

## Meilensteine der Biologie Allgemeine Mechanismen des Lebens

Alle Lebewesen bestehen aus Zellen, und wie wir in diesem Kapitel gesehen haben, gleichen sich sämtliche Zellen grundsätzlich in ihrem Inneren. Sie verstauen ihre genetische Information in DNA-Molekülen, die die Herstellung von RNA-Molekülen regeln, die wiederum die Herstellung von Proteinen regeln. Es sind größtenteils die Proteine, die die chemischen Reaktionen der Zelle ausführen, ihr Aussehen gestalten und ihr Verhalten steuern. Aber wie weit gehen die Ähnlichkeiten zwischen Zellen – und den Organismen, die sie bilden – tatsächlich? Lassen sich Proteine eines Organismus durch Proteine eines anderen Organismus austauschen? Kann ein Enzym, das in einem Bakterium Glucose verdaut, den gleichen Zucker auch dann abbauen, wenn es in eine Hefe, einen Hummer oder einen Menschen eingeschleust wird? Was ist mit den molekularen Maschinerien, die genetische Information kopieren und auswerten? Sind sie bei unterschiedlichen Organismen funktionell äquivalent? Die Antworten darauf kamen aus vielen Quellen, aber die verblüffendste und einschneidende Antwort kam aus Experimenten, die man mit genügsamen Hefezellen durchgeführt hat. Diese Untersuchungen, die die biologische Gemeinschaft aufregten, konzentrierten sich auf den wesentlichsten Prozess des Lebens – auf die Zellteilung.

### Zellteilung und Entdeckung

Alle Zellen gehen grundsätzlich aus anderen Zellen hervor, d. h., eine neue Zelle kann nur entstehen, indem sich eine bereits existierende Zelle teilt. Um sich zu vermehren, muss eine Mutterzelle eine geordnete Abfolge von Reaktionen ausführen, durch die sie ihre gesamten Bestandteile verdoppelt und sich schließlich in zwei Tochterzellen teilt. Dieser entscheidende Vorgang von Verdopplung und Teilung, der als *Zellteilungszyklus* oder nur kurz als *Zellzyklus* bezeichnet wird, ist höchst komplex und wird sorgfältig überwacht. Fehler in einem der Proteine, die an der Kontrolle des Zellzyklus mitwirken, können für den Organismus tödlich sein.

Diese äußerste Verlässlichkeit auf ausschlaggebende Proteine ist für Biologen ein Glück, denn es macht es den Biologen einfach, sie zu identifizieren und zu untersuchen. Ist ein Protein bei einem bestimmten Prozess entscheidend, so kann eine Mutation, die zu einem ungewöhnlichen Protein – oder zu gar keinem Protein – führt, verhindern, dass in der Zelle der Prozess ablaufen kann. indem Wissenschaftler Organismen isolierten, deren Zellzyklus defekt ist, konnten sie die Proteine identifizieren, die den Ablauf des Zellzyklus kontrollieren.

Die Untersuchungen von Zellzyklusmutanten waren besonders erfolgreich bei Hefen. Hefen sind einzellige Pilze und besonders beliebte Organismen für solche genetischen Studien. Sie sind genau wie wir Eukaryoten, allerdings klein, einfach aufgebaut, schnell zu vermehren und genetisch leicht zu manipulieren. Hefemutanten, die den Zellzyklus nicht mehr durchlaufen können, haben zur Entdeckung vieler Gene geführt, die den Zellzyklus kontrollieren (engl. *cell division cycle*; daher nennen wir diese Gene

*Cdc*-Gene). Hefemutanten lieferten so detaillierte Erkenntnisse, wie diese Gene und die Proteine, die sie codieren, wirklich funktionieren.

Paul Nurse und seine Kollegen verwendeten zur Identifizierung der *Cdc*-Gene die Hefe *Schizosaccharomyces pombe*, die nach dem afrikanischen Bier benannt ist, aus dem sie zuerst isoliert wurde. *S. pombe* ist eine stäbchenförmige Hefe, die durch Verlängerung ihrer Enden wächst und sich durch Spaltung in der Mitte des Stäbchens teilt (Spaltthefe) (siehe Abb. 1-1E). Die Wissenschaftler fanden heraus, dass eines dieser identifizierten *Cdc*-Gene, nämlich *Cdc2*, benötigt wird, um einige Schlüsselereignisse des Zellzyklus anzureiben. Wurde das Gen durch eine Mutation inaktiviert, so konnten sich die Hefezellen nicht teilen. Versorgte man die Zellen wieder mit einer üblichen Kopie des Gens, so erlangten sie ihre Fähigkeit zur Zellteilung wieder zurück.

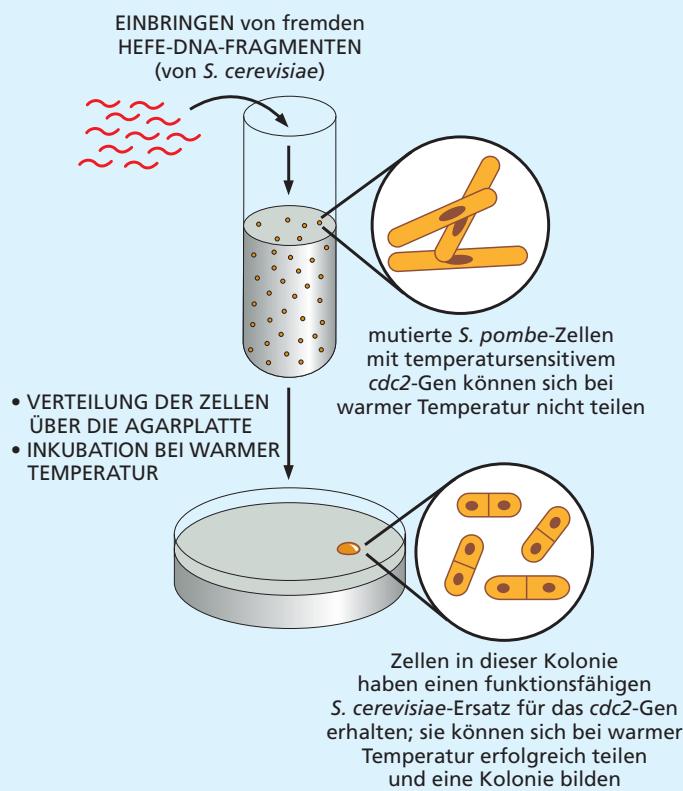
Ersetzt man ein fehlerhaftes *Cdc2*-Gen in *S. pombe* mit einem funktionierenden *Cdc2*-Gen der gleichen Hefe, so lässt sich der Schaden beheben und die Zelle kann sich wieder regulär teilen. Aber was passiert, wenn man ein ähnliches Zellteilungsgen aus einem anderen Organismus verwendet? Das war die Frage, mit der sich das Team um Nurse als Nächstes beschäftigte.

### Nahe Verwandte

*Saccharomyces cerevisiae* ist eine andere Hefeart und gehört zu einer der Handvoll Modellorganismen, mit denen Biologen ihr Wissen darüber erweitern, wie der Zellzyklus in einer Eukaryotenzelle abläuft. *S. cerevisiae* wird zum Bierbrauen verwendet (Bierhefe), teilt sich, indem sie eine kleine Knospe bildet, die heranwächst und sich schließlich von der Mutterzelle abtrennt (s. Abb. 1-14 und 1-32). Obwohl sich *S. cerevisiae* und *S. pombe* in ihrer Art der Zellteilung unterscheiden, stützen sich beide auf ein komplexes Netzwerk von Proteinen, die zusammenwirken, um die Zellteilung durchzuführen. Aber können Proteine der einen Hefe Proteine der anderen Hefe dabei ersetzen?

Um dies herauszufinden, isolierten Paul Nurse und seine Kollegen DNA von gesunden *S. cerevisiae*-Zellen und führten sie in *S. pombe*-Zellen ein, die eine temperatursensitive Mutation des *Cdc2*-Gens besaßen, die die Zelle am Teilen hindert, wenn man die Temperatur erhöht.

Dabei bemerkten die Forscher, dass einige der mutierten *S. pombe*-Zellen bei der erhöhten Temperatur die Fähigkeit zur Vermehrung wiedererlangt hatten. Wenn sie auf eine Agarplatte mit einem Wachstumsmedium aufgetragen wurden, konnten sich die „geretteten“ Zellen immer wieder teilen und kleine Kolonien aus vielen Millionen einzelner Hefezellen bilden (s. Abb. 1-35). Bei näherer Betrachtung fanden die Wissenschaftler heraus, dass diese „geretteten“ Hefezellen ein DNA-Fragment aufgenommen hatten, das das entsprechende *Cdc2*-Gen aus *S. cerevisiae* enthielt. Ein Gen, das bereits in den bahnbrechenden Arbeiten zum Zellzyklus von Lee Hartwell und Kollegen entdeckt worden war.



**Abb. 1-35** *S. pombe*-Zellen mit einem defekten Zellzyklusgen können durch das entsprechende Gen aus *S. cerevisiae* gerettet werden. DNA wird aus *S. cerevisiae* isoliert und in große Fragmente zerkleinert, die in eine Kultur von mutierten *S. pombe*-Zellen eingebracht werden, die sich bei Raumtemperatur vermehren. Wie man DNA manipulieren und in unterschiedliche Zellarten einbringen kann, werden wir in Kap. 10 erfahren. Dann werden diese Hefezellen auf einer Agarplatte verteilt, die ein geeignetes Wachstumsmedium enthält, und bei erhöhter Temperatur inkubiert, bei der das mutierte Cdc2-Protein inaktiv ist. Die wenigen Zellen, die auf diesen Platten überleben und sich vermehren, wurden durch die Aufnahme fremder DNA-Fragmente mit dem *Cdc2*-Gen „gerettet“, das es ihnen ermöglicht hat, sich bei höherer Temperatur wie üblich zu teilen.

Dieses Ergebnis war aufregend – aber vielleicht ist es gar nicht so überraschend. Wie stark kann sich schon eine Hefe von einer anderen unterscheiden? Ein anspruchsvollerer Test wäre, DNA von einem entfernteren Verwandten zu verwenden. Um das herauszufinden, führte das Forscherteam von Nurse das gleiche Experiment erneut durch und verwendete diesmal menschliche DNA. Die Resultate waren die gleichen. Das dem *Cdc2*-Gen von *S. pombe* entsprechende Gen des Menschen konnte die mutierten Hefezellen retten, indem es die Zellen befähigte, sich wie ein Wildtyp zu teilen.

Mensch	...FGLARA <ins>FGI</ins> P <ins>I</ins> R <ins>V</ins> Y <ins>T</ins> H <ins>E</ins> V <ins>V</ins> T <ins>L</ins> W <ins>Y</ins> R <ins>S</ins> P <ins>E</ins> V <ins>V</ins> L <ins>G</ins> S <ins>A</ins> R <ins>Y</ins> S <ins>T</ins> P <ins>V</ins> D <ins>I</ins> W <ins>S</ins> I <ins>G</ins> T <ins>I</ins> F <ins>A</ins> E <ins>L</ins> A <ins>T</ins> K <ins>L</ins> P <ins>L</ins> F <ins>H</ins> G <ins>D</ins> S <ins>E</ins> I <ins>D</ins> Q <ins>L</ins> F <ins>R</ins> I <ins>P</ins> R <ins>A</ins> L <ins>G</ins> T <ins>P</ins> N <ins>N</ins> E <ins>V</ins> W <ins>P</ins> E <ins>V</ins> E <ins>S</ins> I <ins>Q</ins> D <ins>Y</ins> K <ins>N</ins> T <ins>F</ins> ...
<i>S. pombe</i>	...FGLAR <ins>S</ins> F <ins>G</ins> V <ins>P</ins> L <ins>R</ins> N <ins>Y</ins> T <ins>H</ins> E <ins>I</ins> V <ins>V</ins> T <ins>L</ins> W <ins>Y</ins> R <ins>A</ins> P <ins>E</ins> V <ins>V</ins> L <ins>G</ins> S <ins>R</ins> H <ins>Y</ins> S <ins>T</ins> G <ins>V</ins> D <ins>I</ins> W <ins>S</ins> V <ins>G</ins> C <ins>I</ins> F <ins>A</ins> E <ins>N</ins> I <ins>R</ins> R <ins>S</ins> P <ins>L</ins> F <ins>P</ins> G <ins>D</ins> S <ins>E</ins> I <ins>D</ins> E <ins>I</ins> F <ins>K</ins> I <ins>P</ins> Q <ins>V</ins> L <ins>G</ins> T <ins>P</ins> N <ins>E</ins> E <ins>V</ins> W <ins>P</ins> G <ins>V</ins> T <ins>L</ins> L <ins>Q</ins> D <ins>Y</ins> K <ins>S</ins> T <ins>F</ins> ...
<i>S. cerevisiae</i>	...FGLARA <ins>FGV</ins> P <ins>L</ins> R <ins>AY</ins> THE <ins>I</ins> V <ins>V</ins> T <ins>L</ins> W <ins>Y</ins> R <ins>A</ins> P <ins>E</ins> V <ins>V</ins> L <ins>G</ins> G <ins>K</ins> Q <ins>Y</ins> S <ins>T</ins> G <ins>V</ins> D <ins>T</ins> W <ins>S</ins> I <ins>G</ins> C <ins>I</ins> F <ins>A</ins> E <ins>H</ins> C <ins>N</ins> R <ins>L</ins> P <ins>I</ins> F <ins>S</ins> G <ins>D</ins> S <ins>E</ins> I <ins>D</ins> Q <ins>I</ins> F <ins>K</ins> I <ins>P</ins> R <ins>V</ins> L <ins>G</ins> T <ins>P</ins> N <ins>E</ins> A <ins>I</ins> W <ins>P</ins> D <ins>I</ins> V <ins>Y</ins> L <ins>P</ins> D <ins>F</ins> K <ins>P</ins> S <ins>F</ins> ...

**Abb. 1-36** Die Zellteilungszyklus-Proteine von Hefen und Mensch besitzen sehr ähnliche Aminosäuresequenzen. Übereinstimmungen zwischen den Aminosäuresequenzen eines Abschnitts des menschlichen Cdc2-Proteins und einer ähnlichen Region in den entsprechenden Proteinen von *S. pombe* und *S. cerevisiae* sind grün markiert. Jede Aminosäure wird durch einen Buchstaben repräsentiert.

### Gene lesen

Das Ergebnis war selbst für Nurse noch überraschender. Die Vorfahren von Hefe und Mensch teilten sich vor ungefähr 1,5 Milliarden Jahren. Daher war es kaum zu glauben, dass diese Organismen den Zellzyklus auf so ähnliche Weise inszenieren. Die Ergebnisse zeigten aber zweifelsfrei, dass die Proteine des Menschen und der Hefe funktionell äquivalent sind. Nurse und seine Kollegen konnten sogar zeigen, dass sie auch fast gleich groß sind und eine sehr ähnliche Reihenfolge der Aminosäuren besitzen. Das menschliche Cdc2-Protein stimmt in 63 % seiner Aminosäuren mit dem Cdc2-Protein aus *S. pombe* überein und in 58 % mit dem entsprechenden Protein aus *S. cerevisiae* (Abb. 1-36). Zusammen mit Tim Hunt, der ein anderes Zellzyklusprotein, Cyclin, entdeckt hatte, bekamen Nurse und Hartwell 2001 den Nobelpreis für ihre Studien dieser Schlüsselregulatoren des Zellzyklus verliehen.

Die Experimente von Nurse zeigten, dass Proteine aus sehr verschiedenen Organismen funktionell untereinander austauschbar sein können. Daraus kann man schließen, dass der Zellzyklus in jedem heute lebendem eukaryotischen Organismus auf die gleiche Art kontrolliert wird. Offensichtlich haben die Moleküle, die bei Eukaryoten die Zellteilung steuern, eine so elementare Bedeutung, dass sie über mehr als eine Milliarde Jahre eukaryotischer Evolution hinweg fast unverändert konserviert wurden.

Die Versuche zeigen auch eine noch grundlegendere Tatsache auf. Die mutierte Hefe wurde nicht durch eine direkte Injektion des menschlichen Proteins repariert, sondern durch Einschleusen eines Stücks menschlicher DNA. Die Hefezellen waren also in der Lage, diese Information korrekt abzulesen und zu nutzen. Folglich ähnelt sich auch in Eukaryoten die molekulare Maschinerie zum Lesen der Information, die in der DNA codiert ist bei verschiedenen Zellen und Organismen. Eine Hefezelle besitzt die gesamte Ausrüstung, die nötig ist, um die in einem menschlichen Gen verschlüsselten Anweisungen auszuwerten und mithilfe dieser Information die Herstellung eines voll funktionsfähigen menschlichen Proteins zu bewerkstelligen.

Die Geschichte von Cdc2 ist nur eines von Tausend Beispielen, wie Untersuchungen in Hefezellen maßgeblich zu Erkenntnissen in der Humanbiologie beigetragen haben. Obwohl es sich paradox anhören mag, kann der kürzeste und effizienteste Weg zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit oft mit detaillierten Untersuchungen an so einfachen biologischen Organismen wie Bier- oder Bäckerhefe beginnen.



**Abb. 1-37** *Caenorhabditis elegans* ist ein kleiner Fadenwurm, der gewöhnlich in der Erde lebt. Die meisten Individuen dieser Spezies sind Hermaphroditen, die sowohl Spermien als auch Eier produzieren (letztere kann man an der Unterseite des Tieres direkt unter der Haut sehen). *C. elegans* war der erste vielzellige Organismus, dessen vollständiges Genom sequenziert wurde. (Freundlicherweise von Maria Gallegos zur Verfügung gestellt.)

Kap. 8 zurückkommen. Außerdem stellte sich heraus, dass die Gene von *Drosophila* den menschlichen Genen erstaunlich ähnlich sind – wesentlich ähnlicher als man es aufgrund der äußerlichen Erscheinungen vermuten würde. Deshalb dient die Fruchtfliege als wertvolles Modell für die Untersuchung der Embryonalentwicklung des Menschen und vieler seiner Krankheiten.

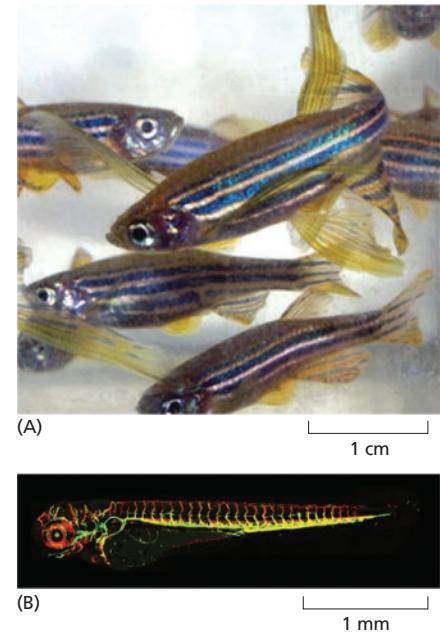
Ein anderer häufig untersuchter Organismus ist der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans* (Abb. 1-37). Er ist ein harmloser Verwandter der Älchen, die Wurzeln von Nutzpflanzen schädigen. *C. elegans* ist kleiner und einfacher gebaut als *Drosophila*, aber er entwickelt sich mit der Genauigkeit eines Uhrwerks aus einem befruchteten Ei zu einem ausgewachsenen Wurm, der exakt 959 Körperzellen besitzt (sowie eine variable Anzahl von Ei- und Spermienzellen). Dies ist ein ungewöhnlicher Grad an Regelmäßigkeit für ein Tier. Mittlerweile kennt man die minutengenaue Abfolge der Ereignisse – wie sich die Zellen teilen, bewegen und sich gemäß streng und vorhersagbaren Regeln spezialisieren. Eine Fülle von Mutanten ist verfügbar, um zu untersuchen, wie die Gene des Wurms dieses „Ballett“ der Entwicklung dirigieren. Etwa 70 % der menschlichen Gene haben irgendein Gegenstück im Fadenwurm, und ebenso wie *Drosophila* ist *C. elegans* ein nützliches Modell für viele Entwicklungsvorgänge, die im Körper des Menschen ablaufen. Untersuchungen zur Entwicklung des Fadenwurms haben beispielsweise wichtige molekularbiologische Erkenntnisse über die *Apoptose* geliefert, eine Art programmiertter Zelltod, mit dem Tiere überschüssige Zellen loswerden (das Thema wird in Kap. 18 behandelt). Dieser Prozess ist in der Krebsentwicklung ebenfalls von enormer Bedeutung, was wir im Kap. 20 besprechen.

Ein weiterer Organismus, der Einblicke in die Entwicklungsprozesse insbesondere der Wirbeltiere lieferte, ist der *Zebrafisch* (Abb. 1-38A). Da dieser Fisch in den ersten beiden Lebenswochen durchsichtig ist, bietet er ein ideales System, um zu beobachten, wie sich die Zellen in einem lebenden Tier im Laufe der Entwicklung verhalten (Abb. 1-38B).

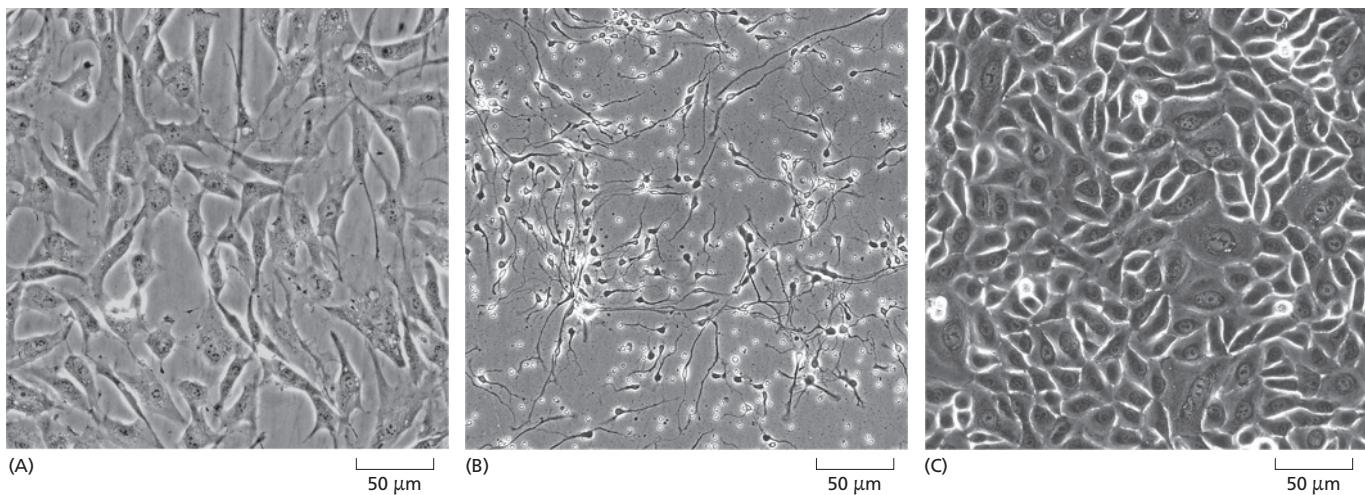
Säugetiere gehören zu den komplexesten Tieren. Schon lange verwendet man die Maus als Modellorganismus, um Genetik, Embryonalentwicklung, Immunologie und Zellbiologie der Säugetiere zu untersuchen. Dank moderner molekularbiologischer Methoden ist es möglich, Mäuse mit gezielten Mutationen in jedem beliebigen Gen zu züchten oder mit künstlich erzeugten Genen, die in ihr Erbgut eingeschleust wurden (was wir in Kap. 10 noch sehen werden). Auf diese Weise kann man prüfen, für welche Körperfunktion ein bestimmtes Gen erforderlich ist und wie es arbeitet. Fast jedes menschliche Gen hat ein Gegenstück mit ähnlicher DNA-Sequenz und Funktion in der Maus. Daher haben sich diese Tiere als hervorragende Modelle zur Analyse von Genen erwiesen, die sowohl für die menschliche Gesundheit als auch bei Krankheiten wichtig sind.

### 1.5.5 Biologen forschen auch direkt an Menschen und ihren Zellen

Trotz aller Ähnlichkeiten auf molekularer Ebene sind Menschen jedoch weder Mäuse noch Fische, Würmer, Fliegen oder Hefen, und so untersuchen Wissenschaftler natürlich auch den Menschen selbst. Wie bei Bakterien oder Hefen können auch menschliche Zellen in Kultur gehalten und geerntet werden, wodurch sie für biologische Untersuchungen zugänglich werden. So lassen sich auch die Gene näher untersuchen, die die Funktionen



**Abb. 1-38** Zebrafische sind beliebte Modellorganismen zur Untersuchung der Entwicklung von Wirbeltieren. (A) Diese kleinen, robusten tropischen Fische – in vielen Heimaquarien die Hauptfischart – sind leicht und billig zu züchten und zu halten. (B) Sie eignen sich besonders gut für entwicklungsbiologische Studien, da sie transparente Embryos besitzen, die sich außerhalb der Mutter entwickeln. Daher kann man im lebenden Organismus leicht beobachten, wie sich die Zellen während der Entwicklung bewegen und wie sie ihren Charakter verändern. In diesem Bild eines zwei Tage alten Embryos (aufgenommen mit einem konfokalen Mikroskop) markiert das grün fluoreszierende Protein die sich entwickelnden Lymphgefäß, und das rot fluoreszierende Protein markiert die sich entwickelnden Blutgefäß. Regionen, in denen beide fluoreszierende Proteine auftreten, erscheinen gelb. (A, Freundlicherweise von Steve Baskauf zur Verfügung gestellt; B, aus H.M. Jung et al., *Development* 144:2070–2081, 2017.)



**Abb. 1-39** Zellen in Kultur zeigen oft die Eigenschaften, die ihrer Herkunft entsprechen. Diese mikroskopischen Phasenkontrastaufnahmen zeigen eine Auswahl von Zellen in Kultur. (A) Fibroblasten von menschlicher Haut. (B) Menschliche Nervenzellen bilden in Kultur Verbindungen untereinander aus. (C) Epithelzellen aus dem menschlichen Gebärmutterhals bilden einen Zellrasen in Kultur. (Fotografien freundlicherweise zur Verfügung gestellt von *ScienCell Research Laboratories, Inc., USA.*)

steuern. Unter geeigneten Bedingungen lassen sich viele menschliche Zellarten – natürlich auch von Tieren und Pflanzen – kultivieren, wobei sie sich vermehren und sogar spezialisierte Eigenschaften in der Kulturschale zeigen können. Experimente mit solch kultivierten Zellen bezeichnet man oft als *in vitro* (wörtlich: im (Reagenz-)Glas) im Gegensatz zu Experimenten im lebenden Organismus, die als *in vivo* (wörtlich: im Lebenden) bezeichnet werden.

Obwohl es nicht auf alle Zellarten zutrifft, zeigen viele Zellen, zu denen auch solche menschlichen Ursprungs gehören, ihre differenzierten Eigenschaften entsprechend ihrer Herkunft auch in der Kulturschale: Fibroblasten, die Hauptzellart im Bindegewebe, sezernieren weiterhin Proteine der extrazellulären Matrix; embryonale Herzmuskelzellen ziehen sich in der Zellkulturschale spontan zusammen; Nervenzellen bilden Axone aus und gehen funktionelle Verbindungen mit anderen Nervenzellen ein; Epithelzellen verbinden sich zu kontinuierlichen Lagen von Zellen, wie sie es auch innerhalb des Körpers tun (Abb. 1-39). Da kultivierte Zellen unter kontrollierten Bedingungen gehalten werden, kann man mit ihnen oft Untersuchungen machen, die *in vivo* nicht möglich wären. So kann man z. B. Zellen in Kultur Hormonen oder Wachstumsfaktoren aussetzen und anschließend einfach untersuchen, wie sich diese Signalmoleküle auf die Form oder das Verhalten der Zellen auswirken. Bemerkenswerterweise können bestimmte menschliche Embryonalzellen dazu gebracht werden, sich in verschiedene Zellarten zu differenzieren, die sich zu organähnlichen Strukturen zusammenlagern, die einem gewöhnlichen Organ wie Auge oder Gehirn sehr ähneln. Solche *Organide* können zur Untersuchung von Entwicklungsvorgängen verwendet werden – und wie sie in bestimmten genetisch bedingten Krankheiten entgleisen (das wird in Kap. 20 erläutert).

Zusätzlich zu diesen Untersuchungen an Zellkulturen werden Menschen auch direkt in Kliniken untersucht. In der Humanbiologie wurde die Forschung vor allem aus medizinischem Interesse betrieben. Der medizinische Datenbestand über die menschliche Gattung ist außerordentlich groß. Natürliche Mutationen eines bestimmten menschlichen Gens, die zu einer Erkrankung führen, treten zwar nur selten auf, aber die Konsequenzen sind gut dokumentiert: Denn Menschen besitzen die einzigartige Fähigkeit, über ihre Gendefekte zu berichten und sie zu dokumentieren. In keiner anderen Spezies wurden Milliarden von Individuen so intensiv untersucht, beschrieben und erforscht wie beim Menschen.



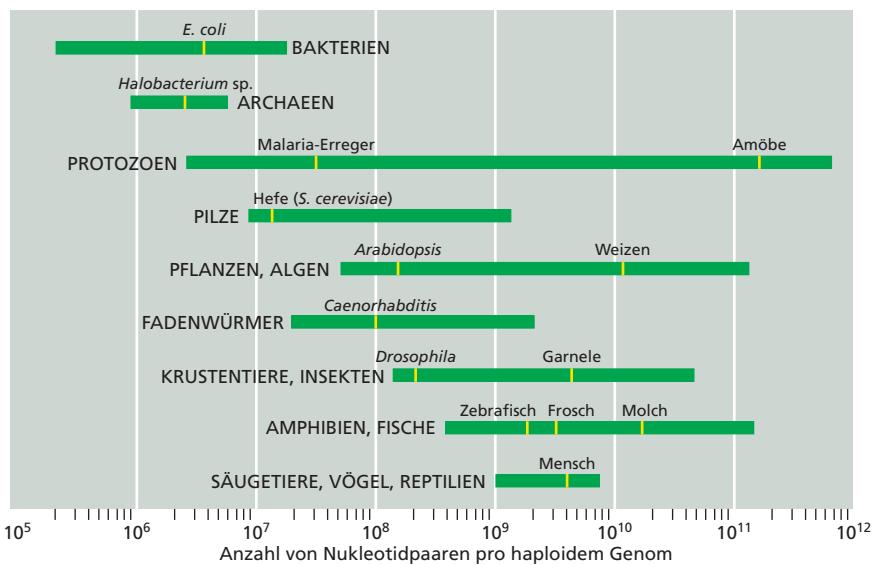
**Abb. 1-40 Unterschiedliche Arten besitzen gleiche Gene.** Das Menschenbaby und die Maus haben ähnliche weiße Flecken auf ihrer Stirn, weil beide Defekte im gleichen Gen (genannt *Kit*) besitzen, das für die gesunde Entwicklung, die reguläre Wanderung und Erhaltung von einigen Pigmentzellen der Haut nötig ist. (Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von R. A. Fleischman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88:10885–10889, 1991.)

Dennoch sind die Lücken in unserem Wissen noch immer gewaltig. Der Säugetierkörper ist mit seinen Milliarden von Zellen äußerst komplex, und man könnte fast darüber verzweifeln, wie man jemals verstehen soll, auf welche Weise die DNA in einem befruchten Maus-Ei eine Maus und keinen Fisch erzeugt oder die DNA in einer menschlichen Eizelle die Entwicklung eines Menschen und keiner Maus steuert. Die Enthüllungen der Molekularbiologie lassen aber die Aufklärung dieser Mechanismen in absehbarer Zukunft als erreichbar erscheinen. Dieser neue Optimismus entspringt vor allem der Entdeckung, dass die Gene einer Tierart in den meisten anderen Tierarten nahe verwandte Gegenstücke besitzen, die offenbar ähnliche Funktionen ausüben (Abb. 1-40). Wir alle haben einen gemeinsamen evolutionären Ursprung, und unter der Oberfläche sieht es so aus, als würden wir auch dieselben molekularen Mechanismen miteinander teilen. Fliegen, Würmer, Fische, Mäuse und Menschen liefern folglich einen Schlüssel zum Verständnis, wie Tiere im Allgemeinen beschaffen sind und wie ihre Zellen arbeiten.

### 1.5.6 Der Vergleich von Genomsequenzen deckt das gemeinsame Erbe des Lebens auf

Auf molekularer Ebene erfolgten die evolutionären Abwandlungen bemerkenswert langsam. Heutige Organismen weisen viele Merkmale auf, die über mehr als drei Milliarden Jahre der Existenz des Lebens auf der Erde bewahrt wurden. Dieser Zeitraum entspricht etwa einem Fünftel des Alters des Universums. Dieser bemerkenswerte evolutionäre Konservatismus liefert die Grundlage für die Untersuchungen der Molekularbiologie. Als Überleitung zu den folgenden Kapiteln beenden wir unsere Einführung deshalb mit einer etwas ausführlicheren Betrachtung der Verwandtschaftsverhältnisse und grundlegenden Ähnlichkeiten innerhalb der Lebewesen. Auf diesem Gebiet gewann man in den letzten Jahren enorm viele neue Erkenntnisse durch Technologiefortschritte, die es ermöglichen, die kompletten Genomsequenzen von Tausenden von Organismen, einschließlich des Menschen, zu entschlüsseln (damit werden wir uns in Kap. 9 näher beschäftigen).

Das Erste, was man sich bei einem Genom eines Organismus ansieht, ist die Gesamtgröße und wie viele Gene in die sich daraus ergebende DNA-Länge gepackt sind. Prokaryoten tragen nur wenig überflüssiges genetisches Gepäck mit sich und haben in ihr relativ kleines Genom pro Nukleotidanzahl viele Informationen hineingequetscht. Bei *E. coli* beispielsweise ist die genetische Anleitung auf einem einzigen ringförmigen DNA-Doppelstrang abgelegt, der 4,6 Millionen Nukleotidpaare und 4300 proteincodierende Gene enthält. (Wir konzentrieren uns auf Gene, die für Proteine codieren, da sie am besten



**Abb. 1-41 Organismen variieren enorm in den Größen ihrer Genome.** Genomgrößen werden in Nukleotidpaaren („Basenpaaren“, bp) der DNA pro haploidem Genom gemessen – also pro Einzelkopie des Genoms. (Zellen von Organismen, die sich wie wir selbst geschlechtlich fortpflanzen, sind im Allgemeinen diploid: Sie enthalten zwei Kopien des Genoms – eine von der Mutter geerbte und eine vom Vater.) Nahe verwandte Organismen können sehr unterschiedliche DNA-Mengen in ihren Genomen besitzen (dargestellt durch die unterschiedliche Länge der grünen Balken), auch wenn sie eine ähnliche Anzahl funktionell verschiedener Gene enthalten. Das liegt daran, dass in großen Genomen die meiste DNA nicht für Proteine codiert. (Nach T.R. Gregory, 2008, *Animal Genome Size Database*: [www.genomesize.com](http://www.genomesize.com).)

charakterisiert sind und ihre Anzahl am sichersten ist. Wie man Gene zählt, wird in Kap. 9 besprochen.) Das einfachste bekannte Bakterium enthält nur 500 proteincodierende Gene, aber die meisten Prokaryoten haben Genome, die mindestens eine Million Nukleotidpaare und 1000–8000 proteincodierende Gene enthalten. Mit diesen wenigen Tausend Genen sind Bakterien in der Lage, selbst in den lebensfeindlichsten Umgebungen der Erde zu gedeihen.

Die kompakten Genome typischer Bakterien erscheinen zwergenhaft im Vergleich zu den Genomen typischer Eukaryoten. Beispielsweise enthält das menschliche Genom 700-mal mehr DNA als das Genom von *E. coli*, und das Genom einer Amöbe enthält 100-mal mehr DNA als das eines Menschen (Abb. 1-41). Der Rest der beschriebenen Modellorganismen hat Genome, deren Größe zwischen *E. coli* und dem Menschen liegt. *S. cerevisiae* enthält ungefähr 2,5-mal so viel DNA wie *E. coli*; *D. melanogaster* hat ungefähr zehnmal mehr DNA als *S. cerevisiae* und *M. musculus* hat ungefähr 20-mal mehr DNA als *D. melanogaster* (Tab. 1-2)

**Tab. 1-2** Einige Modellorganismen und ihre Genome.

Organismus	Genomgröße <sup>a)</sup> (Nukleotidpaare)	Ungewöhnliche Anzahl der proteincodierenden Gene
<i>Homo sapiens</i> (Mensch)	$3.200 \times 10^9$	19 000
<i>Mus musculus</i> (Maus)	$2.800 \times 10^9$	22 000
<i>Drosophila melanogaster</i> (Fruchtfliege)	$1.80 \times 10^8$	14 000
<i>Arabidopsis thaliana</i> (Pflanze)	$1.03 \times 10^8$	28 000
<i>Caenorhabditis elegans</i> (Fadenwurm)	$1.00 \times 10^8$	22 000
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (Hefe)	$12,5 \times 10^6$	6 600
<i>Escherichia coli</i> (Bakterium)	$4,6 \times 10^6$	4 300

a) Genomgröße schließt eine Schätzung für hochrepetitive, nicht-codierende DNA-Sequenzen ein, die nicht in Genomdatenbanken berücksichtigt sind.

Im Hinblick auf die Anzahl der Gene sind die Unterschiede jedoch nicht so groß. Wir beispielsweise besitzen nur ungefähr fünfmal so viele proteincodierende Gene wie *E. coli*. Außerdem gehören viele unserer Gene und die Proteine, die davon codiert werden, zu Familien aus nahe verwandten Mitgliedern. Ein Beispiel ist die Familie der Hämoglobine, von der neun Mitglieder im Menschen vorkommen. Die Anzahl der grundsätzlich verschiedenen Proteine in einem Menschen ist daher nicht sehr viel größer als in einem Bakterium, und die Anzahl der menschlichen Gene, die identifizierbare Gegenstücke in einem Bakterium haben, macht einen wesentlichen Teil der Gesamtzahl aus.

Beim Vergleich der Genomsequenzen verschiedener Organismen ist der hohe Grad der „Familienähnlichkeit“ beeindruckend. Wenn Gene aus unterschiedlichen Organismen sehr ähnliche Nukleotidsequenzen besitzen, stammen beide höchstwahrscheinlich von einem gemeinsamen Vorläufer ab. Gene (und deren Proteine), die derart miteinander verwandt sind, nennt man **homolog**. Jetzt verfügen wir über die vollständigen Genomsequenzen von repräsentativen Organismen aus allen drei Domänen des Lebens – Archaeen, Bakterien und Eukaryoten – und so können wir systematisch nach Homologien suchen, die diese enorme evolutionäre Kluft überbrücken. Indem Wissenschaftler eine Bestandsaufnahme des gemeinsamen Erbes aller Lebewesen durchführen, versuchen sie die Ursprünge des Lebens bis hin zu den frühesten Urzellen zurückzuverfolgen. Wir werden auf dieses Thema im Kap. 9 zurückkommen.

### 1.5.7 Genome enthalten nicht nur Gene

Obwohl wir bei der Betrachtung von Genomsequenzen dazu neigen, überwiegend Gene zu betrachten, enthalten unsere Genome viel mehr als nur Gene. Die überwiegende Menge unserer DNA codiert nicht für Proteine oder für funktionelle RNA-Moleküle. Es ist vielmehr eine Mischung aus Sequenzen, die an der Regulation der Genexpression mitwirken, und Sequenzen, die anscheinend überflüssig sind. Die große Menge regulatorischer DNA, die in den Genomen eukaryotischer vielzelliger Organismen enthalten ist, ermöglicht deren enorme Komplexität und Raffinesse auf eine Weise, dass verschiedene Gene zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen Orten aktiviert werden. Die grundlegende Liste der Einzelteile, also der Satz an Proteinen, die unsere Zellen anhand der Anweisungen der DNA herstellen können, ist jedoch nicht viel länger als die Liste der Einzelteile eines Autos; und zahlreiche dieser Einzelteile sind nicht nur allen Tieren gemein, sondern sämtlichen Lebewesen.

Es ist schon erstaunlich, dass ein Stück DNA Wachstum, Entwicklung und Vermehrung von Zellen und komplexen Organismen steuern kann. In den weiteren Kapiteln dieses Buchs werden wir versuchen zu erklären, wie Zellen arbeiten – teilweise, indem wir ihre Bestandteile untersuchen und dabei sehen, wie diese Teile zusammenarbeiten, und teilweise, indem wir ergründen, wie das Genom jeder Zelle die Herstellung dieser Bestandteile anleitet – Bestandteile, die die Zelle braucht, um arbeitsfähig zu sein und um sich zu reproduzieren.

## Zusammenfassung

- Zellen sind die Grundeinheiten des Lebens. Man nimmt an, dass alle heutigen Zellen von derselben Urzelle abstammen, die vor über drei Milliarden Jahren entstanden ist.
- Alle Zellen werden von einer Plasmamembran umhüllt, die das Innere der Zelle von der Umgebung abtrennt.
- Alle Zellen enthalten DNA als Speicher für ihre genetische Information und verwenden sie, um die Synthese von RNA-Molekülen und Proteinen anzuleiten. Diese molekulare Beziehung liegt der Fähigkeit der Zellen zur Selbstvermehrung zugrunde.

- Zellen in vielzelligen Organismen können sehr verschieden sein, obwohl sie alle die gleiche DNA enthalten. Entsprechend ihrer Entwicklungsgeschichte und den Signalen, die sie aus ihrer Umgebung erhalten, schalten sie unterschiedliche Gruppen von Genen an.
- Zellen in tierischen und pflanzlichen Geweben haben typischerweise einen Durchmesser von 5–20  $\mu\text{m}$  und können unter einem Lichtmikroskop betrachtet werden, das auch einige ihrer inneren Komponenten einschließlich größerer Organellen erkennen lässt.
- Mit einem Elektronenmikroskop kann man sogar die kleinsten Organellen sehen. Jedoch müssen die Proben aufwendig vorbereitet werden, und man kann Zellen nicht lebend beobachten.
- Spezielle große Moleküle können in fixierten oder lebenden Zellen mithilfe eines Fluoreszenzmikroskops lokalisiert werden.
- Die einfachsten heute lebenden Zellen sind Prokaryoten (Bakterien und Archaeen): Sie enthalten zwar DNA, besitzen aber keinen Zellkern und wenige der anderen Organellen. Vermutlich ähneln sie der Urzelle am stärksten.
- Die verschiedenen Prokaryotenarten besitzen vielfältige chemische Fähigkeiten und besiedeln äußerst unterschiedliche Lebensräume.
- Eukaryotenzellen besitzen einen Zellkern und weitere Organellen, die in Prokaryoten nicht vorkommen. Vermutlich haben sie sich über mehrere Stadien hinweg entwickelt. Ein wichtiger Schritt war offenbar der Erwerb von Mitochondrien durch Verschlingen aerober Bakterien und (bei Zellen, die Photosynthese betreiben) die Übernahme von Chloroplasten durch Einverleibung von Bakterien, die Photosynthese betreiben.
- Der Zellkern enthält den größten Teil der genetischen Information des Organismus, die in sehr langen DNA-Molekülen gespeichert ist.
- Zum Cytoplasma eukaryotischer Zellen gehören alle Zellinhaltstoffe außerhalb des Zellkerns. Es enthält eine Vielzahl an membranumhüllten Organellen mit spezialisierteren chemischen Funktionen. Mitochondrien oxidieren Nahrungsmoleküle und synthetisieren ATP. Das Endoplasmatische Reticulum und der Golgi-Apparat synthetisieren komplexe Moleküle für den Export aus der Zelle und den Einbau in Zellmembranen; Lysosomen bauen große Moleküle ab. In Pflanzenzellen und anderen Eukaryoten, die Photosynthese betreiben, führen Chloroplasten die Photosynthese durch.
- Außerhalb der membranumschlossenen Organellen im Cytoplasma befindet sich das Cytosol. Es enthält eine stark konzentrierte Mischung aus großen und kleinen Molekülen, die zahlreiche wichtige biochemische Abläufe ausführen.
- Das Cytoskelett besteht aus Proteinfilamenten, die sich durch das gesamte Cytoplasma ziehen. Es ist für die Zellform und -bewegung verantwortlich und ermöglicht den Transport von Organellen und großen Molekülkomplexen von einem Ort innerhalb der Zelle zum anderen.
- Zu den frei lebenden, einzelligen eukaryotischen Mikroorganismen gehören einige der komplexesten Eukaryotenzellen. Sie können in Einzelfällen schwimmen, sich paaren, jagen und andere Mikroorganismen verschlingen.
- Tiere, Pflanzen oder Pilze sind vielzellige Organismen, die aus verschiedenen eukaryotischen Zelltypen bestehen, die sich alle von einer einzigen befruchteten Eizelle ableiten. Die Anzahl solcher Zellen, die miteinander kooperieren, um einen großen, vielzelligen Organismus, wie z. B. einen Menschen zu bilden, reicht bis in die Billionen.
- Biologen haben eine geringe Anzahl von Modellorganismen als Schwerpunkt für intensive Forschungen ausgewählt. Zu ihnen gehören das Bakterium *E. coli*, die Bierhefe, ein Fadenwurm, eine Fliege, eine kleine Pflanze, ein Fisch, Mäuse und der Mensch selbst.
- Das menschliche Genom umfasst ungefähr 19 000 proteincodierende Gene und damit fünfmal so viele wie *E. coli*, und ungefähr 5000 mehr wie die Fliege.

## Wichtige Begriffe

Archaeon	Eukaryot	Organell
Bakterium	Evolution	Photosynthese
Chloroplast	Fluoreszenzmikroskop	Plasmamembran
Chromosom	Genom	Prokaryot
Cytoplasma	Golgi-Apparat	Protein
Cytoskelett	Homolog	Protozoon
Cytosol	Mikrometer	Ribosom
DNA	Mikroskop	RNA
Elektronenmikroskop	Mitochondrium	Zelle
Endoplasmatisches Reticulum	Modellorganismus	Zellkern

## Fragen

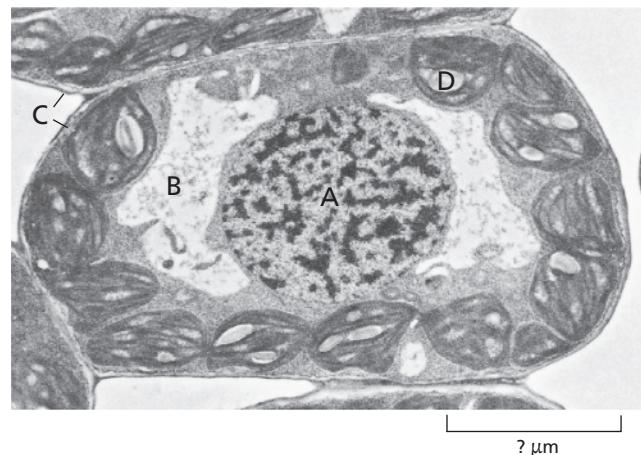
**Frage 1-8** Mittlerweile sollten Ihnen die folgenden Zellbestandteile vertraut sein. Erläutern Sie kurz, um was es sich handelt und welche Funktionen die Strukturen in der Zelle ausüben.

- a) Cytosol
- b) Cytoplasma
- c) Mitochondrien
- d) Zellkern
- e) Chloroplasten
- f) Lysosomen
- g) Chromosomen
- h) Golgi-Apparat
- i) Peroxisomen
- j) Plasmamembran
- k) Endoplasmatisches Reticulum
- l) Cytoskelett
- m) Ribosom

**Frage 1-9** Welche der folgenden Aussagen sind richtig? Begründen Sie Ihre Antworten.

- a) Die Erbinformation einer Zelle wird durch ihre Proteine weitergegeben.
- b) Bei Bakterien befindet sich die DNA im Cytoplasma.
- c) Pflanzen bestehen aus prokaryotischen Zellen.
- d) Alle Zellen mit einem Zellkern – außer Ei- und Spermienzellen – innerhalb eines vielzelligen Organismus enthalten die gleiche Anzahl von Chromosomen.
- e) Das Cytosol enthält membranbegrenzte Organellen wie Lysosomen.
- f) Zellkerne und Mitochondrien werden von einer Doppelmembran umgeben.
- g) Protozoen sind komplexe Organismen aus spezialisierten Zellen, die Gewebe bilden, wie Geißeln, Mundfelder, Stacheln und beinähnliche Fortsätze.
- h) Lysosomen und Peroxisomen sind die Orte, wo unerwünschte Materialien abgebaut werden.

**Frage 1-10** Benennen Sie die verschiedenen Organellen, die in der unten gezeigten elektronenmikroskopischen Aufnahme einer Pflanzenzelle mit Buchstaben gekennzeichnet sind. Schätzen Sie die Länge des Maßstabsbalkens in der Abbildung.



**Frage 1-11** Es gibt drei Hauptklassen von Proteinfilamenten, die das Cytoskelett einer typischen Tierzelle aufbauen. Wie heißen sie und worin unterscheiden sich ihre Funktionen? Welche Cytoskelettfilamente sind die häufigsten in Muskelzellen und welche in Epidermiszellen, die die äußerste Hautschicht bilden? Begründen Sie Ihre Antworten.

**Frage 1-12** Die natürliche Selektion ist eine so starke Kraft in der Evolution, dass selbst Organismen oder Zellen mit einem nur geringfügigen Vermehrungsvorteil ihre Konkurrenten letztendlich überflügeln. Zur Veranschaulichung, wie schnell dieser Vorgang ablaufen kann, stelle man sich eine Bakterienkultur aus einer Million Zellen vor, die sich alle 20 min verdoppeln. Eine einzige Zelle in dieser Kultur erwirbt eine Mutation, die es ihr ermöglicht, sich schneller zu teilen – mit einer Generationsdauer von nur 15 min.

Angenommen, es gibt einen unbegrenzten Nahrungsvorrat und keinen Zelltod – wie lange dauert es, bis die Nachkommen der mutierten Zelle in der Kultur vorherrschen? (Bevor Sie rechnen, machen Sie eine Abschätzung: Glauben Sie, es dauert ungefähr einen Tag, eine Woche, einen Monat oder ein Jahr?) Wie viele Zellen jedes Typs (mutiert und nicht mutiert) sind zu diesem Zeitpunkt in der Kultur vorhanden? (Die Anzahl der Zellen  $N$  in der Kultur zu einer gegebenen Zeit  $t$  wird durch die Gleichung  $N = N_0 \times 2^{t/G}$  beschrieben, wobei  $N_0$  die Anzahl der Zellen zum Zeitpunkt null und  $G$  die Generationsdauer ist.)

**Frage 1-13** Wenn man Bakterien unter ungünstigen Bedingungen in Kultur hält, beispielsweise in Anwesenheit eines Antibiotikums, wachsen die meisten Zellen nur langsam. Jedoch ist es nicht ungewöhnlich, dass sich die Wachstumsrate dieser Bakterienkultur innerhalb weniger Tage wieder auf die ursprüngliche Rate einpendelt. Machen Sie Vorschläge, wie es dazu kommen kann.

**Frage 1-14** Übertragen Sie das in Frage 1-12 beschriebene Prinzip des exponentiellen Wachstums einer Zellpopulation in Kultur auf die Zellen eines vielzelligen Organismus wie Sie selbst. In Ihrem Körper sind etwa  $10^{13}$  Zellen vorhanden. Nehmen Sie an, eine Zelle erwirbt eine Mutation, die es ihr ermöglicht, sich auf unkontrollierte Weise zu teilen, d. h., sie wird zu einer Krebszelle. Manche Krebszellen können mit einer Generationsdauer von ungefähr 24 h wachsen. Wenn keine der Krebszellen stirbt, wie lange würde es dauern, bis  $10^{13}$  Zellen in Ihrem Körper Krebszellen wären?

(Verwenden Sie die Gleichung  $N = N_0 \times 2^{t/G}$ , wobei  $t$  die Zeit ist und  $G$  die Generationsdauer. Hinweis:  $10^{13} \cong 2^{43}$ .)

**Frage 1-15** „Die Struktur und Funktion einer lebenden Zelle werden von den Gesetzen der Chemie, der Physik und Thermo-

dynamik bestimmt.“ Finden Sie Beispiele zur Unterstützung (oder Ablehnung) dieser Behauptung.

**Frage 1-16** Was sind die Vorteile von Vielzelligkeit – sofern es überhaupt welche gibt?

**Frage 1-17** Zeichnen Sie maßstabsgerecht die Umrisse von zwei kugeligen Zellen – einem Bakterium mit einem Durchmesser von  $1 \mu\text{m}$  und einer Tierzelle mit einem Durchmesser von  $15 \mu\text{m}$ . Berechnen Sie für beide Zellen das Volumen, die Oberfläche und das Verhältnis der Oberfläche zum Volumen. Wie würde sich der letzte Wert verändern, wenn man die inneren Membranen der Tierzelle in die Berechnung der Oberfläche mit einbezieht? Nehmen Sie dabei an, dass die inneren Membranen eine 15-mal größere Oberfläche haben als die Plasmamembran. (Das Volumen einer Kugel beträgt  $4\pi r^3/3$  und ihre Oberfläche  $4\pi r^2$ , wobei  $r$  ihr Radius ist.) Erörtern Sie die folgende Hypothese: „Innere Membranen ermöglichen die Entwicklung größerer Zellen.“

**Frage 1-18** Welche Argumente sprechen dafür, dass alle lebenden Zellen von einer gemeinsamen Vorläuferzelle abstammen? Stellen Sie sich dabei die ganz „frühen Tage“ der Evolution des Lebens auf der Erde vor. Würden Sie annehmen, dass diese Urzelle die erste und einzige Zelle war, die sich gebildet hat?

**Frage 1-19** Wenn Sie Teichwasser unter dem Mikroskop betrachten, erkennen Sie eine etwa  $200 \mu\text{m}$  lange, unbekannte, stäbchenförmige Zelle. Da Sie wissen, dass einige außergewöhnliche Bakterien so groß oder sogar noch größer sein können, fragen Sie sich, ob es sich bei Ihrer Zelle um ein Bakterium handelt oder um einen Eukaryoten. Wie entscheiden Sie sich? Wenn es kein Eukaryot ist, wie können Sie herausfinden, ob es sich um ein Bakterium oder ein Archaeon handelt?