hinweise dafür, dass alle vier Mechanismen während der Evolution häufig vorgekommen sind. In den Kapiteln 4 und 5 werden wir die zugrunde liegenden Mechanismen besprechen – jetzt konzentrieren wir uns aber erst einmal auf die Folgen.

1.2.10 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 (s. Modus 2 in Abb. 1.18), können die beiden Kopien mutieren und sich darauf spezialisieren, in der Zelle und ihren Nachkommen eine neue Funktion auszuüben. Wiederholte Runden solcher Genduplikations- und Divergenzvorgänge haben über viele Millionen Jahre hinweg aus nur einem Gen eine ganze Familie von Genen in einem einzigen Genom entstehen lassen. Analysen der DNA-Sequenzen prokaryotischer Genome enthalten viele Beispiele solcher **Genfamilien**: So haben im Bakterium *Bacillus subtilis* 47 % der Gene einen oder mehrere eindeutige Verwandte (Abb. 1.19).

Dieser obige Evolutionsvorgang muss von der genetischen Divergenz unterschieden werden, die auftritt, wenn sich eine Organismen-Art an einer Zweigstelle im Stammbaum in zwei getrennte Linien aufspaltet – beispielsweise als sich die Abstammungslinien von Mensch und Schimpansen trennen. Im letzteren 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. 1.20).

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 Nukleotidsequenz eines neu entdeckten Gens

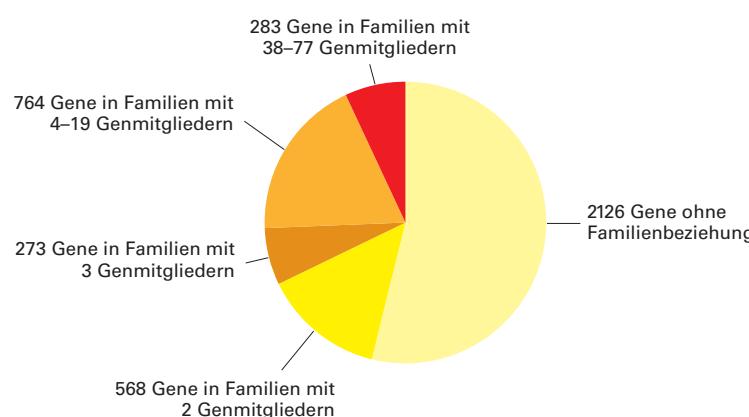
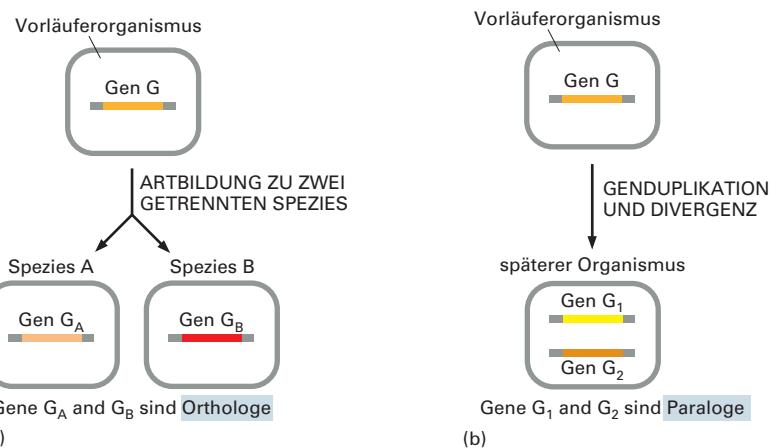


Abb. 1.19 Familien phylogenetisch verwandter Gene im Genom von *Bacillus subtilis*. Die größte Familie in diesem Bakterium besteht aus 77 Genen, die für verschiedene ABC-Transporter codieren – eine Klasse von Membrantransportproteinen namens ABC-Transporter, die in allen drei Reichen der Organismenwelt vorkommen. (Nach F. Kunst et al., *Nature* 390: 249–256, 1997).

Abb. 1.20 Zwei Typen der Genhomologie, die auf unterschiedlichen evolutiven Wegen gründen. (a) Orthologe. (b) Paraloge. Gene, die durch einen der beiden Mechanismen verwandt sind, heißen Homologe.



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, – im Allgemeinen in einem der Modellorganismen, die an späterer Stelle in diesem Kapitel beschrieben werden. Da die Gensequenz die Genfunktion bestimmt, lässt sich häufig eine gute Einschätzung der Funktion des neuen Gens treffen; denn sie ist wahrscheinlich ähnlich derjenigen der bereits bekannten Homologe. Auf diese Weise ist es möglich, einen Großteil der Biologie eines Organismus zu entschlüsseln, indem man einfach die DNA-Sequenz seines Genoms analysiert.

1.2.12 Mehr als 200 Genfamilien sind allen drei Domänen 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 stammen nicht wirklich von Vorfahren. 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 Bakterien und Archaeen. Als weitere Schwierigkeit 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 ist es schwierig, wenn nicht gar unmöglich, den Gensatz der Vorfahren zu bestimmen, der sich zu der heutigen Vielfalt des Lebens aufgefächert hat. Eine grobe Annäherung erhält man, indem man die Genfamilien, die Vertreter in vielen – aber nicht zwingend in allen – Arten in den drei Hauptdomänen des Lebens haben, kennzeichnet. Eine solche Analyse deckt 264 alte konservierte Familien auf. Man kann all diesen Familien eine Funktion auf der Basis des am besten beschriebenen Familienmitglieds zuordnen. Wie in Tabelle 1.1 gezeigt, ist die größte Anzahl der gemeinsamen Genfamilien an der Translation sowie am Aminosäure-Stoffwechsel und -Transport beteiligt. Es muss jedoch betont werden, dass diese Gruppe hoch konservierter Genfamilien nur eine sehr grobe Skizze des gemeinsamen Erbes aller heutigen Lebewesen darstellt.

Tab. 1.1 Die Zahl der Genfamilien, eingeteilt nach Funktionen, die allen drei Reichen der Lebewesen gemeinsam sind.

Informationsverarbeitung	
Translation	63
Transkription	7
DNA-Replikation, Rekombination und Reparatur	13
Zellprozesse und Signalgebung	
Zellzykluskontrolle, Mitose und Meiose	2
Abwehrmechanismen	3
Signaltransduktionsmechanismen	1
Zellwand/Membranbiogenese	2
Intrazellulärer Verkehr und Sekretion	4
Posttranskriptionale 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 vorausgesagt, 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.).

Zusammenfassung

Für den größten Teil der Menschheitsgeschichte war die belebte Welt um uns herum danach eingeteilt, was wir sehen können. Die Genomsequenzierung hat den Blick auf das Leben auf der Erde radikal verändert und wir können nun erkennen, dass Lebewesen drei großen Domänen zuzuordnen sind: Bakterien, Archaeen und Eukaryoten. Die Lebewesen in den beiden ersten Domänen sind mit dem bloßen Auge weitgehend unsichtbar und viele von ihnen lassen sich bis heute nicht in einem Laboratorium züchten – man kennt sie nur aufgrund ihrer DNA-Sequenzen. Aber sie stellen den allergrößten Teil der evolutionären Diversität dar und sie beinhalten Arten, die ihre Energie und ihre Nährstoffe aus anorganischen chemischen Quellen beziehen; solche Quellen sind die Reaktionsmischungen von Mineralien, die von hydrothermalen Schloten auf dem Meeresgrund freigesetzt werden. Diese Art von Ernährung hat vermutlich die ersten lebenden Zellen vor über 3,5 Milliarden Jahren versorgt. Die Eukaryoten (deren Zellen größer sind und eine Vielzahl an membranumschlossenen Organellen enthalten) entwickelten sich später in der Evolutionsgeschichte und sind infolgedessen als Gruppeweniger divers als Bakterien oder Archaeen. Eukaryoten, zu denen alle Pflanzen und Tiere zählen, sind die uns am vertrautesten Lebewesen und auf ihnen liegt der Schwerpunkt in diesem Buch.

Viele der Gene innerhalb eines einzelnen Organismus oder einer Art 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 belebten Welt vertreten sind. Dies legt nahe, dass sie in der Vorfahrenzelle vorhanden waren, aus der sich alles Leben entwickelte. Bei gegebener DNA-Sequenz eines neu entdeckten Gens in irgendeinem Organismus ist es deshalb oft möglich, die Genfunktion von der bekannten Funktion eines homologen Gens in einem besser untersuchten Organismus abzuleiten.

1.3 Eukaryoten und der Ursprung der Eukaryotenzelle

Eukaryotenzellen sind im Allgemeinen größer und komplizierter als Bakterien- und Archaeenzellen, und auch ihre Genome sind größer und komplizierter. Die Zellgröße wird durch tiefgreifende Unterschiede in der Zellstruktur und -funktion ergänzt: Insbesondere enthalten Eukaryoten einen Satz verschiedener intrazellulärer Organellen – einzelne membranumschlossene Subkompartimente und große membranlose Zusammenschlüsse von Makromolekülen – wovon jedes eine eigene Zusammensetzung und Funktion hat. Manche Eukaryotenzellen führen ein unabhängiges Leben als einzelliger Organismus. Andere leben in vielzelligen Zusammenschlüssen – in der Tat sind all die komplexeren vielzelligen Lebewesen auf der Erde, einschließlich Pflanzen, Tiere und Pilze, aus eukaryotischen Zellen aufgebaut.

Wir beginnen mit der Besprechung, wie eukaryotische Zellen organisiert sind und wie sie sich aus älteren Prokaryoten entwickelt haben. Dann betrachten wir kurz, wie sich eukaryotische Genome von denjenigen der Prokaryoten unterscheiden und wie die Zellen in Vielzellen während der Embryonalentwicklung unterschiedlich spezialisiert werden, sodass sie zum Wohl des Lebewesens als Ganzes beitragen.

1.3.1 Eukaryotenzellen enthalten eine Vielzahl von Organellen

Definitionsgemäß befindet sich die DNA von Eukaryotenzellen in einem membranumschlossenen inneren Kompartiment, dem *Zellkern* (*Nukleus*), der gewöhnlich die auffälligste Organelle ist (**Abb. 1.21**). Die langen DNA-Polymeren im Zellkern sind mit Proteinen verpackt und bilden *Chromosomen*; diese werden im Lichtmikroskop nur dann sichtbar, wenn sie sich in Vorbereitung für die Zellteilung verdichten (kondensieren). Die Kernhülle, eine doppelschichtige Membran, umgibt den Zellkern und trennt die Kern-DNA vom *Cytoplasma*, dass in einer eukaryotischen Zelle alles zwischen der Plasmamembran und dem Zellkern beinhaltet. Wie in der **Abbildung 1.21** ersichtlich ist, ist die Kernhülle mit Kernporen durchsetzt; bei diesen handelt es sich um von Proteinkomplexen gebildeten Kanälen, die den Verkehr großer Moleküle zwischen dem Zellkern und dem Cytoplasma in beide Richtungen vermitteln.

Eukaryotische Zellen besitzen viele andere Eigenschaften, die sie von Bakterien- und Archaeenzellen unterscheiden. Sie sind in der Regel 10- bis 30-mal länger und haben ein 1000- bis 10 000-mal größeres Volumen als eine typische Prokaryotenzelle. Eukaryotenzellen besitzen ein ausgeklügeltes *Cytoskelett* im Cytoplasma, das aus mehreren Arten von Proteinfilamenten besteht (s. **Abb. 1.21**). Dieses bildet zusammen mit den vielen Proteinen, die sich an sie anheften, ein Netz von Trägern, Seilen und Motoren, dass der Zelle mechanische Festigkeit verschafft und verschiedene andere Funktionen ausübt: Wenn sich die Zelle beispielsweise teilt, reorganisiert das Cytoskelett die reduplizierten Chromosomen, zieht sie auseinander und verteilt sie gleichmäßig auf die beiden Tochterzellen. Im Falle von tierischen Zellen und manchen freilebenden einzelligen Eukaryoten

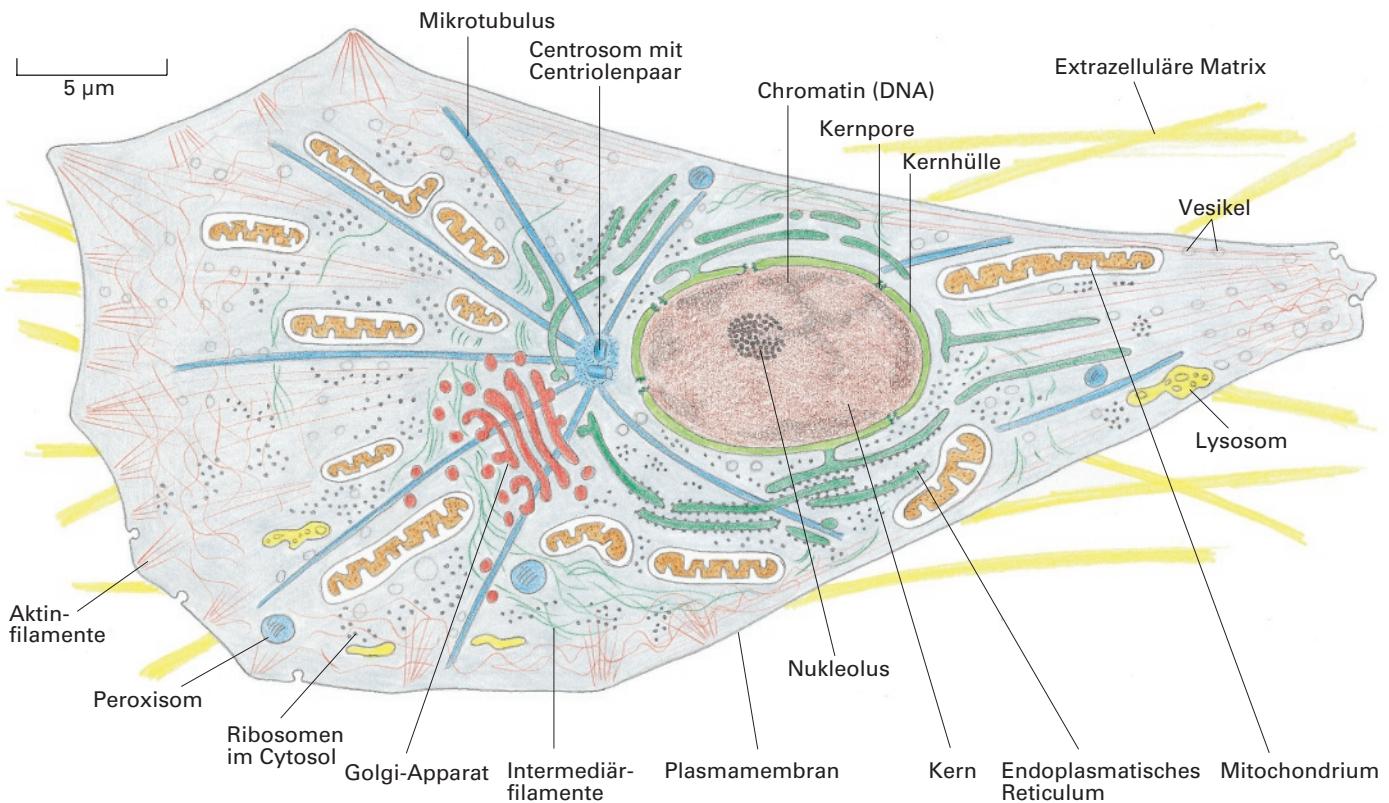


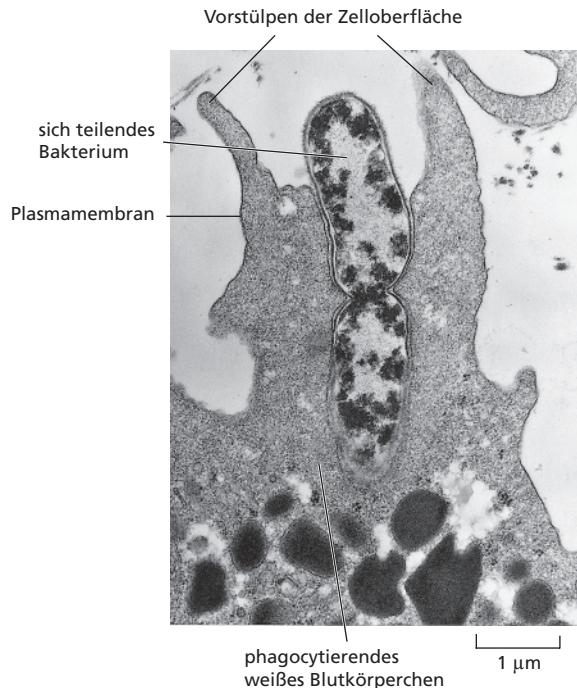
Abb. 1.21 Die Hauptmerkmale von Eukaryotenzellen. Die Zeichnung gibt den wichtigsten Inhalt einer typischen Tierzelle im Querschnitt wieder – fast alle Komponenten kommen aber auch in Pflanzen, Pilzen und in einzelligen Eukaryoten vor. Das Cytoskelett (in Kapitel 16 behandelt) besteht aus drei verschiedenen Proteinfilamentarten: Aktinfilamente (rot), Mikrotubuli (blau) und Intermediärfilamente (grün). Pflanzenzellen (nicht dargestellt) enthalten zusätzlich zu den hier gezeigten Bestandteilen noch Chloroplasten, und ihre Plasmamembran ist von einer festen äußeren Zellwand aus Zellulose umgeben. Dies bedeutet, dass sie weitgehend unbeweglich sind. In Wirklichkeit ist das Innere von Zellen weit weniger als in dieser vereinfachten Darstellung gezeigt.

kontrolliert das Cytoskelett die Gestalt der Zelle, treibt die Zellbewegungen an und lenkt sie. Da ihnen eine feste Zellwand fehlt, die charakteristisch für Bakterien und Archaeen ist, können diese eukaryotischen Zellen rasch ihre Form verändern, wodurch sie sich in manchen Fällen bewegen und andere Zellen und kleine Objekte – mittels der sog. Phagocytose (Abb. 1.22) – umschließen können.

Es gibt noch viele weitere membranumschlossene Organellen in Eukaryotenzellen. Im Gegensatz zum Zellkern sind die meisten von ihnen nur von einer einzelnen Membran umgeben. Die ausgedehnteste Organelle ist das *Endoplasmatische Reticulum (ER)*. Es ist der Ort, an dem die meisten Bestandteile der Zellmembran hergestellt werden sowie Stoffe, die für die Sekretion in das Äußere der Zelle bestimmt sind. Der *Golgi-Apparat* erhält seine Moleküle vom ER, verändert und verpackt sie für die Sekretion oder den Transport zu anderen Zellkompartimenten. *Lysosomen* sind kleine, unregelmäßig geformte Organellen, in denen sich die intrazelluläre Verdauung abspielt. *Peroxisomen* sind kleine Vesikel, in denen Wasserstoffperoxid eingesetzt wird, um giftige Moleküle zu inaktivieren.

Zwischen diesen nur von einer Membran umschlossenen Organellen findet ein fortwährender Materialaustausch statt, der hauptsächlich durch kleine *Transportvesikel* vermittelt wird; diese knospen von der Membran einer Organelle ab und verschmelzen mit der Membran einer anderen. Um die Eukaryotenzelle mit ihrer Umgebung zu verbinden, spielt sich fortwährend ein ähnlicher vesikelvermittelter Austausch an der Zelloberfläche ab. Hier knospen Teile der Plasmamembran ab und bilden intrazelluläre Vesikel, die vom äußeren Medium eingefangenes Material in die Zelle befördern – der Vorgang wird

Abb. 1.22 Phagocytose. Eine elektronenmikroskopische Aufnahme eines weißen Blutkörperchens (neutrophiler Granulocyt) eines Säugetiers, das ein sich gerade teilendes Bakterium verschlingt. Nur der Teil der Zelle, der Vorwölbungen der Oberfläche zeigt, um das Bakterium zu umschließen, ist dargestellt. (Mit freundlicher Genehmigung von Dorothy Bainton).

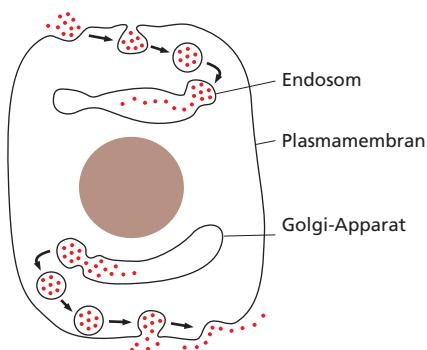


Endocytose genannt und ist der Umkehrvorgang der sog. *Exocytose*, bei dem Vesikel vom Zellinneren mit der Plasmamembran verschmelzen und ihren Inhalt nach außen freisetzen (**Abb. 1.23**).

Außer dem Zellkern gibt es noch zwei weitere eukaryotische Zellorganellen, die von einer Doppelmembran umgeben sind: die *Mitochondrien* und in Pflanzenzellen und Algen die *Chloroplasten*. Mitochondrien nehmen Sauerstoff auf und gewinnen Energie aus der Oxidation von Nahrungsmolekülen, wie den Zuckern und Fetten, um den größten Teil des ATPs (Adenosintriphosphat) zu bilden, das die Energie für die Aktivitäten der Zelle liefert. *Chloroplasten* führen die Photosynthese in Pflanzenzellen und Algen durch, indem sie die Energie aus dem Sonnenlicht für die Synthese von Kohlenwasserstoffen aus atmosphärischem CO₂ und Wasser verwenden und diese energiereichen Produkte als Nahrung an die Wirtszelle liefern. In vielen Eukaryotenzellen ist grob die Hälfte des Plasmas durch membranumschlossene Organellen besetzt. Die umgebende Flüssigkeit heißt *Cytosol*. Sie enthält *Ribosomen*, die RNAs zu Proteinen translatieren; das Cytosol ist auch der Ort, an den die meisten anderen Stoffwechselreaktionen der Zelle stattfinden.

Außer den eben beschriebenen membranumschlossenen Organellen enthalten Eukaryotenzellen eine Vielzahl kleinerer Organellen, denen Membranen fehlen. Stattdessen werden viele Bestandteile, die zusammenarbeiten, in **biomolekularen Kondensaten** in enger Nachbarschaft zusammengehalten. Diese werden in den Kapiteln 3, 6 und 12 behandelt. Ein Beispiel dafür ist der Nucleolus, in dem der Aufbau der Ribosomen stattfindet (s. **Abb. 1.21**). **Abbildung 1.24** fasst die membranumschlossenen Organellen in Eukaryotenzellen zusammen, die jeweils an späterer Stelle des Kapitels näher besprochen werden.

AUFGNAHME DURCH ENDOCYTOSE



ABGABE DURCH EXOCYTOSE

Abb. 1.23 Endocytose und Exocytose durch die Plasmamembran. Eukaryotenzellen importieren extrazelluläre Materialien durch Endocytose und sezernieren intrazelluläre Materialien durch Exocytose. Das endocytierte Material wird zunächst an Organellen (namens Endosomen) mit nur einer Membran geliefert, die in Kapitel 12 behandelt werden.

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

Eine grundsätzliche Frage in der Evolution und der Zellbiologie lautet: Wie entstand die erste Eukaryotenzelle? Hinweise legen nahe, dass dies geschah, als eine Archaeenzelle und eine Bakterienzelle sich vor etwa zwei Milliarden Jahren zusammenschlossen, in einer Welt, die für mehr als 1,5 Milliarden Jahre nur Prokaryoten enthielt.

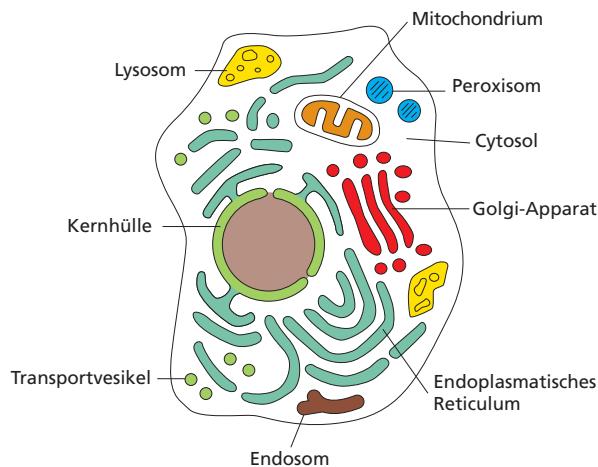


Abb. 1.24 Membranumschlossene Organellen sind durch das Cytoplasma der Eukaryotenzelle verteilt. Die in verschiedenen Farben gezeigten, membranumschlossenen Organellen sind jeweils darauf spezialisiert, eine andere Funktion auszuüben. Das Cytoplasma, das den Raum außerhalb dieser Organellen ausfüllt, heißt Cytosol.

Alle Eukaryotenzellen enthalten (oder enthielten einmal) Mitochondrien (Abb. 1.25). Mitochondrien haben eine ähnliche Größe wie Bakterien, und beide vermehren sich durch Teilung. Mitochondrien enthalten ihre eigene DNA, mit Genen, die Bakteriengenen ähneln. Sie enthalten auch ihre eigenen Ribosomen und Translationsfaktoren, die denen von Bakterien ähnlich sind. Diese und weitere Ähnlichkeiten zwischen Mitochondrien und heutigen Bakterien liefern schlagkräftige Beweise, dass sich Mitochondrien aus einem aeroben Bakterium entwickelten (ein Bakterium, das Energie durch Verbrennen von Elektronen aus Nährstoffen mit Sauerstoff gewinnt), das von einer anaeroben Zelle eingefangen wurde. Diese beiden Zellen (und deren Nachkommen) waren dann in der Lage, eine endosymbiotische Beziehung zu entwickeln, bei der sie sich gegenseitige Stoffwechselunterstützung innerhalb eines gemeinsamen Cytoplasmas verschafften.

Es gibt auch gute Gründe anzunehmen, dass es sich bei der einfangenden Ahnenzelle um eine Archaeenzelle handelte. Wie wir gesehen haben, codieren die Genome der heutigen Archaeen für viele Proteine, die typisch für heutige Eukaryotenzellen sind. Die Archaeen, deren Gene denen von Eukaryoten am meisten ähneln, gehören zur Asgard-Linie, die erstmals durch Sequenzierung von DNA-Abschnitten identifiziert wurden, die man aus dem Meeresboden erhielt. Aber kein lebendes Beispiel wurde gesehen oder kultiviert – bis jüngst, nach einer heroischen, 12 Jahre langen Isolationsprozedur das erste

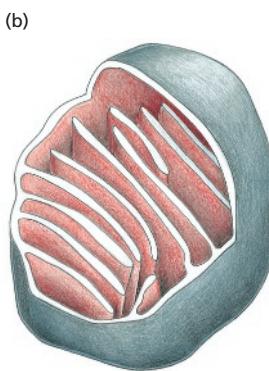
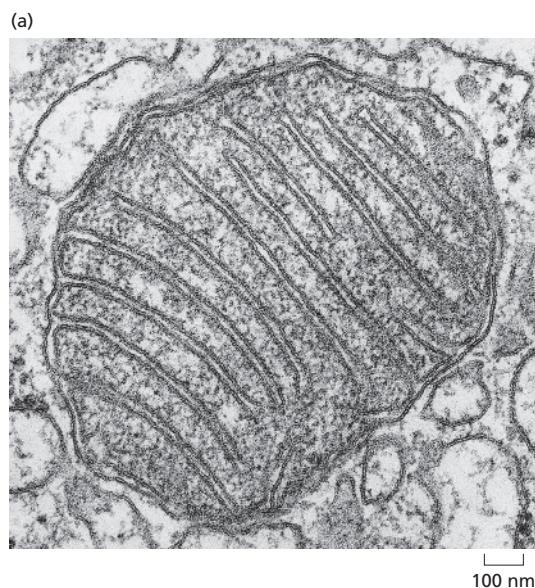


Abb. 1.25 Ein Mitochondrium. (a) Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Querschnitts der Organelle. (b) Zeichnung eines Mitochondriums – um seine dreidimensionale Struktur zu zeigen, wurde ein Teil herausgeschnitten. Man beachte die glatte äußere Membran und die gewundene innere Membran, welche die Proteine beherbergt, die aus der Oxidation von Nahrungsmolekülen ATP erzeugen. (a, mit freundlicher Genehmigung von Daniel S. Friend und Erlaubnis von E. L. Bearer).

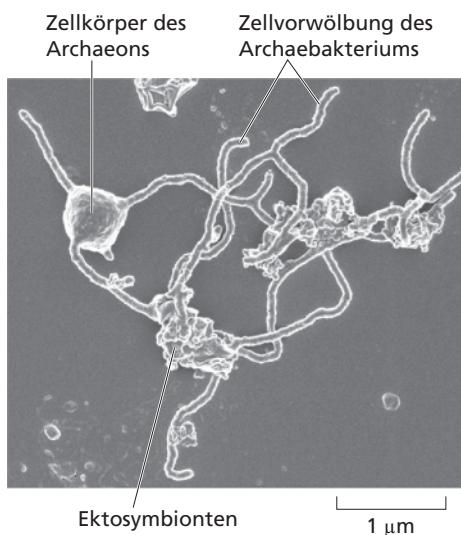


Abb. 1.26 Eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Asgard-Archaeen-Zelle in Kultur. Diese anaerobe Zelle proliferiert sehr langsam, sie verdoppelt sich nur etwa alle 20 Tage (im Vergleich zum Bakterium *Escherichia coli*, das sich etwa alle halbe Stunde verdoppelt). Zu sehen sind ausgedehnte Membranausstülpungen aus ihrer Oberfläche – einschließlich „Blasen“ und einzigartige verzweigte und unverzweigte Strukturen. Diese Ausstülpungen sind innig mit zwei anderen Spezies verbunden – mit einem Bakterium und einer Archaeen – diese wurden, wie angezeigt, zusammen mit dem Asgard-Stamm als Ektosymbionten isoliert. Die Wissenschaftler haben das Tiefseesediment unter anaeroben Bedingungen mehr als 2000 Tage lang in einem Bioreaktor gehalten und damit Bedingungen wie auf dem Meeresboden nachgeahmt. Sie haben versucht, diese Proben aus diesem Bioreaktor unter einer Reihe verschiedener Bedingungen zu kultivieren. Erst nach vielen Jahren und wiederholten Subkultivierungen waren sie in der Lage, diese Archaeen mit ihren Ektosymbionten zu isolieren. (Aus H. Imachi et al., *Nature* 57: 519–525, 2020).

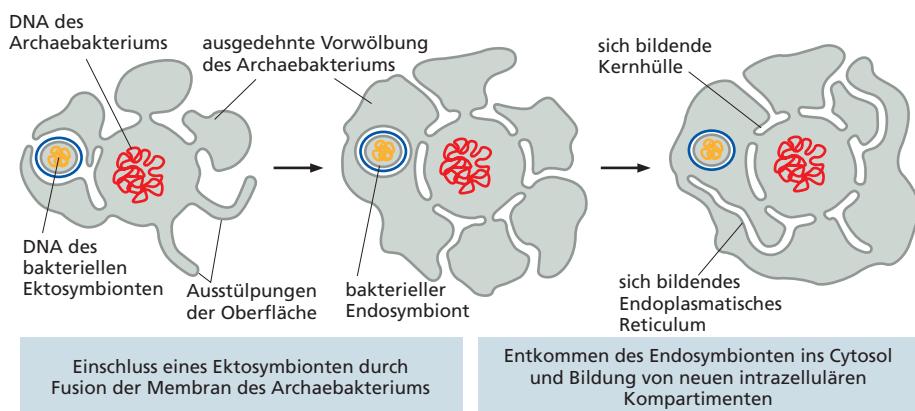
Asgard-Archaeabakterium in Kultur vermehrte wurde. Diese bemerkenswerte, lebende anaerobe Archaea glich keinem anderen Prokaryoten; sie besaß lange verzweigte Ausstülpungen und es schien, dass sie in einer ektosymbiotischen Beziehung mit einem Bakterium und einer anderen Archaea lebt – die beide mit ihr isoliert wurden (Abb. 1.26). Die Entdeckung der seltsamen Asgard-Archaeen verschafft einen Blick darauf, wie eine Ahnen-Archeenzelle eventuell ein aerobes Bakterium eingefangen haben könnte, um die eukaryotische Linie zu beginnen. Der hypothetische Weg ist in Abb. 1.27 dargestellt und in Kapitel 12 ausführlich behandelt.

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

Abb. 1.27 Ein mögliches Modell für einige frühe Schritte in der Evolution der Eukaryotenzelle. In diesem Modell dehnten sich die Oberflächenausstülpungen einer Asgard-Ur-Archeenzelle aus und umschlossen ein ektosymbiotisches aerobes Bakterium; dabei schufen sie eine symbiotische Beziehung zwischen den beiden Zellarten. Schließlich verschmolzen die Ausstülpungen miteinander und das Bakterium war als Endosymbiont im Cytoplasma der Archaeen gefangen. Dort war es anfangs von einer inneren Membran umschlossen, die von der Plasmamembran der Archaeen stammte (das Bakterium selbst hat seine eigenen Membranen beibehalten). An einem bestimmten Punkt entkam der Endosymbiont aus der umschließenden Membran, die von der Archaeen stammte, und gelangte ins Cytosol, wo er sich schließlich zu einem Mitochondrium entwickelte – sowohl seine DNA als auch seine Membranen stammen von dem einverleibten Bakterium. Wie gezeigt, wird postuliert, dass die inneren Archaeenmembranen, die durch diesen Mechanismus der Ausbreitung von Ausstülpungen und Fusion erzeugt wurden, zunehmend sowohl den Zellkern als auch die von einer Membran umschlossenen Organellen, wie z. B. das Endoplasmatische Reticulum, bildeten. Der Beweis für dieses allgemeine Modell der Evolution der Eukaryotenzelle wird noch weiter in Kapitel 12 behandelt. (Nach H. Imachi et al., *Nature* 57: 519–525, 2020 und aus D. A. Baum und B. Baum, *BMC Biol.* 12: 76–92, 2014).

Chloroplasten (Abb. 1.28) betreiben in Pflanzenzellen und Algen Photosynthese und nutzen dafür die Energie aus dem Sonnenlicht, um ihre eigene „Nahrung“ (in Form von Kohlenhydraten) aus atmosphärischem CO₂ und Wasser zu synthetisieren. Wie Mitochondrien sind sie von einer Doppelmembran umschlossen, haben ihre eigenen „ringförmigen“ Genome und vermehren sich durch Teilung. Sie haben sich nahezu sicher aus einem symbiotischen photosynthesetreibenden Bakterium entwickelt, das von einer eukaryotischen Ahnenzelle eingefangen wurde, die bereits Mitochondrien besaß. Das Bakterium mag durch Phagocytose aufgenommen worden sein – einen häufigen Vorgang bei Eukaryoten (s. Abb. 1.22).

Während manche einzelligen Eukaryoten Jäger sind, die davon leben, andere Zellen zu fangen und zu fressen (s. Abb. 1.34), besteht für eine Eukaryotenzelle, die mit Chloroplasten ausgestattet ist, keine Notwendigkeit, andere Zellen als Beute zu jagen. Sie ernährt sich durch die eingefangenen Chloroplasten, die sie von ihren eukaryotischen



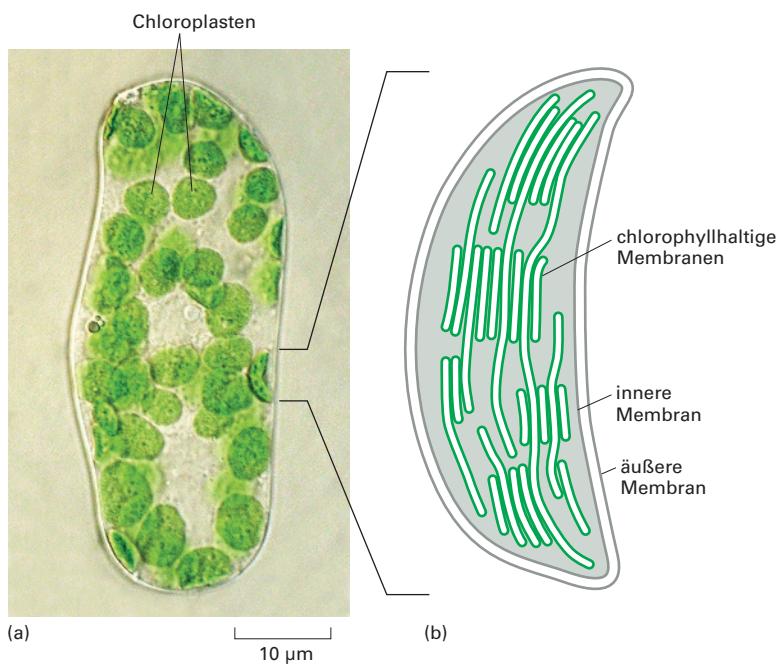


Abb. 1.28 Chloroplasten. Diese Organellen von Pflanzenzellen und einzelligen photosynthesetreibenden Eukaryoten fangen die Energie des Sonnenlichts ein. (a) Lichtmikroskopische Aufnahme einer einzelnen Zelle aus dem Blatt einer Blütenpflanze mit grünen Chloroplasten. (b) Schema eines Chloroplasten mit seinem stark gefalteten System von inneren Membranen, die die lichtabsorbierenden Chlorophyllmoleküle enthalten. (a, mit freundlicher Genehmigung von Preeti Dahiya).

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 wickeln sie sich in eine feste, schützende Zellwand. Wenn wir manche Eukaryotenzellen als Jäger ansehen, kann man Pflanzenzellen als Zellen betrachten, die das Jagen zugunsten des Ackerbaus aufgegeben haben.

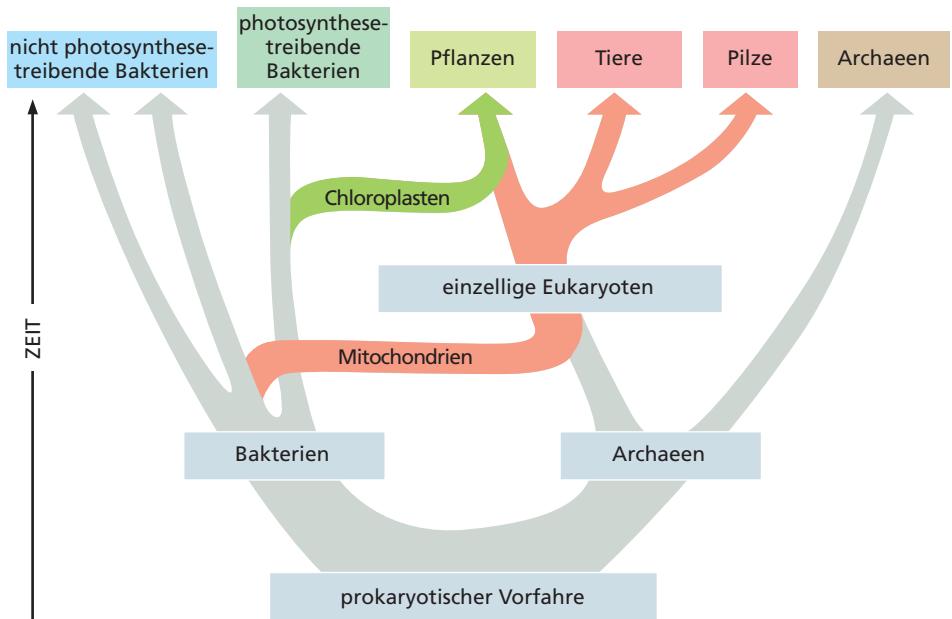
Pilze verkörpern noch einen anderen eukaryotischen Lebensstil. Wie Tierzellen besitzen sie Mitochondrien und keine Chloroplasten – jedoch haben sie eine feste Zellwand, die ihre Bewegungsfreiheit und ihre Phagocytosefähigkeit sehr einschränkt. Pilze sind sozusagen von Jägern zu Aasfressern geworden: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

1.3.4 Eukaryoten haben zusammengesetzte Genome

Wie eben behandelt, hat die genetische Information von Eukaryotenzellen einen hybriden Ursprung – sie stammt sowohl von der ancestralen anaeroben Archaeenzelle als auch von den Bakterien, die sie als Endosymbionten adoptiert hat (Abb. 1.29). Der größte Teil dieser genetischen Information (DNA) ist im Kern archiviert, aber ein kleiner Teil befindet sich in den Organellen, die sich aus den eingefangenen Bakterien entwickelten – 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 sequenziert werden, zeigt sich, dass diese mitochondrialen und plastidialen Genome gestutzte Versionen entsprechender bakterieller Genome sind. In einer Menschenzelle besteht das Mitochondrien-Genom beispielsweise nur aus 16 569 Nukleotidpaaren und codiert für nur 13 Proteine und einen Satz von 24 RNAs, die an der Proteinsynthese beteiligt sind.

Viele der Gene, die in Mitochondrien und Chloroplasten fehlen, sind nicht verloren gegangen, sondern sind aus den Endosymbionten-Genomen in die DNA des Wirtszellkerns abgewandert. Somit enthält die Kern-DNA von Tieren viele Gene, die für

Abb. 1.29 Ein Modell für die Evolution der Eukaryotenzellen im Stammbaum des Lebens. Man glaubt, dass sich alle lebenden Zellen vor 3,5 bis 3,8 Milliarden Jahren aus einer prokaryotischen Ahnenzelle entwickelten (der letzte gemeinsame Vorfahre). Es scheint, dass viele Millionen Jahre später eine anaerobe Archaea in den Besitz eines aeroben bakteriellen Symbionten gelangte, der sich zu einem Mitochondrium entwickelte (s. Abb. 1.27). Noch später erwarb eine mitochondrienhaltende Eukaryotenzelle ein photosynthesetreibendes Bakterium, das sich zu Chloroplasten entwickelte. Mitochondrien sind im Wesentlichen in Pflanzen, Tieren und Pilzen die gleichen, was darauf hinweist, dass sie vor der Auseinanderentwicklung der drei Linien vor etwa 1,5 Milliarden Jahren erworben wurden.



Proteine codieren, welche innerhalb der Mitochondrien lebensnotwendigen Funktionen dienen. Bei Pflanzen und Algen enthält die Kern-DNA ebenfalls 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 deren bakteriellen Vorfahren abstammen.

1.3.5 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. Räuberische Zellen z. B. müssen normalerweise größer als ihre Beute sein, und die Zellgröße steigt im Allgemeinen proportional zur Genomgröße. Was immer der Grund ist, das Genom der meisten Eukaryoten wurde 100-mal größer als dasjenige von Bakterien und Archaeen (**Abb. 1.30**).

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 Protein oder eine RNA codiert. Das menschliche Genom enthält etwa 700-mal mehr Nukleotidpaare als das Genom eines typischen Bakteriums wie *Escherichia coli*. Aber es enthält nur 4,5-mal mehr proteincodierende Gene, weil ein sehr viel größerer Anteil des menschlichen Genoms nicht für ein Protein codiert (ungefähr 98,5 % im Vergleich zu 1 % bei *Escherichia coli*). Die geschätzten Genomgrößen und Genzahlen bei einigen ausgewählten Eukaryoten sind mit denjenigen des Bakteriums *Escherichia coli* in Tabelle 1.2 verglichen. Wir werden kurz besprechen, wie jeder dieser Organismen als Modellorganismus dient.

1.3.6 Eukaryoten-Genome enthalten viel Kontroll-DNA

Wie in Kapitel 4 behandelt wird, ist viel von unserer nicht für Proteine codierenden DNA so gut wie sicher entbehrlicher „Abfall“, der während der Evolution beibehalten

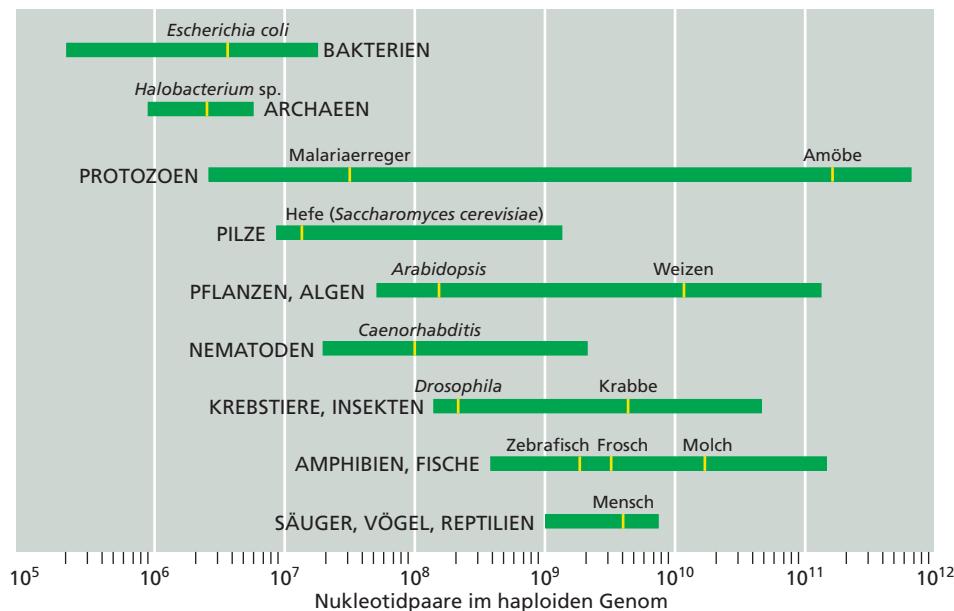


Abb. 1.30 Vergleich von Genomgrößen. Genomgrößen werden in Nukleotidpaaren („Basenpaaren“, bp) der DNA je haploidem Genom gemessen – also je Einzelkopie des Genoms. (Körperzellen von Organismen, die sich, wie wir selbst, geschlechtlich vermehren, sind im Allgemeinen diploid: Sie enthalten zwei Kopien („Sätze“) des Genoms – eine, die von der Mutter geerbt wurde und eine, die vom Vater geerbt wurde.) Man beachte, dass nahe verwandte Organismen sehr unterschiedliche Mengen an DNA besitzen können (wie durch die Länge der grünen Balken angezeigt), auch wenn sie eine ähnliche Anzahl proteinencodingender Gene enthalten. (Daten aus T. R. Gregory, 2021. Tiergenomdatenbank: www.genomesize.com).

und 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. Trotzdem ähneln sie in Struktur, Verhalten und Lebenstüchtigkeit verwandten Arten, die sehr viel mehr solcher DNA besitzen.

Selbst in kompakten Eukaryoten-Genomen, wie in dem des Kugelfisches, ist mehr nicht für Proteine codierende als proteinencodinge DNA vorhanden, und wie in allen Eukaryoten hat zumindest ein Teil dieser nicht codierenden DNA mit Sicherheit wichtige Funktionen. Insbesondere regelt sie die Expression von Genen. Mithilfe dieser *regulatorischen DNA* haben Eukaryoten charakteristische, hoch entwickelte Wege hervorgebracht, um zu kontrollieren, wann und wo ein Gen in Aktion treten soll. Ausgefieilte Mechanismen für die Genregulation sind für die Bildung und Funktion komplexer vielzelliger Lebewesen, die viele verschiedene Zellarten haben, ganz entscheidend. Jede dieser Zellarten hat verschiedene Funktionen, was wir nun behandeln wollen.

Tab. 1.2 Einige Modellorganismen und ihre Genome.

Organismus	Ungewöhnliche Genomgröße ^a (Nukleotidpaare)	Ungewöhnliche Anzahl proteinencodinge Gene
<i>Escherichia coli</i> (Bakterium)	$4,6 \times 10^6$	4300
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Hefe)	$12,5 \times 10^6$	6600
<i>Caenorhabditis elegans</i> (Fadenwurm)	1000×10^6	20 000
<i>Arabidopsis thaliana</i> (Pflanze)	135×10^6	27 000
<i>Drosophila melanogaster</i> (Taufliege)	180×10^6	14 000
<i>Danio rerio</i> (Zebrafisch)	1400×10^6	26 000
<i>Mus musculus</i> (Maus)	2800×10^6	20 000
<i>Homo sapiens</i> (Mensch)	3100×10^6	20 000

^aDie Genomgröße beinhaltet eine Schätzung für die Menge hochrepetitiver, nicht codierender DNA-Sequenzen, die nicht in Genomdatenbanken vertreten sind.

^bEs gibt auch Gene, die für funktionale RNA-Moleküle codieren, welche aber nicht für Proteine codieren.

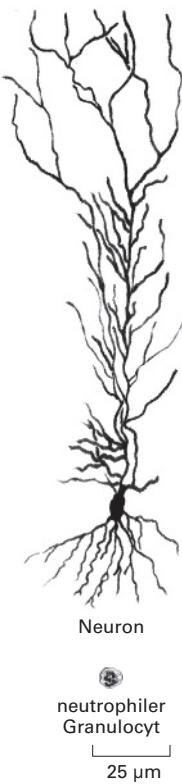


Abb. 1.31 Zellarten können hinsichtlich Größe und Form enorm variieren. Eine menschliche Nervenzelle im Vergleich mit einem menschlichen neutrophilen Granulozyten, einer Art weißer Blutkörperchen. Beide sind maßstabsgerecht gezeichnet.

1.3.7 Eukaryotische Genome definieren das Programm der Entwicklung eines Vielzellers

Die Zellen in einem Individuum, ob Tier oder Pflanze, sind überaus unterschiedlich. Blutzellen, Hautzellen, Knochenzellen, Nervenzellen – sie sehen so verschieden wie nur möglich aus (Abb. 1.31). 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 ihrer Entwicklungsgeschichte und der Hinweise, 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 Signale 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 regulieren, ein Thema, das wir in Kapitel 7 genauer behandeln. Die meisten dieser Regulatorgene codieren für *Transkriptionsregulatoren*; diese agieren durch direkte oder indirekte Bindung an die vielen verschiedenen DNA-Sequenzen, die kontrollieren, welche Gene exprimiert werden sollen und in welchem Ausmaß. Eukaryotengenome produzieren auch viele nicht codierende RNA-Moleküle; wie der Name nahelegt, werden sie nicht in Proteine translatiert, sondern kontrollieren die Genexpression auf vielfältige Weise. Das ausgedehnte Genom von Eukaryoten spezifiziert daher nicht nur die „Hardware“ der Zelle, sondern speichert auch die „Software“, die kontrolliert, wie die Hardware eingesetzt wird (Abb. 1.32).

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



Abb. 1.32 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).

1.3.8 Viele Eukaryoten leben als Einzelzellen

Viele Spezies eukaryotischer Zellen führen ein Einzelleben. Wie wir gesehen haben, sind manche dieser Einzeller Jäger, manche Photosynthesetreibende, wieder andere Aasfresser. **Abbildung 1.33** vermittelt etwas von der erstaunlichen Vielfalt einzelliger Eukaryoten, deren Anatomie bemerkenswert ausgeklügelt sein kann. Dazu gehören solche Strukturen wie Sinnesborsten, Photorezeptoren, gebogen schlagende Cilien, beinartige Anhänge, Mundteile, scharfe Pfeile und muskelartige, kontraktive Bündel. Auch wenn sie Einzeller sind, können sie doch so kompliziert, so vielseitig und so komplex in ihrem Verhalten sein wie viele Vielzeller (**Abb. 1.34**).

Menschen konzentrieren sich eher auf Pflanzen und Tiere und vernachlässigen einzellige Eukaryoten, weil sie (wie Bakterien und Archaeen) mikroskopisch klein sind. Aber dank DNA-Vergleichen wissen wir nun, dass die Genome einzelliger Eukaryoten weit mehr evolutionäre Vielfalt besitzen als die vielzelligen Tiere und Pflanzen. Dies bedeutet, dass Tiere und Pflanzen relativ spät in dem komplexen und faszinierenden Eukaryotenstammbaum auftraten. Anhand von Genomdaten können wir die vielen verschiedenen einzelligen Eukaryoten im Stammbaum des Lebens platzieren und unsere nächsten Verwandten identifizieren (**Abb. 1.35**). Wissenschaftler verwenden diese Information, um nach den Ursprüngen der Vielzelligkeit zu sondieren, mit dem Schwerpunkt darauf, was diese fremdartigen Geschöpfe uns über unsere eigene Evolutionsvergangenheit erzählen können.

Zusammenfassung

Eukaryotenzellen bewahren definitionsgemäß den größten Teil ihrer DNA in einem abgetrennten membranumhüllten Kompartiment – dem Zellkern – auf. Außerdem besitzen sie einen ausgeklügelten Satz anderer Organellen, die jeweils verschiedene Funktionen ausüben, wie die Oxidation von Molekülen aus der Nahrung und die ATP-Bildung in Mitochondrien. Eukaryoten enthalten auch ein Cytoskelett zur Unterstützung von Struktur und Bewegungen. Es gibt schlagende Beweise dafür, dass sich Mitochondrien und in Pflanzen und Algen die Chloroplasten aus eingefangenen symbiotischen Bakterien entwickelten; dies erklärt, warum diese Organellen ihre eigene DNA und Ribosomen enthalten.

Abb. 1.33 Eine kleine Auswahl von einzelligen Eukaryoten. 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. (Mit freundlicher Genehmigung aus M. A. Sleigh, Biology of Protozoa, Edinburgh: Edward Arnold, 1973).

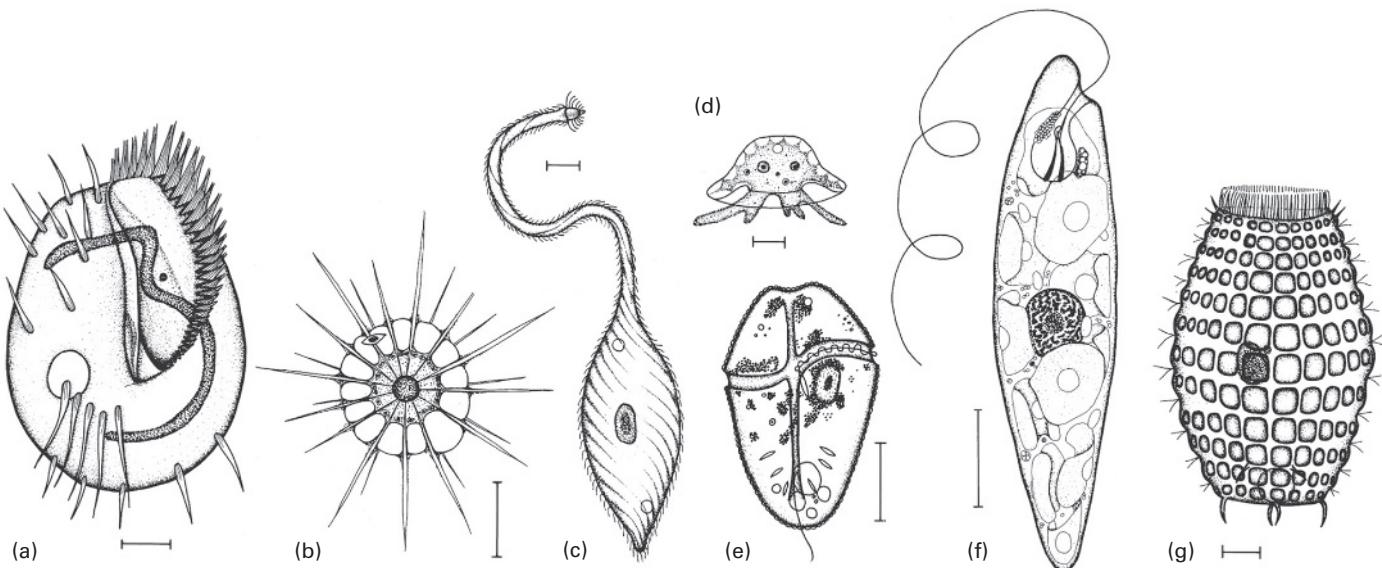
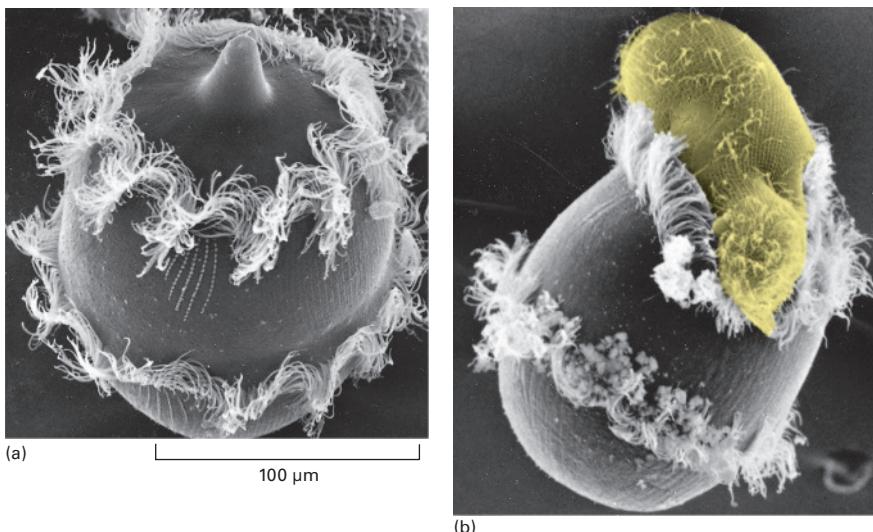


Abb. 1.34 Ein einzelliger Eukaryot, der andere Zellen frisst. (a) *Didinium* ist ein Fleisch fressendes Protozoon, das zur Gruppe der *Ciliaten* gehört. (Ein Protist ist definiert als ein freilebender einzelliger beweglicher Eukaryot.) *Didinium* hat einen kugeligen Körper von etwa 150 µm Durchmesser, 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* verleiht 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 – meist eine andere Protisten-Art – trifft, schießt es von seinem Schnauzenbereich zahlreiche Betäubungspfeile ab. Dann dockt *Didinium* an die Beutezelle (künstlich gelb gefärbt) an und verschlingt sie durch Phagocytose. Dazu stülpt es sich wie ein hoher Ball von innen nach außen und umgreift das Opfer, das fast so groß wie es selbst sein kann. (Mit freundlicher Genehmigung von D. Barlow).



Eukaryotenzellen besitzen typischerweise 3- bis 8-mal so viele proteincodierende Gene wie Bakterien und Archaeen und dazu häufig Tausende Mal mehr nicht codierende DNA. Auch wenn wahrscheinlich der größte Teil dieser DNA unwichtig ist, ermöglicht ein Teil davon eine große Komplexität bei der Regulation der Genexpression, wie für die Konstruktion komplexer vielzelliger Lebewesen erforderlich, die viele verschiedene Zellarten enthalten.

1.4 Modellorganismen

Da anscheinend alle Zellen von einem gemeinsamen Vorfahren abstammen, dessen grundlegende Eigenschaften während der Evolution konserviert wurden, trägt das Wissen, das wir aus der Untersuchung eines Lebewesens erhalten, zu unserem Verständnis aller anderen bei, einschließlich uns selbst. Es stellt sich heraus, dass bestimmte Organismen für die Untersuchung im Laboratorium sehr viel zugänglicher sind als andere. Manche vermehren sich einfach und lassen sich mithilfe leistungsfähiger genetischer Techniken manipulieren. Manche sind durchscheinend und entwickeln sich im Laboratorium einfach aus einem befruchteten Ei zu einem vielzelligen Organismus; damit lässt sich leicht verfolgen, wie seine Zellen sich verhalten, um inneres Gewebe und Organe zu bilden.

Im Lauf der Zeit haben sich verschiedene Biologengruppen darauf konzentriert, ein paar ausgewählte Arten zu untersuchen; dies ermöglicht, dass ihr Wissen und ihrer Forschungswerkzeuge vereinigt werden, um ein tieferes Verständnis zu erhalten als es möglich wäre, wenn ihre Bemühungen auf viele verschiedene Organismen verstreut wären. Auch wenn die Liste dieser repräsentativen Modellorganismen ständig wächst, fallen einige wenige hinsichtlich der Breite und Tiefe der Information auf, die über sie im Laufe der Jahre angehäuft wurde – Wissen, dass für unser Verständnis darüber, wie Zellen arbeiten, unverzichtbar war. In diesem Abschnitt untersuchen wir einige dieser Organismen und betrachten den Nutzen den jeder Modelorganismus für die Untersuchung der Zellbiologie bietet und, in vielen Fällen, für die Förderung der menschlichen Gesundheit. Wir beginnen mit der Besprechung einiger besonders wirksamer Strategien, die Wissenschaftler entwickelt haben, um die Zelle zu verstehen, und wir werden sehen wie diese Herangehensweise die Wahl der Modellorganismen diktiert hat.

1.4.1 Mutationen enthüllen die Genfunktionen

Ohne zusätzliche Information wird kein noch so umfangreiches Anstarren der Genomsequenzen die Funktion der Gene verraten. Wir müssen erkennen, das Gen B wie Gen A

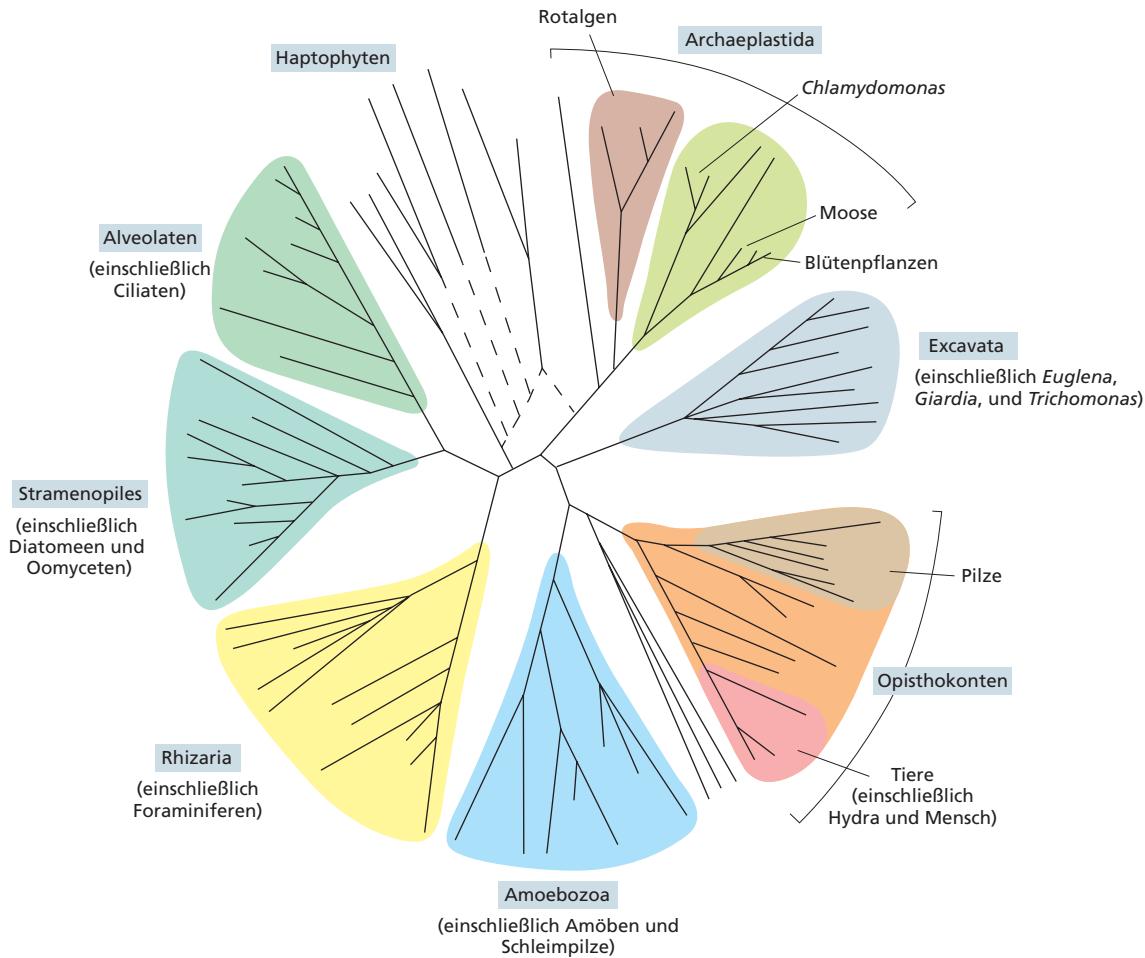


Abb. 1.35 Ein eukaryotischer Stammbaum des Lebens, der auf Genomvergleichen fußt. Die Länge der Linien ist proportional zum Ausmaß der Genomvielfalt, wobei gestrichelte Linien unsichere Verwandtschaftsbeziehungen anzeigen. Man beachte, dass Tiere und Pflanzen durch viele einzellige Spezies (einschließlich der Excavata) getrennt sind. Dies legt den Schluss nahe, dass die Vielzelligkeit mehrere Male unabhängig voneinander während der Eukaryotenevolution entstanden ist (Nach F. Burki, *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 6: a016147, 2014).

ist, aber wie entdecken wir die Funktion von Gen A überhaupt erst? Und auch wenn wir die Funktion von Gen A kennen, wie testen wir, ob die Funktion von Gen B tatsächlich die gleiche ist, wie es die Sequenzähnlichkeit nahelegt? Wie verbinden wir die Welt der abstrakten genetischen Information, die in den vorausgegangenen Kapiteln eingeführt wurde, mit der Welt der lebenden Zellen und Organismen?

Die Analyse der Genfunktionen basiert auf zwei komplementären Ansätzen: Biochemie und Genetik. Die Biochemie untersucht direkt die Funktionen gereinigter Moleküle, wie etwa das Protein und die RNA, die von einem bestimmten Gen gebildet wurden: Zunächst erhalten wir das Molekül aus einem Organismus und untersuchen dann seine chemischen Aktivitäten näher. Im Gegensatz dazu startet die Genetik mit der Untersuchung von Mutanten: Entweder finden oder erzeugen wir einen Organismus, indem das bestimmte Gen verändert ist und wir untersuchen dann die Auswirkungen auf die Struktur und das Verhalten des mutierten Lebewesens (Abb. 1.36). Kombiniert mit der Biochemie können sorgfältige Untersuchungen eines Lebewesens (und seiner isolierten Zellen), das bei einem bestimmten Protein oder RNA-Molekül eine Mutation zeigt, die biologische Rolle des Moleküls verraten.

Biochemie und Genetik können in Kombination mit der Zellbiologie einen leistungsfähigen Weg eröffnen, um Gene und Moleküle direkt mit der Zell- und Organismusstruktur

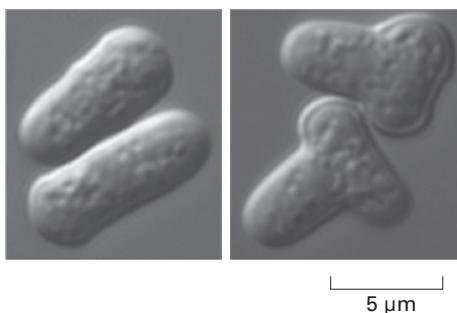


Abb. 1.36 Eine Änderung der Gestalt des Organismus, die von einer Genmutation herrührt. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (in Kapitel 9 behandelt) einer normalen Hefe (der Spezies *Schizosaccharomyces pombe*) im Vergleich mit einer Mutante, bei der die Änderung eines einzigen Gens die Zelle von 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).

und -funktion zu verbinden. In den letzten Jahren haben die DNA-Sequenzinformation und die leistungsfähigen Werkzeuge der Molekularbiologie den Fortschritt bei dieser Unternehmung enorm beschleunigt. Durch Sequenzvergleiche können wir häufig bestimmte Subregionen innerhalb eines Gens identifizieren, die nahezu unverändert während der Evolution konserviert wurden. Diese Subregionen sind häufig die wichtigsten Teile eines Gens hinsichtlich der Funktion. Wir können deren einzelne Beiträge zur Funktion des Gens testen, indem wir im Laboratorium an bestimmten Stellen innerhalb der Subregion Mutationen erzeugen oder indem wir künstliche Hybridgene konstruieren, die einen Teil des Gens mit Teilen eines anderen kombinieren. Organismen lassen sich maßschneidern, um entweder die von dem Gen spezifizierte RNA oder das Protein in großen Mengen herzustellen, um die biochemische Analyse zu erleichtern. Molekularstruktur-Spezialisten können die dreidimensionale Konformation des Genprodukts bestimmen, bei der die genaue Position jedes Atoms sichtbar wird. Biochemiker können bestimmen, wie jeder Teil des genetisch spezifizierten Moleküls zu dessen chemischem Verhalten und seiner Funktion im Reagenzglas beiträgt. Zellbiologen bestimmen die vielen anderen Moleküle, die mit dem Molekül von Interesse wechselwirken, und wo all diese Moleküle innerhalb der Zelle lokalisiert sind. Und sie analysieren auch das Verhalten von Zellen die gentechnisch verändert wurden, um eine mutierte Version des Gens zu exprimieren.

Es gibt jedoch kein einfaches, universelles Rezept, um eine Genfunktion aufzudecken. Wir entdecken z. B., dass das Produkt eines bestimmten Gens ein Enzym ist, das eine bestimmte chemische Reaktion katalysiert; und dennoch haben wir keine Vorstellung davon, wie oder warum jene Reaktion für das Lebewesen bedeutsam ist. Im Gegensatz zur Beschreibung von Gensequenzen ist die funktionale Charakterisierung eines jeden neuen Genprodukts oder einer Familie von Genprodukten eine neue Herausforderung für die Findigkeit der Forschenden. Zudem werden wir niemals die Funktion eines Gens voll verstehen, solange wir nicht seine Aufgabe im Leben des Organismus kennen, was bedeutet, dass die vollständigen Organismen untersucht werden müssen und nicht nur isolierte Moleküle oder Zellen.

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

Da lebende Organismen so komplex sind, wird ein Objekt für weitere Studien umso attraktiver, je mehr wir über irgendeine Spezies erfahren. Jede Entdeckung in einem solch ausgewählten Organismus wirft neue Fragen auf und verschafft neue Werkzeuge, mit denen allgemeine biologische Fragen in Angriff genommen werden können. Aus diesem Grund haben sich große Biologengemeinschaften dem Studium verschiedener Aspekte desselben **Modellorganismus** gewidmet.

In den Anfängen der Molekularbiologie war das ausgewählte Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*, s. **Abb. 1.11b**). Diese kleine, stäbchenförmige Zelle lebt normalerweise im menschlichen Darm und im Darm anderer Wirbeltiere, aber sie lässt sich leicht in einer einfachen Nährösung in einer Kulturflasche oder Petrischale züchten; unter günstigen Bedingungen kann sich das Bakterium dort etwa alle 20 Minuten teilen. Es passt sich verschiedenen chemischen Bedingungen an und kann sich durch Mutation und Selektion mit bemerkenswerter Geschwindigkeit entwickeln.

Von besonderem frühem Interesse waren auch einige wenige Viren, die dieses Bakterium befallen – insofern als deren sehr viel kleineres Genom dafür sorgte, dass sie im Detail auch einfacher analysiert werden konnten.

Viren sind kleine Pakete aus genetischem Material, die sich als Parasiten entwickelten und von der Reproduktions- und Biosynthesemaschinerie der Wirtszellen,

die sie befallen, abhängig sind. Viren sind eigentlich keine Lebewesen, weil sie für ihre Vermehrung von der Maschinerie ihrer Wirtszellen abhängig sind. Obwohl wir heute wissen, dass Viren hinsichtlich ihrer Anzahl die häufigsten aller biologischen Einheiten auf unserem Planeten sind, so sind sie doch viel zu klein, um im Lichtmikroskop gesehen zu werden. Aus diesem Grund waren sie bis zum Ende des 19. Jahrhunderts vollständig unauffindbar, bis ein paar wenige Viren als infektiöses Agens identifiziert wurden, das Filter passierte, die Bakterien zurückhalten. Sie werden jedoch von den noch feineren Filtern zurückgehalten, die nur noch großen Molekülen die Passage gestatten. Erst durch Erfindung des Elektronenmikroskops konnten Viren schließlich als winzige Partikel mit definierter Gestalt und Größe sichtbar gemacht werden. Wir wissen heute, dass sich Viren auf viele Familien verteilen, wobei die verschiedenen Familien individuelle Strukturen und Replikationsweisen besitzen (s. Kapitel 6 und 23).

Die Viren, die Bakterien befallen, heißen *Bakteriophagen*, und zwei, die *Escherichia coli* infizieren, haben eine entscheidende Rolle als Modellorganismen gespielt, die unser Verständnis von der molekularen Zellbiologie vorangebracht haben. Zunächst gab es detaillierte genetische Analysen dieser beiden Viren, Bakteriophage lambda und Bakteriophage T4. Auf diese folgte die Biochemie, welche die Analyse mutierter Gene dafür verwendete, spezifische Proteine zu identifizieren und zu charakterisieren, die von Interesse sind. Im Bakteriophagen T4, einem großen Virus mit einem doppelsträngigen DNA-Genom (Abb. 1.37) haben Genetiker beispielsweise über 100 verschiedene mutierte Gene erzeugt und dann charakterisiert. Es wurden Sätze von T4-Genen identifiziert, die für Bestandteile des Kopfs und des Schwanzes des Bakteriophagen codieren; dies gestattete biochemische Untersuchungen, um bedeutende Grundsätze biologischer

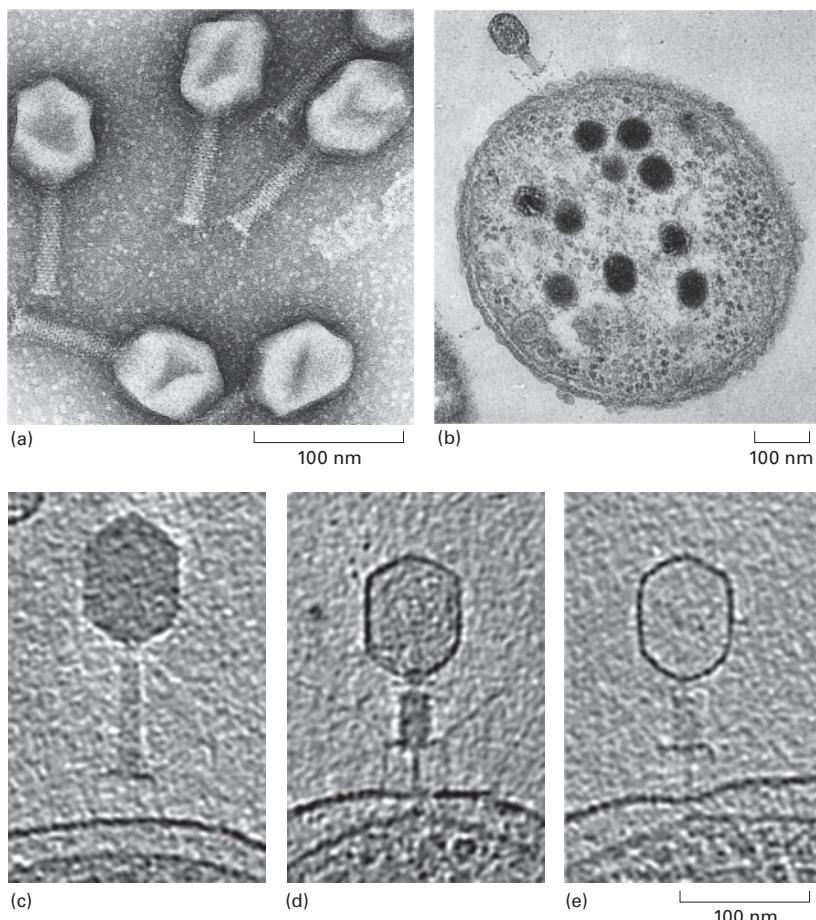


Abb. 1.37 Der Bakteriophage T4. (a) Elektronenmikroskopische Aufnahme der Partikel des T4-Bakteriophagen, ein Virus, das *Escherichia coli* infiziert. Der hexagonale Kopf dieses Virus enthält die Virus-DNA, der Schwanz den Apparat zur Injektion der DNA in ein Wirtsbakterium. (b) Ein Querschnitt durch ein *Escherichia 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 mit ungefärbten, gefrorenen Proben mittels Kryo-Elektronenmikroskopie (in Kapitel 9 behandelt). (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 Molneux, Universität Texas, Austin, und Jun Liu).

Aufbauvorgänge zu enthüllen. Entsprechend ermöglichte ein Satz von T4-Genen, von dem Genetiker gezeigt hatten, dass er für die DNA-Replikation von T4 unverzichtbar ist, dass diese Proteine gereinigt werden konnten und Biochemiker die zentralen Mechanismen der DNA-Replikation im Reagenzglas entziffern konnten. Auf gleiche Weise waren es ausgedehnte Untersuchungen des Bakteriophagen lambda, die zu unserem frühen Verständnis von Transkriptionsregulatoren und Genregulationsnetzen führten (s. [Tafel 7.1 und Abb. 7.43](#)).

Wir wissen heute, dass diese beiden Bakteriophagen viele eng Verwandte haben, die in der Biosphäre verteilt sind. Verwandte des Bakteriophagen T4 beispielsweise kommen zahlreich im Meer vor, wo sie die weitverbreiteten marinischen Cyanobakterien befallen. Insgesamt sind die Meeresviren in enormer Zahl vorhanden, schätzungsweise 10^{30} . Würde man sie aneinanderreihen, würden sie bis zu unseren nächsten Galaxien reichen; sie töten täglich ungefähr 20 % der gesamten mikrobiellen Biomasse der Meere. Weil diese Viren eine solch gewaltige Rolle im Nährstoffkreislauf spielen, beeinflussen sie die Ökologie der Erde grundlegend.

Auch wenn die Viren selbst keine lebenden Zellen sind, so dienen sie doch oft als Vektoren für den Gentransfer zwischen Zellen. Ein Virus vermehrt sich in einer Zelle, verlässt diese mit einer schützenden Umhüllung und dringt in eine andere Zelle ein und infiziert sie; diese Zelle kann der gleichen oder einer anderen Art angehören. Häufig wird die infizierte Zelle durch die massive Proliferation der Viruspartikel in ihr getötet; manchmal aber, anstatt direkt neue Viruspartikel zu erzeugen, bleibt das Virus in seinem Wirt über viele Zellgenerationen als relativ harmloser Passagier bestehen – entweder als separates intrazelluläres DNA-Bruchstück, Plasmid genannt, oder als DNA-Sequenz, die in das eigene Genom der Zelle eingebaut ist. Bei ihren Reisen können Viren zufällig DNA-Fragmente aus dem Genom einer Wirtszelle mitnehmen und sie in eine andere Zelle übertragen. Solche Übertragungen genetischen Materials sind in Prokaryoten sehr häufig.

Viele Bakterien- und Archaeen-Arten besitzen die bemerkenswerte Fähigkeit, sogar nichtvirale DNA-Moleküle aus ihrer Umgebung aufzunehmen und dabei die genetische Information, die diese Moleküle tragen, einzufangen. Auf diesem Weg oder durch virusvermittelten Gentransfer können sich Bakterien und Archaeen in der Wildnis Gene aus benachbarten Zellen relativ leicht aneignen. Gene, die eine Antibiotikaresistenz oder die Fähigkeit ein Gift zu produzieren, verleihen, können beispielsweise von einer Spezies auf eine andere übertragen werden und verschaffen dem Empfängerbakterium einen Selektionsvorteil, wodurch dessen Ausbreitungsgeschwindigkeit enorm erhöht wird. Auf diese Weise haben sich neue und manchmal gefährliche Stämme antibiotikaresistenter Bakterien in bakteriellen Ökosystemen entwickelt, die Krankenhäuser und verschiedene Nischen im menschlichen Körper bewohnen. In einem längeren zeitlichen Rahmen können die Ergebnisse gravierend sein; man schätzt, dass während der letzten 100 Millionen Jahre zumindest 18 % aller Gene im heutigen Genom von *Escherichia coli* durch horizontalen Transfer von einer Spezies auf eine andere erworben wurden.

[1.4.3 Die Konzentration auf *Escherichia coli* als Modellorganismus hat viele nachfolgende Entdeckungen beschleunigt](#)

Der Standard-Laborstamm *Escherichia coli* K-12 besitzt ein Genom mit etwa 4,6 Millionen Nukleotidpaaren in einem einzelnen ringförmigen DNA-Molekül, das für ungefähr 4300 verschiedene Proteinarten codiert ([Abb. 1.38](#)). In molekularer Hinsicht haben wir wahrscheinlich von *Escherichia coli* ein besseres Verständnis als von irgendeinem anderen lebenden Organismus. Der größte Teil von unserem Verständnis der grundlegenden

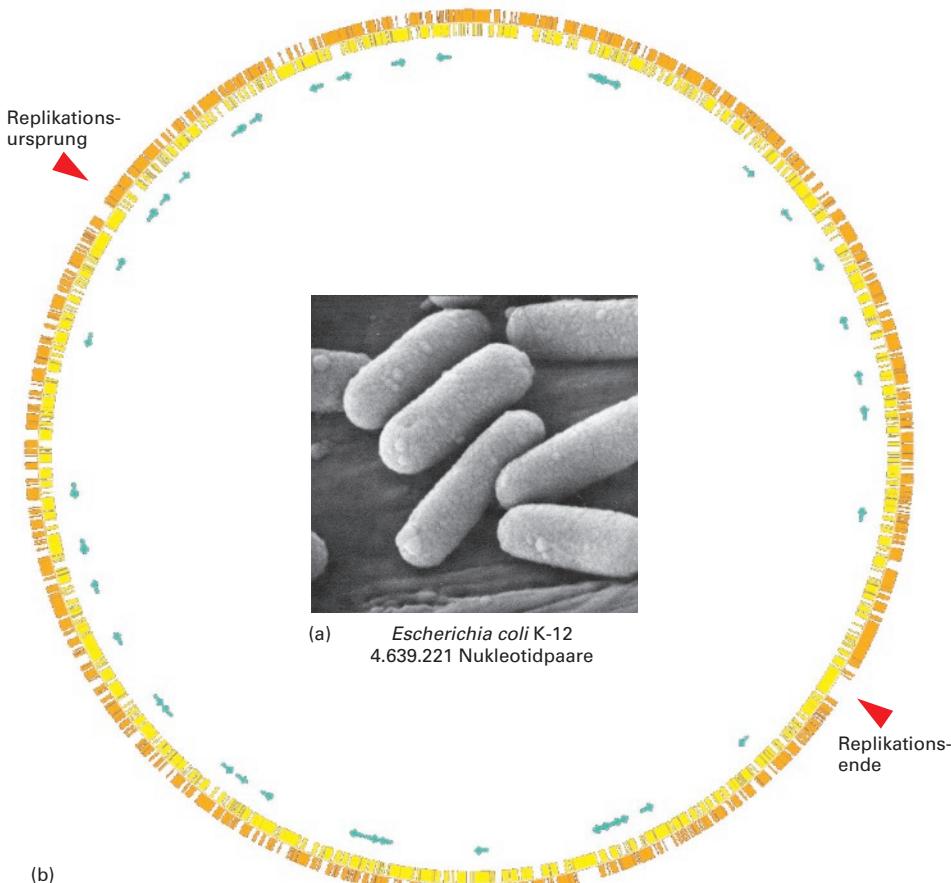


Abb. 1.38 Das Genom von *Escherichia coli*. (a) Eine Gruppe von *Escherichia coli*-Zellen, mit dem Rasterelektronenmikroskop betrachtet. (b) Diagramm des Genoms vom *Escherichia coli*-Stamm K-12. Das Diagramm ist kreisförmig, weil die DNA von *E. coli* wie bei anderen Bakterien eine einzelne geschlossene Schleife bildet. Proteincodierende Gene sind entsprechend dem DNA-Strang, von dem sie transkribiert werden, als gelbe oder orangefarbene Stäbe dargestellt; Gene, die für RNA-Moleküle codieren, sind durch grüne Pfeile gekennzeichnet, wobei die Pfeilspitze die Transkriptionsrichtung anzeigt. Einige Gene werden von dem einen Strang der DNA-Doppelhelix transkribiert (in diesem Diagramm im Uhrzeigersinn), andere vom anderen Strang (gegen den Uhrzeigersinn). Der Beginn und das Ende der DNA-Replikation sind mit roten Pfeilspitzen gekennzeichnet. (a, Dr. Tony Brain und David Parker/Science Source; b, nach F. R. Blattner et al., *Science* 277: 1453–1462, 1997).

Mechanismen des Lebens – z. B., wie Zellen ihre DNA replizieren oder wie sie die Instruktionen entschlüsseln, die in der DNA enthalten sind, um die Synthese spezifischer RNAs und von Proteinen zu lenken – stammten ursprünglich aus Untersuchungen von *Escherichia coli* und seinen Viren. Dies liegt daran, dass die grundlegenden genetischen Mechanismen, wie sich herausgestellt hat, während der Evolution stark konserviert wurden und im Wesentlichen in unseren eigenen Zellen die gleichen sind wie in *Escherichia coli*.

Es muss erwähnt werden, dass wie bei anderen Bakterien die verschiedenen Stämme von *Escherichia coli* – obwohl sie als Mitglieder einer einzelnen Spezies klassifiziert sind – sich genetisch weit stärker unterscheiden als die verschiedenen Varietäten von einer Pflanze oder einem Tier. Ein *Escherichia coli*-Stamm mag viele Hunderte Gene besitzen, die einem anderen fehlen, und die beiden Stämme könnten nur 50 % ihrer Gene gemeinsam haben. Diese Unterschiede sind größtenteils das Ergebnis eines ungezügelten horizontalen Gentransfers, der charakteristisch für diese und viele andere Bakterien- und Archaeen-Arten ist.

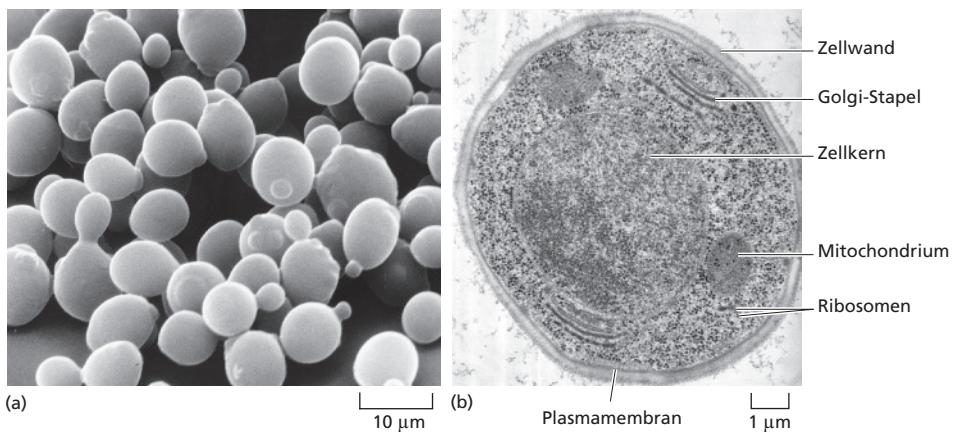


Abb. 1.39 Die Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. (a) Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Ansammlung von Zellen. Diese Spezies wird auch als Sprosshefe bezeichnet. Sie vermehrt sich, indem sie einen Auswuchs bzw. eine Knospe bildet, die sich vergrößert und sich dann vom Rest der Ursprungszelle ablöst. Auf dem Bild erkennt man viele Zellen mit Knospen. (b) Transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme eines Querschnitts durch eine Hefezelle, die die Plasmamembran und die dicke Zellwand sowie einige ihrer intrazellulären Organelle zeigt. (a, mit freundlicher Genehmigung von Ira Herskowitz und Eric Schabtach; b, mit freundlicher Genehmigung von Andrew Staehelin).

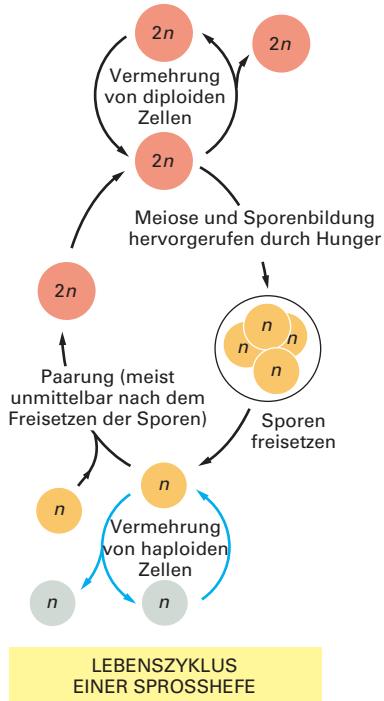


Abb. 1.40 Der Fortpflanzungszyklus der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*. Abhängig von Umweltverhältnissen und Einzelheiten des Genotyps können Zellen dieser Spezies im diploiden Zustand mit einem doppelten Chromosomensatz ($2n$) oder im haploiden Zustand mit einem einfachen Chromosomensatz ($1n$) vorkommen. 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.

1.4.4 Eine Hefe dient als Minimalmodell-Eukaryot

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

Um die inneren Vorgänge der Eukaryotenzelle ohne die zusätzliche Komplexität der Vielzeller-Entwicklung zu analysieren, ist es vernünftig, eine Spezies zu untersuchen, die einzellig und so einfach wie möglich aufgebaut ist. Das beliebteste Minimalmodell eines Eukaryoten ist die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* (Abb. 1.39) – die gleiche Spezies, die auch Bierbrauer und Bäcker benutzen.

Saccharomyces cerevisiae ist ein kleiner, einzelliger Vertreter aus dem Reich der Pilze und ist in Bezug auf seine Genomsequenz mit den Tieren sehr viel enger verwandt als mit den Pflanzen (s. Abb. 1.35). Sie ist widerstandsfähig und lässt sich leicht in einem einfachen Nährmedium züchten. Wie andere Pilze hat sie eine robuste Zellwand, ist verhältnismäßig sesshaft und besitzt Mitochondrien, aber keine Chloroplasten. Bei reichlich vorhandenen Nährstoffen wächst und teilt sie sich etwa alle 100 Minuten. Sie kann sich entweder vegetativ vermehren – also durch normale Zellteilung (Mitose) – oder geschlechtlich, indem sich zwei *haploide*, mit einem einfachen Chromosomensatz ausgestattete Hefezellen miteinander paaren und zu einer *diploiden* Zelle mit doppeltem Chromosomensatz ($n=2$) verschmelzen (*fusionieren*). Die diploide Zelle durchläuft dann eine Reduktionsteilung (Meiose), aus der wieder haploide Zellen hervorgehen (Abb. 1.40). Im Gegensatz zu den meisten Tieren kann sich Hefe daher sowohl im sexuell als auch asexuell vermehren, eine Wahl, die ein Experimentator einfach durch Verändern der Wachstumsbedingungen treffen kann.

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 (s. Tab. 1.2). Trotzdem reicht es für alle Grundleistungen aus, die jede Eukaryotenzelle erbringen muss. Mutanten sind für jedes Gen erhältlich und daher können die Folgen des Fehlens eines jeden Gens – eines nach dem anderen – unter jeder beliebigen Umweltbedingung beobachtet werden; dazu dient die in Kapitel 8 beschriebene Hochdurchsatz-Methode.

Während der letzten 50 Jahre haben ausgedehnte Untersuchungen an Hefezellen, die von vielen Laboratorien durchgeführt wurden, den Zugang zu vielen entscheidenden Vorgängen geliefert, die nur in Eukaryoten vorkommen. Dazu zählen der Zellteilungszyklus (die entscheidende Ereigniskette, durch die der Zellkern und all die anderen Bestandteile einer Zelle verdoppelt und verteilt werden, um aus einer Zelle zwei Tochterzellen zu erzeugen) und die Meiose (der Vorgang, bei dem die Reproduktionszellen eines Lebewesens gebildet werden). Wichtige Einblicke in die eukaryotische Chromosomenstruktur, die Organisation des Zellkerns, die Mechanismen der Genexpression, die Bildung von Organellen und die Art und Weise, wie Proteine von Zellen sezerniert werden, sind ebenfalls das Ergebnis der Arbeit mit Hefepilzen. Viele dieser grundlegenden Vorgänge ähneln sich bei der Hefe und beim Menschen so stark, dass ein menschliches Homolog eines Hefeproteins oft getreu seine Funktionen ausübt, wenn es künstlich in Hefezellen exprimiert wird.

1.4.5 Die Expressionsstärke aller Gene eines Organismus kann gemessen werden

Das Genom von *Saccharomyces cerevisiae* wurde 1997 vollständig sequenziert. Es besteht aus ungefähr 12 500 000 Nukleotidpaaren, einschließlich des kleinen Anteils von 78 520 Nukleotidpaaren Mitochondrien-DNA. Eine Hefezelle enthält somit nur etwa 2,7-mal mehr DNA als eine *Escherichia coli*-Zelle, und ihr Genom codiert für nur etwa 1,5-mal so viele Einzelproteine (insgesamt für ungefähr 6600) wie das von *E. coli* (s. Tab. 1.2). Die Lebensweise von *Saccharomyces cerevisiae* gleicht in vieler Hinsicht derjenigen eines Bakteriums, und es scheint, dass auch Hefe unter dem Selektionsdruck stand (z. B. für schnelle Proliferation), ihr Genom kompakt zu halten.

Die Kenntnis der kompletten Genomsequenz eines Organismus – ob Hefe oder Mensch – eröffnet neue Einblicke in die Arbeitsweise von Zellen. Viele Dinge, die früher ungeheuer kompliziert erschienen, sind heute machbar. Mithilfe der in Kapitel 8 beschriebenen Techniken ist es jetzt möglich, die mRNA-Transkriptmengen, die von jedem Gen im Hefe-Genom unter beliebigen Umweltbedingungen gebildet werden, anzuzeigen. Es ist zudem möglich, in Echtzeit zu bestimmen, wie sich das Muster der Genaktivität ändert, wenn sich die Bedingungen wandeln. Diese Art von Analyse kann mit mRNA aus Mutanten, denen irgendein Gen fehlt, das uns gerade experimentell interessiert, wiederholt werden. Auf diese Weise lässt sich der Einfluss dieses Gens auf die Expression aller anderen Gene beobachten. Obwohl dieser Ansatz zuerst in der Hefe angewandt wurde, liefert er nun einen Weg, um das gesamte System von Kontrollen zu entdecken, welche die Genexpression in irgendeinem Organismus beherrschen – sofern seine Gensequenz bekannt ist, und er gentechnisch manipuliert werden kann.

1.4.6 *Arabidopsis* wurde als Modellpflanze ausgewählt

Die großen vielzelligen Organismen, die wir um uns herum sehen – Pflanzen und Tiere – erscheinen uns extrem unterschiedlich, und doch haben wir gesehen, dass sie sich in ihrem phylogenetischen Ursprung viel näher stehen und sich in ihrer grundsätzlichen Zellbiologie viel ähnlicher sind als es die große Masse mikroskopischer Einzeller, die wir besprochen haben, 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 gar „nur“ etwa 150 Millionen Jahre (s. Abb. 1.35).



Abb. 1.41 *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).

Wegen der engen phylogenetischen Beziehung zwischen allen Blütenpflanzen (s. **Abb. 1.35**) können wir wieder einen Einblick in die Zell- und Molekularbiologie dieser ganzen Organismenklasse erhalten, indem wir nur eine oder einige wenige Arten detailliert analysieren. Aus den fast 400 000 bekannten Spezies an Blütenpflanzen haben sich die Molekularbiologen ein kleines Unkraut aus der Familie der Kreuzblütler (Brassicaceae) – die (Thal'sche) Acker-Schmalwand *Arabidopsis thaliana* (**Abb. 1.41**) – als Modellorganismus ausgewählt. Sie lässt sich in großen Mengen im Gewächshaus ziehen und erzeugt nach acht bis zehn Wochen Tausende von Nachkommen je Pflanze. *Arabidopsis* hat ein Genom von ungefähr 135 Millionen Nukleotidpaaren (das sind etwa 10-mal mehr als im Hefegenom) (s. Tab. 1.2).

Die Arbeit an *Arabidopsis* hat ein tiefes Verständnis zahlreicher Schlüsselmerkmale von Pflanzen geliefert, einschließlich der Mechanismen, welche die Blütenentwicklung und deren Koordination mit den Jahreszeiten steuern, die Fähigkeit, in Richtung Sonne zu wachsen, die hormonelle Signalgebung zwischen Zellen und die spezielle Art des angeborenen Immunsystems, welches Pflanzen zur Abwehr von Krankheitserregern verwenden. Der Vergleich der Entwicklungsprogramme von Pflanzen und Tieren hat ebenfalls einige gemeinsame Prinzipien erhellt und dabei einen Blick in die grundlegende Logik ermöglicht, durch welche große, hochdifferenzierte Vielzeller sich aus einzelligen Vorfahren entwickelten.

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

Obwohl Pflanzen 80 % der irdischen Biomasse ausmachen und Tiere weniger als 0.4 % (s. **Abb. 1.14**), geht die Mehrzahl aller benannten Spezies lebender Organismen auf das Konto von Tieren, und sie sind die bei Weitem am intensivsten untersuchten. Fünf Spezies wurden die herausragendsten Lebewesen für molekulare, zelluläre und entwicklungsbiologische Untersuchungen. In der Reihenfolge zunehmender Körpergröße sind dies der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, die Fliege *Drosophila melanogaster*, der Zebrafisch *Danio rerio*, die Maus *Mus musculus* und der Mensch *Homo sapiens*. Innerhalb jeder Spezies wurden anhand vieler verschiedener Individuen Genomsequenzen ermittelt.

Caenorhabditis elegans (**Abb. 1.42**) 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 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 Vorhersagbarkeit für die tierische Entwicklung. Mittlerweile verfügen wir über eine detaillierte Beschreibung, wie diese Entwicklung abläuft – wie sich die Zellen teilen, bewegen und ihre Merkmale nach strikten

Abb. 1.42 *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 Spermen bilden. (Mit freundlicher Genehmigung von Maria Gallegos, University of Wisconsin, Madison).



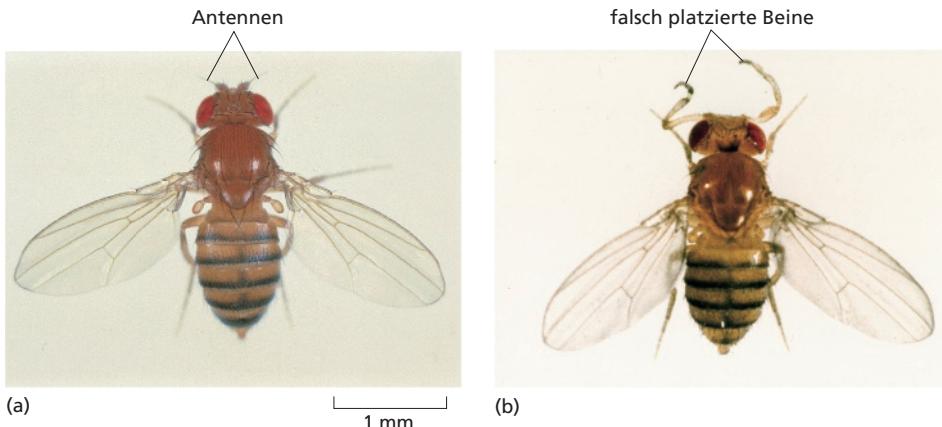


Abb. 1.43 *Drosophila melanogaster*. (a) Eine normale erwachsene Fruchtfliege *Drosophila*. Molekulargenetische Untersuchungen an dieser Fliege haben uns den Generalschlüssel in die Hand gegeben, um zu verstehen, wie Tiere sich aus einem befruchteten Ei zu einem ausgewachsenen Organismus entwickeln. (b) Eine ausgewachsene Fliegenmutante, bei der eine Mutation in einer DNA-Regulatorsequenz die Gene für die Bildung der Beine unnormal an Stellen aktiviert hat, die normalerweise den Antennen vorbehalten sind. Infolgedessen haben sich dort Beine entwickelt, wo Antennen sitzen sollten. (a, E. B. Lewis, mit freundlicher Genehmigung der Archive, California Institute of Technology; b, mit freundlicher Genehmigung von Matthew Scott).

und vorhersagbaren Regeln ändern (s. Abb. 21.42). Das etwa 100 Millionen Nukleotidpaare große Genom codiert für ungefähr 20 000 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 diesem Modellorganismus entscheidend für das Verständnis der molekularen Mechanismen, die den Tod vieler Zellen vermitteln und regulieren, was dazu beiträgt, die Anzahl der Tierzellen sowohl in der normalen Entwicklung als auch während des Wachstums von Krebs beim Menschen zu kontrollieren. Dieser entscheidende Vorgang namens *programmierter Zelltod* oder *Apoptose* ist Gegenstand von Kapitel 18. Zudem haben Untersuchungen an *Caenorhabditis elegans* erstmals viele faszinierende Eigenschaften der RNA-Interferenz verraten (in Kapitel 7 und 8 behandelt). Sie haben auch wichtige Einblicke in die Art und Weise verschafft, wie Nervenzellen ihre ordentlichen Verbindungen herstellen (in Kapitel 21 behandelt) und viele weitere Gebiete der Zellbiologie inspiriert.

1.4.8 Untersuchungen an der Fruchtfliege *Drosophila* liefern einen Schlüssel zur Wirbeltier-Ontogenese

Die Frucht- oder Taufliege *Drosophila melanogaster* (Abb. 1.43) befindet sich länger als irgendein anderer Modellorganismus in der Hand von Genetikern. Tatsächlich beruhen die Grundlagen der klassischen Genetik weitgehend auf Untersuchungen an diesem Insekt. Vor mehr als 100 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. 1.44). 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 fehlplazierten oder missgestalteten Körperteilen (Abb. 1.43) lieferten den Schlüssel zur Identifizierung und Charakterisierung der



Abb. 1.44 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 1000 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 oder verändert ist, prägt einen Phänotyp aus, der den Verlust der Gene dieser Region widerspiegelt (nicht gezeigt). 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. Das Regulatorprotein wird durch Bindung spezifischer Antikörper identifiziert. (Mit Erlaubnis von B. Zink und R. Paro, aus R. Paro, *Trends Genet.* 6: 16–421, 1990. Mit Erlaubnis von Elsevier).

Gene, die nötig sind, um einen geordneten Körper mit Verdauungstrakt, Extremitäten, Augen und allen anderen Organen am rechten Platz aufzubauen. Nach der Sequenzierung dieser *Drosophila*-Gene konnten Wissenschaftler die homologen Gene in Wirbeltieren identifizieren und dann deren Funktionen testen, indem sie Mäuse untersuchten, bei denen die entsprechenden Gene mutiert waren. Die Ergebnisse deckten einen erstaunlichen Übereinstimmungsgrad zwischen den molekularen Mechanismen 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, noch immer ein wichtiger Modellorganismus. Wenn wir aber die Molekulargenetik von Vertebraten verstehen wollen, warum 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. 180 Millionen Nukleotidpaare im Vergleich zu 3,1 Milliarden Nukleotidpaaren beim Menschen (s. Tab. 1.2). Ihr Genom codiert für etwa 14 000 Proteine, und mittlerweile können für praktisch jedes Gen Mutanten erzeugt werden. Aber außer den grundlegenden Beiträgen zur tierischen Entwicklung verschafft die Forschung an *Drosophila* weiterhin viele andere Einblicke in die Biologie; diese reichen von stark konservierten Mechanismen, die Krankheitserreger neutralisieren, bis zu Wegen, auf denen äußere Reize aus der Umgebung im Gehirn verarbeitet werden.

1.4.9 Der Frosch und der Zebrafisch liefern leicht zugängliche Wirbeltiermodelle

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. 1.45**). *Xenopus laevis*, der Afrikanische Krallenfrosch, ist auch weiterhin ein wichtiger Modellorganismus. Obwohl er sich für genetische Analysen nur wenig eignet, besitzt das aus dem unbefruchteten *Xenopus*-Eiern isolierte Cytoplasma die bemerkenswerte Fähigkeit, die Bildung zellulärer Strukturen und Organellen im Reagenzglas zu rekapitulieren. Diese *Eierextrakte* ermöglichen leistungsfähige biochemische Ansätze, um so grundlegende Vorgänge wie den in Kapitel 17 beschriebenen Zellteilungszyklus zu untersuchen.

Der Zebrafisch, *Danio rerio*, eignet sich dagegen gut für genetische Untersuchungen. Sein Genom ist kompakt – nur halb so groß wie das der Maus oder des Menschen (s. Tab. 1.2) – und er hat eine Generationszeit von nur drei Monaten, was sehr viel kürzer ist als diejenige von *Xenopus laevis*. 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. All dies machte ihn zu einem zunehmend wichtigen Modell-Wirbeltier (**Abb. 1.46**) – einem, das für das Verständnis der Entwicklung von Herz und Kreislaufsystem besonders entscheidend war (wie in Kapitel 22 behandelt).

1.4.10 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

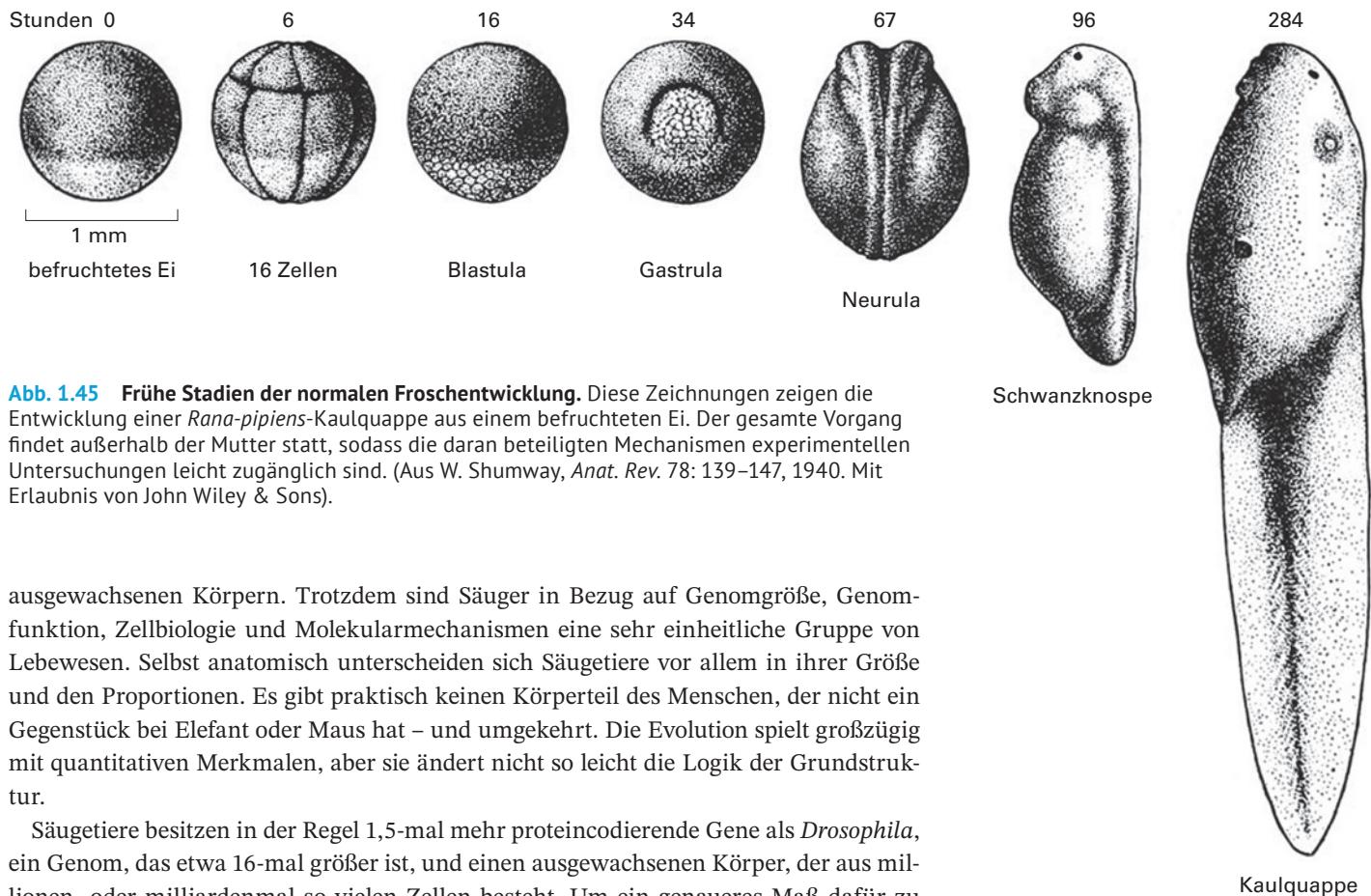


Abb. 1.45 Frühe Stadien der normalen Froschentwicklung. Diese Zeichnungen zeigen die Entwicklung einer *Rana pipiens*-Kaulquappe aus einem befruchteten Ei. Der gesamte Vorgang findet außerhalb der Mutter statt, sodass die daran beteiligten Mechanismen experimentellen Untersuchungen leicht zugänglich sind. (Aus W. Shumway, *Anat. Rev.* 78: 139–147, 1940. Mit Erlaubnis von John Wiley & Sons).

ausgewachsenen Körpern. Trotzdem sind Säuger in Bezug auf Genomgröße, Genomfunktion, Zellbiologie und Molekularmechanismen eine sehr einheitliche Gruppe von Lebewesen. Selbst anatomisch unterscheiden sich Säugetiere 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 großzüig mit quantitativen Merkmalen, aber sie ändert nicht so leicht die Logik der Grundstruktur.

Säugetiere besitzen in der Regel 1,5-mal mehr proteincodierende Gene als *Drosophila*, ein Genom, das etwa 16-mal größer ist, und einen ausgewachsenen Körper, der aus milionen- oder milliardenmal so vielen Zellen besteht. 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 eines Elefanten – vergleichen, sind in der Regel 80 % 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 längerer Zeit getrennt haben als die von Elefant und Mensch; sie haben mehr Unterschiede angehäuft (**Abb. 1.47**).

Da die Maus klein und widerstandsfähig ist und sich schnell vermehrt, wurde sie der bevorzugte Modellorganismus für experimentelle Untersuchungen über die molekulare Zellbiologie der Säugetiere. Man kennt viele natürliche Mutanten der Maus, die oft die Wirkung von entsprechenden Mutationen beim Menschen in bemerkenswertem Umfang nachahmen (**Abb. 1.48**). Zudem sind Methoden ausgearbeitet worden,

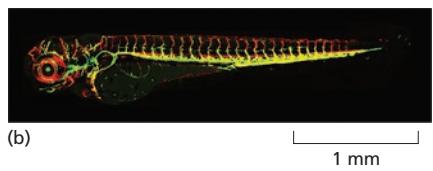
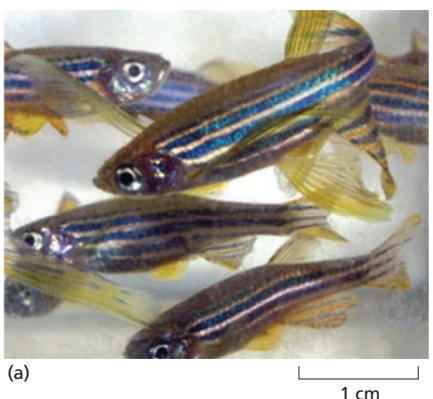
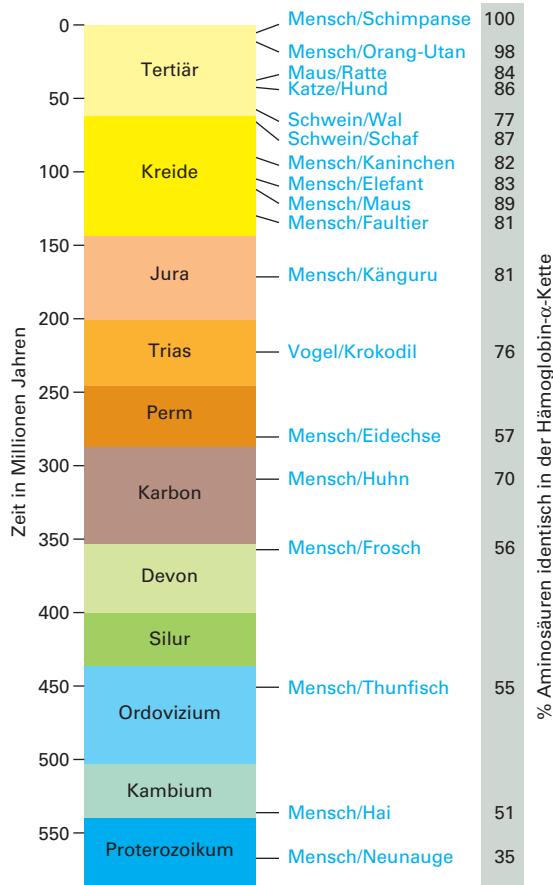


Abb. 1.46 Der Zebrafisch als Modell für Untersuchungen der Wirbeltierentwicklung. (a) Diese kleinen widerstandsfähigen tropischen Fische kommen in vielen heimischen Aquarien vor und sind für genetische Studien im Laboratorium geeignet. Sie sind ideal für Entwicklungsstudien, weil sich ihre Embryonen außerhalb der Mutter entwickeln und sie durchsichtig sind, sodass man Zellen und innere Strukturen im lebenden Organismus während der gesamten Entwicklung vom Ei bis zum erwachsenen Tier beobachten kann. (b) In diesem Fluoreszenzbild eines zwei Tage alten Embryos markiert ein rot fluoreszierendes Protein die sich entwickelnden Blutgefäße, und ein grün fluoreszierendes Protein markiert die sich entwickelnden Lymphgefäße. Bereiche, in denen sich die beiden Marker überschneiden, erscheinen gelb. (a, mit freundlicher Genehmigung von Steve Baskauf; b, aus H. M. Jung et al., *Development* 144: 2070–2081, 2017. Mit Erlaubnis von The Company of Biologists).

Abb. 1.47 Zeiten des Auseinanderentwickelns verschiedener Wirbeltiere. Die Skala links zeigt die ungefähre Datierung und das geologische Zeitalter des letzten gemeinsamen Vorfahren jedes angegebenen Tierpaares. 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 320 Millionen Jahren lebte. Die Zahlen rechts geben Daten über die Aminosäuresequenzunterschiede 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 physiologischen Anforderungen genügen mussten, besonders schnelle Änderungen im Hämoglobin erzwungen. Einige Proteine, die strikter funktionellen Zwängen unterliegen, evolvieren viel langsamer als Hämoglobin – andere dagegen bis zu 5-mal schneller. (Adaptiert aus S. Kumar und S. B. Hedges, *Nature* 392: 917–920, 1998).



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 im relevanten Teil des Gens oder Genoms erzeugt, was wir in Kapitel 8 erklären.

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. Untersuchungen an der Maus sind so grundlegend für das Verständnis der Säugerbiologie, dass wir ihnen in nahezu jedem Kapitel dieses Buchs begegnen werden.



Abb. 1.48 Ähnliche Mutationen erzeugen die gleiche Auswirkung beim Menschen und der Maus. Das Menschenbaby und die Maus, die hier gezeigt sind, haben bemerkenswert gleichartige weiße Flecken auf der Stirn, weil beide im gleichen Gen (*Kit*), das für die Entwicklung, Wanderung und das Überleben einiger Pigmentzellen in der Haut nötig ist, Mutationen besitzen. (Mit freundlicher Genehmigung von R. A. Fleischman, aus Fleischmann et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88: 10885–10889, 1991).

1.4.11 Die COVID-19-Pandemie hat das Augenmerk der Wissenschaftler auf das SARS-CoV-2-Coronavirus gelenkt

Nachdem wir einige der bedeutendsten und gut untersuchten Modellorganismen besprochen haben – die auf der Zelle als ihrer grundlegenden Einheit fußen – wenden wir uns nun einem intensiv untersuchten Virus zu. Viren, die im Wesentlichen auf Zellen gedeihen, sind in allen drei Domänen des Lebens zu finden: in Bakterien, Archaeen und Eukaryoten. Wir haben sie bereits früher in diesem Kapitel eingeführt, als wir einige Viren von *Escherichia coli* besprochen haben; diese dienten als entscheidende experimentelle Systeme für die anfängliche Entwicklung der Molekularbiologie. Hier konzentrieren wir uns auf ein bedeutendes Virus, SARS-CoV-2, das unsere Zellen befällt und das, aufgrund der verbreiteten Aufmerksamkeit, die ihm Wissenschaftler entgegen brachten, ein Modellsystem für das Verständnis eukaryotischer Viren wurde. Aber bevor wir das Virus im Einzelnen behandeln, betrachten wir, wie Viren – in schützende Hüllen verpackte Genome – erstmals entstanden und wie sie sich im Laufe der Zeit entwickelt haben.

In Kapitel 6 wird besprochen, dass Zellen sich vermutlich zuerst in einer „RNA-Welt“ entwickelt haben, bevor es Proteine oder DNA-Moleküle gab. Wissenschaftler halten es für möglich, dass es sogar damals parasitäre genetische Elemente gab, und zwar in Form kleiner RNA-Moleküle, die aus entwickelteren Replikationseinheiten für ihre eigene Proliferation einen Vorteil zogen. Man glaubt, dass diese die Vorfahren der heutigen kleinsten Viren mit einzelsträngigen RNA-Genomen mit nur 3000 Nukleotiden sind. Damit sind virusartige Einheiten wahrscheinlich über 3 Milliarden Jahre ein allgegenwärtiges Merkmal des Lebens auf der Erde gewesen.

Ein Virus benötigt ein Genom, das zumindest für zwei Funktionen codiert: erstens, einen Nukleinsäurereplikationsvorgang, der viele Kopien seines Genoms erzeugt, sobald das Virus in die Wirtszelle gelangt ist, und zweitens, einen Genomverpackungsprozess, der diese neuen Genome mit einer schützenden Proteinhülle umschließt und damit dem Virus gestattet, die Wirtszelle zu verlassen und nachfolgend andere Zellen zu befallen. Aber die heute vorkommenden Viren haben sich über Milliarden von Infektionszyklen entwickelt, während derer ein ständiger Krieg zwischen den Wirtsorganismen und den Viren herrschte – dabei haben die Wirtszellen viele Virusabwehrmechanismen entwickelt und die Viren wiederum Wege, diese Abwehr zu überwinden. Durch zufällige Mutationszyklen und anschließende natürliche Selektion über eine lange Evolutionszeit sind die meisten Virusgenome daher weit größer als sie es für die beiden Kernfunktionen sein müssten. Viele ihrer zusätzlichen Gene codieren für Proteine, die den Viren helfen, die Abwehr der Wirtszellen zu umgehen.

Coronavirus-Genome sind große, einzelsträngige RNA-Moleküle, mit einer Länge von etwa 30 000 Nukleotiden. Die RNA ist in eine Proteinhülle gepackt, die mit einer Lipiddoppelschicht-Hülle bedeckt ist, aus welcher Protein-Spikes herausragen (**Abb. 1.49a und b**). Viele Coronastämme zirkulieren in Tierarten, darunter Schweine, Vögel und Fledermäuse. Manche Stämme zirkulieren auch im Menschen; diese sogenannten „endemischen“ Stämme verursachen nur milde Symptome und sind für etwa ein Viertel der üblichen Erkältungen verantwortlich. Aber in seltenen Fällen mutiert ein Coronavirus der Fledermaus auf eine Weise, die es ihm ermöglicht, Menschen zu infizieren; im Menschen kann es sehr schwere, sogar tödliche Erkrankungen verursachen. Man glaubt, dass die COVID-19-Pandemie von 2020 auf diese Weise entstand. Das Virus SARS-CoV-2, das COVID-19 verursacht, bildet 29 Proteine (**Abb. 1.49c**). Bei manchen handelt es sich um Strukturproteine, die das virale RNA-Genom in die Viruspartikel verpacken. Die Nicht-Strukturproteine sind für die Replikation des Virusgenoms innerhalb der Wirtszelle verantwortlich und darüber hinaus stellen sie sicher, dass die Virusgene,

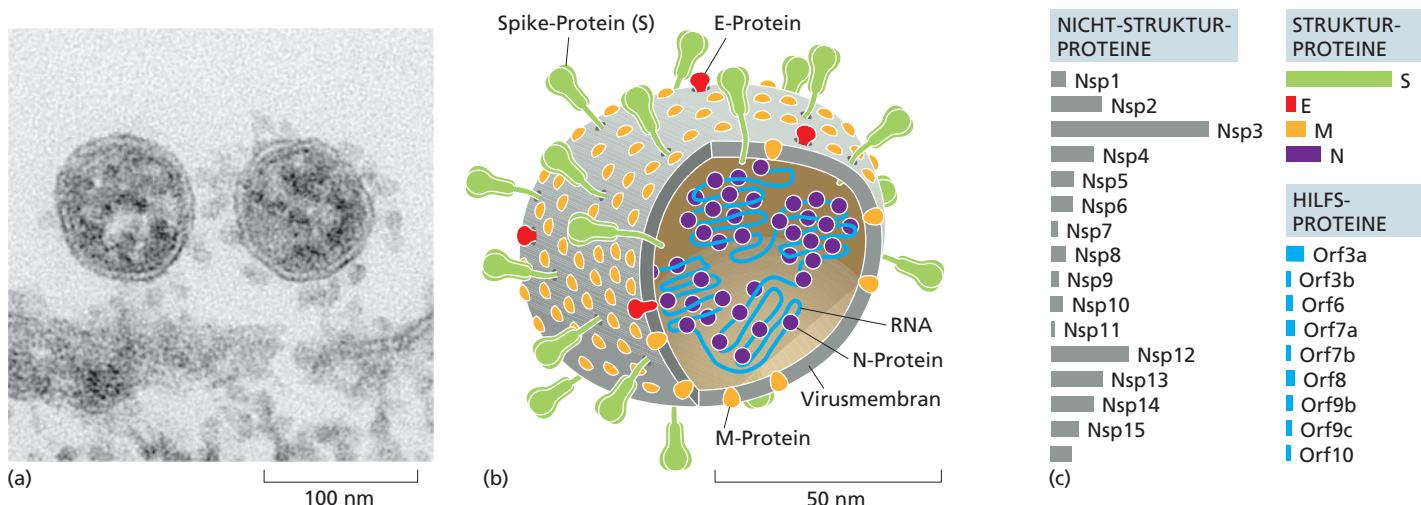


Abb. 1.49 Das Coronavirus. (a) Elektronenmikroskopische Aufnahme des SARS-CoV-2-Viruspartikels, das an der Oberfläche einer Affenzelle in Kultur haftet. (b) Schnittdarstellung des Virus, welche die herausragenden Spike-Proteinmoleküle und einige wenige andere wichtige Proteine aufzeigt. Das Spike-Protein ist das Hauptziel für Impfstoffe, die entwickelt wurden, um Infektionen zu blockieren, weil es das Virus an die Außenseite der Wirtszellen heftet und dann die Übertragung des Virusgenoms ins Zellinnere katalysiert. Wie gezeigt, wird das RNA-Genom ungleichmäßig in dem umhüllten Viruspartikel gepackt. (c) Die 29 von SARS-CoV-2 gebildeten Proteine verteilen sich auf drei verschiedene Kategorien. Der jeweilige Ort der Strukturproteine S, M, E und N im Virus ist in Bild B vermerkt. Jedes der Proteine, das in der Kategorie „akzessorisch“ aufgelistet ist, spielt eine Rolle beim Schutz vor den Reaktionen des Wirts gegen das Virus. Zu den Funktionen der Nicht-Strukturproteine zählen die Bindung an Ribosomen, um die Proteinsynthese des Wirts zu blockieren (Nsp1), die Bildung einer Replikationsorganelle mit einer Doppelmembran aus Zellmembranen des Wirts (Nsp3, 4 und 6) und die Bildung der RNA-abhängigen RNA-Polymerase (Nsp7, 8 und 12). Die Art und Weise, auf die sich das Virus selbst reproduziert, sobald es innerhalb der Wirtszelle ist, ist in Abb. 5.62 gezeigt. (a, aus M. Laue et al. *Sci Rep.* 11: 3515, 2021. Mit Erlaubnis von Springer Nature).

einschließlich des viralen RNA-Polymerase-Komplexes, ordentlich in Proteine translatiert werden. Und, wie zu erwarten, helfen andere Proteine, die Immunabwehr des Wirts, die in Kapitel 24 behandelt wird, zu verhindern.

Das SARS-CoV-2-Virus ist eng mit den Coronaviren verwandt, die Erkältungen verursachen, und ebenso mit dem SARS-CoV-Virus, das 2002 aus Fledermäusen kam und fast 1 von 10 infizierten Personen tötete. Wir wissen immer noch nicht, was SARS-CoV- und SARS-CoV-2-Infektionen für den Menschen so viel gefährlicher machen als die durch andere eng Verwandte verursachten Infektionen, die nur eine milde Erkältung auslösen. Aber angesichts von Tausenden Forschungslaboratorien, die sich augenblicklich auf das Verstehen der Zellbiologie von SARS-CoV-2 konzentrieren, mit dem Ziel, die COVID-19-Pandemie zu verbessern, sollten wir die Antwort auf diese Fragen in naher Zukunft kennen. Diese Untersuchungen bereiten uns sicher besser auf den Umgang mit anderen neuartigen Viren vor, die uns bedrohen werden.

1.4.12 Menschen sind einzigartig mit den Berichten über ihre Eigenheiten

Als Menschen haben wir natürlich besonderes Interesse am Genom des Menschen. Wir möchten wissen, wie unser Genom und deren Produkte arbeiten. Aber selbst wenn man eine Maus wäre und vorwiegend damit beschäftigt wäre, wie Mausgene und deren Produkte funktionieren, wären Menschen als Modell für genetische Vergleiche wegen einer bestimmten Eigenschaft verlockend: Wir führen durch medizinische Untersuchungen und Selbstbeobachtung Buch über unsere eigenen genetischen und andere 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 und deren Auswirkungen zur Verfügung steht. Die über 3 Milliarden Nukleotidpaare umfassende menschliche Genomsequenz ist für Hunderttausende 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, die für einen bestimmten Mutanten-Phänotyp beim Menschen verantwortlich ist.

Was meinen wir eigentlich genau, wenn wir von *dem* menschlichen Genom reden? Wessen Genom? Zwei zufällig herausgegriffene Personen unterscheiden sich durchschnittlich an rund 4 Millionen Stellen in ihrer DNA-Sequenz (s. Tab. 4.3). Das menschliche Genom ist jedoch eine viel komplexere Sache: Es umfasst den gesamten Vorrat an verschiedenen Genvarianten, die sich in der Menschenpopulation finden. Wie in Kapitel 4 beschrieben, hilft uns das Wissen dieser Variation, die menschliche Biologie zu verstehen; beispielsweise, warum manche Personen für eine bestimmte Krankheit eher prädisponiert sind als andere, oder weshalb manche Menschen gut auf ein Medikament ansprechen, andere dagegen nur schlecht. Die genetische Variationsbreite im menschlichen Genom wird uns auch Hinweise auf unsere Geschichte liefern – einschließlich der 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. Indem Wissenschaftler diese Tatsache ausnutzen, haben sie faszinierende Aspekte unserer Vergangenheit entdeckt.

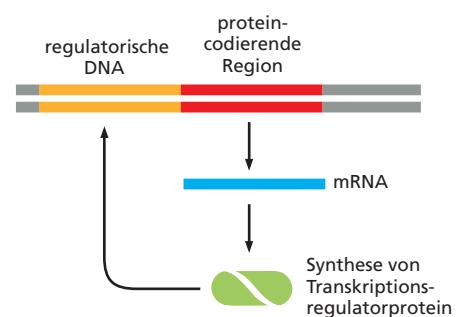
Wenn wir die Erkenntnisse aus Menschen, Mäusen, Fischen, Fliegen, Würmern, Hefen, Pflanzen und Bakterien zusammenfassen – indem wir Gensequenzähnlichkeiten nutzen, um die Übereinstimmungen zwischen einem Modellorganismus und einem anderen festzustellen – vergrößert sich unser Wissen über sie alle enorm.

1.4.13 Um Zellen und Organismen 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 heute vorhandene Datenflut überwältigend. Die einfache und eher intuitive Argumentation, auf die sich Biologen gewöhnlich stützen, scheint angesichts solcher Komplexität zunehmend unpassend zu sein.

In der Tat ist die Schwierigkeit mehr als nur eine Sache der Datenflut. Biologische Systeme sind beispielsweise voll von Rückkopplungsschleifen, und das Verhalten sogar des einfachsten Systems mit einer Rückkopplung lässt sich sehr schwer allein durch Intuition vorhersagen (**Abb. 1.50**). Kleine Änderungen der Parameter können

Abb. 1.50 Ein sehr einfacher Genregulationskreislauf. Ein einzelnes Gen reguliert seine eigene Expression, weil sein Proteinprodukt ein Transkriptionsregulator ist, der an die regulatorische DNA seines eigenen Gens bindet. 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 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 – durch direkte Beobachtungen und Experimente erhalten –, bevor wir das Verhalten selbst dieses einfachen Regelkreises 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.



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 in einer Zelle 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 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, ein großer Teil von Kapitel 8 ist einigen neuen Ansätzen gewidmet, die dazu entworfen wurden, die zunehmend komplizierten Fragen der Biologie zu beantworten.

Wissen und Verständnis verleihen die Macht, um im gegebenen Fall eingreifen zu können – bei Menschen, um Krankheiten zu vermeiden oder zu bekämpfen; bei Pflanzen, um bessere Ernteerträge zu erzeugen; bei Bakterien, Archaeen und Pilzen, um sie zu unserem Nutzen zu kontrollieren. 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 biowissenschaftliche Abenteuer zu verstehen, das wir durch das restliche Jahrhundert hindurch prognostizieren, und vielleicht sogar dazu beizutragen.

Zusammenfassung

Leistungsfähige neue Techniken, einschließlich schneller und billiger Genomsequenzierung, ermöglichen rasche Fortschritte unseres Wissens über die menschliche Biologie, mit Konsequenzen für das Verständnis und die Behandlung menschlicher Krankheiten. Aber lebende Systeme sind unglaublich komplex, und einfachere Modellorganismen haben eine entscheidende Rolle bei der Enthüllung universeller genetischer und molekularer zellbiologischer Mechanismen gespielt. So hat beispielsweise die frühe Forschung am Bakterium Escherichia coli und seinen Viren die Grundlagen geliefert, die erforderlich waren, um die grundlegenden genetischen Mechanismen in allen Zellen zu entschlüsseln. Die Forschung an der einzelligen Hefe Saccharomyces cerevisiae, die weiterhin als einfacher Modellorganismus für die eukaryotische Zellbiologie dient, hat die molekulare Basis für viele entscheidende Vorgänge aufgedeckt – Vorgänge, die während mehr als Milliarden von Jahren der

eukaryotischen Evolution auffällig konserviert wurden. Auch haben Biologen eine kleine Anzahl vielzelliger Lebewesen für intensive Untersuchungen ausgewählt: Ein Wurm, eine Fliege, ein Fisch, die Maus und der Mensch dienen als Modellorganismen für Tiere; ein kleines Mitglied der Kreuzblütler dient als Modellorganismus für die Pflanzenbiologie. Sogar noch heute bleibt die Forschung, die sich auf diese und andere Modellorganismen konzentriert, für das Verständnis von uns selbst – sowie für den Antrieb wissenschaftlicher und medizinischer Fortschritte – entscheidend.

Literatur

1 Allgemeines

- Alberts, B., Hopkin, K., Johnson, A. et al. (2019). *Essential Cell Biology*. 5th ed. New York: Norton.
- Barton, N.H., Briggs, D.E.G., Eisen, J.A. et al. (2007). *Evolution*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press.
- Darwin, C. (1859). *On the Origin of Species*. London: Murray.
- Hall, B.K. und Hallgrímsson, B. (2014). *Strickberger's Evolution*. 5th ed. Burlington, MA: Jones & Bartlett.
- Lynch, M. (2007). *The Origins of Genome Architecture*. Oxford: Oxford University Press.
- Madigan, M.T., Bender, K.S., Buckley, D.H. et al. (2018). *Brock Biology of Microorganisms*. 15th ed. London: Pearson.
- Margulis, L. und Chapman, M.J. (2009). *Kingdoms and Domains: An Illustrated Guide to the Phyla of Life on Earth*. San Diego: Academic Press.
- Moore, J.A. (1993). *Science as a Way of Knowing*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde

- Blain, J.C. und Szostak, J.W. (2014). Progress toward synthetic cells. *Annu. Rev. Biochem.* 83: 615–640.
- Brenner, S., Jacob, F. und Meselson M. (1961). An unstable intermediate carrying information from genes to ribosomes for protein synthesis. *Nature* 190: 576–581
- 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.
- 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.
- Watson, J.D. und Crick, F.H.C. (1953). Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737–738. Genome.

1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens

- Baker, B.J., De Anda, V., Seitz, K.W. et al. (2020). Diversity, ecology and evolution of Archaea. *Nat. Microbiol.* 5: 887–900.
- Doolittle, W.F. und Brunet, T.D.P. (2016). What is the tree of life. *PLoS Genet.* 12 (4): e1005912.
- Eme, L., Spang, A., Lombard, J. et al. (2017). Archaea and the origin of eukaryotes. *Nat. Rev. Microbiol.* 15 (12): 711–723.
- Hug, L.A., Baker, B.J., Anantharaman, K. et al. (2016). A new view of the tree of life. *Nat. Microbiol.* 1: 16048.
- Kerr, R.A. (1997). Life goes to extremes in the deep earth—and elsewhere?. *Science* 276: 703–704.
- Woese, C. (1998). The universal ancestor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95: 6854–6859.

1.3 Eukaryoten und der Ursprung der Eukaryotenzelle

- 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.
- Burki, F., Roger, A.J., Brown, M.W. et al. (2020). The new tree of eukaryotes. *Trends Ecol. Evol.* 35 (1): 43–55.
- Carroll, S.B., Grenier, J.K. und Weatherbee, S.D. (2005). *From DNA to Diversity: Molecular Genetics and the Evolution of Animal Design*. 2nd ed. Maldon, MA: Blackwell Science.
- Imachi, H., Nobu, M.K., Nakahara, N. et al. (2020). Isolation of an archaeon at the prokaryote—eukaryote interface. *Nature* 577: 519–525.
- Spang, A., Caceres, E.F. und Ettema, T.J.G. (2017). Genomic exploration of the diversity, ecology, and evolution of the archaeal domain of life. *Science* 357 (6351): eaaf3883.

1.4 Modellorganismen

- Adams, M.D., Celniker, S.E., Holt, R.A. et al. (2000). The genome sequence of *Drosophila melanogaster*. *Science* 287: 2185–2195.
- Blattner, F.R., Plunkett, G., Bloch, C.A. et al. (1997). The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science* 277: 1453–1474.
- 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.
- Krupovic, M., Dolja, V.V. und Koonin, E.V. (2019). Origin of viruses: primordial replicators recruiting capsids from hosts. *Nat. Rev. Microbiol.* 17 (7): 449–458.
- Lander, E.S. (2011). Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 470: 187–197.
- Lynch, M. und Conery, J.S. (2000). The evolutionary fate and consequences of duplicate genes. *Science* 290: 1151–1155.
- Masters, P.S. (2006). The molecular biology of coronaviruses. *Adv. Virus Res.* 66: 193–292.
- Prangishvili, D., Bamford, D.H., Forterre, P. et al. (2017). The enigmatic archaeal virosphere. *Nat. Rev. Microbiol.* 15 (12): 724–739.
- Reed, F.A. und Tishkoff, S.A. (2006). African human diversity, origins and migrations. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 16: 597–605.
- The *Arabidopsis* Initiative (2000). Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* 408: 796–815.
- 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. und Kobel, H.R. (eds.) (1996). *The Biology of Xenopus*. Oxford: Clarendon Press.
- Weiss SR (2020) Forty years with coronaviruses. *J. Exp. Med.* 217 (5): e20200537.