

# Inhaltsübersicht

<i>Besondere Übersichten</i>	<i>XIII</i>
<i>Ausführliches Inhaltsverzeichnis</i>	<i>XVII</i>
<i>Danksagung</i>	<i>XLVII</i>
<i>Hinweise für den Leser</i>	<i>LVII</i>

## Einführung in die Zelle

### Teil I

1 Zellen und Genome	1
2 Zellchemie und Biosynthese	51
3 Proteine	139

## Genetische Grundmechanismen

### Teil II

4 DNA, Chromosomen und Genome	217
5 Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA	293
6 Wie Zellen das Genom ablesen: Von der DNA zum Protein	367
7 Kontrolle der Genexpression	461

## Methoden

### Teil III

8 Handhabung von Proteinen, DNA und RNA	563
9 Das Abbild der Zellen	653

## Die innere Organisation der Zelle

### Teil IV

10 Der Aufbau der Membran	695
11 Membrantransport kleiner Moleküle und elektrische Eigenschaften von Membranen	733
12 Zellkompartimente und Proteinsortierung	783
13 Intrazellulärer Vesikelverkehr	843
14 Energieumwandlung: Mitochondrien und Chloroplasten	915
15 Mechanismen der Zellkommunikation	991
16 Das Cytoskelett	1091
17 Zellzyklus	1191
18 Apoptose	1261

## Zellen in ihrem sozialen Umfeld

## Teil V

19 Zellverbindungen, Zelladhäsion und die extrazelluläre Matrix	1279
20 Krebs	1363
21 Sexuelle Fortpflanzung: Meiose, Keimzellen und Befruchtung	1437
22 Die Entwicklung vielzelliger Organismen	1481
23 Spezialisierte Gewebe, Stammzellen und Gewebeerneuerung	1619
24 Krankheitserreger, Infektion und angeborene Immunität	1701
25 Das adaptive Immunsystem	1763
 Glossar	 1839
Register	1895

# Ausführliches Inhaltsverzeichnis

## Einführung in die Zelle

## Teil I

### 1 Zellen und Genome 1

#### 1.1 Die allgemeinen Merkmale von Zellen auf der Erde 1

- 1.1.1 Alle Zellen speichern ihre Erbinformation im gleichen linearen chemischen Code (DNA) 2
- 1.1.2 Alle Zellen replizieren ihre Erbinformation durch matrizengesteuerte Polymerisation 3
- 1.1.3 Alle Zellen transkribieren Teile ihrer Erbinformation in die gleiche Zwischenform (RNA) 4
- 1.1.4 Alle Zellen verwenden Proteine als Katalysatoren 6
- 1.1.5 Alle Zellen übersetzen RNA auf die gleiche Weise in Protein 7
- 1.1.6 Ein Gen ist ein Stück der genetischen Information, das einem Protein entspricht 8
- 1.1.7 Leben braucht Freie Energie 9
- 1.1.8 Alle Zellen arbeiten als biochemische Fabriken, die die gleichen Grundbausteine handhaben 10
- 1.1.9 Alle Zellen sind von einer Plasmamembran umgeben, durch die Nährstoffe und Abfallstoffe hindurch passieren müssen 10
- 1.1.10 Eine lebende Zelle kann mit weniger als 500 Genen auskommen 11
- Zusammenfassung 12

#### 1.2 Die Vielfalt der Genome und der Stammbaum des Lebens 12

- 1.2.1 Zellen können durch verschiedene Quellen Freier Energie angetrieben werden 13
- 1.2.2 Manche Zellen fixieren für andere Stickstoff und Kohlendioxid 14
- 1.2.3 Die größte biochemische Diversität kommt bei Prokaryotenzellen vor 15
- 1.2.4 Der Stammbaum des Lebens hat drei Hauptäste: Bakterien, Archaeen und Eukaryoten 17
- 1.2.5 Manche Gene haben sich schnell evolviert, andere sind hoch konserviert 18
- 1.2.6 Die meisten Bakterien und Archaeen besitzen 1000 bis 6000 Gene 19
- 1.2.7 Neue Gene werden aus bereits vorhandenen Genen erzeugt 20
- 1.2.8 Genverdoppelung lässt Familien verwandter Gene in einer einzigen Zelle entstehen 21

- 1.2.9 Gene können zwischen Organismen übertragen werden – sowohl in der Natur als auch im Laboratorium 23
- 1.2.10 Sexuelle Fortpflanzung führt zu horizontalem Austausch von genetischer Information innerhalb einer Spezies 24
- 1.2.11 Die Funktion eines Gens lässt sich oft aus seiner Sequenz ableiten 25
- 1.2.12 Mehr als 200 Genfamilien sind allen drei Hauptästen im Stammbaum des Lebens gemein 25
- 1.2.13 Mutationen decken die Funktionen von Genen auf 26
- 1.2.14 Molekularbiologen haben sich eingehend mit *E. coli* beschäftigt 27
- Zusammenfassung 28

#### 1.3 Genetische Information bei Eukaryoten 29

- 1.3.1 Eukaryotenzellen könnten als Räuber entstanden sein 29
- 1.3.2 Heutige Eukaryotenzellen entwickelten sich durch eine Symbiose 30
- 1.3.3 Eukaryoten haben zusammengesetzte Genome 33
- 1.3.4 Eukaryoten-Genome sind groß 34
- 1.3.5 Eukaryoten-Genome enthalten viel Kontroll-DNA 34
- 1.3.6 Das Genom definiert das Programm der ontogenetischen Entwicklung eines Vielzellers 35
- 1.3.7 Viele Eukaryoten leben als Einzelzellen: Die Protisten 36
- 1.3.8 Eine Hefe dient als Minimalmodell-Eukaryot 36
- 1.3.9 Die Expressionsstärke aller Gene eines Organismus kann gleichzeitig gemessen werden 38
- 1.3.10 Um Zellen zu verstehen, brauchen wir Mathematik, Computer und quantitative Information 39
- 1.3.11 *Arabidopsis* wurde unter 300.000 Spezies als Modellpflanze ausgewählt 40
- 1.3.12 Die Welt der Tierzellen wird durch einen Wurm, eine Fliege, eine Maus und den Menschen repräsentiert 40
- 1.3.13 Untersuchungen an *Drosophila* liefern einen Schlüssel zur Wirbeltier-Ontogenese 41
- 1.3.14 Das Vertebraten-Genom ist ein Produkt wiederholter Duplikationen 43
- 1.3.15 Genetische Redundanz ist ein Problem für Genetiker, aber sie gibt evolvierenden Organismen Entwicklungsmöglichkeiten 44
- 1.3.16 Die Maus dient als Modell für Säugetiere 44
- 1.3.17 Menschen berichten über ihre eigenen Eigenheiten 46

- 1.3.18 Wir alle unterscheiden uns in Einzelheiten 46

Zusammenfassung 47

Literatur 48

## 2 Zellchemie und Biosynthese 51

### 2.1 Die chemischen Bestandteile einer Zelle 51

- 2.1.1 Zellen bestehen aus einigen wenigen Atom-Arten 52

- 2.1.2 Die äußersten Elektronen bestimmen, wie Atome miteinander wechselwirken 52

- 2.1.3 Kovalenzbindungen entstehen, indem sich Atome Elektronen teilen 55

- 2.1.4 Es gibt verschiedene Typen von Kovalenzbindungen 56

- 2.1.5 Ein Atom verhält sich oft, als hätte es einen festen Radius 60

- 2.1.6 Wasser ist die vorherrschende Substanz in Zellen 60

- 2.1.7 Einige polare Moleküle sind Säuren und Basen 61

- 2.1.8 Vier Arten nichtkovalenter Anziehungen bringen Moleküle in Zellen zusammen 65

- 2.1.9 Zellen sind aus Kohlenstoffverbindungen aufgebaut 66

- 2.1.10 Zellen enthalten vier Hauptfamilien kleiner organischer Moleküle 66

- 2.1.11 Zucker sind eine Energiequelle für die Zelle und bilden zugleich die Untereinheiten von Polysacchariden 67

- 2.1.12 Fettsäuren sind die Bestandteile der Zellmembranen und eine Energiequelle 74

- 2.1.13 Aminosäuren sind die Untereinheiten der Proteine 75

- 2.1.14 Nucleotide sind die Untereinheiten von DNA und RNA 79

- 2.1.15 Die Chemie der Zellen wird durch Makromoleküle mit bemerkenswerten Eigenschaften beherrscht 83

- 2.1.16 Nichtkovalente Bindungen spezifizieren sowohl die genaue Form eines Makromoleküls als auch seine Bindung an andere Moleküle 84

Zusammenfassung 85

### 2.2 Katalyse und Energienutzung durch Zellen 86

- 2.2.1 Der Zellstoffwechsel wird durch Enzyme organisiert 86

- 2.2.2 Biologische Ordnung wird durch Freisetzen von Wärmeenergie aus Zellen möglich 87

- 2.2.3 Photosynthese treibende Organismen benutzen Sonnenlicht zur Synthese organischer Moleküle 90

- 2.2.4 Zellen gewinnen Energie durch die Oxidation organischer Moleküle 91

- 2.2.5 Bei Oxidation und Reduktion finden Elektronenübertragungen statt 92

- 2.2.6 Enzyme erniedrigen die Hürden, die chemische Reaktionen überspringen müssen 93

- 2.2.7 Wie Enzyme ihre Substrate finden: Die Wichtigkeit schneller Diffusion 96

- 2.2.8 Die Änderung der Freien Energie in einer Reaktion bestimmt, ob sie ablaufen kann 97

- 2.2.9 Die Konzentration der Reaktionspartner beeinflusst  $\Delta G$  100

- 2.2.10 Bei gekoppelten Reaktionen summieren sich die  $\Delta G^0$ -Werte 101

- 2.2.11 Aktivierte Transportermoleküle sind für Biosynthesen wichtig 103

- 2.2.12 Die Bildung eines aktivierten Transporters ist an eine energetisch günstige Reaktion gekoppelt 103

- 2.2.13 ATP ist das meistverwendete aktivierte Transportermolekül 104

- 2.2.14 In ATP gespeicherte Energie wird häufig genutzt, um zwei Moleküle zu verknüpfen 106

- 2.2.15 NADH und NADPH sind wichtige Elektronentransporter 107

- 2.2.16 Es gibt viele aktivierte Transportmoleküle in Zellen 109

- 2.2.17 Die Synthese von Biopolymeren wird durch die ATP-Hydrolyse angetrieben 110

Zusammenfassung 112

### 2.3 Wie Zellen Energie aus Nahrung gewinnen 114

- 2.3.1 Die Glykolyse ist der zentrale ATP-erzeugende Stoffwechselweg 114

- 2.3.2 Gärungen erzeugen ATP in Abwesenheit von Sauerstoff 118

- 2.3.3 Die Glykolyse zeigt, wie Enzyme Oxidation und Energiespeicherung koppeln 119

- 2.3.4 Organismen lagern Nahrungsmoleküle in speziellen Speichern 123

- 2.3.5 Zwischen den Mahlzeiten gewinnen die meisten tierischen Zellen ihre Energie aus Fettsäuren 124

- 2.3.6 Sowohl Zucker als auch Fette werden in den Mitochondrien zu Acetyl-CoA abgebaut 125

- 2.3.7 Der Zitronensäurezyklus erzeugt NADH durch Oxidation von Acetylgruppen zu  $\text{CO}_2$  126

- 2.3.8 In den meisten Zellen treibt der Elektronentransport die Synthese des Hauptteils von ATP an 128

- 2.3.9 Aminosäuren und Nucleotide sind Teil des Stickstoffkreislaufs 129

- 2.3.10 Der Stoffwechsel ist geordnet und geregelt 133

Zusammenfassung 135

Literatur 135

## 3 Proteine 139

### 3.1 Form und Struktur von Proteinen 139

- 3.1.1 Die Form eines Proteins wird durch seine Aminosäuresequenz bestimmt 139

- 3.1.2 Proteine falten sich zur Konformation mit der geringsten Energie 144
- 3.1.3 Die  $\alpha$ -Helix und das  $\beta$ -Faltblatt sind allgemeine Faltungsmuster 146
- 3.1.4 Proteindomänen sind Module, aus denen größere Proteine aufgebaut werden 150
- 3.1.5 Nur wenige der vielen möglichen Polypeptidketten sind brauchbar 151
- 3.1.6 Proteine können in viele Familien eingeteilt werden 152
- 3.1.7 Die Suche nach Sequenzen kann nahe Verwandtschaften aufdecken 154
- 3.1.8 Manche Proteindomänen bilden Teile vieler verschiedener Proteine 155
- 3.1.9 Bestimmte Domänenpaare kommen in vielen Proteinen zusammen vor 156
- 3.1.10 Das Genom des Menschen codiert für einen komplexen Satz von Proteinen, der noch viel Unbekanntes zur Erklärung offen lässt 157
- 3.1.11 Größere Proteinmoleküle enthalten oft mehr als eine Polypeptidkette 158
- 3.1.12 Einige Proteine bilden lange helikale Filamente 159
- 3.1.13 Viele Proteinmoleküle haben eine lange Faserform 161
- 3.1.14 Viele Proteine enthalten einen überraschend großen Anteil an unstrukturierter Polypeptidkette 163
- 3.1.15 Extrazelluläre Proteine werden häufig durch kovalente Vernetzung stabilisiert 164
- 3.1.16 Proteinmoleküle dienen oft als Untereinheiten für den Zusammenbau großer Strukturen 165
- 3.1.17 Viele Strukturen in der Zelle können sich selbstständig zusammenbauen 166
- 3.1.18 Die Ausbildung komplexer biologischer Strukturen wird oft durch Hilfsfaktoren unterstützt 168
- Zusammenfassung 169
- 3.2 Proteinfunktion 169**
  - 3.2.1 Alle Proteine binden an andere Moleküle 170
  - 3.2.2 Die Oberflächenkonformation eines Proteins bestimmt seine chemischen Eigenschaften 171
  - 3.2.3 Sequenzvergleiche zwischen Mitgliedern von Proteinfamilien decken entscheidende Liganden-Bindungsstellen auf 172
  - 3.2.4 Proteine binden über verschiedene Grenzflächen-Typen an andere Proteine 173
  - 3.2.5 Die Bindungsstellen von Antikörpern sind besonders vielseitig 174
  - 3.2.6 Die Bindungsstärke wird durch die Gleichgewichtskonstante gemessen 175
  - 3.2.7 Enzyme sind wirkungsvolle und hoch spezifische Katalysatoren 176
  - 3.2.8 Die Substratbindung ist der erste Schritt der Enzymkatalyse 177
  - 3.2.9 Enzyme beschleunigen Reaktionen durch selektive Stabilisierung von Übergangszuständen 178
  - 3.2.10 Enzyme können Säure- und Basen-Katalyse gleichzeitig einsetzen 179
  - 3.2.11 Lysozym veranschaulicht, wie ein Enzym arbeitet 182
  - 3.2.12 Fest gebundene kleine Moleküle verleihen Proteinen zusätzliche Funktionen 184
  - 3.2.13 Molekültunnel lenken Substrate in Enzyme mit mehreren katalytischen Zentren 186
  - 3.2.14 Multienzymkomplexe helfen, die Geschwindigkeit des Zellstoffwechsels zu steigern 187
  - 3.2.15 Die Zelle reguliert die katalytischen Aktivitäten ihrer Enzyme 189
  - 3.2.16 Allosterische Enzyme besitzen zwei oder mehr wechselwirkende Bindungsstellen 189
  - 3.2.17 Zwei Liganden mit gekoppelten Bindungsstellen beeinflussen ihre Bindungen gegenseitig 191
  - 3.2.18 Symmetrische Proteinaggregate erzeugen kooperative allosterische Übergänge 192
  - 3.2.19 Der allosterische Übergang bei der Aspartat-Transcarbamoylase ist bis ins atomare Detail aufgeklärt 193
  - 3.2.20 Viele Änderungen in Proteinen werden durch Phosphorylierung bewirkt 194
  - 3.2.21 Eine Eukaryotenzelle enthält eine große Vielfalt von Protein-Kinasen und Protein-Phosphatasen 196
  - 3.2.22 Die Kontrolle von Cdk- und Src-Proteinkinasen zeigt, wie ein Protein als Mikrochip fungieren kann 197
  - 3.2.23 Proteine, die GTP binden und hydrolysieren, sind allgegenwärtige Zell-Regulatoren 199
  - 3.2.24 Regulationsproteine kontrollieren die Aktivität von GTP-Bindungsproteinen, indem sie bestimmen, ob GTP oder GDP gebunden wird 199
  - 3.2.25 Große Proteinbewegungen können aus kleinen erzeugt werden 200
  - 3.2.26 Motorproteine erzeugen große Bewegungen in Zellen 202
  - 3.2.27 Membrangebundene Transporter pumpen unter Energieverbrauch Moleküle durch Membranen 203
  - 3.2.28 Proteine bilden oft große Komplexe, die als Proteinmaschinen fungieren 205
  - 3.2.29 Proteinmaschinen mit austauschbaren Teilen nutzen die genetische Information effizient 205
  - 3.2.30 Die Aktivierung von Proteinmaschinen beinhaltet oft ihre Positionierung an bestimmten Stellen 206
  - 3.2.31 Proteine werden durch kovalente Modifikationen an vielen Stellen gesteuert 208
  - 3.2.32 Der Zellfunktion liegen komplexe Netzwerke von Proteinwechselwirkungen zugrunde 209
  - Zusammenfassung 212
  - Literatur 213

## Genetische Grundmechanismen

## Teil II

**4 DNA, Chromosomen und Genome 217****4.1 Struktur und Funktion von DNA 218**

- 4.1.1 Ein DNA-Molekül besteht aus zwei komplementären Nucleotidketten 219
- 4.1.2 Die Struktur der DNA bietet einen Mechanismus für die Vererbung 222
- 4.1.3 Bei Eukaryoten ist die DNA in einem Zellkern eingeschlossen 223  
Zusammenfassung 224
- 4.2 Chromosomen-DNA und ihre Verpackung in der Chromatinfaser 224**
  - 4.2.1 Die DNA von Eukaryoten ist in einen Satz von Chromosomen verpackt 225
  - 4.2.2 Chromosomen enthalten lange Ketten von Genen 227
  - 4.2.3 Die Nucleotidsequenz des menschlichen Genoms zeigt, wie Gene angeordnet sind 228
  - 4.2.4 Genomvergleiche machen DNA-Sequenzen sichtbar, die in der Evolution konserviert wurden 230
  - 4.2.5 Chromosomen liegen im Laufe des Zelllebens in verschiedenen Zuständen vor 231
  - 4.2.6 Jedes DNA-Molekül, das ein lineares Chromosom bildet, muss ein Centromer, zwei Telomere und mindestens einen Replikationsursprung enthalten 233
  - 4.2.7 DNA-Moleküle sind in den Chromosomen hoch verdichtet 234
  - 4.2.8 Nucleosomen sind die Grundeinheiten der Chromosomenstruktur bei Eukaryoten 235
  - 4.2.9 Die Struktur des Nucleosomkernpartikels zeigt die Verpackung der DNA 236
  - 4.2.10 Nucleosomen haben eine dynamische Struktur und sind häufig Veränderungen unterworfen, die von ATP-abhängigen Chromatin-Umformungskomplexen katalysiert werden 239
  - 4.2.11 Nucleosomen werden gewöhnlich zusammen in eine kompakte Chromatinfaser gepackt 241  
Zusammenfassung 243

**4.3 Die Regulation der Chromatinstruktur 244**

- 4.3.1 Einige frühe Rätsel, die die Chromatinstruktur betreffen 244
- 4.3.2 Heterochromatin ist hoch geordnet und ungewöhnlich widerstandsfähig gegenüber der Genexpression 245
- 4.3.3 Die Kernhistone werden an vielen verschiedenen Stellen kovalent modifiziert 247
- 4.3.4 Chromatin erhält eine zusätzliche Vielfalt durch ortsspezifisches Einfügen einer kleinen Reihe von Histonvarianten 249

- 4.3.5 Die kovalenten Modifikationen und die Histonvarianten arbeiten zusammen, um einen „Histon-Code“ zu erzeugen, der bei der Festlegung der biologischen Funktion hilft 250
- 4.3.6 Ein Komplex aus Code-Leser- und Code-Schreiber-Proteinen kann spezifische Chromatinmodifikationen über lange Strecken entlang eines Chromosoms ausbreiten 251
- 4.3.7 DNA-Sperresequenzen blockieren die Ausbreitung von Leser-Schreiber-Komplexen und trennen dadurch benachbarte Chromatindomänen 254
- 4.3.8 Das Chromatin in Centromeren verrät, wie Histonvarianten spezielle Strukturen erzeugen können 254
- 4.3.9 Chromatinstrukturen können direkt vererbt werden 256
- 4.3.10 Chromatinstrukturen verleihen der Funktion eukaryotischer Chromosomen einzigartige Eigenschaften 257  
Zusammenfassung 259

**4.4 Die Gesamtstruktur der Chromosomen 259**

- 4.4.1 Chromosomen sind zu großen Chromatinschleifen gefaltet 260
- 4.4.2 Polytänchromosomen sind von einmaligem Nutzen, um Chromatinstrukturen sichtbar zu machen 262
- 4.4.3 Es gibt viele Heterochromatinformen 264
- 4.4.4 Chromatinschleifen decondensieren, wenn die in ihnen liegenden Gene exprimiert werden 265
- 4.4.5 Chromatin kann an bestimmte Stellen im Zellkern wandern, um die Genexpression zu verändern 266
- 4.4.6 Netzwerke aus Makromolekülen bilden eine Reihe individueller biochemischer Umgebungen innerhalb des Zellkerns 267
- 4.4.7 Mitosechromosomen werden von besonders hoch kondensiertem Chromatin gebildet 270  
Zusammenfassung 272

**4.5 Wie sich Genome entwickeln 273**

- 4.5.1 Änderungen im Genom werden durch Fehler bei den normalen Kopier- und Erhaltungsmechanismen der DNA verursacht 273
- 4.5.2 Die Genomsequenzen zweier Spezies unterscheiden sich im Verhältnis zur Dauer ihrer getrennten Entwicklung 274
- 4.5.3 Durch DNA-Vergleiche erstellte Stammbäume zeichnen die Verwandtschaft aller Lebewesen nach 275
- 4.5.4 Ein Vergleich der Chromosomen von Mensch und Maus zeigt, wie sich die größeren Strukturen des Genoms auseinanderentwickeln 276
- 4.5.5 Die Größe eines Wirbeltiergenoms spiegelt die relative Geschwindigkeit der DNA-Ergänzung und des DNA-Verlusts in einer Linie wider 278
- 4.5.6 Wir können die Sequenz einiger ehemaliger Genome rekonstruieren 279

- 4.5.7 Sequenzvergleiche vieler Spezies identifizieren wichtige DNA-Sequenzen unbekannter Funktion 280
- 4.5.8 Beschleunigte Veränderungen in zuvor konservierten Sequenzen können mithelfen, die entscheidenden Schritte in der menschlichen Evolution zu entziffern 281
- 4.5.9 Die Duplikation eines Gens liefert eine wichtige Quelle für genetische Neuerungen während der Evolution 282
- 4.5.10 Duplizierte Gene divergieren 283
- 4.5.11 Die Evolution der Globin-Genfamilie zeigt den Beitrag von DNA-Duplikationen zur Evolution der Organismen 284
- 4.5.12 Gene, die für neue Proteine codieren, können durch Rekombination von Exons entstehen 285
- 4.5.13 Neutrale Mutationen breiten sich oft aus und werden in einer Population mit einer Wahrscheinlichkeit fixiert, die von der Populationsgröße abhängt 286
- 4.5.14 Aus den Variationsanalysen beim Menschen kann man eine ganze Menge lernen 287
- Zusammenfassung 288
- Literatur 289

## **5 Replikation, Reparatur und Rekombination von DNA 293**

- 5.1 Die Erhaltung der DNA-Sequenzen 293**
  - 5.1.1 Mutationsraten sind sehr niedrig 294
  - 5.1.2 Geringe Mutationsraten sind unerlässlich für das Leben, wie wir es kennen 295
  - Zusammenfassung 296
- 5.2 Mechanismen der DNA-Replikation 296**
  - 5.2.1 Basenpaarung ist die Grundlage für die DNA-Replikation und die DNA-Reparatur 296
  - 5.2.2 Die Replikationsgabel ist unsymmetrisch 297
  - 5.2.3 Die hohe Genauigkeit der DNA-Replikation verlangt mehrere „Korrekturlese“-Mechanismen 299
  - 5.2.4 Nur die DNA-Replikation in 5'→3'-Richtung ermöglicht wirksame Fehlerkorrektur 301
  - 5.2.5 Ein besonderes nucleotidpolymerisierendes Enzym synthetisiert am Folgestrang kurze Primermoleküle 302
  - 5.2.6 Besondere Proteine helfen, die DNA-Doppelhelix vor der Replikationsgabel zu öffnen 303
  - 5.2.7 Ein gleitender Ring hält die wandernde DNA-Polymerase an der DNA fest 305
  - 5.2.8 Die Proteine an der Replikationsgabel wirken zusammen als „Replikationsmaschine“ 306
  - 5.2.9 Ein Fehlpaarungs-Korrekturlesesystem entfernt Replikationsfehler, die der Replikationsmaschine entgehen 307
  - 5.2.10 DNA-Topoisomerasen verhindern, dass sich die DNA während der Replikation verknäult 309

- 5.2.11 Die DNA-Replikation verläuft in Eukaryoten und Bakterien grundsätzlich ähnlich 311
- Zusammenfassung 312
- 5.3 Die Initiation und Vollendung der DNA-Replikation der Chromosomen 312**
  - 5.3.1 DNA-Synthese beginnt an Replikationsursprüngen 313
  - 5.3.2 Bakterielle Chromosomen haben einen einzigen Replikationsursprung 313
  - 5.3.3 Eukaryotische Chromosomen haben mehrere Replikationsursprünge 315
  - 5.3.4 Bei Eukaryoten findet die DNA-Replikation nur während einer Phase des Zellzyklus statt 316
  - 5.3.5 Verschiedene Abschnitte desselben Chromosoms werden zu unterschiedlichen Zeiten in der S-Phase repliziert 316
  - 5.3.6 Stark kondensiertes Chromatin repliziert spät, während Gene in aktivem Chromatin früh replizieren 317
  - 5.3.7 Bei der Sprosshefe, einem einfachen Eukaryoten, dienen spezifische DNA-Sequenzen als Replikationsursprünge 318
  - 5.3.8 Ein großer Komplex aus mehreren Untereinheiten bindet an eukaryotische Replikationsursprünge 320
  - 5.3.9 DNA-Sequenzen in Säugern, die die Initiation der Replikation bestimmen, waren schwer zu identifizieren 320
  - 5.3.10 Hinter der Replikationsgabel werden neue Nucleosomen zusammengebaut 322
  - 5.3.11 Die Mechanismen der eukaryotischen Chromosomenverdopplung gewährleisten, dass die Muster der Histonmodifikation vererbt werden können 323
  - 5.3.12 Die Telomerase repliziert Chromosomenenden 324
  - 5.3.13 Die Länge der Telomere wird von Zellen und Organismen reguliert 326
  - Zusammenfassung 327
- 5.4 DNA-Reparatur 328**
  - 5.4.1 Ohne Korrektur würden spontane DNA-Schäden die DNA-Sequenz schnell verändern 329
  - 5.4.2 Die DNA-Doppelhelix wird schnell repariert 330
  - 5.4.3 DNA-Schäden können auf mehreren Wegen beseitigt werden 331
  - 5.4.4 Die Kopplung der DNA-Reparatur an die Transkription gewährleistet, dass die wichtigste DNA der Zelle wirksam repariert wird 333
  - 5.4.5 Die Chemie der DNA-Basen erleichtert die Erkennung von Schäden 334
  - 5.4.6 In Notfällen werden spezielle DNA-Polymerasen eingesetzt, um die DNA zu reparieren 334
  - 5.4.7 Doppelstrangbrüche werden mit hoher Effizienz repariert 336
  - 5.4.8 Schädigungen halten den Zellzyklus auf 337
  - Zusammenfassung 338

### 5.5 Homologe Rekombination 338

- 5.5.1 Die homologe Rekombination hat viele Anwendungen in der Zelle 339
  - 5.5.2 Die homologe Rekombination hat in allen Zellen gemeinsame Merkmale 339
  - 5.5.3 Die DNA-Basenpaarung lenkt die homologe Rekombination 340
  - 5.5.4 Das RecA-Protein und seine Homologe ermöglichen DNA-Einzelsträngen die Paarung mit einem homologen Bereich einer DNA-Doppelhelix 341
  - 5.5.5 Die Strangwanderung kann entweder den Heteroduplexbereich ausweiten oder neu synthetisierte DNA als Einzelstrang freisetzen 342
  - 5.5.6 Die homologe Rekombination kann fehlerfrei Doppelstrangbrüche der DNA reparieren 343
  - 5.5.7 Zellen regulieren sorgfältig die Verwendung der homologen Rekombination bei der DNA-Reparatur 344
  - 5.5.8 Holliday-Junctions werden oft während homologer Rekombinationsereignisse gebildet 346
  - 5.5.9 Die meiotische Rekombination beginnt mit einem programmierten Doppelstrangbruch 347
  - 5.5.10 Die homologe Rekombination hat oft eine Genkonversion zur Folge 350
  - 5.5.11 Fehlpaarungskorrektur kann die wahllose genetische Rekombination zwischen schlecht zusammenpassenden DNA-Sequenzen verhindern 350
- Zusammenfassung 351

### 5.6 Transposition und konservative sequenzspezifische Rekombination 352

- 5.6.1 Durch Transposition kann ein bewegliches genetisches Element in jede DNA-Sequenz eingebaut werden 353
- 5.6.2 DNA-only-Transposons bewegen sich sowohl durch Collage- (Cut-and-Paste-) als auch durch Replikationsmechanismen 354
- 5.6.3 Manche Viren nutzen einen Transpositionsmechanismus, um sich in die Chromosomen der Wirtszelle einzunisten 356
- 5.6.4 Retrovirusartige Retrotransposons ähneln Retroviren, haben aber keine Proteinhülle 358
- 5.6.5 Ein Großteil des menschlichen Genoms besteht aus nicht-retroviralen Retrotransposons 358
- 5.6.6 Unterschiedliche transponierbare Elemente überwiegen in unterschiedlichen Organismen 359
- 5.6.7 Genomsequenzen lassen erkennen, zu welchem Zeitpunkt transponierbare Elemente sich bewegt haben 359
- 5.6.8 Die konservative sequenzspezifische Rekombination kann DNA reversibel umordnen 360
- 5.6.9 Die konservative sequenzspezifische Rekombination wurde beim Bakteriophagen  $\lambda$  entdeckt 361
- 5.6.10 Konservative sequenzspezifische Rekombination kann verwendet werden, um Gene ein- oder auszuschalten 362

Zusammenfassung 363

Literatur 364

## 6 Wie Zellen das Genom ablesen: Von der DNA zum Protein 367

### 6.1 Von der DNA zur RNA 370

- 6.1.1 Abschnitte der DNA-Sequenz werden in RNA umgeschrieben 370
- 6.1.2 Die Transkription erzeugt RNA, die komplementär zu einem der DNA-Stränge ist 371
- 6.1.3 Zellen stellen verschiedene RNA-Typen her 375
- 6.1.4 In der DNA enthaltene Signale teilen der RNA-Polymerase mit, wo sie anfangen und aufhören soll 376
- 6.1.5 Start- und Stopp-Signale sind in ihrer Nucleotidsequenz heterogen 377
- 6.1.6 Die Transkriptionsinitiation bei Eukaryoten benötigt viele Proteine 379
- 6.1.7 Die RNA-Polymerase II benötigt allgemeine Transkriptionsfaktoren 380
- 6.1.8 Die Polymerase II braucht auch einen Aktivator, einen Mediator und Chromatin modifizierende Proteine 383
- 6.1.9 Die Verlängerung bei der Transkription bewirkt superhelikale Spannung in der DNA 384
- 6.1.10 Die Transkriptionselongation ist eng mit dem RNA-Processing gekoppelt 385
- 6.1.11 RNA-Capping ist die erste Modifikation eukaryotischer prä-mRNAs 387
- 6.1.12 Intronsequenzen werden aus neu transkribierten prä-mRNAs durch RNA-Spleißen entfernt 388
- 6.1.13 Nucleotidsequenzen markieren die Spleißstellen 390
- 6.1.14 RNA-Spleißen wird durch Spleißosomen ausgeführt 390
- 6.1.15 Das Spleißosom treibt mit der Hydrolyse von ATP eine komplexe Abfolge von RNA-RNA-Umordnungen an 391
- 6.1.16 Andere Eigenschaften der prä-mRNA und ihrer Synthese helfen bei der Erklärung, wie die richtigen Spleißstellen gewählt werden 393
- 6.1.17 Ein zweiter Satz von snRNPs spleißt einen kleinen Teil der Intronsequenzen in Tieren und Pflanzen 395
- 6.1.18 RNA-Spleißen zeigt eine erstaunliche Flexibilität 396
- 6.1.19 Spleißosom-katalysiertes RNA-Spleißen ist wahrscheinlich aus Selbstspleiß-Mechanismen entstanden 397
- 6.1.20 RNA-Verarbeitungsenzyme erzeugen das 3'-Ende eukaryotischer mRNAs 399
- 6.1.21 Reife eukaryotische mRNAs werden selektiv aus dem Kern exportiert 400
- 6.1.22 Die Synthese und das Bearbeiten vieler nicht codierender RNAs erfolgen auch im Kern 402
- 6.1.23 Der Nucleolus ist eine Ribosomenfabrik 405



6.1.24	Der Kern enthält eine Vielzahl von Substrukturen	407	6.3	Die RNA-Welt und die Ursprünge des Lebens	448
	Zusammenfassung	409	6.3.1	Leben benötigt gespeicherte Information	448
<b>6.2</b>	<b>Von der RNA zum Protein</b>	<b>409</b>	6.3.2	Polynucleotide können Informationen speichern und chemische Reaktionen katalysieren	449
6.2.1	Eine mRNA wird in Nucleotid-Dreiergruppen entschlüsselt	410	6.3.3	Eine prä-RNA-Welt ging möglicherweise einer RNA-Welt voraus	450
6.2.2	tRNA-Moleküle wählen die zu den mRNA-Codons passenden Aminosäuren aus	411	6.3.4	Einzelsträngige RNA-Moleküle können sich zu sehr komplizierten Strukturen falten	451
6.2.3	tRNAs werden kovalent modifiziert, bevor sie den Kern verlassen	413	6.3.5	Selbstreplizierende Moleküle unterliegen der natürlichen Selektion	453
6.2.4	Spezifische Enzyme koppeln jede Aminosäure an ihr entsprechendes tRNA-Molekül	413	6.3.6	Wie ist die Proteinsynthese entstanden?	455
6.2.5	Editing durch RNA-Synthetasen sichert Genauigkeit	415	6.3.7	Alle heutigen Zellen verwenden DNA als Erbmateriel	456
6.2.6	Aminosäuren werden an das C-terminale Ende einer wachsenden Polypeptidkette angehängt	417		Zusammenfassung	457
6.2.7	Die Botschaft der RNA wird in Ribosomen entschlüsselt	417		Literatur	457
6.2.8	Elongationsfaktoren treiben die Translation voran und verbessern die Genauigkeit	421	<b>7</b>	<b>Kontrolle der Genexpression</b>	<b>461</b>
6.2.9	Das Ribosom ist ein Ribozym	423	7.1	Ein Überblick über die Genkontrolle	461
6.2.10	Nucleotidsequenzen in der mRNA geben an, wo die Proteinsynthese beginnen soll	424	7.1.1	Die verschiedenen Zelltypen eines vielzelligen Organismus enthalten die gleiche DNA	461
6.2.11	Stopp-Codons markieren das Ende der Translation	426	7.1.2	Verschiedene Zelltypen synthetisieren einen unterschiedlichen Satz von Proteinen	462
6.2.12	Proteine werden von Polyribosomen hergestellt	427	7.1.3	Signale von außen können eine Zelle dazu veranlassen, die Expression ihrer Gene zu verändern	464
6.2.13	Es gibt kleine Abweichungen vom genetischen Standardcode	428	7.1.4	Genexpression kann auf vielen Stufen der Informationsübertragung von DNA zu RNA und Protein reguliert werden	465
6.2.14	Inhibitoren der prokaryotischen Proteinsynthese werden als Antibiotika eingesetzt	429		Zusammenfassung	466
6.2.15	Die Translationsgenauigkeit erfordert den Einsatz freier Energie	430	7.2	DNA-Bindungsmotive in Genregulatorproteinen	466
6.2.16	Qualitätskontrollmechanismen überprüfen viele Stadien der Translation	431	7.2.1	Genregulatorproteine wurden mithilfe der Bakteriengenetik entdeckt	467
6.2.17	Manche Proteine beginnen sich schon während ihrer Synthese zu falten	433	7.2.2	Die Außenseite der DNA-Helix kann von Proteinen gelesen werden	467
6.2.18	Molekulare Chaperone betreuen die Faltung der meisten Proteine	434	7.2.3	Kurze DNA-Sequenzen sind Grundkomponenten genetischer Schalter	469
6.2.19	Exponierte hydrophobe Bereiche sind ein wichtiges Signal für die Proteinqualitätskontrolle	437	7.2.4	Genregulatorproteine enthalten Struktur motive, die DNA-Sequenzen lesen können	469
6.2.20	Das Proteasom ist eine kompartmentierte Protease mit gesonderten aktiven Zentren	438	7.2.5	Das Helix-Turn-Helix-Motiv ist eines der einfachsten und häufigsten DNA-bindenden Motive	470
6.2.21	Ein raffiniertes Ubiquitin verknüpfendes System markiert die Proteine für ihren Abbau	441	7.2.6	Proteine mit Homöodomänen sind eine spezielle Klasse von Helix-Turn-Helix-Proteinen	472
6.2.22	Viele Proteine werden durch geregelten Abbau kontrolliert	442	7.2.7	Es gibt mehrere Arten von DNA-bindenden Zinkfinger-Motiven	473
6.2.23	Anormal gefaltete Proteine können Aggregate bilden, die beim Menschen zu vernichtenden Krankheiten führen	443	7.2.8	Auch $\beta$ -Faltblätter können DNA erkennen	474
6.2.24	Es sind viele Schritte von der DNA zum Protein	445	7.2.9	Manche Proteine verwenden Schleifen, die in die große und kleine Furche ragen, zur DNA-Erkennung	474
	Zusammenfassung	446	7.2.10	Das Leucin-Zipper-Motiv vermittelt sowohl die DNA-Bindung als auch die Proteindimerisierung	475

## XXIV Ausführliches Inhaltsverzeichnis

- 7.2.11 Heterodimerisierung vergrößert das durch Genregulatorproteine erkannte Repertoire der DNA-Sequenzen 476
- 7.2.12 Das Helix-Loop-Helix-Motiv vermittelt ebenfalls Dimerisierung und DNA-Bindung 477
- 7.2.13 Es ist noch nicht möglich, die von allen Genregulatorproteinen erkannte DNA-Sequenz vorherzusagen 478
- 7.2.14 Ein Band-Shift-Experiment detektiert auf einfache Weise sequenzspezifische DNA-bindende Proteine 478
- 7.2.15 DNA-Affinitätschromatographie erleichtert die Isolierung DNA-Sequenz-spezifisch bindender Proteine 480
- 7.2.16 Die DNA-Sequenz, die von einem Genregulatorprotein erkannt wird, kann experimentell bestimmt werden 481
- 7.2.17 Phylogenetisches Footprinting identifiziert DNA-Regulatorsequenzen durch vergleichende Genomik 483
- 7.2.18 Eine Chromatin-Immunpräzipitation identifiziert viele Stellen, die von Genregulatorproteinen in lebenden Zellen besetzt werden 484
  - Zusammenfassung 484
- 7.3 Wie genetische Schalter arbeiten 485**
  - 7.3.1 Der Tryptophanrepressor ist ein einfacher Schalter, der Gene in Bakterien ein- und ausschaltet 486
  - 7.3.2 Transkriptions-Aktivatorproteine schalten Gene ein 487
  - 7.3.3 Ein Transkriptionsaktivator und ein Transkriptionsrepressor kontrollieren das *Lac*-Operon 488
  - 7.3.4 Während der bakteriellen Genregulation kommt es zur DNA-Schleifenbildung 489
  - 7.3.5 Bakterien verwenden gegeneinander austauschbare RNA-Polymerase-Untereinheiten, um die Gentranskription regulieren zu helfen 492
  - 7.3.6 Zur Regulation der Gentranskription in Eukaryoten haben sich komplexe Schalter entwickelt 493
  - 7.3.7 Eine eukaryotische Genkontrollregion besteht aus einem Promotor plus Kontroll-DNA-Sequenzen 493
  - 7.3.8 Eukaryotische Genaktivatorproteine beschleunigen das Sammeln der RNA-Polymerase und der allgemeinen Transkriptionsfaktoren am Startpunkt der Transkription 495
  - 7.3.9 Eukaryotische Genaktivatoren verändern auch die lokale Chromatinstruktur 496
  - 7.3.10 Genaktivatorproteine arbeiten synergistisch 498
  - 7.3.11 Eukaryotische Genrepressoren können die Transkription auf verschiedene Weise hemmen 499
  - 7.3.12 Genregulatorproteine der Eukaryoten binden DNA oft kooperativ 499
  - 7.3.13 Komplexe genetische Schalter, die die *Drosophila*-Entwicklung regulieren, sind aus kleineren Modulen aufgebaut 501
  - 7.3.14 Das *Eve*-Gen von *Drosophila* wird durch kombinatorische Kontrollen reguliert 503
  - 7.3.15 Komplexe Genkontrollregionen von Säugern sind ebenfalls aus einfachen Kontrollmodulen aufgebaut 504
  - 7.3.16 Isolatoren sind DNA-Sequenzen, die eukaryotische Genregulatorproteine daran hindern, entfernte Gene zu beeinflussen 507
  - 7.3.17 Genetische Schalter haben sich rasch entwickelt 508
    - Zusammenfassung 508
- 7.4 Die molekulargenetischen Mechanismen, die spezialisierte Zelltypen schaffen 509**
  - 7.4.1 DNA-Neuanordnungen vermitteln Phasenvariation in Bakterien 509
  - 7.4.2 Verschiedene Genregulatorproteine bestimmen die Zelltypidentität bei Hefen 510
  - 7.4.3 Zwei Proteine, die ihre Synthese gegenseitig unterdrücken, bestimmen den vererbten Zustand des Bakteriophagen Lambda 512
  - 7.4.4 Einfache Genkontroll-Schaltkreise können als Gedächtnisvorrichtung genutzt werden 513
  - 7.4.5 Transkriptionsschaltkreise erlauben der Zelle, logische Operationen auszuführen 514
  - 7.4.6 Die synthetische Biologie kreiert neue Vorrichtungen aus vorhandenen biologischen Teilen 515
  - 7.4.7 Circadiane Uhren beruhen auf Rückkopplungsschleifen bei der Genregulation 517
  - 7.4.8 Ein einzelnes Genregulatorprotein kann die Expression einer Reihe von Genen koordinieren 518
  - 7.4.9 Die Expression eines wichtigen Genregulatorproteins kann die Expression einer ganzen Serie nachgelagerter Gene auslösen 520
  - 7.4.10 Durch kombinatorische Genkontrolle werden bei Eukaryoten viele unterschiedliche Zelltypen erzeugt 521
  - 7.4.11 Ein einziges Regulatorprotein kann die Bildung eines ganzen Organs auslösen 522
  - 7.4.12 Das DNA-Methylierungsmuster kann bei der Teilung von Vertebratenzellen vererbt werden 523
  - 7.4.13 Die genomische Prägung fußt auf der DNA-Methylierung 525
  - 7.4.14 CG-reiche Inseln stehen bei Säugern mit vielen Genen in Verbindung 527
  - 7.4.15 Epigenetische Mechanismen stellen sicher, dass stabile Muster der Genexpression an Tochterzellen weitergegeben werden 528
  - 7.4.16 Chromosomenweite Änderungen in der Chromatinstruktur können vererbt werden 530
  - 7.4.17 Die Kontrolle der Genexpression hat ein Eigenrauschen 533
    - Zusammenfassung 535
- 7.5 Posttranskriptionale Kontrolle 535**
  - 7.5.1 Transkriptionsabschwächung bewirkt eine vorzeitige Beendigung der Transkription einiger RNA-Moleküle 536
  - 7.5.2 Riboswitche könnten eine alte Form der Genkontrolle darstellen 536

- 7.5.3 Durch alternatives RNA-Spleißen können verschiedene Formen eines Proteins von ein und demselben Gen entstehen 537
- 7.5.4 Die Definition eines Gens musste nach der Entdeckung des alternativen RNA-Spleißens geändert werden 539
- 7.5.5 Geschlechtsbestimmung bei *Drosophila* beruht auf einer regulierten Folge von RNA-Spleißereignissen 540
- 7.5.6 Eine Änderung an der RNA-Transkriptspaltung und Polyadenylierung kann den carboxyterminalen Bereich eines Proteins verändern 541
- 7.5.7 RNA-Editing kann den Inhalt der RNA-Botschaft verändern 542
- 7.5.8 Der Transport der RNA aus dem Zellkern kann kontrolliert werden 544
- 7.5.9 Einige mRNAs sind besonderen Regionen des Cytoplasmas zugeordnet 546
- 7.5.10 Die 5'- und 3'-untranslatierten Bereiche der mRNAs kontrollieren ihre Translation 548
- 7.5.11 Die Phosphorylierung eines Initiationsfaktors regelt die Proteinsynthese umfassend 549
- 7.5.12 Initiation an AUG-Codons oberhalb des Start-Codons kann die Translation bei Eukaryoten regulieren 550
- 7.5.13 Interne Ribosomeneintrittsstellen bieten eine Möglichkeit der Translationskontrolle 551
- 7.5.14 Eine Veränderung der mRNA-Stabilität kann die Genexpression regulieren 552
- 7.5.15 Anfügen von poly-A im Cytosol kann die Translation regulieren 554
- 7.5.16 Kleine, nicht codierende RNA-Tanskripte regulieren viele tierische und pflanzliche Gene 554
- 7.5.17 RNA-Interferenz ist ein zellulärer Abwehrmechanismus 556
- 7.5.18 RNA-Interferenz kann die Heterochromatinbildung steuern 558
- 7.5.19 RNA-Interferenz wurde ein schlagkräftiges Werkzeug für Experimente 558
- Zusammenfassung 558
- Literatur 559

## Methoden

## Teil III

### 8 Handhabung von Proteinen, DNA und RNA 563

- 8.1 Isolierung von Zellen und ihre Aufzucht in Kultur 564
  - 8.1.1 Zellen können aus intakten Geweben isoliert werden 564
  - 8.1.2 Zellen können in Kultur herangezogen werden 565
  - 8.1.3 Eukaryoten-Zelllinien sind eine viel genutzte Quelle für homogene Zellen 568
  - 8.1.4 Embryonale Stammzellen könnten die Medizin revolutionieren 569
  - 8.1.5 Die Kerntransplantation somatischer Zellen verschafft einen Weg, personalisierte ES-Zellen zu erzeugen 570
  - 8.1.6 Hybridoma-Zelllinien sind Fabriken, die monoklonale Antikörper erzeugen 572
  - Zusammenfassung 573
- 8.2 Reinigung von Proteinen 574
  - 8.2.1 Zellen können in Fraktionen ihrer Bestandteile aufgetrennt werden 574
  - 8.2.2 Zellextrakte liefern Systeme, die für die Untersuchung von Zellfunktionen zugänglich sind 575
  - 8.2.3 Proteine können chromatographisch getrennt werden 576
  - 8.2.4 Die Affinitäts-Chromatographie nutzt spezifische Bindungsstellen auf Proteinen 578
  - 8.2.5 Gentechnisch hergestellte Markierungen verschaffen einen einfachen Weg für die Proteinreinigung 578

- 8.2.6 Gereinigte zellfreie Systeme sind für die exakte Aufgliederung von Molekülfunktionen erforderlich 581
- Zusammenfassung 581
- 8.3 Proteine analysieren 582
  - 8.3.1 Proteine können mithilfe der SDS-Polyacrylamid-Gelelektrophorese aufgetrennt werden 582
  - 8.3.2 Spezifische Proteine können durch Blotten mit Antikörpern aufgespürt werden 583
  - 8.3.3 Die Massenspektrometrie bietet eine hoch empfindliche Methode zur Identifizierung unbekannter Proteine 584
  - 8.3.4 Zweidimensionale Trennungsmethoden sind besonders leistungsfähig 586
  - 8.3.5 Hydrodynamische Messungen offenbaren die Größe und Form eines Proteinkomplexes 588
  - 8.3.6 Sätze interagierender Proteine können mithilfe biochemischer Methoden identifiziert werden 588
  - 8.3.7 Protein-Protein-Wechselwirkungen können auch mittels einer Zwei-Hybrid-Technik in der Hefe identifiziert werden 589
  - 8.3.8 Durch Kombination von Daten, die mit verschiedenen Techniken erzeugt wurden, erhält man verlässliche Proteinwechselwirkungskarten 590
  - 8.3.9 Optische Methoden können Proteinwechselwirkungen in Echtzeit verfolgen 590
  - 8.3.10 Manche Techniken können einzelne Moleküle beobachten 592

- 8.3.11 Die Proteinfunktion kann durch kleine Moleküle selektiv gestört werden 593
- 8.3.12 Die Proteinstruktur lässt sich mithilfe der Röntgenstrahlbeugung bestimmen 594
- 8.3.13 NMR kann zur Bestimmung der Proteinstruktur in Lösung eingesetzt werden 595
- 8.3.14 Proteinsequenz und Proteinstruktur geben Hinweise auf die Proteinfunktion 597  
Zusammenfassung 598
- 8.4 DNA analysieren und handhaben 599**
  - 8.4.1 Restriktionsnucleasen zerschneiden große DNA-Moleküle in Fragmente 599
  - 8.4.2 Die Gelelektrophorese trennt DNA-Moleküle unterschiedlicher Größe 601
  - 8.4.3 Gereinigte DNA-Moleküle können chemisch oder mit Radioisotopen spezifisch *in vitro* markiert werden 602
  - 8.4.4 Durch Nucleinsäurehybridisierung können spezifische Nucleotidsequenzen mit hoher Empfindlichkeit nachgewiesen werden 604
  - 8.4.5 Northern und Southern Blotting erleichtern die Hybridisierung von elektrophoretisch getrennten Nucleinsäuremolekülen 606
  - 8.4.6 Gene können aus einer DNA-Bibliothek kloniert werden 608
  - 8.4.7 Zwei Arten von DNA-Bibliotheken erfüllen unterschiedliche Aufgaben 610
  - 8.4.8 cDNA-Klone enthalten zusammenhängende codierende Sequenzen 612
  - 8.4.9 Gene können durch PCR selektiv vermehrt werden 613
  - 8.4.10 Zellen können als Fabriken zur Herstellung bestimmter Proteine dienen 615
  - 8.4.11 Proteine und Nucleinsäuren können direkt in chemischen Reaktionen synthetisiert werden 618
  - 8.4.12 DNA kann rasch sequenziert werden 618
  - 8.4.13 Mittels Nucleotidsequenzen kann man die Aminosäuresequenzen von Proteinen vorhersagen 620
  - 8.4.14 Die Genome vieler Organismen wurden vollständig sequenziert 621  
Zusammenfassung 622
- 8.5 Untersuchung der Genexpression und -funktion 623**
  - 8.5.1 Die klassische Genetik beginnt damit, einen Zellvorgang durch Zufallsmutagenese zu stören 626
  - 8.5.2 Genetische Reihenuntersuchungen identifizieren Mutanten mit bestimmten Anomalien 627
  - 8.5.3 Mutationen können den Verlust oder den Erwerb einer Proteinfunktion verursachen 628
  - 8.5.4 Komplementationstests zeigen, ob sich zwei Mutationen im selben oder in verschiedenen Genen befinden 629
  - 8.5.5 Gene können durch epistatische Analyse in Stoffwechselwegen angeordnet werden 629
  - 8.5.6 Durch Mutationen identifizierte Gene kann man klonieren 630
  - 8.5.7 Die Humangenetik hat spezielle Probleme und Chancen 631
  - 8.5.8 Menschliche Gene werden in Haplotypblöcken vererbt, die bei der Suche nach krankheitsverursachenden Mutationen hilfreich sein können 632
  - 8.5.9 Komplexe Merkmale werden von vielen Genen beeinflusst 633
  - 8.5.10 Reverse Genetik beginnt mit einem bekannten Gen und bestimmt, welche Zellvorgänge seine Funktion benötigen 635
  - 8.5.11 Gene können auf mehrere Weisen manipuliert werden 635
  - 8.5.12 Manipulierte Gene können in die Keimbahn vieler Organismen eingebaut werden 637
  - 8.5.13 Tiere kann man genetisch verändern 638
  - 8.5.14 Transgene Pflanzen sind für die Zellbiologie und Landwirtschaft bedeutsam 640
  - 8.5.15 Mit umfangreichen Sammlungen markierter Knockouts ist man in der Lage, die Funktion eines jeden Gens in einem Organismus zu untersuchen 642
  - 8.5.16 RNA-Interferenz ist ein einfacher und schneller Weg, um die Genfunktion zu testen 643
  - 8.5.17 Reporter-Gene und *in situ*-Hybridisierung verraten, wann und wo ein Gen exprimiert wird 645
  - 8.5.18 Die Expression einzelner Gene kann mithilfe der quantitativen RT-PCR gemessen werden 646
  - 8.5.19 Mikroarrays können gleichzeitig die Expression von Tausenden von Genen überwachen 647
  - 8.5.20 Die Einzelzell-Genexpressionsanalyse verrät biologisches „Rauschen“ 649  
Zusammenfassung 649  
Literatur 650
- 9 Das Abbild der Zellen 653**
  - 9.1 Betrachtung der Zellstrukturen unter dem Lichtmikroskop 653**
    - 9.1.1 Das Lichtmikroskop kann Details von 0,2 µm Abstand auflösen 655
    - 9.1.2 Lebende Zellen lassen sich im Phasenkontrast- oder Differenzial-Interferenzkontrastmikroskop klar betrachten 657
    - 9.1.3 Mikroskopische Abbildungen können durch digitale Verfahren verstärkt und analysiert werden 658
    - 9.1.4 Vor dem Mikroskopieren müssen intakte Gewebe gewöhnlich fixiert und geschnitten werden 659
    - 9.1.5 Bestimmte Moleküle können in der Zelle durch Fluoreszenzmikroskopie nachgewiesen werden 660

9.1.6	Antikörper lassen sich zum Nachweis bestimmter Moleküle verwenden 663	Zusammenfassung 680
9.1.7	Die Betrachtung von komplexen dreidimensionalen Objekten ist auch mit dem optischen Mikroskop möglich 664	<b>9.2 Betrachtung der Zellen und Moleküle im Elektronenmikroskop 681</b>
9.1.8	Das Konfokalmikroskop erzeugt optische Schnitte durch den Ausschluss von nicht fokussiertem Licht 665	9.2.1 Im Elektronenmikroskop wird die Feinstruktur der Zelle sichtbar 681
9.1.9	Fluoreszierende Proteine können dazu dienen, einzelne Proteine in lebenden Zellen und Organismen zu markieren 668	9.2.2 Biologische Objekte müssen für das Elektronenmikroskop besonders vorbereitet werden 682
9.1.10	Die Proteindynamik kann man an lebenden Zellen verfolgen 669	9.2.3 Bestimmte Makromoleküle lassen sich durch Immungold-Elektronenmikroskopie auffinden 684
9.1.11	Rasch wechselnde intrazelluläre Ionenkonzentrationen können mit Licht emittierenden Indikatoren gemessen werden 672	9.2.4 Bilder von Oberflächen lassen sich mit dem Raster-Elektronenmikroskop aufnehmen 685
9.1.12	Es gibt mehrere Strategien, um membranimpermeable Moleküle in Zellen einzuführen 674	9.2.5 Metallbeschattung ermöglicht die hoch auflösende Untersuchung von Oberflächenstrukturen durch Transmissions-Elektronenmikroskopie 687
9.1.13	Licht kann zur Abbildung, aber auch zur Manipulation von mikroskopischen Objekten verwendet werden 674	9.2.6 Negativ-Kontrastierung und Kryo-Elektronenmikroskopie machen Makromoleküle bei hoher Auflösung sichtbar 687
9.1.14	Einzelne Moleküle können mithilfe der Internen Totalreflexionsfluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht werden 675	9.2.7 Mehrfachbilder lassen sich zur Verbesserung der Auflösung kombinieren 689
9.1.15	Einzelne Moleküle können mithilfe der Rasterkraftmikroskopie gefasst und bewegt werden 676	9.2.8 Verschiedene Ansichten eines Einzelobjekts lassen sich zusammenfassen, sodass sich eine dreidimensionale Rekonstruktion ergibt 690
9.1.16	Moleküle können mit Radioisotopen markiert werden 678	Zusammenfassung 691
9.1.17	Radioisotope werden verwendet, um Molekülen in Zellen und Organismen nachzuspüren 678	Literatur 692

## Die innere Organisation der Zelle

## Teil IV

<b>10 Der Aufbau der Membran 695</b>	<b>10.2 Membranproteine 708</b>
<b>10.1 Die Lipid-Doppelschicht 696</b>	10.2.1 Membranproteine können auf verschiedene Weisen mit der Lipid-Doppelschicht assoziiert sein 708
10.1.1 Phosphoglyceride, Sphingolipide und Sterole sind die wichtigsten Lipide von Zellmembranen 696	10.2.2 Lipidanker kontrollieren die Lage mancher Signalproteine in der Membran 709
10.1.2 Phospholipide bilden spontan Doppelschichten 699	10.2.3 Die Polypeptidkette der meisten Transmembranproteine durchquert die Lipid-Doppelschicht als $\alpha$ -Helix 711
10.1.3 Die Lipid-Doppelschicht ist eine zweidimensionale Flüssigkeit 700	10.2.4 Transmembran- $\alpha$ -Helices wechselwirken oft miteinander 713
10.1.4 Die Fluidität der Lipid-Doppelschicht ist von ihrer Zusammensetzung abhängig 701	10.2.5 Einige $\beta$ -Fässer bilden große Transmembrankanäle 714
10.1.5 Trotz ihrer Fluidität können Lipid-Doppelschichten unterschiedlich zusammengesetzte Domänen bilden 703	10.2.6 Viele Membranproteine sind glykosyliert 715
10.1.6 Lipidtröpfchen sind von einem Phospholipid-Monolayer umgeben 704	10.2.7 Membranproteine können mithilfe von Detergenzien gelöst und gereinigt werden 718
10.1.7 Die Asymmetrie der Lipid-Doppelschicht ist wichtig für ihre Funktion 705	10.2.8 Bacteriorhodopsin ist eine lichtgetriebene Protonenpumpe, die die Membran in Form von sieben $\alpha$ -Helices durchquert 720
10.1.8 Glykolipide finden sich auf der Oberfläche aller Plasmamembranen 706	10.2.9 Membranproteine arbeiten oft in großen Komplexen 722
Zusammenfassung 708	10.2.10 Viele Membranproteine diffundieren in der Membranebene 723
	10.2.11 Zellen können Proteine und Lipide auf besondere Domänen innerhalb der Membran beschränken 724

- 10.2.12 Das Cytoskelett des Cortex verleiht Membranen mechanische Festigkeit und beschränkt die Diffusion der Membranproteine 727
  - Zusammenfassung 729
  - Literatur 729

## 11 Membrantransport kleiner Moleküle und elektrische Eigenschaften von Membranen 733

### 11.1 Grundlagen des Transports durch Membranen 734

- 11.1.1 Proteinfreie Lipid-Doppelschichten sind für Ionen hochgradig undurchlässig 734
- 11.1.2 Die zwei Hauptklassen von Membrantransportproteinen: Transporter und Kanäle 735
- 11.1.3 Aktiver Transport durch Transporter ist an eine Energiequelle gekoppelt 736
  - Zusammenfassung 737

### 11.2 Transporter und aktiver Membrantransport 737

- 11.2.1 Aktiver Transport kann durch Ionengradienten angetrieben werden 739
- 11.2.2 Transporter-Proteine in der Plasmamembran regulieren den cytosolischen pH-Wert 740
- 11.2.3 Der Transport von Soluten zwischen Zellen ist auf eine asymmetrische Verteilung von Transportern in den Epithelzellen zurückzuführen 741
- 11.2.4 Es gibt drei Klassen ATP-getriebener Pumpen 743
- 11.2.5 Die  $\text{Ca}^{2+}$ -Pumpe ist die am besten verstandene P-Typ-ATPase 744
- 11.2.6 Die P-Typ- $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -Pumpe der Plasmamembran errichtet an der Plasmamembran einen  $\text{Na}^+$ -Gradienten 744
- 11.2.7 ABC-Transporter bilden die größte Familie von Membrantransportproteinen 747
  - Zusammenfassung 751

### 11.3 Ionenkanäle und die elektrischen Eigenschaften von Membranen 751

- 11.3.1 Ionenkanäle sind ionenselektiv und wechseln zwischen einem offenen und einem geschlossenen Zustand 752
- 11.3.2 Das Membranpotenzial in tierischen Zellen ist hauptsächlich von  $\text{K}^+$ -Sickerkanälen und dem  $\text{K}^+$ -Gradienten über der Plasmamembran abhängig 753
- 11.3.3 Das Ruhepotenzial baut sich nur langsam ab, wenn die  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase nicht mehr arbeitet 754
- 11.3.4 Die dreidimensionale Struktur eines bakteriellen  $\text{K}^+$ -Kanals zeigt, wie ein Ionenkanal arbeitet 756
- 11.3.5 Aquaporine sind für Wasser durchlässig, aber für Ionen undurchlässig 759
- 11.3.6 Die Funktion eines Neurons hängt von seiner lang gestreckten Form ab 760

- 11.3.7 Spannungskontrollierte Kationenkanäle erzeugen Aktionspotenziale in elektrisch erregbaren Zellen 761
- 11.3.8 Die Myelinisierung erhöht die Geschwindigkeit und Effizienz der Fortpflanzung eines Aktionspotenzials in Nervenzellen 764
- 11.3.9 Patch Clamp-Messungen deuten darauf hin, dass sich die einzelnen regulierten Kanäle nach einem Alles-oder-Nichts-Mechanismus öffnen 767
- 11.3.10 Spannungskontrollierte Kationenkanäle sind evolutionär und strukturell verwandt 768
- 11.3.11 Transmitterkontrollierte Ionenkanäle in Synapsen wandeln chemische Signale in elektrische Reize um 768
- 11.3.12 Chemische Synapsen können excitatorisch oder inhibitorisch wirken 770
- 11.3.13 Die Acetylcholinrezeptoren an den neuromuskulären Endplatten sind transmitterkontrollierte Kationenkanäle 771
- 11.3.14 Transmitterkontrollierte Ionenkanäle sind die Hauptangriffspunkte von Psychopharmaka 773
- 11.3.15 Bei der neuromuskulären Signalübertragung werden fünf verschiedene Gruppen von Ionenkanälen nacheinander aktiviert 774
- 11.3.16 Einzelne Neurone stellen komplexe Verrechnungseinheiten dar 775
- 11.3.17 Eine Kombination von mindestens drei Typen von  $\text{K}^+$ -Kanälen ist die Grundlage für die neuronale Umrechnung von Signalen 776
- 11.3.18 Die Langzeitpotenzierung im Hippocampus von Säugetieren ist vom  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom durch NMDA-Rezeptorkanäle abhängig 778
  - Zusammenfassung 780
  - Literatur 781

## 12 Zellkompartimente und Protein-sortierung 783

### 12.1 Die Kompartimentierung der Zelle 783

- 12.1.1 Alle eukaryotischen Zellen besitzen die gleiche Grundausstattung membranumschlossener Organellen 783
- 12.1.2 Der entwicklungsgeschichtliche Ursprung erklärt die topologischen Beziehungen von Organellen 787
- 12.1.3 Proteine können auf verschiedene Arten zwischen den Kompartimenten hin- und herwandern 789
- 12.1.4 Signalsequenzen dirigieren Proteine zur richtigen zellulären Adresse 790
- 12.1.5 Die meisten Organellen können nicht *de novo* aufgebaut werden: Dazu bedarf es Organell-inhärenter Information 793
  - Zusammenfassung 793

### 12.2 Molekültransport zwischen Zellkern und Cytosol 794

- 12.2.1 Kernporenkomplexe perforieren die Zellkernhülle 794

- 12.2.2 Kernlokalisationssignale steuern Kernproteine zum Zellkern 796
- 12.2.3 Kernimportrezeptoren binden Kernlokalisationssignale und NPC-Proteine 797
- 12.2.4 Der Export aus dem Zellkern heraus verläuft wie der Import, nur in umgekehrter Richtung 798
- 12.2.5 Die GTPase Ran zwingt dem Transport durch die NPCs eine Richtung auf 798
- 12.2.6 Der Transport durch NPCs kann durch die Kontrolle des Zugangs zum Transportapparat reguliert werden 800
- 12.2.7 Während der Mitose zerfällt die Kernhülle 801  
Zusammenfassung 803
- 12.3 Proteintransport in Mitochondrien und Chloroplasten 803**
  - 12.3.1 Translokation in die Mitochondrien ist abhängig von Signalsequenzen und von Proteintranslokatoren 804
  - 12.3.2 Die Vorstufen mitochondrialer Proteine werden als ungefaltete Polypeptidketten importiert 805
  - 12.3.3 ATP-Hydrolyse und ein Membranpotenzial treiben den Proteinimport in den Matrixraum an 807
  - 12.3.4 Bakterien und Mitochondrien verwenden ähnliche Mechanismen, um Porine in ihre äußere Membran einzubauen 808
  - 12.3.5 Der Transport in die innere Mitochondrienmembran und den Intermembranraum vollzieht sich auf mehreren Wegen 809
  - 12.3.6 Zwei Signalsequenzen lenken Proteine zur Thylakoidmembran des Chloroplasten 810  
Zusammenfassung 812
- 12.4 Peroxisomen 812**
  - 12.4.1 Peroxisomen verwenden molekularen Sauerstoff und Wasserstoffperoxid zur Durchführung oxidativer Reaktionen 813
  - 12.4.2 Eine kurze Signalsequenz lenkt den Proteinimport von Peroxisomen 814  
Zusammenfassung 815
- 12.5 Das Endoplasmatische Reticulum 816**
  - 12.5.1 Das ER ist strukturell und funktionell verschieden 816
  - 12.5.2 Signalsequenzen wurden zuerst an Proteinen entdeckt, die in das raue ER importiert werden 819
  - 12.5.3 Ein Signalerkennungspartikel dirigiert ER-Signalsequenzen zu einem spezifischen Rezeptor in der Membran des rauhen ER 820
  - 12.5.4 Die Polypeptidkette wandert durch eine wasserführende Pore im Translokator 822
  - 12.5.5 Die Translokation durch die ER-Membran erfordert nicht in allen Fällen eine gerade ablaufende Polypeptidkettenverlängerung 824

- 12.5.6 Bei Einpfad-Transmembranproteinen verbleibt eine interne ER-Signalsequenz als durch die Membran reichende  $\alpha$ -Helix in der Lipid-Doppelschicht 826
- 12.5.7 Kombinationen von Transfer-Start- und -Stoppsignalen bestimmen die Topologie von Mehrpfad-Transmembranproteinen 828
- 12.5.8 Translozierte Polypeptidketten nehmen im Lumen des rauhen ER ihre endgültige Form an 830
- 12.5.9 Die meisten am rauhen ER synthetisierten Proteine werden durch die kovalente Addition eines universellen N-verknüpften Oligosaccharids glykosyliert 831
- 12.5.10 Oligosaccharide werden als Markierungen verwendet, um den Faltungszustand eines Proteins zu erkennen 833
- 12.5.11 Nicht richtig gefaltete Proteine werden aus dem ER exportiert und im Cytosol abgebaut 833
- 12.5.12 Fehlgefaltete Proteine aktivieren im ER eine Reaktion auf ungefaltete Proteine 834
- 12.5.13 Manche Membranproteine erhalten einen kovalent verknüpften Glykosylphosphatidylinositol (GPI)-Anker 837
- 12.5.14 Das ER setzt die meisten Lipid-Doppelschichten zusammen 837  
Zusammenfassung 840  
Literatur 840

## **13 Intrazellulärer Vesikelverkehr 843**

- 13.1 Die molekularen Mechanismen des Membrantransports und die Erhaltung der Kompartimentunterschiede 844**
  - 13.1.1 Es gibt unterschiedliche Formen beschichteter Vesikel 848
  - 13.1.2 Der Aufbau der Clathrinhülle treibt die Vesikelbildung an 848
  - 13.1.3 Nicht alle Hüllen sind korbartige Strukturen 850
  - 13.1.4 Phosphoinositide markieren Organellen und Membranomänen 851
  - 13.1.5 Cytoplasmatische Proteine regulieren das Abknospen beschichteter Vesikel und die Beseitigung ihrer Vesikelhülle 853
  - 13.1.6 Monomere GTPasen kontrollieren den Hüllenaufbau 854
  - 13.1.7 Nicht alle Transportvesikel sind kugelig 855
  - 13.1.8 Rab-Proteine lenken Vesikel gezielt 856
  - 13.1.9 SNAREs vermitteln die Membranfusion 858
  - 13.1.10 Fertige SNARE-Komplexe müssen auseinandergenommen werden, damit sie wieder arbeiten können 860
  - 13.1.11 Virale Fusionsproteine und SNAREs könnten ähnliche Fusionsmechanismen verwenden 860  
Zusammenfassung 862
- 13.2 Transport vom ER durch den Golgi-Apparat 862**
  - 13.2.1 Proteine verlassen in COPII-beschichteten Transportvesikeln das ER 863

- 13.2.2 Nur Proteine, die korrekt gefaltet und zusammengebaut sind, können das ER verlassen 864
- 13.2.3 Der Transport vom ER zum Golgi-Apparat wird von vesikulären tubulären Clustern durchgeführt 865
- 13.2.4 Der Rückführungsweg zum ER benutzt Sortersignale 866
- 13.2.5 Viele Protein werden selektiv in Kompartimenten festgehalten, in denen ihr Arbeitsplatz ist 867
- 13.2.6 Der Golgi-Apparat besteht aus einer geordneten Folge von Kompartimenten 868
- 13.2.7 Oligosaccharidketten werden im Golgi-Apparat weiterverarbeitet 870
- 13.2.8 Proteoglykane werden im Golgi-Apparat zusammengesetzt 873
- 13.2.9 Welchen Zweck hat die Glykosylierung? 874
- 13.2.10 Der Transport durch den Golgi-Apparat könnte durch Vesikeltransport oder Zisternenreifung vor sich gehen 875
- 13.2.11 Matrixproteine des Golgi-Apparats unterstützen die Organisation des Stapels 876
  - Zusammenfassung 876
- 13.3 Transport vom *trans*-Golgi-Netzwerk zu den Lysosomen 877**
  - 13.3.1 Lysosomen sind die wichtigsten Orte intrazellulärer Verdauungsvorgänge 877
  - 13.3.2 Lysosomen sind nicht einheitlich 878
  - 13.3.3 Die Vakuolen von Pilz- und Pflanzenzellen sind bemerkenswert vielseitige Lysosomen 879
  - 13.3.4 Viele Zubringerwege liefern Material an die Lysosomen 880
  - 13.3.5 Ein Mannose-6-phosphat-Rezeptor erkennt lysosomale Proteine im *trans*-Golgi-Netzwerk 882
  - 13.3.6 Der M6P-Rezeptor pendelt zwischen spezifischen Membranen hin und her 883
  - 13.3.7 Ein Signalfleck in der Polypeptidkette der Hydrolase wählt das M6P für die Bindung aus 884
  - 13.3.8 Defekte in der GlcNAc-Phosphotransferase sind Ursache von lysosomalen Speicherkrankheiten beim Menschen 885
  - 13.3.9 Manche Lysosomen können exocytiert werden 885
    - Zusammenfassung 886
- 13.4 Transport von der Plasmamembran ins Zellinnere: Endocytose 886**
  - 13.4.1 Spezialisierte Phagocyten können große Partikel verschlingen 886
  - 13.4.2 Pinocytosevesikel bilden sich in der Plasmamembran aus beschichteten Vertiefungen (*Coated Pits*) 888
  - 13.4.3 Nicht alle Pinocytosevesikel sind mit Clathrin beschichtet 889
  - 13.4.4 Zellen importieren bestimmte extrazelluläre Makromoleküle durch rezeptorvermittelte Endocytose 890
  - 13.4.5 Durch Endocytose aufgenommenes Material, das nicht aus den Endosomen rückgeführt wird, endet in den Lysosomen 892
  - 13.4.6 Spezifische Proteine werden aus den frühen Endosomen entfernt und zur Plasmamembran zurückgebracht 893
  - 13.4.7 Multivesikuläre Körperchen bilden einen Weg zum späten Endosom 895
  - 13.4.8 Makromoleküle können mittels Transcytose durch Epithelzellschichten befördert werden 897
  - 13.4.9 Epithelzellen besitzen zwei unterschiedliche frühe Endosomenkompartimente, aber ein gemeinsames spätes Endosomenkompartiment 899
    - Zusammenfassung 900
- 13.5 Transport vom *trans*-Golgi-Netzwerk zur Zelloberfläche: Exocytose 900**
  - 13.5.1 Viele Proteine werden anscheinend automatisch vom Golgi-Apparat aus zur Zelloberfläche transportiert 901
  - 13.5.2 Sekretionsvesikel knospen vom *trans*-Golgi-Netzwerk ab 902
  - 13.5.3 Während sich Sekretionsvesikel bilden, werden ihre Proteine oft proteolytisch weiterverarbeitet 903
  - 13.5.4 Sekretionsvesikel warten in der Nähe der Plasmamembran auf das Signal zur Freigabe ihrer Inhaltsstoffe 904
  - 13.5.5 Die regulierte Exocytose kann eine lokale Antwort der Plasmamembran und des unter ihr liegenden Cytoplasmas sein 905
  - 13.5.6 Membranbestandteile von Sekretionsvesikeln werden schnell aus der Plasmamembran entfernt 906
  - 13.5.7 Manche regulierten Exocytosevorgänge dienen dazu, die Plasmamembran zu vergrößern 906
  - 13.5.8 Polarisierte Zellen lenken Proteine vom *trans*-Golgi-Netzwerk zur richtigen Seite der Plasmamembran 907
  - 13.5.9 Verschiedene Strategien leiten Membranproteine und -lipide selektiv zu den richtigen Plasmamembrandomänen 908
  - 13.5.10 Synaptische Vesikel entstehen direkt aus Endocytosevesikeln 909
    - Zusammenfassung 911
    - Literatur 911
- 14 Energieumwandlung: Mitochondrien und Chloroplasten 915**
  - 14.1 Das Mitochondrium 917**
    - 14.1.1 Das Mitochondrium enthält eine äußere Membran, eine innere Membran und zwei innere Kompartimente 919
    - 14.1.2 Energiereiche Elektronen werden im Zitronensäurezyklus erzeugt 920
    - 14.1.3 Ein chemiosmotischer Prozess wandelt Oxidationsenergie in ATP um 921



- 14.1.4 NADH überträgt seine Elektronen durch drei große Atmungskomplexe auf Sauerstoff 922
- 14.1.5 Während sich Elektronen entlang der Atmungskette bewegen, wird Energie in Form eines elektrochemischen Protonengradienten über der inneren Membran gespeichert 923
- 14.1.6 Der Protonengradient treibt die ATP-Synthese an 924
- 14.1.7 Der Protonengradient betreibt einen gekoppelten Transport durch die Innenmembran 925
- 14.1.8 Die Protonengradienten erzeugen das meiste Zell-ATP 926
- 14.1.9 Mitochondrien halten ein hohes ATP/ADP-Verhältnis in den Zellen aufrecht 927
- 14.1.10 Ein hoher negativer Wert von  $\Delta G$  für die ATP-Hydrolyse fördert den Nutzen von ATP für die Zelle 928
- 14.1.11 Die ATP-Synthase kann auch umgekehrt ATP hydrolysieren und  $H^+$  pumpen 929
- Zusammenfassung 931
- 14.2 Elektronentransportketten und ihre Protonenpumpen 931**
- 14.2.1 Protonen lassen sich ungewöhnlich leicht bewegen 931
- 14.2.2 Das Redoxpotenzial ist ein Maß für die Elektronenaffinitäten 932
- 14.2.3 Elektronenübertragungen setzen große Energiebeträge frei 933
- 14.2.4 Viele Elektronen-Träger in der Atmungskette sind durch spektroskopische Methoden identifiziert worden 935
- 14.2.5 Die Atmungskette umfasst drei große Enzymkomplexe, die in die Innenmembran eingebettet sind 936
- 14.2.6 Ein Eisen-Kupfer-Zentrum in der Cytochrom-Oxidase katalysiert eine effiziente  $O_2$ -Reduktion 937
- 14.2.7 Elektronenübertragungen in der Mitochondrien-Innenmembran werden durch Elektronen-Tunneling während zufälliger Zusammenstöße vermittelt 938
- 14.2.8 Ein großes Gefälle im Redoxpotenzial jedes der drei Atmungskomplexe sorgt für die Energie zum Pumpen von  $H^+$  939
- 14.2.9 Das Pumpen von  $H^+$  findet mittels verschiedener Mechanismen in den drei wichtigen Enzymkomplexen statt 940
- 14.2.10  $H^+$ -Komplexbildner (Ionophore) entkoppeln den Elektronentransport von der ATP-Synthese 941
- 14.2.11 Kontrollen in der Atmungskette regulieren normalerweise den Elektronenfluss 941
- 14.2.12 Natürliche Entkoppler wandeln die Mitochondrien im so genannten „braunen Fettgewebe“ in Heizapparate um 943
- 14.2.13 Das Mitochondrium erfüllt viele entscheidende Aufgaben im Zellstoffwechsel 943
- 14.2.14 Auch Bakterien verwenden chemiosmotische Mechanismen, um Energie zu nutzen 944
- Zusammenfassung 945
- 14.3 Chloroplasten und Photosynthese 945**
- 14.3.1 Der Chloroplast ist ein Mitglied der Plastidenfamilie von Organellen 946
- 14.3.2 Chloroplasten ähneln den Mitochondrien, haben aber ein zusätzliches Kompartiment 947
- 14.3.3 Chloroplasten fangen Energie aus dem Sonnenlicht ein und benutzen sie, um Kohlenstoff zu fixieren 948
- 14.3.4 Die Kohlenstofffixierung wird durch Ribulosebisphosphat-Carboxylase katalysiert 950
- 14.3.5 Jedes fixierte  $CO_2$ -Molekül verbraucht drei Moleküle ATP und zwei Moleküle NADPH 950
- 14.3.6 Bei manchen Pflanzen ist die Kohlendioxidfixierung auf verschiedene Zellräume verteilt, um das Wachstum bei niedrigen  $CO_2$ -Konzentrationen zu erleichtern 952
- 14.3.7 Die Photosynthese ist abhängig von der Photochemie der Chlorophyllmoleküle 953
- 14.3.8 Ein Photosystem besteht aus einem Reaktionszentrum plus einem Antennenkomplex 954
- 14.3.9 Durch Chlorophyll eingefangene Lichtenergie erzeugt im Reaktionszentrum einen starken Elektronendonator aus einem schwachen 955
- 14.3.10 Die nichtzyklische Photophosphorylierung erzeugt sowohl NADPH als auch ATP 957
- 14.3.11 Chloroplasten können ATP durch zyklische Photophosphorylierung auch ohne NADPH synthetisieren 960
- 14.3.12 Die Photosysteme I und II haben verwandte Strukturen und ähneln auch den bakteriellen Photosystemen 960
- 14.3.13 Die protonenmotorische Kraft ist in Mitochondrien und Chloroplasten die gleiche 960
- 14.3.14 Transporterproteine in der Chloroplasten-Innenmembran kontrollieren den Stoffwechselaustausch mit dem Cytosol 961
- 14.3.15 Die Chloroplasten führen auch andere sehr wichtige Biosynthesen durch 962
- Zusammenfassung 962
- 14.4 Die genetischen Systeme von Mitochondrien und Plastiden 963**
- 14.4.1 Mitochondrien und Chloroplasten enthalten vollständige genetische Systeme 963
- 14.4.2 Wachstum und Teilung der Organellen bestimmen die Zahl der Mitochondrien und Plastiden in einer Zelle 964
- 14.4.3 Mitochondrien und Chloroplasten haben verschiedenartige Genome 966
- 14.4.4 Mitochondrien und Chloroplasten entwickelten sich wahrscheinlich beide aus endosymbiotischen Bakterien 967
- 14.4.5 Mitochondrien haben eine gelockerte Codon-Nutzung und können einen abweichenden genetischen Code besitzen 969
- 14.4.6 Tiermitochondrien enthalten die einfachsten bekannten genetischen Systeme 971

- 14.4.7 Einige Gene von Organellen enthalten Introns 971
- 14.4.8 Das Chloroplastengenom höherer Pflanzen enthält ungefähr 120 Gene 972
- 14.4.9 Mitochondriale Gene werden über einen Nicht-Mendel'schen Mechanismus vererbt 973
- 14.4.10 Gene der Organellen werden bei vielen Organismen über die Mutter vererbt 975
- 14.4.11 „petite“-Mutanten in Hefen demonstrieren die überwältigende Bedeutung des Zellkerns für die mitochondriale Biogenese 976
- 14.4.12 Mitochondrien und Plastiden enthalten gewebespezifische Proteine, die im Zellkern codiert sind 976
- 14.4.13 Die Mitochondrien importieren den größten Teil ihrer Lipide, die Chloroplasten stellen die meisten ihrer eigenen Lipide selbst her 977
- 14.4.14 Mitochondrien können zur Alterung von Zellen und Organismen beitragen 977
- 14.4.15 Warum haben Mitochondrien und Chloroplasten ihre eigenen genetischen Systeme? 978  
Zusammenfassung 979
- 14.5 Die Evolution von Elektronentransportketten 980**
  - 14.5.1 Die frühesten Zellen erzeugten wahrscheinlich ATP durch Gärung (Fermentation) 980
  - 14.5.2 Elektronentransportketten ermöglichten es den anaeroben Bakterien, nichtfermentierbare Moleküle als Hauptquelle für ihre Energieversorgung zu nutzen 981
  - 14.5.3 Durch Anzapfen einer unerschöpflichen Quelle von Reduktionskraft überwand die Photosynthese treibende Bakterien ein Haupthindernis in der Evolution 982
  - 14.5.4 Die photosynthetischen Elektronentransportketten der Cyanobakterien produzierten atmosphärischen Sauerstoff und erlaubten neue Lebensformen 983  
Zusammenfassung 986  
Literatur 987
- 15 Mechanismen der Zellkommunikation 991**
  - 15.1 Allgemeine Grundsätze der Zellkommunikation 992**
    - 15.1.1 Extrazelluläre Signalmoleküle binden an spezifische Rezeptoren 993
    - 15.1.2 Extrazelluläre Signalmoleküle können über kurze, aber auch über lange Entfernungen wirken 994
    - 15.1.3 Offene Zellkontakte (*Gap Junctions*) erlauben den Nachbarzellen die gemeinschaftliche Beteiligung an der Signalinformation 996
    - 15.1.4 Jede Zelle ist für die Beantwortung spezifischer Kombinationen extrazellulärer Signalmoleküle programmiert 997
    - 15.1.5 Unterschiedliche Zellen antworten in der Regel auf dasselbe extrazelluläre Signalmolekül unterschiedlich 998
    - 15.1.6 Das Schicksal mancher sich entwickelnder Zellen hängt von ihrer Lage im Morphogengradienten ab 999
    - 15.1.7 Eine Zelle kann die Konzentration eines intrazellulären Moleküls nur dann schnell anpassen, wenn die Lebensdauer des Moleküls kurz ist 1000
    - 15.1.8 Stickstoffmonoxidgas überträgt Signale, indem es direkt die Aktivität bestimmter Proteine innerhalb der Zielzelle reguliert 1001
    - 15.1.9 Zellkern-Rezeptoren sind ligandenaktivierte Genregulatorproteine 1003
    - 15.1.10 Die drei größten Klassen von Zelloberflächen-Rezeptorproteinen sind Ionenkanal-gekoppelte, G-Protein-gekoppelte und Enzym-gekoppelte Rezeptoren 1006
    - 15.1.11 Die meisten aktivierten Zelloberflächen-Rezeptoren übertragen Signale mittels kleiner Moleküle und einem Netzwerk intrazellulärer Signalproteine 1008
    - 15.1.12 Viele intrazelluläre Signalproteine wirken als Molekularschalter, die durch Phosphorylierung oder GTP-Bindung aktiviert werden 1010
    - 15.1.13 Intrazelluläre Signalkomplexe vergrößern die Geschwindigkeit, Wirksamkeit und Spezifität der Signalantwort 1012
    - 15.1.14 Wechselwirkungen zwischen intrazellulären Signalproteinen werden durch modulare Bindungsdomänen vermittelt 1013
    - 15.1.15 Zellen können mithilfe vieler Mechanismen abrupt auf eine allmählich ansteigende Konzentration eines extrazellulären Signals reagieren 1015
    - 15.1.16 Intrazelluläre Signalnetzwerke verwenden in der Regel Rückkopplungsschleifen 1016
    - 15.1.17 Zellen können ihre Empfindlichkeit einem Signal anpassen 1018  
Zusammenfassung 1019
  - 15.2 Signalisierung über G-Protein-gekoppelte Zelloberflächen-Rezeptoren (GPCRs) und kleine intrazelluläre Mediatoren 1020**
    - 15.2.1 Trimere G-Proteine geben Signale von GPCRs weiter 1021
    - 15.2.2 Einige G-Proteine regulieren die Bildung von cyclischem AMP 1022
    - 15.2.3 Die von cyclischem AMP abhängige Proteinkinase (PKA) vermittelt die meisten Wirkungen des cyclischen AMP 1024
    - 15.2.4 Einige G-Proteine aktivieren den Signalweg von Inositolphospholipid durch Aktivierung der Phospholipase C- $\beta$  1026
    - 15.2.5  $\text{Ca}^{2+}$  tritt überall als intrazellulärer Botenstoff auf 1028
    - 15.2.6 Die Frequenz der  $\text{Ca}^{2+}$ -Oszillationen beeinflusst die Antwort einer Zelle 1030
    - 15.2.7  $\text{Ca}^{2+}$ /Calmodulin-abhängige Proteinkinasen (CaM-Kinasen) vermitteln viele Antworten auf  $\text{Ca}^{2+}$ -Signale in tierischen Zellen 1031
    - 15.2.8 Einige G-Proteine steuern Ionenkanäle direkt 1033

- 15.2.9 Geruchssinn und Sehvermögen hängen von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren ab, die cyclisches Nucleotid-kontrollierte Ionenkanäle steuern 1034
- 15.2.10 Intrazelluläre Mediatoren und Enzymkaskaden verstärken extrazelluläre Signale 1037
- 15.2.11 Die GPCR-Desensibilisierung hängt von der Rezeptor-phosphorylierung ab 1038  
Zusammenfassung 1039
- 15.3 Signalisierung über Enzym-gekoppelte Zelloberflächen-Rezeptoren 1039**
  - 15.3.1 Aktivierte Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTKs) phosphorylieren sich selbst 1040
  - 15.3.2 Phosphorylierte Tyrosine auf RTKs dienen als Andockstellen für intrazelluläre Signalproteine 1042
  - 15.3.3 Proteine mit SH2-Domänen binden an phosphorylierte Tyrosine 1043
  - 15.3.4 Ras gehört zu einer großen Superfamilie monomerer GTPasen 1045
  - 15.3.5 RTKs aktivieren Ras über Adapter und GEFs: Hinweise aus dem sich entwickelnden *Drosophila*-Auge 1046
  - 15.3.6 Ras aktiviert ein MAP-Kinase-Signalmodul 1048
  - 15.3.7 Gerüstproteine helfen, die Kreuzkommunikation zwischen parallelen MAP-Kinase-Modulen zu verhindern 1050
  - 15.3.8 GTPasen der Rho-Familie koppeln Zelloberflächen-Rezeptoren funktionell an das Cytoskelett 1051
  - 15.3.9 Die PI 3-Kinase erzeugt Lipid-Andockstellen in der Plasmamembran 1052
  - 15.3.10 Der PI 3-Kinase-Akt-Signalweg regt tierische Zellen zum Überleben und Wachsen an 1054
  - 15.3.11 Die durch RTKs und GPCRs aktivierten nachgelagerten Signalwege überlappen sich 1055
  - 15.3.12 Tyrosinkinase-assoziierte Rezeptoren hängen von cytoplasmatischen Tyrosinkinasen ab 1056
  - 15.3.13 Cytokin-Rezeptoren aktivieren den JAK-STAT-Signalweg und sorgen so für eine Schnellstraße zum Kern 1057
  - 15.3.14 Protein-Tyrosinphosphatasen kehren Tyrosin-Phosphorylierungen um 1059
  - 15.3.15 Signalproteine der TGF- $\beta$ -Superfamilie wirken über Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen und über Smads 1060
  - 15.3.16 Serin/Threonin- und Tyrosin-Proteinkinasen sind strukturell verwandt 1062
  - 15.3.17 Bakterielle Chemotaxis stützt sich auf einen Zweikomponenten-Signalweg, der durch Histidinkinase-assoziierte Rezeptoren aktiviert wird 1063
  - 15.3.18 Die Rezeptormethylierung ist für die Adaptation der bakteriellen Chemotaxis verantwortlich 1065  
Zusammenfassung 1067
- 15.4 Signalwege, die von der gesteuerten Proteolyse latenter Genregulatorproteine abhängen 1068**
  - 15.4.1 Das Rezeptorprotein Notch ist ein latentes Genregulatorprotein 1068
  - 15.4.2 Wnt-Proteine binden an Frizzled-Rezeptoren und hemmen den Abbau von  $\beta$ -Catenin 1071
  - 15.4.3 Hedgehog-Proteine binden an Patched und heben dessen Hemmung von Smoothed auf 1073
  - 15.4.4 Viele Stressreize und entzündungsfördernde Reize wirken über einen NF- $\kappa$ B-abhängigen Signalweg 1075  
Zusammenfassung 1078
- 15.5 Signalisierungsvorgänge in Pflanzen 1078**
  - 15.5.1 Vielzelligkeit und Zellkommunikation entwickelten sich unabhängig in Pflanzen und Tieren 1079
  - 15.5.2 Rezeptor-Serin/Threonin-Kinasen sind die größte Klasse von Zelloberflächen-Rezeptoren in Pflanzen 1080
  - 15.5.3 Ethylen blockiert den Abbau spezifischer Genregulatorproteine im Zellkern 1082
  - 15.5.4 Die regulierte Positionierung der Auxin-Transporter gestaltet das Pflanzenwachstum 1083
  - 15.5.5 Phytochrome nehmen rotes Licht wahr und Cryptochrome blaues Licht 1084  
Zusammenfassung 1086  
Literatur 1087
- 16 Das Cytoskelett 1091**
  - 16.1 Selbstaggregation und dynamische Struktur der Cytoskelettfilamente 1092**
    - 16.1.1 Cytoskelettfilamente sind dynamisch und anpassungsfähig 1092
    - 16.1.2 Das Cytoskelett kann auch stabile Strukturen bilden 1096
    - 16.1.3 Jede Art der Cytoskelettfilamente ist aus kleineren Proteinuntereinheiten aufgebaut 1097
    - 16.1.4 Filamente aus vielen Protofilamenten haben Vorteile 1098
    - 16.1.5 Keimbildung ist der geschwindigkeitsbestimmende Schritt bei der Bildung eines Cytoskelettpolymers 1100
    - 16.1.6 Die Tubulin- und Actinuntereinheiten fügen sich Kopf-an-Schwanz zusammen und bilden so polare Filamente 1101
    - 16.1.7 Mikrotubuli und Actinfilamente haben verschiedene Enden, die mit unterschiedlicher Geschwindigkeit wachsen 1104
    - 16.1.8 Das Tretmühlen-Verhalten der Filamente und ihre dynamische Instabilität sind Folgen der Nucleotidhydrolyse durch Tubulin und Actin 1106
    - 16.1.9 Tretmühlen-Verhalten und dynamische Instabilität unterstützen die rasche Umgruppierung des Cytoskeletts 1108
    - 16.1.10 Tubulin und Actin sind während der Evolution der Eukaryoten hoch konserviert worden 1111

- 16.1.11 Die Struktur der Intermediärfilamente hängt von lateraler Bündelung und Verdrehung zu Doppelwindeln ab 1112
- 16.1.12 Intermediärfilamente verleihen tierischen Zellen mechanische Stabilität 1114
- 16.1.13 Die Polymerisation der Filamente kann durch Arzneistoffe verändert werden 1116
- 16.1.14 Die Organisation der Bakterienzelle und die Zellteilung hängen von Homologen des eukaryotischen Cytoskeletts ab 1118
- Zusammenfassung 1121
- 16.2 Wie Zellen ihre Cytoskelettfilamente regulieren 1121**
  - 16.2.1 Die Keimbildung der Mikrotubuli wird durch einen  $\gamma$ -Tubulin enthaltenden Proteinkomplex bewirkt 1124
  - 16.2.2 In Tierzellen entspringen Mikrotubuli dem Centrosom 1124
  - 16.2.3 Actinfilamente entstehen oft an der Plasmamembran 1127
  - 16.2.4 Der Keimbildungsmechanismus beeinflusst die großräumige Filamentorganisation 1127
  - 16.2.5 Die Verlängerung des Filaments wird durch an die freie Untereinheit bindende Proteine kontrolliert 1129
  - 16.2.6 Spaltende Proteine kontrollieren die Länge und das kinetische Verhalten von Actinfilamenten und Mikrotubuli 1131
  - 16.2.7 An die Seite von Filamenten bindende Proteine können sie entweder stabilisieren oder destabilisieren 1132
  - 16.2.8 An die Filament-Enden bindende Proteine können die Dynamik der Filamente tiefgreifend ändern 1134
  - 16.2.9 Verschiedene Proteinarten verändern die Eigenschaften rasch wachsender Mikrotubulus-Enden 1135
  - 16.2.10 In Zellen sind Filamente zu Gefügen höherer Ordnung zusammengelagert 1136
  - 16.2.11 Intermediärfilamente werden quervernetzt und zu festen Gittern gebündelt 1137
  - 16.2.12 Proteine mit unterschiedlichen Quervernetzungseigenschaften formen unterschiedliche Aufbauten aus Actinfilamenten 1138
  - 16.2.13 Filamin und Spectrin bilden ein Netz aus Actinfilamenten 1139
  - 16.2.14 Elemente des Cytoskeletts bilden viele Befestigungen an Membranen 1141
  - Zusammenfassung 1142
- 16.3 Molekulare Motoren 1143**
  - 16.3.1 An Actin gleitende Motorproteine sind Mitglieder der Myosin-Superfamilie 1143
  - 16.3.2 Es gibt zwei Arten von Motorproteinen an Mikrotubuli: Kinesine und Dyneine 1146
  - 16.3.3 Die Ähnlichkeiten im Aufbau von Myosin und Kinesin weisen auf einen gemeinsamen entwicklungsgeschichtlichen Ursprung hin 1148
  - 16.3.4 Motorproteine erzeugen Kraft durch Koppelung von ATP-Hydrolyse und Konformationsänderung 1149
  - 16.3.5 Die Kinetik der Motorproteine ist an die Zellfunktionen angepasst 1153
  - 16.3.6 Motorproteine übernehmen den intrazellulären Transport von membranumschlossenen Organellen 1154
  - 16.3.7 Das Cytoskelett lokalisiert spezifische RNA-Moleküle 1156
  - 16.3.8 Zellen kontrollieren die Funktion der Motorproteine 1157
  - Zusammenfassung 1160
- 16.4 Cytoskelett und Zellverhalten 1160**
  - 16.4.1 Die Muskelkontraktion beruht auf dem Gleiten von Myosin II- und Actinfilamenten 1161
  - 16.4.2 Muskelkontraktionen werden durch einen plötzlichen Anstieg der  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration im Cytosol ausgelöst 1163
  - 16.4.3 Der Herzmuskel ist eine Präzisionsmaschine 1166
  - 16.4.4 Cilien und Flagellen sind aus Mikrotubuli und Dyneinen aufgebaute bewegliche Strukturen 1166
  - 16.4.5 Der Aufbau der Mitosespindel erfordert die Mikrotubulodynamik und Wechselwirkungen mit vielen Motorproteinen 1169
  - 16.4.6 Viele Zellen können über eine feste Unterlage kriechen 1171
  - 16.4.7 Das Vorstülpen der Plasmamembran wird durch Polymerisation von Actin angetrieben 1173
  - 16.4.8 Adhäsion und Zug ermöglichen es Zellen, sich selbst vorwärts zu ziehen 1176
  - 16.4.9 Mitglieder der Rho-Protein-Familie verursachen große Umgruppierungen des Actin-Cytoskeletts 1178
  - 16.4.10 Extrazelluläre Signale können die drei Mitglieder der Rho-Protein-Familie aktivieren 1181
  - 16.4.11 Äußere Signale können die Richtung der Zellwanderung bestimmen 1182
  - 16.4.12 Die Kommunikation zwischen dem Mikrotubuli- und dem Actin-Cytoskelett koordiniert die Polarisation und Fortbewegung der ganzen Zelle 1184
  - 16.4.13 Die komplexe morphologische Spezialisierung der Nervenzellen beruht auf dem Cytoskelett 1185
  - Zusammenfassung 1188
  - Literatur 1188
- 17 Zellzyklus 1191**
  - 17.1 Überblick über den Zellzyklus 1192**
    - 17.1.1 Der eukaryotische Zellzyklus wird in vier Phasen eingeteilt 1192
    - 17.1.2 Die Zellzykluskontrolle arbeitet in allen Eukaryoten ähnlich 1194

- 17.1.3 Die Zellzykluskontrolle kann durch die Analyse von Hefemutanten genetisch zerlegt werden 1194
- 17.1.4 Die Zellzykluskontrolle kann biochemisch mithilfe von tierischen Embryonen analysiert werden 1196
- 17.1.5 Die Kontrolle des Zellzyklus von Säugern kann in Zellkultur untersucht werden 1197
- 17.1.6 Das Voranschreiten des Zellzyklus kann man auf verschiedene Weise untersuchen 1198  
Zusammenfassung 1199
- 17.2 Das Zellzyklus-Kontrollsystem 1199**
  - 17.2.1 Das Zellzyklus-Kontrollsystem löst die wichtigsten Vorgänge des Zellzyklus aus 1199
  - 17.2.2 Das Zellzyklus-Kontrollsystem hängt von zyklisch aktivierten, Cyclin-abhängigen Proteinkinasen (Cdks) ab 1201
  - 17.2.3 Cdk-Aktivität kann sowohl durch hemmende Phosphorylierung als auch durch Cdk-Inhibitorproteine (CKIs) unterdrückt werden 1203
  - 17.2.4 Das Zellzyklus-Kontrollsystem hängt von periodischer Proteolyse ab 1203
  - 17.2.5 Die Zellzykluskontrolle hängt auch von der Regulation der Transkription ab 1205
  - 17.2.6 Das Zellzyklus-Kontrollsystem arbeitet als Netzwerk biochemischer Schalter 1205  
Zusammenfassung 1206
- 17.3 S-Phase 1207**
  - 17.3.1 S-Cdk leitet die DNA-Replikation einmal je Zyklus ein 1207
  - 17.3.2 Die Chromosomenverdopplung erfordert die Duplikation der Chromatinstruktur 1210
  - 17.3.3 Cohesin hält Schwesterchromatiden zusammen 1210  
Zusammenfassung 1211
- 17.4 Mitose 1211**
  - 17.4.1 M-Cdk treibt den Eintritt in die Mitose an 1214
  - 17.4.2 Dephosphorylierung aktiviert M-Cdk beim Einsetzen der Mitose 1214
  - 17.4.3 Condensin hilft, die verdoppelten Chromosomen für die Trennung zu gruppieren 1215
  - 17.4.4 Die Mitosespindel ist eine mikrotubulibasierte Maschine 1216
  - 17.4.5 Mikrotubuliabhängige Motorproteine lenken den Spindelaufbau und die Spindelfunktion 1217
  - 17.4.6 Beim Aufbau der bipolaren Mitosespindel arbeiten zwei Mechanismen zusammen 1218
  - 17.4.7 Die Centrosomenverdopplung spielt sich früh im Zellzyklus ab 1219
  - 17.4.8 Die M-Cdk leitet in der Prophase den Spindelaufbau ein 1220
  - 17.4.9 Der Abschluss des Spindelaufbaus erfordert in tierischen Zellen den Zerfall der Kernhülle 1221
  - 17.4.10 Die Instabilität der Mikrotubuli nimmt in der Mitose zu 1221
  - 17.4.11 Mitosechromosomen fördern den bipolaren Spindelaufbau 1222
  - 17.4.12 Kinetochoren heften die Schwesterchromatiden an die Spindel 1224
  - 17.4.13 Die doppelte Ausrichtung wird durch Versuch und Irrtum erreicht 1225
  - 17.4.14 Mehrere Kräfte bewegen die Chromosomen an der Spindel 1226
  - 17.4.15 Der APC/C löst die Trennung der Schwesterchromatiden und den Abschluss der Mitose aus 1229
  - 17.4.16 Die Trennung der Schwesterchromatiden wird durch freie Chromosomen verhindert: Der Spindelaufbau-Kontrollpunkt 1230
  - 17.4.17 Die Chromosomen trennen sich in Anaphase A und B 1231
  - 17.4.18 Die getrennten Chromosomen werden in der Telophase in Tochterzellkerne gepackt 1232
  - 17.4.19 Die Meiose ist eine spezielle Form der Kernteilung, die an der sexuellen Fortpflanzung beteiligt ist 1233  
Zusammenfassung 1235
- 17.5 Cytokinese 1235**
  - 17.5.1 Actin und Myosin II des kontraktilen Rings erzeugen die Kräfte für die Cytokinese 1236
  - 17.5.2 Die lokale Aktivierung von RhoA löst den Aufbau und die Kontraktion des kontraktilen Rings aus 1237
  - 17.5.3 Die Mikrotubuli der Mitosespindel bestimmen in Tierzellen die Teilungsebene 1238
  - 17.5.4 Der Phragmoplast leitet die Cytokinese in höheren Pflanzen 1240
  - 17.5.5 Membransumgeschlossene Organellen müssen während der Cytokinese auf die Tochterzellen verteilt werden 1242
  - 17.5.6 Einige Zellen verlagern ihre Spindel zur asymmetrischen Teilung 1242
  - 17.5.7 Mitose kann ohne Cytokinese vorkommen 1243
  - 17.5.8 Die G<sub>1</sub>-Phase ist ein stabiler Zustand der Cdk-Inaktivität 1243  
Zusammenfassung 1245
- 17.6 Kontrolle von Zellteilung und Zellwachstum 1245**
  - 17.6.1 Mitogene regen die Zellteilung an 1246
  - 17.6.2 Zellen können die Teilung verzögern, indem sie in einen spezialisierten Zustand ohne Teilung eintreten 1247
  - 17.6.3 Mitogene stimulieren die Aktivitäten von G<sub>1</sub>-Cdk und G<sub>1</sub>/S-Cdk 1248
  - 17.6.4 Ein DNA-Schaden blockiert die Zellteilung: die Reaktion auf eine Beschädigung der DNA 1249

- 17.6.5 Die Anzahl von Zellteilungen, die viele Humanzellen durchlaufen können, wird durch eine eingebaute Beschränkung limitiert 1252
- 17.6.6 Anormale Proliferationssignale verursachen – außer in Krebszellen – den Stillstand des Zellzyklus oder die Apoptose 1252
- 17.6.7 Organismen- und Organwachstum sind vom Zellwachstum abhängig 1253
- 17.6.8 Proliferierende Zellen koordinieren in der Regel ihr Wachstum und ihre Teilung 1254
- 17.6.9 Benachbarte Zellen stehen im Wettbewerb um extrazelluläre Signalproteine 1255
- 17.6.10 Tiere kontrollieren die Gesamt-Zellmasse über unbekannte Mechanismen 1256  
Zusammenfassung 1257  
Literatur 1258

## **18 Apoptose 1261**

- 18.1 Der programmierte Zelltod beseitigt unerwünschte Zellen 1262

- 18.2 Apoptotische Zellen lassen sich biochemisch erkennen 1264
- 18.3 Die Apoptose hängt von einer intrazellulären proteolytischen Kaskade ab, die durch Caspasen vermittelt wird 1265
- 18.4 Todesrezeptoren auf der Zelloberfläche aktivieren den extrinsischen Apoptoseweg 1267
- 18.5 Der intrinsische Weg der Apoptose hängt von Mitochondrien ab 1268
- 18.6 Bcl2-Proteine regulieren den intrinsischen Weg der Apoptose 1269
- 18.7 IAPs hemmen Caspasen 1272
- 18.8 Extrazelluläre Überlebensfaktoren hemmen die Apoptose auf verschiedene Weisen 1274
- 18.9 Sowohl eine überschießende als auch eine unzureichende Apoptose kann zu Krankheiten führen 1275  
Zusammenfassung 1276  
Literatur 1277

## **Zellen in ihrem sozialen Umfeld**

## **Teil V**

### **19 Zellverbindungen, Zelladhäsion und die extrazelluläre Matrix 1279**

#### **19.1 Cadherine und Zell-Zell-Adhäsionen 1282**

- 19.1.1 Cadherine vermitteln die  $\text{Ca}^{2+}$ -abhängige Zell-Zell-Adhäsion in allen Tieren 1283
- 19.1.2 Zur Cadherin-Superfamilie von Wirbeltieren gehören Hunderte verschiedener Proteine, einschließlich vieler mit signalübertragender Wirkung 1284
- 19.1.3 Cadherine vermitteln homophile Adhäsion 1286
- 19.1.4 Selektive Zell-Zell-Adhäsionen ermöglichen es dissoziierten Zellen von Wirbeltieren, sich wieder zu einem organisierten Gewebe zusammenzuschließen 1288
- 19.1.5 Cadherine kontrollieren die selektive Auswahl von Zellen 1289
- 19.1.6 Twist reguliert Epithel-Mesenchym-Übergänge 1290
- 19.1.7 Klassische Cadherine sind über Catenine mit dem Actin-Cytoskelett verknüpft 1291
- 19.1.8 Adhäsionsverbindungen koordinieren die auf Actin basierende Beweglichkeit von angrenzenden Zellen 1291
- 19.1.9 Desmosomverbindungen verleihen dem Epithel mechanische Festigkeit 1293
- 19.1.10 Zell-Zell-Verbindungen senden Signale in das Zellinnere 1294
- 19.1.11 Selectine vermitteln vorübergehende Zell-Zell-Adhäsionen im Blutstrom 1295

- 19.1.12 Die  $\text{Ca}^{2+}$ -unabhängige Zell-Zell-Adhäsion wird von Proteinen der Immunglobulin-Superfamilie vermittelt 1296
- 19.1.13 Viele Typen von Zelladhäsionsmolekülen funktionieren nebeneinander, um eine Synapse zu bilden 1297
- 19.1.14 Gerüstproteine organisieren Verbindungskomplexe 1297  
Zusammenfassung 1299

#### **19.2 Tight Junctions und die Organisation von Epithelien 1300**

- 19.2.1 Tight Junctions bilden eine Abdichtung zwischen Zellen und eine Schranke zwischen Membrandomänen 1301
- 19.2.2 Gerüstproteine in Verbindungskomplexen spielen eine Schlüsselrolle bei der Kontrolle der Zellproliferation 1304
- 19.2.3 Zell-Zell-Verbindungen und die Basallamina bestimmen die apiko-basale Polarität in Epithelien 1306
- 19.2.4 Ein gesondertes Signalisierungssystem kontrolliert die planare Zellpolarität 1308  
Zusammenfassung 1309

#### **19.3 Passagen von Zelle zu Zelle: Gap Junctions und Plasmodesmata 1310**

- 19.3.1 Gap Junctions verbinden Zellen sowohl elektrisch als auch metabolisch 1310
- 19.3.2 Das Connexon in Gap Junctions besteht aus sechs transmembranen Connexin-Untereinheiten 1311
- 19.3.3 Gap Junctions haben unterschiedliche Funktionen 1313

- 19.3.4 Zellen können die Durchlässigkeit der Gap Junctions regulieren 1313
- 19.3.5 Plasmodesmata übernehmen in Pflanzen die Funktionen von Gap Junctions 1314
- Zusammenfassung 1316
- 19.4 Die Basallamina 1316**
- 19.4.1 Basallaminae liegen unter allen Epithelien und umgeben einige nichtepitheliale Zelltypen 1316
- 19.4.2 Laminin ist eine Hauptkomponente der Basallamina 1317
- 19.4.3 Kollagen Typ IV verleiht der Basallamina Zugfestigkeit 1319
- 19.4.4 Basallaminae üben unterschiedliche Aufgaben aus 1320
- Zusammenfassung 1322
- 19.5 Integrine und Zell-Matrix-Adhäsion 1322**
- 19.5.1 Integrine sind transmembrane Heterodimere mit Verbindung zum Cytoskelett 1323
- 19.5.2 Integrine können zwischen einer aktiven und einer inaktiven Konformation umschalten 1323
- 19.5.3 Integrindefekte sind für viele verschiedene Erbkrankheiten verantwortlich 1326
- 19.5.4 Integrine lagern sich zusammen und bilden feste Adhäsionen 1328
- 19.5.5 Verbindungen mit der extrazellulären Matrix wirken über Integrine, um die Zellproliferation und das Überleben zu kontrollieren 1329
- 19.5.6 Integrine lagern intrazelluläre Signalproteine an Zell-Substrat-Adhäsionsstellen an 1330
- 19.5.7 Integrine können räumlich begrenzte intrazelluläre Wirkungen hervorrufen 1330
- Zusammenfassung 1331
- 19.6 Die extrazelluläre Matrix in Bindegewebe von Tieren 1332**
- 19.6.1 Die extrazelluläre Matrix wird von den in ihr liegenden Zellen synthetisiert und geordnet 1333
- 19.6.2 Glykosaminoglykan-Ketten sind raumerfüllend und bilden hydratisierte Gele 1334
- 19.6.3 Hyaluronan wirkt als Füllmasse und erleichtert die Zellwanderung bei der Morphogenese und Reparatur von Geweben 1334
- 19.6.4 Proteoglykane bestehen aus GAG-Ketten, die kovalent an einen Proteinkern gebunden sind 1335
- 19.6.5 Proteoglykane können die Aktivität sezernierter Proteine regulieren 1337
- 19.6.6 Zelloberflächen-Proteoglykane können auch Korezeptoren sein 1338
- 19.6.7 Die Kollagene sind die Hauptproteine der extrazellulären Matrix 1339
- 19.6.8 Kollagenketten werden posttranslational modifiziert 1341
- 19.6.9 Propeptide werden von Prokollagen nach dessen Sekretion abgespalten, um das Zusammenlagern zu Fibrillen zu ermöglichen 1342
- 19.6.10 Sezernierte, Fibrillen-assoziierte Kollagene helfen bei der Organisation der Fibrillen 1343
- 19.6.11 Zellen können zur Organisation der von ihnen sezernierten Kollagenfibrillen beitragen, indem sie Zug auf die Matrix ausüben 1345
- 19.6.12 Elastin verleiht den Geweben ihre Elastizität 1345
- 19.6.13 Fibronectin ist ein extrazelluläres Protein, das die Zellbindung an die Matrix unterstützt 1347
- 19.6.14 Die von Zellen ausgeübte Zugkraft reguliert den Aufbau von Fibronectinfibrillen 1347
- 19.6.15 Fibronectin bindet über ein RGD-Motiv an Integrine 1348
- 19.6.16 Zellen müssen Matrix sowohl abbauen als auch bilden können 1349
- 19.6.17 Matrixabbau ist auf die Umgebung der Zellen begrenzt 1350
- Zusammenfassung 1351
- 19.7 Die Pflanzenzellwand 1352**
- 19.7.1 Die Zusammensetzung der Zellwand hängt vom Zelltyp ab 1352
- 19.7.2 Die Zugfestigkeit der Zellwand erlaubt Pflanzenzellen, einen Turgordruck aufzubauen 1353
- 19.7.3 Die Primärwand besteht aus Cellulose-Mikrofibrillen, die mit einem Geflecht aus pektischen Polysacchariden verwoben sind 1354
- 19.7.4 Gerichtete Zellwandablagerung kontrolliert das Pflanzenzellwachstum 1355
- 19.7.5 Mikrotubuli bestimmen die Ausrichtung beim Aufbau der Zellwand 1357
- Zusammenfassung 1359
- Literatur 1359
- 20 Krebs 1363**
- 20.1 Krebs als Mikro-Evolutionsprozess 1363**
- 20.1.1 Krebszellen vermehren sich ohne Beschränkungen und besiedeln andere Gewebe 1364
- 20.1.2 Die meisten Tumoren stammen von einer einzigen anormalen Zelle ab 1366
- 20.1.3 Krebszellen enthalten somatische Mutationen 1366
- 20.1.4 Eine einzige Mutation reicht zur Krebsentstehung nicht aus 1368
- 20.1.5 Krebs entwickelt sich nach und nach aus immer stärker gestörten Zellen 1368
- 20.1.6 Gebärmutterhalskrebs wird durch Früherkennung verhindert 1369

## XXXVIII Ausführliches Inhaltsverzeichnis

- 20.1.7 An der Tumorprogression sind mehrere Zyklen von zufällig vererbten Veränderungen und natürlicher Auslese beteiligt 1371
- 20.1.8 Zu den epigenetischen Veränderungen, die sich in Krebszellen anhäufen, gehören vererbte Chromatinstrukturen und DNA-Methylierung 1372
- 20.1.9 Menschliche Krebszellen sind genetisch instabil 1373
- 20.1.10 Krebsartiges Wachstum hängt oft von einer gestörten Kontrolle von Zelltod oder Zelldifferenzierung oder beidem ab 1374
- 20.1.11 Krebszellen reagieren normalerweise anders auf DNA-Schädigung und andere Arten von Stress 1376
- 20.1.12 Humane Krebszellen umgehen die in Zellen eingebaute Vermehrungsgrenze 1376
- 20.1.13 Eine kleine Population von Krebs-Stammzellen versorgt viele Tumoren 1377
- 20.1.14 Wie entstehen Krebs-Stammzellen? 1378
- 20.1.15 Um Metastasen zu bilden, müssen Krebszellen in einer fremden Umgebung überleben und wachsen 1380
- 20.1.16 Tumoren verursachen Angiogenese 1381
- 20.1.17 Die Mikroumgebung des Tumors beeinflusst die Entwicklung des Krebses 1382
- 20.1.18 Viele Eigenschaften tragen typischerweise zum krebsartigen Wachstum bei 1383  
Zusammenfassung 1384
- 20.2 Die vermeidbaren, exogenen Ursachen von Krebs 1385**
  - 20.2.1 Viele, aber nicht alle Krebs verursachenden Agenzien schädigen die DNA 1385
  - 20.2.2 Tumorinitiatoren schädigen DNA, Tumorpromotoren nicht 1388
  - 20.2.3 Viren und andere Infektionen tragen signifikant zu Krebserkrankungen beim Menschen bei 1389
  - 20.2.4 Die Identifizierung von Carcinogenen hilft, Krebs zu vermeiden 1390  
Zusammenfassung 1392
- 20.3 Das Auffinden krebskritischer Gene 1393**
  - 20.3.1 Für die Identifizierung von Funktionsgewinn- und Funktionsverlust-Mutationen verwendet man unterschiedliche Methoden 1393
  - 20.3.2 Retroviren können als Vektoren für Onkogene fungieren, die das Verhalten einer Zelle verändern 1394
  - 20.3.3 Verschiedene Suchaktionen nach Onkogenen liefen im selben Gen zusammen: *Ras* 1396
  - 20.3.4 Untersuchung seltener erblicher Krebs syndrome führten erstmals zur Identifizierung von Tumorsuppressorgenen 1397
  - 20.3.5 Tumorsuppressorgene können auch in Tumorstudien identifiziert werden 1398
- 20.3.6 Sowohl genetische als auch epigenetische Mechanismen können Tumorsuppressorgene inaktivieren 1399
- 20.3.7 Gene, die bei Krebs mutiert sind, können auf vielen Wegen überaktiviert werden 1400
- 20.3.8 Die Suche nach krebskritischen Genen geht weiter 1402  
Zusammenfassung 1404
- 20.4 Die molekulare Grundlage des Verhaltens von Krebszellen 1404**
  - 20.4.1 Untersuchungen an Embryonen und gentechnisch veränderten Mäusen helfen, die Funktionen krebskritischer Gene aufzudecken 1405
  - 20.4.2 Viele krebskritische Gene kontrollieren die Zellteilung 1406
  - 20.4.3 Verschiedene Wege können die Fehlregulation des Zellzyklus und des Zellwachstums in Krebszellen vermitteln 1408
  - 20.4.4 Mutationen in Genen, die die Apoptose regulieren, erlauben es den Krebszellen zu überleben, wenn sie es nicht sollten 1410
  - 20.4.5 Mutationen im *p53*-Gen ermöglichen es vielen Krebszellen, trotz eines DNA-Schadens zu überleben und sich zu vermehren 1410
  - 20.4.6 DNA-Tumoviren hemmen die Wirkung wichtiger Tumorsuppressorgene 1412
  - 20.4.7 Die Veränderungen in Tumorzellen, die zur Metastasenbildung führen, geben immer noch Rätsel auf 1414
  - 20.4.8 Dickdarmkrebs entsteht langsam in einer Abfolge erkennbarer Strukturveränderungen 1416
  - 20.4.9 Einige wenige, aber wichtige genetische Schäden häufen sich in der Mehrzahl der Dickdarmkrebsfälle 1418
  - 20.4.10 Störungen in der Reparatur von DNA-Fehlpaarungen führen auch zum Dickdarmkrebs 1420
  - 20.4.11 Die Schritte der Tumorprogression können mit spezifischen Mutationen korreliert werden 1421
  - 20.4.12 Jeder Krebsfall ist durch eine eigene Kombination genetischer Schäden gekennzeichnet 1421  
Zusammenfassung 1422
- 20.5 Die Behandlung von Krebs: Heute und in Zukunft 1423**
  - 20.5.1 Die Suche nach Heilungsmethoden für Krebs ist schwierig, aber nicht aussichtslos 1423
  - 20.5.2 Traditionelle Therapien nutzen den Verlust über die Zellzykluskontrolle und die genetische Instabilität der Krebszellen 1424
  - 20.5.3 Neue Medikamente können die spezifische Ursache für die genetische Instabilität eines Tumors nutzen 1424
  - 20.5.4 Genetische Instabilität hilft dem Krebs, nach und nach resistenter gegenüber Therapien zu werden 1427
  - 20.5.5 Neue Therapien entstehen aus unserem Wissen über die Krebsbiologie 1427



- 20.5.6 Man kann Arzneistoffmoleküle entwerfen, die spezifische onkogene Proteine hemmen 1428
- 20.5.7 Tumorblutgefäße sind logische Ziele für eine Krebstherapie 1430
- 20.5.8 Viele Krebsarten könnten durch Steigerung der Immunabwehr gegen einen spezifischen Tumor behandelbar sein 1430
- 20.5.9 Die Behandlung von Patienten mit mehreren Arzneimitteln gleichzeitig hat mögliche Vorteile bei der Krebstherapie 1431
- 20.5.10 Genexpressionsprofile können dazu beitragen, Krebs in klinisch bedeutsame Untergruppen zu klassifizieren 1431
- 20.5.11 Es gibt noch viel zu tun 1432  
Zusammenfassung 1433  
Literatur 1433

## **21 Sexuelle Fortpflanzung: Meiose, Keimzellen und Befruchtung 1437**

- 21.1 Überblick über die sexuelle Fortpflanzung 1437
  - 21.1.1 Bei höheren Eukaryoten ist die haploide Phase kurz 1438
  - 21.1.2 Meiose führt zu genetischer Diversität 1439
  - 21.1.3 Sexuelle Fortpflanzung bringt Organismen einen Wettbewerbsvorteil 1440  
Zusammenfassung 1440
- 21.2 Meiose 1441
  - 21.2.1 Gameten entstehen durch zwei meiotische Zellteilungen 1441
  - 21.2.2 Während der frühen Prophase I paaren sich die verdoppelten homologen Chromosomen (und Geschlechtschromosomen) 1443
  - 21.2.3 Die Chromosomenpaarung erreicht ihren Höhepunkt, wenn der synaptonemale Komplex entsteht 1444
  - 21.2.4 Die Trennung der homologen Chromosomen hängt von Meiose-spezifischen Kinetochor-assoziierten Proteinen ab 1446
  - 21.2.5 Die Meiose funktioniert häufig nicht richtig 1448
  - 21.2.6 Crossing-over verstärkt die genetische Neuverteilung 1449
  - 21.2.7 Crossing-over wird stark reguliert 1450
  - 21.2.8 Die Meiose wird bei männlichen und weiblichen Säugetieren unterschiedlich reguliert 1450  
Zusammenfassung 1451
- 21.3 Primordiale Keimzellen und Geschlechtsbestimmung bei Säugetieren 1452
  - 21.3.1 Signale von Nachbarzellen spezifizieren die primordialen Keimzellen im Säugetierembryo 1452
  - 21.3.2 Die primordialen Keimzellen wandern in die sich entwickelnden Gonaden 1453

- 21.3.3 Das Sry-Gen lenkt die sich entwickelnde Säugetiergonade dahin, ein Hoden zu werden 1454
- 21.3.4 Viele Aspekte der sexuellen Fortpflanzung variieren stark von einer Tierart zur anderen 1457  
Zusammenfassung 1457
- 21.4 Eizellen 1458
  - 21.4.1 Ein Ei ist hoch spezialisiert für eine unabhängige Entwicklung 1458
  - 21.4.2 Eier entwickeln sich in mehreren Stadien 1459
  - 21.4.3 Oocyten setzen besondere Mechanismen ein, um ihre enorme Größe zu erreichen 1461
  - 21.4.4 Die meisten humanen Oocyten sterben ohne zu reifen 1463  
Zusammenfassung 1464

## **21.5 Spermien 1464**

- 21.5.1 Spermien sind hervorragend angepasst, ihre DNA in eine Eizelle zu befördern 1465
- 21.5.2 Spermien werden bei Säugetieren kontinuierlich in den Hoden gebildet 1466
- 21.5.3 Spermien entwickeln sich als Syncytium 1468  
Zusammenfassung 1469

## **21.6 Befruchtung 1469**

- 21.6.1 Ejakulierte Spermien werden im weiblichen Genitaltrakt kapazitiert 1470
- 21.6.2 Kapazitierte Spermien binden an die Zona pellucida und durchlaufen eine Akrosomenreaktion 1470
- 21.6.3 Über welchen Mechanismus Spermium und Ei verschmelzen, ist noch unbekannt 1472
- 21.6.4 Die Fusion mit einem Spermium aktiviert das Ei über erhöhte  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen im Cytosol 1472
- 21.6.5 Die Cortextreaktion im Ei stellt sicher, dass nur ein Spermium die Eizelle befruchtet 1473
- 21.6.6 Das Spermium liefert der Zygote Centriolen und sein Genom 1473
- 21.6.7 IVF und ICSI haben die Behandlung von Unfruchtbarkeit beim Menschen revolutioniert 1474  
Zusammenfassung 1477  
Literatur 1478

## **22 Die Entwicklung vielzelliger Organismen 1481**

- 22.1 Allgemeine Mechanismen tierischer Entwicklung 1482
  - 22.1.1 Tiere haben einige anatomische Merkmale gemeinsam 1482
  - 22.1.2 Vielzellige Tiere sind angereichert an Proteinen, die Zell-Wechselwirkungen und Genregulation vermitteln 1484

## XL Ausführliches Inhaltsverzeichnis

- 22.1.3 Regulatorische DNA bestimmt das Entwicklungsprogramm 1486
- 22.1.4 Experimente mit Embryonen zeigen die Wechselwirkungen seiner Zellen auf 1487
- 22.1.5 Studien an mutierten Tieren identifizieren die Gene, die Entwicklungsvorgänge kontrollieren 1489
- 22.1.6 Eine Zelle trifft Entwicklungsentscheidungen, lange bevor sie eine sichtbare Änderung zeigt 1489
- 22.1.7 Zellen erinnern sich an Ortskoordinaten, die ihren Platz im Körper widerspiegeln 1490
- 22.1.8 Induktive Signale können systematische Unterschiede zwischen ursprünglich gleichartigen Zellen herbeiführen 1491
- 22.1.9 Asymmetrische Zellteilung kann zu verschiedenartigen Tochterzellen führen 1492
- 22.1.10 Positive Rückkopplung kann Asymmetrie schaffen, wo vorher keine war 1492
- 22.1.11 Positive Rückkopplung bildet Muster, schafft Alles-oder-Nichts-Ergebnisse und liefert ein Gedächtnis 1494
- 22.1.12 Eine kleine Gruppe von Signalübertragungswegen, die wiederholt benutzt wird, kontrolliert Entwicklungsmuster 1494
- 22.1.13 Morphogene sind Induktoren mit großer Reichweite, die graduelle Effekte zeitigen 1495
- 22.1.14 Extrazelluläre Inhibitoren von Signalmolekülen beeinflussen die Reaktion auf einen Induktor 1496
- 22.1.15 Entwicklungssignale können sich auf verschiedene Weise im Gewebe verbreiten 1497
- 22.1.16 Innenprogramme einer Zelle definieren oft den zeitlichen Verlauf ihrer Entwicklung 1498
- 22.1.17 Anfangsmuster werden in kleinen Zellgruppen angelegt und durch aufeinanderfolgende Induktionsereignisse im Verlauf des Embryowachstums verfeinert 1499
- Zusammenfassung 1499
- 22.2 *Caenorhabditis elegans*: Entwicklung aus der Perspektive einer Einzelzelle 1500**
- 22.2.1 *Caenorhabditis elegans* ist anatomisch einfach 1501
- 22.2.2 Zellschicksale im sich entwickelnden Fadenwurm sind beinahe perfekt vorhersagbar 1502
- 22.2.3 Die Produkte von Maternaleffekt-Genen organisieren die asymmetrische Teilung des Eies 1503
- 22.2.4 Zunehmend komplexere Muster werden durch Zell-Zell-Wechselwirkungen erzeugt 1504
- 22.2.5 Mikrochirurgie und Genetik enthüllen die Logik der Entwicklungskontrolle, Genklonierung und Sequenzierung erschließen ihre molekularen Mechanismen 1505
- 22.2.6 Zellen verändern mit der Zeit ihre Empfänglichkeit für Entwicklungssignale 1506
- 22.2.7 Heterochrone Gene kontrollieren den zeitlichen Verlauf der Entwicklung 1507
- 22.2.8 Zellen zählen keine Teilungen, um den zeitlichen Ablauf ihres inneren Programmes zu bestimmen 1508
- 22.2.9 Ausgewählte Zellen sterben durch Apoptose als Teil ihres Entwicklungsprogrammes 1508
- Zusammenfassung 1509
- 22.3 *Drosophila* und die molekulare Genetik der Musterbildung: Genese des Körperbauplans 1510**
- 22.3.1 Der Insektenkörper wird aus einer Reihe von Segmenten aufgebaut 1511
- 22.3.2 *Drosophila* beginnt ihre Entwicklung als Syncytium 1511
- 22.3.3 Genetische Durchmusterungen legen Gengruppen fest, die für spezifische Aspekte der frühen Musterbildung erforderlich sind 1514
- 22.3.4 Interaktionen der Oocyte mit ihrer Umgebung definieren die Achsen des Embryos: Die Rolle der Ei-Polaritätsgene 1514
- 22.3.5 Die Dorsoventral-Signal-Gene erzeugen einen Gradienten eines Genregulatorproteins im Zellkern 1517
- 22.3.6 Dpp und Sog bilden einen zweiten Morphogen-Gradienten aus, der das Muster im dorsalen Teil des Embryos verfeinert 1518
- 22.3.7 Die Dorsoventralachse der Insekten entspricht der Ventro-dorsalachse der Wirbeltiere 1519
- 22.3.8 Drei Klassen von Segmentierungsgenen verfeinern das mütterliche anteroposteriore Muster und unterteilen den Embryo 1519
- 22.3.9 Die örtliche Expression von Segmentierungsgenen wird durch eine Hierarchie von Positionssignalen reguliert 1520
- 22.3.10 Die modulare Natur der regulatorischen DNA erlaubt Genen, mehrere, unabhängig kontrollierbare Funktionen auszuüben 1522
- 22.3.11 Ei-Polaritäts-, Lücken- und Paarregel-Gene schaffen ein transientes Muster, an das sich andere Gene erinnern 1523
- Zusammenfassung 1524
- 22.4 Homöotische Auswahl-Gene und die Untergliederung der anteroposterioren Achse 1525**
- 22.4.1 Der Hox-Code spezifiziert anteroposteriore Unterschiede 1526
- 22.4.2 Homöotische Auswahl-Gene codieren für DNA-bindende Proteine, die mit anderen genregulierenden Proteinen wechselwirken 1526
- 22.4.3 Die homöotischen Auswahl-Gene werden nacheinander exprimiert, gemäß ihrer Anordnung im Hox-Komplex 1527
- 22.4.4 Der Hox-Komplex trägt eine Daueraufzeichnung der positionellen Information 1528
- 22.4.5 Auch bei Wirbeltieren wird die anteroposteriore Achse von *Hox*-Auswahl-Genen kontrolliert 1528
- Zusammenfassung 1531

- 22.5 Organogenese und die Musterbildung von Körperanhängen 1532**
  - 22.5.1 Konditionale und induzierte somatische Mutationen ermöglichen die Analyse von Genfunktionen in der Spätentwicklung 1533
  - 22.5.2 Teile des adulten Fliegenkörpers entwickeln sich aus Imaginalscheiben 1536
  - 22.5.3 Homöotische Auswahl-Gene sind notwendig für das Erinnern der positionellen Informationen in den Zellen der Imaginalscheiben 1536
  - 22.5.4 Spezifische Regulator-Gene definieren die Zellen, die ein Anhangsgebilde ausbilden werden 1537
  - 22.5.5 Die Flügel-Imaginalscheibe eines Insekts ist in Kompartimente unterteilt 1538
  - 22.5.6 Vier bekannte Signaltransduktionswege arbeiten zusammen, um die Musterbildung des Flügels zu ermöglichen: Wingless, Hedgehog, Dpp und Notch 1538
  - 22.5.7 Die Größe jedes Kompartiments wird durch Wechselwirkung zwischen seinen Zellen reguliert 1539
  - 22.5.8 Ähnliche Mechanismen geben Wirbeltiergliedmaßen ihr Muster 1542
  - 22.5.9 Die lokal begrenzte Expression spezifischer Klassen genregulierender Proteine geht der Zelldifferenzierung voraus 1543
  - 22.5.10 Lateralhemmung wählt sensorische Mutterzellen innerhalb proneuraler Zellhaufen aus 1544
  - 22.5.11 Lateralhemmung treibt die Nachkommenschaft der sensorischen Mutterzelle in unterschiedliche Endsicksale 1545
  - 22.5.12 Die planare Polarität von asymmetrischen Teilungen wird durch Signalgebung durch den Rezeptor Frizzled kontrolliert 1546
  - 22.5.13 Die asymmetrische Teilung von Stammzellen bildet zusätzliche Neurone im Zentralnervensystem 1547
  - 22.5.14 Asymmetrische Teilungen von Neuroblasten teilen nur einer der Tochterzellen einen Inhibitor der Zellteilung zu 1549
  - 22.5.15 Notch-Signalisierung reguliert das feinkörnige Muster differenzierter Zelltypen in vielen verschiedenen Geweben 1550
  - 22.5.16 Einige Regulator-Gene mit Schlüsselfunktion legen einen Zelltyp fest, andere können das Programm für die Bildung eines ganzen Organs aktivieren 1550
  - Zusammenfassung 1551
- 22.6 Zellbewegungen und die Ausformung des Wirbeltierkörpers 1552**
  - 22.6.1 Die Polarität des Amphibienembryos ist abhängig von der Polarität des befruchteten Eies 1552
  - 22.6.2 Die Furchung erzeugt viele Zellen aus einer 1554
  - 22.6.3 Die Gastrulation verwandelt eine Hohlkugel aus Zellen in eine dreischichtige Struktur mit einem Urdarm 1555
  - 22.6.4 Die Gastrulationsbewegungen sind präzise vorhersagbar 1556
  - 22.6.5 Chemische Signale lösen die mechanischen Vorgänge aus 1558
  - 22.6.6 Aktive Änderungen der Zellpackung liefern die Triebkraft für die Gastrulation 1558
  - 22.6.7 Sich verändernde Muster von Zelladhäsionsmolekülen zwingen Zellen in neue Anordnungen 1560
  - 22.6.8 Die Chorda dorsalis verlängert sich, während sich die Neuralplatte zum Neuralrohr einrollt 1561
  - 22.6.9 Ein Genexpressions-Oszillator kontrolliert die Segmentierung des Mesoderms zu Somiten 1562
  - 22.6.10 Verzögerte negative Rückkopplung kann die Oszillation der Segmentationsuhr verursachen 1564
  - 22.6.11 Embryonale Gewebe werden in einer streng kontrollierten Weise durch Wanderzellen besiedelt 1565
  - 22.6.12 Die Verteilung von Wanderzellen hängt von Überlebensfaktoren und von Lenkungssignalen ab 1567
  - 22.6.13 Die Links/Rechts-Asymmetrie des Wirbeltierkörpers leitet sich von molekularen Asymmetrien im frühen Embryo ab 1567
  - Zusammenfassung 1569
- 22.7 Die Maus 1570**
  - 22.7.1 Die Säugetierentwicklung beginnt mit einer speziellen Präambel 1571
  - 22.7.2 Der frühe Säugetierembryo ist hochgradig regulativ 1572
  - 22.7.3 Aus einem Säugetierembryo können totipotente embryonale Stammzellen gewonnen werden 1573
  - 22.7.4 Wechselwirkungen zwischen Epithel und Mesenchym erzeugen sich verzweigende, tubuläre Strukturen 1574
  - Zusammenfassung 1575
- 22.8 Neuronale Entwicklung 1576**
  - 22.8.1 Neuronen werden gemäß Zeit und Ort ihrer Entstehung verschiedene Eigenschaften zugewiesen 1577
  - 22.8.2 Die Wesensart, die einem Neuron bei seiner Geburt zugewiesen wird, bestimmt die Verbindungen, die es ausbilden wird 1579
  - 22.8.3 Jedes Axon oder jeder Dendrit verlängert sich mittels eines Wachstumskegels an seiner Spitze 1580
  - 22.8.4 Der Wachstumskegel lotst den sich entwickelnden Neuriten entlang eines *in vivo* präzise definierten Pfades 1581
  - 22.8.5 Wachstumskegel können ihre Empfindlichkeiten ändern, während sie wandern 1583
  - 22.8.6 Zielgewebe setzen neurotrophe Faktoren frei, die das Nervenzellwachstum und Überleben kontrollieren 1584
  - 22.8.7 Neuronale Spezifität lenkt die Bildung wohlgeordneter neuraler Karten 1585
  - 22.8.8 Axone aus verschiedenen Regionen der Retina reagieren verschieden auf einen Gradienten abstoßender Moleküle im Tectum 1587

## **XLII Ausführliches Inhaltsverzeichnis**

- 22.8.9 Diffuse Muster synaptischer Verbindungen werden durch aktivitätsabhängige Umbildungen verschärft 1588
- 22.8.10 Erfahrung modelliert das Muster synaptischer Verbindungen im Gehirn 1590
- 22.8.11 Das Erwachsenen Gedächtnis und die Synapsenumbildung während der Entwicklung hängen möglicherweise von ähnlichen Mechanismen ab 1592
- Zusammenfassung 1592
- 22.9 Die Entwicklung von Pflanzen 1594**
- 22.9.1 *Arabidopsis* dient als Modellorganismus für die Pflanzenmolekulargenetik 1595
- 22.9.2 Das *Arabidopsis*-Genom ist reich an Entwicklungs-Kontroll-Genen 1596
- 22.9.3 Die embryonale Entwicklung beginnt mit der Aufrichtung einer Wurzel-Spross-Achse und kommt dann im Samen zum Stillstand 1597
- 22.9.4 Die Teile einer Pflanze werden in zeitlicher Folge von Meristemen erzeugt 1602
- 22.9.5 Die Entwicklung des Keimlings hängt von Umweltsignalen ab 1602
- 22.9.6 Weit reichende Hormonsignale koordinieren Entwicklungsereignisse in getrennten Teilen der Pflanze 1602
- 22.9.7 Die Formbildung jeder neuen Struktur hängt von gerichteter Zellteilung und -erweiterung ab 1603
- 22.9.8 Jedes Pflanzenmodul wächst aus einem mikroskopischen Satz von Primordien in einem Meristem 1605
- 22.9.9 Polarisierte Auxintransport kontrolliert die Muster von Primordien im Meristem 1606
- 22.9.10 Zell-Zell-Signale erhalten das Meristem 1607
- 22.9.11 Regulatorische Mutationen können die Pflanzentopologie durch Änderung des Zellverhaltens im Meristem umwandeln 1608
- 22.9.12 Die Umschaltung zum Blühen ist von vergangenen und gegenwärtigen Umweltreizen abhängig 1610
- 22.9.13 Homöotische Auswahl-Gene spezifizieren die Teile einer Blüte 1611
- Zusammenfassung 1613
- Literatur 1614
- 23 Spezialisierte Gewebe, Stammzellen und Gewebeerneuerung 1619**
- 23.1 Die Epidermis und ihre Erneuerung durch Stammzellen 1620**
- 23.1.1 Epidermiszellen bilden eine mehrlagige, wasserfeste Barriere 1621
- 23.1.2 Epidermiszellen exprimieren während ihrer Differenzierung und Reifung eine Abfolge verschiedener Gene 1622
- 23.1.3 Die Epidermis wird aus Stammzellen erneuert, die in ihrer Basalschicht liegen 1623
- 23.1.4 Die beiden Tochterzellen einer Stammzelle müssen sich nicht immer unterschiedlich entwickeln 1623
- 23.1.5 Die Basalschicht enthält sowohl Stammzellen als auch sich vermehrende Übergangszellen 1624
- 23.1.6 Amplifizierende Übergangsteilungen sind Teil einer Strategie zur Wachstumskontrolle 1626
- 23.1.7 Stammzellen einiger Gewebe halten selektiv Original-DNA-Stränge zurück 1627
- 23.1.8 Die Geschwindigkeit, mit der sich Stammzellen teilen, kann dramatisch ansteigen, wenn neue Zellen dringend benötigt werden 1629
- 23.1.9 Die Erneuerung der Epidermis wird von vielen interagierenden Signalen geregelt 1629
- 23.1.10 Die Brustdrüse durchläuft Zyklen von Weiterentwicklung und Rückbildung 1630
- Zusammenfassung 1632
- 23.2 Sinnesepithelien 1633**
- 23.2.1 Riechsinneszellen werden kontinuierlich ersetzt 1634
- 23.2.2 Haarzellen des Ohres müssen ein Leben lang halten 1635
- 23.2.3 Die dauerhaftesten Zellen erneuern ihre Bestandteile: die Photorezeptoren der Retina 1637
- Zusammenfassung 1638
- 23.3 Die Atemwege und der Verdauungstrakt 1639**
- 23.3.1 Nebeneinanderliegende Zelltypen arbeiten in den Alveoli der Lungen zusammen 1639
- 23.3.2 Becherzellen, Cilienzellen und Makrophagen arbeiten zusammen, um die Atemwege sauber zu halten 1640
- 23.3.3 Die Darmschleimhaut erneuert sich schneller als jedes andere Gewebe 1641
- 23.3.4 Der Wnt-Signalübertragungsweg ist zur Aufrechterhaltung der Darmstammzell-Population nötig 1643
- 23.3.5 Der Notch-Signalweg kontrolliert die Diversifizierung von Darmzellen 1645
- 23.3.6 Ephrin-Eph-Signalübertragung kontrolliert die Wanderung von Darmepithelzellen 1646
- 23.3.7 Wnt-, Hedgehog-, PDGF- und BMP-Signalübertragungswege wirken zusammen, um die Stammzellnische abzugrenzen 1647
- 23.3.8 Die Leber funktioniert als Schnittstelle zwischen Verdauungstrakt und Blut 1648
- 23.3.9 Leberzellverlust stimuliert Leberzellproliferation 1649
- 23.3.10 Die Erneuerung von Gewebe muss nicht von Stammzellen abhängen: Insulin sezernierende Zellen in der Bauchspeicheldrüse 1650
- Zusammenfassung 1651

- 23.4 Blutgefäße, Lymphgefäße und Endothelzellen 1652**
  - 23.4.1 Endothelzellen kleiden alle Blut- und Lymphgefäße aus 1652
  - 23.4.2 Endotheliale Endzellen bereiten den Weg für die Angiogenese 1653
  - 23.4.3 Verschiedene Typen von Epithelzellen bilden verschiedene Typen von Gefäßen 1655
  - 23.4.4 Gewebe, die eine Blutversorgung benötigen, setzen VEGF frei; Notch-Signalübertragung zwischen Endothelzellen reguliert die Reaktion 1655
  - 23.4.5 Signale von Endothelzellen kontrollieren die Anlockung von Pericyten und glatten Muskelzellen, um die Gefäßwand zu bilden 1657  
Zusammenfassung 1658
- 23.5 Erneuerung durch multipotente Stammzellen: Bildung der Blutzellen 1658**
  - 23.5.1 Die drei Gruppen von weißen Blutkörperchen: Granulocyten, Monocyten und Lymphocyten 1659
  - 23.5.2 Die Bildung eines jeden Blutzelltyps im Knochenmark wird individuell kontrolliert 1661
  - 23.5.3 Die blutbildenden Stammzellen sitzen im Knochenmark 1662
  - 23.5.4 Eine multipotente Stammzelle erzeugt alle Klassen von Blutzellen 1664
  - 23.5.5 Die Determinierung geschieht stufenweise 1664
  - 23.5.6 Die Anzahl spezialisierter Blutzellen erhöht sich durch Teilung determinierter Vorläuferzellen 1666
  - 23.5.7 Stammzellen brauchen Kontaktsignale aus den Stromazellen 1666
  - 23.5.8 Faktoren, die die Blutbildung kontrollieren, können in Kultur untersucht werden 1667
  - 23.5.9 Die Erythropoese hängt von dem Hormon Erythropoietin ab 1668
  - 23.5.10 Viele CSFs beeinflussen die Bildung von Neutrophilen und Makrophagen 1668
  - 23.5.11 Das Verhalten einer blutbildenden Zelle hängt teilweise vom Zufall ab 1669
  - 23.5.12 Die Regulation des Überlebens einer Zelle ist genauso wichtig wie die Regulation ihrer Vermehrung 1671  
Zusammenfassung 1671
- 23.6 Entstehung, Anpassung und Neubildung der Skelettmuskulatur 1672**
  - 23.6.1 Neue Skelettmuskelfasern entstehen durch Verschmelzung von Myoblasten 1673
  - 23.6.2 Muskelzellen können ihre Eigenschaften verändern, indem sie ihre Protein-Isoformen wechseln 1674
  - 23.6.3 Skelettmuskelfasern scheiden Myostatin aus, um ihr Wachstum selbst zu begrenzen 1675
  - 23.6.4 Einige Myoblasten überdauern als ruhende Stammzellen im Erwachsenen 1676  
Zusammenfassung 1676
- 23.7 Fibroblasten und ihre Abkömmlinge: die Familie der Bindegewebszellen 1677**
  - 23.7.1 Fibroblasten verändern ihre Eigenschaften als Reaktion auf chemische Signale 1677
  - 23.7.2 Die extrazelluläre Matrix kann durch Einwirkung auf Zellgestalt und -anheftung die Differenzierung der Bindegewebszellen beeinflussen 1679
  - 23.7.3 Osteoblasten bilden die Knochenmatrix 1679
  - 23.7.4 Die meisten Knochen werden um Knorpelmodelle herum gebaut 1681
  - 23.7.5 Knochen wird ständig von den Zellen in seinem Inneren umgebaut 1682
  - 23.7.6 Osteoclasten werden durch Signale von Osteoblasten kontrolliert 1684
  - 23.7.7 Fettzellen können sich aus Fibroblasten entwickeln 1685
  - 23.7.8 Von Fettzellen ausgeschiedenes Leptin bewirkt eine Rückkopplung, um das Essverhalten zu steuern 1686  
Zusammenfassung 1687
- 23.8 Stammzell-Engineering 1688**
  - 23.8.1 Hämatopoietische Stammzellen können verwendet werden, um kranke Blutzellen durch gesunde zu ersetzen 1688
  - 23.8.2 Populationen epidermaler Stammzellen können zur Ausbesserung von Geweben in Kultur vermehrt werden 1689
  - 23.8.3 Neurale Stammzellen können in Kultur manipuliert werden 1689
  - 23.8.4 Neurale Stammzellen können das Zentralnervensystem neu besiedeln 1691
  - 23.8.5 Stammzellen im ausgewachsenen Körper sind gewebespezifisch 1691
  - 23.8.6 ES-Zellen lassen sich zur Herstellung von beliebigen Körperteilen verwenden 1692
  - 23.8.7 Patientenspezifische ES-Zellen können das Problem der Immunabstoßung lösen 1694
  - 23.8.8 ES-Zellen sind nützlich für die Entdeckung von Arzneimitteln und für die Analyse von Krankheiten 1694  
Zusammenfassung 1695  
Literatur 1696
- 24 Krankheitserreger, Infektion und angeborene Immunität 1701**
  - 24.1 Einführung in die Krankheitserreger 1702
    - 24.1.1 Pathogene haben spezifische Mechanismen entwickelt, um mit ihren Wirten in Wechselwirkung zu treten 1702

## **XLIV Ausführliches Inhaltsverzeichnis**

- 24.1.2 Die Anzeichen und Symptome einer Infektion können durch den Erreger oder durch die Antworten des Wirts verursacht werden 1704
- 24.1.3 Krankheitserreger unterscheiden sich phylogenetisch 1705
- 24.1.4 Bakterielle Pathogene besitzen spezialisierte Virulenz-Gene 1706
- 24.1.5 Pilze und parasitische Protozoen haben komplexe Lebenszyklen mit unterschiedlichen Erscheinungsformen 1711
- 24.1.6 Viren benutzen die Maschinerie der Wirtszelle, um sich zu vermehren 1713
- 24.1.7 Prionen sind infektiöse Proteine 1715
- 24.1.8 Infektionskrankheiten sind mit Krebs, Herzerkrankungen und anderen chronischen Erkrankungen verbunden 1717  
Zusammenfassung 1719
- 24.2 Zellbiologie der Infektion 1719**
  - 24.2.1 Pathogene durchbrechen Schutzbarrieren, um den Wirt zu besiedeln 1719
  - 24.2.2 Pathogene, die Epithelien besiedeln, müssen verhindern, dass der Wirt sie beseitigt 1721
  - 24.2.3 Intrazelluläre Pathogene besitzen Mechanismen, um in Wirtszellen einzudringen und sie wieder zu verlassen 1723
  - 24.2.4 Viruspartikel binden an Moleküle auf der Oberfläche der Wirtszelle 1724
  - 24.2.5 Virionen dringen durch Membranfusion, Porenbildung oder Membranbeschädigung in Wirtszellen ein 1725
  - 24.2.6 Bakterien dringen über Phagocytose in Wirtszellen ein 1727
  - 24.2.7 Intrazelluläre eukaryotische Parasiten dringen aktiv in Wirtszellen ein 1728
  - 24.2.8 Viele Pathogene verändern den Membrantransport in der Wirtszelle 1731
  - 24.2.9 Viren und Bakterien verwenden das Cytoskelett der Wirtszelle, um sich intrazellulär fortzubewegen 1735
  - 24.2.10 Viren nutzen den Stoffwechsel ihrer Wirtszelle aus 1737
  - 24.2.11 Krankheitserreger können das Verhalten des Wirtsorganismus ändern, um ihre Verbreitung zu erleichtern 1738
  - 24.2.12 Die Evolution von Krankheitserregern verläuft sehr schnell 1739
  - 24.2.13 In Pathogenen entsteht die Antigenvariation über vielfache Mechanismen 1740
  - 24.2.14 Fehleranfällige Replikationsmechanismen dominieren die virale Evolution 1741
  - 24.2.15 Arzneimittelresistente Erreger stellen ein immer größeres Problem dar 1743  
Zusammenfassung 1746
- 24.3 Infektionsbarrieren und das angeborene Immunsystem 1746**
  - 24.3.1 Epithelien und Defensine helfen dabei, Infektionen zu verhindern 1747
  - 24.3.2 Menschenzellen erkennen konservierte Merkmale von Pathogenen 1748
  - 24.3.3 Die Komplementaktivierung führt zur Phagocytose oder Lyse von Pathogenen 1750
  - 24.3.4 Toll-like-Proteine und NOD-Proteine sind eine alte Familie von Mustererkennungs-Rezeptoren 1752
  - 24.3.5 Phagocytierende Zellen suchen, fressen und vernichten Krankheitserreger 1753
  - 24.3.6 Aktivierte Makrophagen tragen an den Infektionsstellen zur Entzündungsreaktion bei 1755
  - 24.3.7 Virusinfizierte Zellen ergreifen drastische Maßnahmen, um die Virusvermehrung zu verhindern 1757
  - 24.3.8 Natürliche Killerzellen veranlassen virusinfizierte Zellen dazu, sich selbst zu töten 1758
  - 24.3.9 Dendritische Zellen bilden die Verbindung zwischen dem angeborenen und dem adaptiven Immunsystem 1759  
Zusammenfassung 1760  
Literatur 1761
- 25 Das adaptive Immunsystem 1763**
  - 25.1 Lymphocyten und die zellulären Grundlagen der adaptiven Immunität 1765**
    - 25.1.1 Lymphocyten sind die Träger der adaptiven Immunität 1765
    - 25.1.2 Das angeborene und das adaptive Immunsystem arbeiten Hand in Hand 1766
    - 25.1.3 B-Lymphocyten entwickeln sich im Knochenmark, T-Lymphocyten im Thymus 1767
    - 25.1.4 Das adaptive Immunsystem funktioniert durch klonale Selektion 1769
    - 25.1.5 Die meisten Antigene stimulieren viele verschiedene Lymphocyten-Klone 1770
    - 25.1.6 Immunologisches Gedächtnis beruht sowohl auf klonaler Expansion als auch auf der Differenzierung der Lymphocyten 1771
    - 25.1.7 Immunologische Toleranz gewährleistet, dass „Selbst“-Antigene normalerweise nicht angegriffen werden 1772
    - 25.1.8 Lymphocyten patrouillieren ständig durch die peripheren Lymphorgane 1775  
Zusammenfassung 1777
  - 25.2 B-Zellen und Antikörper 1778**
    - 25.2.1 B-Zellen produzieren Antikörper als Zelloberflächen-Rezeptoren und als sezernierte Moleküle 1778
    - 25.2.2 Ein typischer Antikörper hat zwei identische Antigen-Bindungsstellen 1778

- 25.2.3 Ein Antikörpermolekül setzt sich aus schweren und leichten Ketten zusammen 1779
- 25.2.4 Es gibt fünf Klassen von schweren Ketten, mit jeweils einer anderen biologischen Funktion 1780
- 25.2.5 Die Stärke der Antigen-Antikörper-Wechselwirkung ist durch Affinität und Zahl der Antigen-Bindungsstellen bedingt 1784
- 25.2.6 Leichte und schwere Ketten bestehen aus konstanten und variablen Regionen 1786
- 25.2.7 Leichte und schwere Ketten sind in mehrere Ig-Domänen gefaltet 1786
- 25.2.8 Eine Antigen-Bindungsstelle wird aus hypervariablen Schleifen aufgebaut 1788  
Zusammenfassung 1789
- 25.3 Die Entstehung der Antikörpervielfalt 1789**
  - 25.3.1 Während der B-Zell-Entwicklung werden die Antikörper-Gene aus einzelnen Gensegmenten zusammengesetzt 1790
  - 25.3.2 Ungenauigkeiten bei der Verknüpfung der Gensegmente erhöhen die Vielfalt der V-Regionen stark 1792
  - 25.3.3 Die Kontrolle der V(D)J-Rekombination stellt sicher, dass B-Zellen monospezifisch sind 1793
  - 25.3.4 Antigengesteuerte, somatische Hypermutation sorgt für die Feinabstimmung der Antikörper-Antwort 1795
  - 25.3.5 B-Zellen können die Antikörperklasse, die sie exprimieren, wechseln 1795  
Zusammenfassung 1797
- 25.4 T-Zellen und MHC-Proteine 1798**
  - 25.4.1 T-Zell-Rezeptoren (TCRs) sind antikörperähnliche Heterodimere 1799
  - 25.4.2 Antigenpräsentation durch dendritische Zellen kann T-Zellen entweder aktivieren oder tolerant machen 1800
  - 25.4.3 Cytotoxische T-Lymphocyten induzieren den Selbstmord infizierter Zellen 1802
  - 25.4.4 Effektor-Helfer-T-Zellen aktivieren andere Zellen des angeborenen und des adaptiven Immunsystems 1804
  - 25.4.5 Regulatorische T-Zellen unterdrücken die Aktivität anderer T-Zellen 1804
  - 25.4.6 T-Zellen erkennen an MHC-Proteine gebundene Fremd-Peptide 1805
  - 25.4.7 Die MHC-Proteine wurden bei Transplantationsreaktionen entdeckt, lange bevor ihre eigentliche Funktion erkannt wurde 1806
  - 25.4.8 Klasse-I- und Klasse-II-MHC-Proteine sind strukturell verwandte Heterodimere 1807
- 25.4.9 Ein MHC-Protein bindet ein Peptid und daraufhin einen T-Zell-Rezeptor 1808
- 25.4.10 Die MHC-Proteine dirigieren die T-Zellen zu ihren Zielzellen 1810
- 25.4.11 CD4- und CD8-Korezeptoren binden an nichtvariable Teile der MHC-Proteine 1811
- 25.4.12 Cytotoxische T-Lymphocyten erkennen Peptide aus fremden, cytoplasmatischen Proteinen im Verbund mit Klasse-I-MHC-Proteinen 1813
- 25.4.13 Helfer-T-Zellen erkennen Peptide aus fremden, endocytierten Proteinen im Verbund mit Klasse-II-MHC-Proteinen 1815
- 25.4.14 Möglicherweise nützliche T-Zellen werden im Thymus positiv ausgelesen 1817
- 25.4.15 Im Thymus sterben die meisten jungen cytotoxischen und Helfer-T-Zellen, die von „Selbst“-Peptid-MHC-Komplexen aktiviert werden könnten 1818
- 25.4.16 Einige organspezifische Proteine werden ektopisch im Thymusmark exprimiert 1819
- 25.4.17 Die biologische Funktion der MHC-Proteine erklärt ihren Polymorphismus 1820  
Zusammenfassung 1821
- 25.5 Aktivierung von Helfer-T-Zellen und Lymphocyten 1822**
  - 25.5.1 Aktivierte dendritische Zellen verwenden zur Aktivierung von T-Zellen viele Mechanismen 1822
  - 25.5.2 Die Aktivierung von T-Zellen wird durch negative Rückkopplung gesteuert 1824
  - 25.5.3 Der Subtyp der Effektor-Helfer-T-Zelle bestimmt die Art der adaptiven Immunantwort 1825
  - 25.5.4 T<sub>H</sub>1-Zellen aktivieren Makrophagen am Infektionsherd und erzeugen eine Entzündungsreaktion 1827
  - 25.5.5 Antigenbindung an B-Zell-Rezeptoren (BCRs) ist nur ein Schritt in der B-Zellaktivierung 1829
  - 25.5.6 Antigenspezifische Helfer-T-Zellen sind für die Aktivierung der meisten B-Zellen unbedingt erforderlich 1830
  - 25.5.7 Eine spezielle B-Zell-Klasse erkennt T-Zell-unabhängige Antigene 1832
  - 25.5.8 Viele Erkennungsmoleküle des Immunsystems gehören der sehr alten Ig-Superfamilie an 1833  
Zusammenfassung 1834  
Literatur 1835
- Glossar 1839**
- Register 1895**