

Beckers Welt der Zelle

8., aktualisierte Auflage

Jeff Hardin
Gregory Bertoni
Lewis Kleinsmith

EXTRAS
ONLINE

ALWAYS LEARNING

PEARSON

Beckers Welt der Zelle

Beckers Welt der Zelle

8., aktualisierte Auflage

Jeff Hardin
Gregory Bertoni
Lewis Kleinsmith

Deutsche Bearbeitung von Wolf-Michael Weber

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

Die Informationen in diesem Produkt werden ohne Rücksicht auf einen eventuellen Patentschutz veröffentlicht. Warennamen werden ohne Gewährleistung der freien Verwendbarkeit benutzt. Bei der Zusammenstellung von Texten und Abbildungen wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Trotzdem können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Verlag, Herausgeber und Autoren können für fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen. Für Verbesserungsvorschläge und Hinweise auf Fehler sind Verlag und Herausgeber dankbar.

Alle Rechte vorbehalten, auch die der fotomechanischen Wiedergabe und der Speicherung in elektronischen Medien. Die gewerbliche Nutzung der in diesem Produkt gezeigten Modelle und Arbeiten ist nicht zulässig. Fast alle Produktbezeichnungen und weitere Stichworte und sonstige Angaben, die in diesem Buch verwendet werden, sind als eingetragene Marken geschützt. Da es nicht möglich ist, in allen Fällen zeitnah zu ermitteln, ob ein Markenschutz besteht, wird das ®-Symbol in diesem Buch nicht verwendet.

Authorized translation from the English language edition, entitled BECKER'S WORLD OF THE CELL, 8th Edition by JEFF HARDIN; GREGORY BERTONI; LEWIS J. KLEINSMITH, published by Pearson Education, Inc, publishing as Benjamin Cummings, Copyright © 2012 Pearson Education, Inc.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

GERMAN language edition published by PEARSON DEUTSCHLAND GMBH, Copyright © 2015

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

19 18 17 16 15

ISBN 978-3-86894-222-4 (Buch)
ISBN 978-3-86326-748-3 (E-Book)

© 2015 by Pearson Deutschland GmbH
Lilienthalstraße 2, D-85399 Hallbergmoos/Germany
Alle Rechte vorbehalten
www.pearson.de
A part of Pearson plc worldwide

Übersetzung: Freya Thomm-Reitz, Regensburg
Deutsche Bearbeitung: Prof. Dr. Wolf-Michael Weber, Institute of Animal Physiology,
Westfalian Wilhelms University Münster
Korrektorat: Toni Schmid, Puchheim (Kapitel 1–15);
Isabella de la Rosée, Höhenkirchen-Siegertsbrunn (Kapitel 16–24)
Programmleitung: Kathrin Mönch, kmoench@pearson.de
Lektorat: Elisabeth Prümm, epruemmm@pearson.de
Herstellung: Claudia Bäurle, cbaeurle@pearson.de
Satz: inpunkt[w]o, Haiger (www.inpunktwo.de)
Coverabbildung: www.shutterstock.com
Druck und Verarbeitung: DZS-Grafik, d.o.o., Ljubljana

Printed in Slovenia

Inhaltsübersicht

	Vorwort	1
	Vorwort zur deutschen Ausgabe	5
Kapitel 1	Ein Überblick über die Zelle	7
Kapitel 2	Die Chemie der Zelle	33
Kapitel 3	Die Makromoleküle der Zelle	67
Kapitel 4	Zellen und Organellen	115
Kapitel 5	Bioenergetik: Der Energiefluss in der Zelle	161
Kapitel 6	Enzyme: Katalysatoren des Lebens	197
Kapitel 7	Membranen: Struktur, Funktion und Chemie	237
Kapitel 8	Transport durch Membranen: Überwindung der Permeabilitätsbarriere ..	289
Kapitel 9	Chemotropher Energiemetabolismus I: Glykolyse und Fermentation	335
Kapitel 10	Chemotropher Energiemetabolismus II: aerobe Atmung	375
Kapitel 11	Phototropher Energiemetabolismus: Photosynthese	433
Kapitel 12	Das Endomembransystem und Peroxisomen	477
Kapitel 13	Signaltransduktionsmechanismen I: elektrische und synaptische Signale in Neuronen	535
Kapitel 14	Signaltransduktionsmechanismen II: Botenstoffe und Rezeptoren	573
Kapitel 15	Das Cytoskelett	615
Kapitel 16	Zellbewegung: Motilität und Kontraktilität	653
Kapitel 17	Jenseits der Zelle: Zelladhäsionen, Zellverbindungen und extrazelluläre Strukturen	693
Kapitel 18	Die strukturelle Basis der zellulären Information: DNA, Chromosomen und der Zellkern	731
Kapitel 19	Zellzyklus, DNA-Replikation und Mitose	791

Kapitel 20	Geschlechtliche Vermehrung, Meiose und genetische Rekombination	863
Kapitel 21	Genexpression I: Genetischer Code und Transkription	925
Kapitel 22	Genexpression II: Proteinsynthese und Sortierung	975
Kapitel 23	Die Regulation der Genexpression	1019
Kapitel 24	Krebs.	1087
Glossar	1141
Bildnachweis	1218
Stichwortverzeichnis	1221

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	1
Vorwort zur deutschen Ausgabe	5
Kapitel 1 Ein Überblick über die Zelle	7
1.1 Die Zelltheorie: Kurzer historischer Exkurs	8
1.2 Die Entwicklung der modernen Zellbiologie.	12
1.2.1 Die Zytologie befasst sich mit der Zellstruktur	14
1.2.2 Die Biochemie beschäftigt sich mit der Chemie der biologischen Struktur und ihrer Funktion	17
1.2.3 Die Genetik beschäftigt sich mit dem Informationsfluss	19
1.3 „Fakten“ und die wissenschaftliche Arbeitsweise	22
Kapitel 2 Die Chemie der Zelle	33
2.1 Die Bedeutung des Kohlenstoffs	35
2.1.1 Kohlenstoffhaltige Moleküle sind stabil.	36
2.1.2 Kohlenstoffhaltige Moleküle sind vielfältig	37
2.1.3 Kohlenstoffhaltige Moleküle können Stereoisomere bilden	39
2.2 Die Bedeutung von Wasser	40
2.2.1 Wassermoleküle sind polar	40
2.2.2 Wassermoleküle sind kohäsiv	40
2.2.3 Wasser besitzt eine starke temperaturstabilisierende Fähigkeit	41
2.2.4 Wasser ist ein hervorragendes Lösungsmittel.	42
2.3 Die Bedeutung der selektiven Permeabilität von Membranen	43
2.3.1 Eine Membran ist eine Lipiddoppelschicht, in die Proteine eingebettet sind	44
2.3.2 Membranen sind selektiv permeabel	46
2.4 Die Bedeutung der Synthese durch Polymerisation	46
2.4.1 Makromoleküle sind für Form und Funktion lebender Systeme von maßgeblicher Bedeutung	47
2.4.2 Zellen enthalten verschiedene Arten von Makromolekülen	49
2.4.3 Makromoleküle werden schrittweise durch Polymerisation von Monomeren synthetisiert	51
2.5 Die Bedeutung der Selbstorganisation.	53
2.5.1 Viele Proteine setzen sich selbst zusammen.	53
2.5.2 Molekulare Chaperone unterstützen die Faltung einiger Proteine	55
2.5.3 Nicht-kovalente Bindungen und Wechselwirkungen sind wichtig für die Faltung von Makromolekülen.	56
2.5.4 Selbstorganisation findet auch in anderen Zellstrukturen statt.	57
2.5.5 Das Tabakmosaikvirus als Fallstudie der Selbstorganisation	57
2.5.6 Grenzen der Selbstorganisation.	59
2.5.7 Der hierarchische Zusammenbau bringt der Zelle Vorteile.	59
Kapitel 3 Die Makromoleküle der Zelle	67
3.1 Proteine	68
3.1.1 Die Monomere der Proteine sind Aminosäuren	68
3.1.2 Die Polymere sind Polypeptide und Proteine.	72

3.1.3	Mehrere Arten von Bindungen und Wechselwirkungen sind für Faltung und Stabilität von Proteinen von Bedeutung	74
3.1.4	Die Proteinstruktur hängt von der Aminosäuresequenz und verschiedenen Wechselwirkungen ab.	76
3.2	Nucleinsäuren	86
3.2.1	Nucleotide sind die Monomere	87
3.2.2	DNA und RNA sind die Polymere	89
3.2.3	Ein DNA-Molekül ist eine Doppelstrang-Helix	89
3.3	Polysaccharide	95
3.3.1	Monosaccharide sind die Monomere.	95
3.3.2	Speicher- und Strukturpolysaccharide sind die Polysaccharide	98
3.3.3	Die Struktur des Polysaccharids hängt von den jeweiligen glykosidischen Bindungen ab	100
3.4	Lipide	100
3.4.1	Fettsäuren sind die Bausteine der verschiedenen Klassen von Lipiden	102
3.4.2	Die Triacylglycerine sind Speicherlipide	104
3.4.3	Phospholipide sind wichtig für die Membranstruktur	104
3.4.4	Glykolipide sind spezialisierte Membranbestandteile	106
3.4.5	Steroide sind Lipide mit vielfältigen Funktionen.	106
3.4.6	Terpene werden aus Isopren gebildet	107
Kapitel 4 Zellen und Organellen		115
4.1	Merkmale und Strategien von Zellen	116
4.1.1	Alle Organismen sind Bakterien, Archaea oder Eukaryoten	116
4.1.2	Grenzen der Zellgröße	118
4.1.3	Eukaryotische Zellen nutzen Organellen zur Kompartimentierung zellulärer Funktionen	120
4.1.4	Bakterien, Archaea und Eukaryoten unterscheiden sich in vielen Aspekten	120
4.1.5	Die Zellspezialisierung beweist die Einheit und die Vielfalt in der Biologie	124
4.2	Die eukaryotische Zelle im Überblick: Ein Rundgang durch die Zelle	125
4.2.1	Die Plasmamembran definiert die Grenzen der Zelle und umschließt den Inhalt	126
4.2.2	Der Zellkern ist das Informationszentrum der Zelle.	127
4.2.3	Intrazelluläre Membranen und Organellen definieren funktionelle Kompartimente	128
4.2.4	Die extrazelluläre Matrix und die Zellwand liegen „außerhalb“ der Zelle	147
4.3	Viren, Viroide und Prionen: Partikel, die in Zellen eindringen	149
4.3.1	Ein Virus besteht aus einem DNA- oder RNA-Kern, der von einer Proteinhülle umgeben ist	149
4.3.2	Viroide sind kleine ringförmige RNA-Moleküle	151
4.3.3	Prionen sind „infektiöse Proteine“	152
Kapitel 5 Bioenergetik: Der Energiefluss in der Zelle		161
5.1	Die Bedeutung der Energie	162
5.1.1	Zellen benötigen Energie für sechs verschiedene Arten der Veränderung	162
5.1.2	Organismen erhalten ihre Energie entweder durch Sonnenlicht oder durch Oxidation chemischer Verbindungen	165
5.1.3	Energie fließt unablässig durch die Biosphäre	166
5.1.4	Der Energiefluss durch die Biosphäre wird vom Fluss der Materie begleitet	168
5.2	Bioenergetik	168
5.2.1	Zum Verständnis des Energieflusses müssen wir die Systeme, Wärme und Arbeit verstehen	169
5.2.2	Der erste Hauptsatz der Thermodynamik besagt, dass Energie konserviert wird	171
5.2.3	Der zweite Hauptsatz der Thermodynamik besagt, dass Reaktionen gerichtet verlaufen	172

5.2.4	Entropie und freie Energie als zwei alternative Hilfsmittel zur Ermittlung der thermodynamischen Spontanität	173
5.3	Was ist ΔG?	180
5.3.1	Die Gleichgewichtskonstante ist ein Maß für die Richtung einer Reaktion (Direktionalität)	181
5.3.2	ΔG kann leicht berechnet werden	182
5.3.3	Die Standardveränderung der freien Energie entspricht der Messung von ΔG unter Standardbedingungen	184
5.3.4	Zusammenfassung: Die Bedeutung von ΔG° und $\Delta G^{\circ\prime}$	185
5.3.5	Die Veränderung der freien Energie: Beispielrechnungen	186
5.4	Leben und das Fließgleichgewicht: Reaktionen, die zum Gleichgewicht fortschreiten, ohne jemals dort anzukommen	187
 Kapitel 6 Enzyme: Katalysatoren des Lebens		197
6.1	Aktivierungsenergie und der metastabile Zustand.	198
6.1.1	Bevor eine chemische Reaktion ablaufen kann, muss die Grenze der Aktivierungsenergie überwunden werden	199
6.1.2	Der metastabile Zustand ist eine Folge der Aktivierungsgrenze	200
6.1.3	Katalysatoren überwinden die Aktivierungsenergiegrenze	200
6.2	Enzyme als biologische Katalysatoren.	201
6.2.1	Die meisten Enzyme sind Proteine	202
6.2.2	Substratbindung, Aktivierung und Katalyse laufen am aktiven Zentrum ab	207
6.3	Enzymkinetik	210
6.3.1	Die meisten Enzyme verhalten sich entsprechend der Michaelis-Menten-Gleichung	213
6.3.2	Was bedeuten V_{\max} und K_m ?	214
6.3.3	Warum sind K_m und V_{\max} für Zellbiologen von Bedeutung?	215
6.3.4	Der doppelt reziproke Graph ist ein nützliches Hilfsmittel, kinetische Daten in linearer Form aufzutragen	216
6.3.5	Die Berechnung von K_m und V_{\max} : ein Beispiel	217
6.3.6	Jeder Enzyminhibitor wirkt entweder irreversibel oder reversibel	219
6.4	Enzymregulierung	220
6.4.1	Allosterische Enzyme werden von anderen Molekülen als Reaktanten und Produkten reguliert	221
6.4.2	Allosterische Enzyme zeichnen sich durch kooperative Wechselwirkungen zwischen Untereinheiten aus	224
6.4.3	Enzyme können auch durch Anfügen oder Entfernen chemischer Gruppen reguliert werden	224
6.5	RNA-Moleküle als Enzyme: Ribozyme	226
 Kapitel 7 Membranen: Struktur, Funktion und Chemie		237
7.1	Die Funktion von Membranen	238
7.1.1	Membranen definieren Grenzen und dienen als Permeabilitätsbarriere	239
7.1.2	Membranen tragen spezifische Proteine und erfüllen daher spezifische Funktionen	239
7.1.3	Membranproteine regulieren den Transport löslicher Substanzen	240
7.1.4	Membranproteine nehmen elektrische und chemische Signale auf und übertragen diese	240
7.1.5	Membranproteine vermitteln Zelladhäsion und Zell-Zell-Kommunikation	240
7.2	Modelle der Membranstruktur: Eine experimentelle Herangehensweise	241
7.2.1	Overton und Langmuir: Lipide sind wichtige Bausteine von Membranen	241
7.2.2	Gorter und Grendel: Die Grundlage der Membranstruktur ist eine Lipiddoppelschicht	242
7.2.3	Davson und Danielli: Membranen enthalten auch Proteine	242
7.2.4	Robertson: Alle Membranen haben eine gemeinsame Grundstruktur	243

7.2.5	Weitere Forschungsergebnisse deckten größere Unzulänglichkeiten des Davson-Danielli-Modells auf	244
7.2.6	Singer und Nicolson: Eine Membran besteht aus einem Mosaik von Proteinen in einer flüssigen Lipiddoppelschicht	244
7.2.7	Unwin und Henderson: Die meisten Membranproteine enthalten Transmembransegmente.	247
7.2.8	Neueste Erkenntnisse verfeinern unser Verständnis der Membranstruktur	247
7.3	Membranlipide: Der „flüssige“ Teil des Modells	248
7.3.1	Membranen enthalten mehrere wichtige Lipidklassen.	248
7.3.2	Die Dünnschichtchromatographie ist eine wichtige Technik zur Analyse von Lipiden.	251
7.3.3	Fettsäuren sind essenziell für Struktur und Funktion der Membran.	253
7.3.4	Membranasymmetrie: die meisten Lipide sind ungleich in den Monoschichten verteilt	253
7.3.5	Die Lipiddoppelschicht ist flüssig	254
7.3.6	Membranen arbeiten nur im flüssigen Zustand optimal.	255
7.3.7	Die meisten Organismen können die Membranfluidität regulieren.	258
7.3.8	Lipidflöße sind spezialisierte Regionen von Membranlipiden, die an der Signaltransduktion mitwirken	259
7.4	Membranproteine: Der „Mosaikteil“ des Modells	260
7.4.1	Die Membran besteht aus einem Mosaik aus Proteinen: Beweis durch Gefrierbruchmikroskopie	260
7.4.2	Membranen enthalten integrale, periphere und lipidverankerte Proteine.	262
7.4.3	Proteine können durch SDS-Polyacrylamid-Gel-Elektrophorese (PAGE) getrennt werden.	266
7.4.4	Die Aufklärung der dreidimensionalen Struktur von Membranproteinen wird zunehmend einfacher.	268
7.4.5	Der große Beitrag der Molekularbiologie zum Verständnis der Membranproteine . . .	270
7.4.6	Membranproteine üben eine Vielzahl von Funktionen aus	273
7.4.7	Membranproteine sind asymmetrisch über die Lipiddoppelschicht verteilt	274
7.4.8	Viele Membranproteine sind glykosyliert	275
7.4.9	Membranproteine unterscheiden sich in ihrer Beweglichkeit	278
Kapitel 8 Transport durch Membranen: Überwindung der Permeabilitätsbarriere		289
8.1	Zellen und Transportvorgänge	290
8.1.1	Gelöste Substanzen passieren Membranen durch einfache Diffusion, erleichterte Diffusion und aktiven Transport	292
8.1.2	Die Bewegung eines gelösten Stoffs durch eine Membran in Abhängigkeit vom Konzentrationsgradienten oder vom elektrochemischen Potenzial	293
8.1.3	Transportmechanismen am Beispiel der Plasmamembran des Erythrocyten	293
8.2	Die einfache Diffusion: Die einfache Bewegung entlang eines Gradienten	293
8.2.1	Diffusion bewegt gelöste Stoffe immer in Richtung eines Gleichgewichts	295
8.2.2	Osmose ist die Diffusion von Wasser durch eine selektiv permeable Membran	296
8.2.3	Die einfache Diffusion ist auf kleine nicht-polare Moleküle begrenzt	298
8.2.4	Die Geschwindigkeit der einfachen Diffusion ist direkt proportional zum Konzentrationsgradienten	299
8.3	Die erleichterte Diffusion: Die proteinvermittelte Bewegung entlang des Gradienten	300
8.3.1	Carrierproteine und Kanalproteine erleichtern durch verschiedene Mechanismen die Diffusion	301
8.3.2	Carrierproteine wechseln zwischen zwei Konformationszuständen	301
8.3.3	Carrierproteine sind im Hinblick auf Spezifität und Kinetik den Enzymen ähnlich .	301
8.3.4	Carrierproteine transportieren entweder eine oder mehrere gelöste Substanzen . . .	302

8.3.5	Der Glucosetransporter und der Anionenaustauscher des Erythrocyten als Beispiele für Carrierproteine	303
8.3.6	Kanalproteine erleichtern die Diffusion durch Bildung hydrophiler Transmembrankanäle	305
8.4	Aktiver Transport: Der proteinvermittelte „Bergauf“-Transport	311
8.4.1	Die Kopplung des aktiven Transports an eine Energiequelle kann direkt oder indirekt sein	312
8.4.2	Der direkt aktive Transport hängt von vier Typen von Transport-ATPasen ab	313
8.4.3	Der indirekt aktive Transport wird von Ionengradienten angetrieben	316
8.5	Beispiele für aktiven Transport	317
8.5.1	Der primär aktive Transport: Die Na ⁺ /K ⁺ -Pumpe hält den elektrochemischen Ionengradienten aufrecht.	317
8.5.2	Sekundär aktiver Transport: Natriumsymport als Antrieb der Glucoseaufnahme	319
8.5.3	Bacteriorhodopsin als Protonenpumpe nutzt Lichtenergie für den Protonentransport	321
8.6	Die Energetik des Transports	323
8.6.1	Bei nicht-geladenen Substanzen hängt ΔG des Transports nur vom Konzentrationsgradienten ab.	323
8.6.2	Für geladene Substanzen hängt ΔG des Transports vom elektrochemischen Potenzial ab	325
 Kapitel 9 Chemotropher Energiemetabolismus I: Glykolyse und Fermentation		335
9.1	Metabolische Wege	336
9.2	ATP: Der universale Energiekoppler	337
9.2.1	ATP enthält zwei energiereiche Phosphoanhydridbindungen	337
9.2.2	Die ATP-Hydrolyse ist auf Grund der Ladungsabstoßung und der Resonanzstabilisierung stark exergonisch	338
9.2.3	ATP ist ein wichtiges Zwischenprodukt des zellulären Energiemetabolismus	340
9.3	Chemotropher Energiemetabolismus	342
9.3.1	Biologische Oxidationen laufen im Allgemeinen durch Abgabe von Elektronen und Protonen ab und sind stark exergonisch	342
9.3.2	Coenzyme wie NAD ⁺ dienen bei biologischen Oxidationen als Elektronenakzeptoren.	343
9.3.3	Die meisten Chemotrophen decken ihre Energiebedürfnisse durch Oxidation organischer Nährstoffmoleküle	344
9.3.4	Glucose ist eines der wichtigsten oxidierbaren Substrate des Energiemetabolismus.	344
9.3.5	Die Oxidation von Glucose ist stark exergonisch.	345
9.3.6	Beim Katabolismus von Glucose wird in Anwesenheit von Sauerstoff wesentlich mehr Energie freigesetzt als ohne Sauerstoff	345
9.3.7	Entsprechend ihres Sauerstoffbedarfs teilt man die Organismen in aerobe, anaerobe und fakultative Organismen ein	345
9.4	Glykolyse und Fermentation: ATP-Bildung ohne Sauerstoff	346
9.4.1	Die Glykolyse erzeugt ATP durch Katabolisierung von Glucose zu Pyruvat	346
9.4.2	Das weitere Schicksal von Pyruvat hängt von der Verfügbarkeit von Sauerstoff ab.	351
9.4.3	Ohne Sauerstoff durchläuft Pyruvat eine Fermentation zur Wiedergewinnung von NAD ⁺	352
9.4.4	Fermentation verwertet nur einen Bruchteil der freien Energie der Glucose, speichert diese Energie aber effizient als ATP	353
9.5	Alternative Substrate der Glykolyse	354
9.5.1	Andere Zucker und Glycerin werden auch durch Glykolyse katabolisiert	354
9.5.2	Polysaccharide werden gespalten und bilden Zuckerphosphate, die auch die Glykolyse durchlaufen.	355
9.6	Gluconeogenese	356

9.7	Die Regulation der Glykolyse und der Gluconeogenese	362
9.7.1	Schlüsselenzyme der Glykolyse und der Gluconeogenese sind von der allosterischen Regulation abhängig	362
9.7.2	Fructose-2,6-Bisphosphat ist ein wichtiger Regulator der Glykolyse und der Gluconeogenese	364
9.8	Neue Aufgaben für glykolytische Enzyme	364
 Kapitel 10 Chemotropher Energiemetabolismus II: Aerobe Atmung		375
10.1	Zellatmung: Maximierung der ATP-Erträge	376
10.1.1	Aerobe Atmung erzeugt mehr Energie als Gärung	377
10.1.2	Zur aeroben Atmung gehören Glykolyse, Pyruvatoxidation, der TCA-Zyklus, Elektronentransport und ATP-Synthese	378
10.2	Das Mitochondrium: Mittelpunkt der Handlung	378
10.2.1	Mitochondrien kommen dort vor, wo viel ATP gebraucht wird	379
10.2.2	Sind Mitochondrien untereinander verbundene Netzwerke oder einzelne Organellen?	379
10.2.3	Die äußere und die innere Membran eines Mitochondriums definieren zwei getrennte Kompartimente und drei Regionen	380
10.2.4	Das Mitochondrium führt seine Aufgaben an spezifischen Membranen oder in spezifischen Kompartimenten durch	382
10.2.5	Bei Bakterien sind die Funktionen der Zellatmung in der Plasmamembran und im Cytoplasma lokalisiert.	384
10.3	Der Tricarbonsäurezyklus: Die zyklische Oxidation	384
10.3.1	Durch oxidative Decarboxylierung wird Pyruvat in Acetylcoenzym A umgewandelt.	385
10.3.2	Der TCA-Zyklus beginnt mit dem Eintritt von Acetat als Acetyl-CoA.	386
10.3.3	Durch zwei oxidative Decarboxylierungen entsteht NADH und CO ₂ wird freigesetzt	388
10.3.4	Die direkte Bildung von GTP (oder ATP) erfolgt in einem Schritt des TCA-Zyklus.	388
10.3.5	Die letzten oxidativen Reaktionen des TCA-Zyklus führen zur Bildung von FADH ₂ und NADH	388
10.3.6	Zusammenfassung: Die Produkte des TCA-Zyklus sind CO ₂ , ATP, NADH und FADH ₂	389
10.3.7	Mehrere TCA-Enzyme unterliegen der allosterischen Regulation	390
10.3.8	Der TCA-Zyklus spielt auch beim Katabolismus der Fette und Proteine eine wichtige Rolle	392
10.3.9	Der TCA-Zyklus bildet Vorläufer für anabolische Stoffwechselwege	395
10.3.10	Der Glyoxylat-Kreislauf wandelt Acetyl-CoA in Kohlenhydrate um	396
10.4	Elektronentransport: Elektronenfluss von Coenzymen zum Sauerstoff	398
10.4.1	Das Elektronentransportsystem überträgt Elektronen von reduzierten Coenzymen zum Sauerstoff	399
10.4.2	Das Elektronentransportsystem besteht aus fünf Arten von Überträgern	399
10.4.3	Die Elektronenüberträger arbeiten in einer Sequenz, die durch ihre Reduktionspotenziale bestimmt wird	401
10.4.4	Die meisten Elektronenüberträger gehören vier großen Atmungskomplexen an.	405
10.4.5	Die Atmungskomplexe bewegen sich frei in der inneren Mitochondrienmembran	407
10.5	Der elektrochemische Protonengradient: Schlüssel der Energiekopplung	408
10.5.1	Elektronentransport und ATP-Synthese sind gekoppelte Reaktionen	408
10.5.2	Die Oxidation von Coenzymen pumpt genügend Protonen zur Bildung von drei ATP pro NADH und zwei ATP pro FADH ₂	409
10.5.3	Experimentelle Beweise für das chemiosmotische Modell	410
10.6	ATP-Synthese: Wir setzen alle Puzzleteile zusammen	413
10.6.1	F ₁ -Partikel besitzen ATP-Syntheseaktivität.	413
10.6.2	Der F ₀ F ₁ -Komplex: Die Protonentranslokation durch F ₀ treibt die ATP-Synthese durch F ₁ an	413

10.6.3	Die physikalische Rotation der γ -Untereinheit vermittelt die ATP-Synthese durch F_0F_1	416
10.6.4	Das chemiosmotische Modell läuft über dynamischen transmembranen Protonentransport ab	418
10.7	Die aerobe Atmung: Zusammenfassung	419
10.7.1	Der maximale ATP-Ertrag der aeroben Atmung liegt bei 38 ATP pro Glucose.	420
10.7.2	Die aerobe Atmung ist ein höchst effizienter Vorgang	423
Kapitel 11 Phototropher Energiemetabolismus: Photosynthese		433
11.1	Ein Überblick über die Photosynthese	434
11.1.1	Energietransduktionsreaktionen wandeln Sonnenenergie in chemische Energie um ...	436
11.1.2	Kohlenstoffassimilierungsreaktionen fixieren Kohlenstoff durch Reduktion von Kohlendioxid	436
11.1.3	Der Chloroplast ist das photosynthetische Organell der eukaryotischen Zellen	437
11.1.4	Chloroplasten bestehen aus drei Membransystemen	438
11.2	Photosynthetische Energietransduktion I: Lichtabsorption	441
11.2.1	Chlorophyll ist die wichtigste Verbindung zwischen der Sonnenenergie und dem Leben auf der Erde	442
11.2.2	Akzessorische Pigmente steigern die Absorption von Sonnenlicht	443
11.2.3	Licht absorbierende Moleküle sind in Fotosystemen und Lichtabsorptionskomplexen organisiert	444
11.2.4	Oxygene Phototrophe haben zwei Arten von Fotosystemen	446
11.3	Photosynthetische Energietransduktion II: NADPH-Synthese	447
11.3.1	Das Fotosystem II überträgt Elektronen von Wasser zu einem Plastochinon	448
11.3.2	Der Cytochrom- b_6/f -Komplex überträgt Elektronen von einem Plastochinol zum Plastocyanin	450
11.3.3	Das Fotosystem I überträgt Elektronen vom Plastocyanin zum Ferredoxin	451
11.3.4	Ferredoxin-NADP ⁺ -Reduktase katalysiert die Reduktion von NADP ⁺	451
11.4	Photosynthetische Energietransduktion III: ATP-Synthese	452
11.4.1	Der ATP-Synthasekomplex koppelt den Transport von Protonen durch die Thylakoidmembran an die ATP-Synthese	453
11.4.2	Durch zyklische Photophosphorylierung kann eine photosynthetische Zelle NADPH-Synthese und ATP-Synthese im Gleichgewicht halten	454
11.4.3	Zusammenfassung des vollständigen Energietransduktionssystems	455
11.5	Photosynthetische Kohlenstoffassimilierung I: Der Calvin-Zyklus	456
11.5.1	Kohlendioxid tritt durch Carboxylierung von Ribulose-1,5-Bisphosphat in den Calvin-Zyklus ein	458
11.5.2	3-Phosphoglycerat wird zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat reduziert	458
11.5.3	Die Bildung von Ribulose-1,5-Bisphosphat ermöglicht kontinuierliche Kohlenstoffassimilierung	459
11.5.4	Der vollständige Calvin-Zyklus und dessen Zusammenhang mit der photosynthetischen Energietransduktion	459
11.6	Die Regulation des Calvin-Zyklus	460
11.6.1	Der Calvin-Zyklus wird stark reguliert, um maximale Effizienz zu garantieren.	460
11.6.2	Die Rubiscoaktivase reguliert die Kohlenstofffixierung durch Rubisco	461
11.7	Photosynthetische Kohlenstoffassimilierung II: Kohlenhydratsynthese	462
11.7.1	Glucose-1-Phosphat wird aus Triosephosphaten synthetisiert	462
11.7.2	Die Biosynthese von Saccharose läuft im Cytosol ab	463
11.7.3	Die Biosynthese von Stärke läuft im Chloroplastenstroma ab	464
11.7.4	Die Photosynthese bildet auch reduzierten Stickstoff und Schwefelverbindungen ..	464
11.8	Die Oxygenaseaktivität von Rubisco mindert die Effizienz der Photosynthese	464
11.8.1	Der Glykolatstoffwechselweg bringt reduzierten Kohlenstoff aus Phosphoglykolat wieder in den Calvin-Zyklus	465

11.8.2	C ₄ -Pflanzen minimieren die Photorespiration, indem sie Rubisco auf Zellen mit hohen CO ₂ -Konzentrationen beschränken.	467
11.8.3	CAM-Pflanzen verringern Photorespiration und Wasserverlust, indem sie ihre Stomata nur in der Nacht öffnen	470

Kapitel 12 Das Endomembransystem und Peroxisomen 477

12.1	Das endoplasmatische Reticulum	479
12.1.1	Die beiden Grundformen des endoplasmatischen Reticulums unterscheiden sich in Struktur und Funktion	479
12.1.2	Das raue ER wirkt an der Biosynthese und der Prozessierung von Proteinen mit . . .	485
12.1.3	Das glatte ER ist an der Detoxifikation, dem Kohlenhydratmetabolismus, der Calciumspeicherung und der Steroidbiosynthese beteiligt	485
12.1.4	Das ER spielt eine zentrale Rolle bei der Biosynthese von Membranen	488
12.2	Der Golgi-Komplex	489
12.2.1	Der Golgi-Komplex besteht aus einer Reihe membranumhüllter Zisternen	489
12.2.2	Zwei Modelle beschreiben den Weg von Lipiden und Proteinen durch den Golgi-Komplex	490
12.3	Die Aufgaben des ER und des Golgi-Komplexes bei der Proteinglykosylierung	492
12.3.1	Die initiale Glykosylierung findet im ER statt.	492
12.3.2	Die weitere Glykosylierung erfolgt im Golgi-Komplex.	494
12.4	Die Aufgaben des ER und des Golgi-Komplexes beim Proteintransport	494
12.4.1	ER-spezifische Proteine enthalten Markierungen zum Zurückhalten und Wiederauffinden.	496
12.4.2	Die Proteine des Golgi-Komplexes können entsprechend der Länge ihrer Transmembrandomänen sortiert werden.	496
12.4.3	Der gezielte Transport löslicher lysosomaler Proteine zu Endosomen und Lysosomen als Modell der Proteinsortierung im TGN	497
12.4.4	Sekretorische Stoffwechselwege transportieren Moleküle aus der Zelle.	499
12.5	Exocytose und Endocytose: Der Materialtransport durch die Plasmamembran	501
12.5.1	Durch Exocytose werden intrazelluläre Moleküle in den Extrazellularraum abgegeben	501
12.5.2	Durch Endocytose werden extrazelluläre Moleküle importiert, indem sich Vesikel von der Plasmamembran abspalten.	502
12.6	Coated Vesikel bei zellulären Transportvorgängen	510
12.6.1	Clathrin-Coated Vesikel sind von Gittern aus Clathrin und Adaptorprotein umgeben	511
12.6.2	Der Zusammenbau von Clathrinhüllen fördert die Bildung von Vesikeln aus der Plasmamembran und dem TGN.	512
12.6.3	COPI- und COPII-Coated Vesikel pendeln zwischen dem ER und dem Golgi-Komplex	513
12.6.4	SNARE-Proteine vermitteln die Verschmelzung zwischen Vesikeln und Zielmembranen.	514
12.7	Lysosomen und zelluläre Verdauung	516
12.7.1	Lysosomen trennen Verdauungsenzyme vom Rest der Zelle.	516
12.7.2	Lysosomen entwickeln sich aus Endosomen	517
12.7.3	Lysosomale Enzyme sind für verschiedene Abbauvorgänge von Bedeutung	518
12.7.4	Lysosomale Speichererkrankungen als Folge der Anhäufung nicht abbaubaren Materials	520
12.8	Die Pflanzenvakuole: Ein multifunktionales Organell	521
12.9	Peroxisomen	521
12.9.1	Die Entdeckung der Peroxisomen und die Weiterentwicklung der Gleichgewichts-Gradienten-Zentrifugation	522
12.9.2	Die meisten Funktionen der Peroxisomen sind mit dem Wasserstoffperoxid-Metabolismus verknüpft.	523

- 12.9.3 Pflanzenzellen enthalten Peroxisomen, die nicht in tierischen Zellen vorkommen . 525
 12.9.4 Peroxisomen entstehen durch Teilung bereits existierender Peroxisomen 526

Kapitel 13 Signaltransduktionsmechanismen I: elektrische und synaptische Signale in Neuronen **535**

- 13.1 Neuronen** 536
 13.1.1 Neuronen eignen sich besonders gut für die Übertragung elektrischer Signale 537
13.2 Das Membranpotenzial 538
 13.2.1 Das Ruhemembranpotenzial hängt von den unterschiedlichen Ionenkonzentrationen innerhalb und außerhalb des Neurons und der selektiven Permeabilität der Membran ab 539
 13.2.2 Die Nernst-Gleichung beschreibt das Verhältnis zwischen Membranpotenzial und Ionenkonzentration 541
 13.2.3 Auswirkung der Fließgleichgewichtskonzentrationen von Ionen auf das Ruhemembranpotenzial 542
 13.2.4 Die Goldman-Gleichung beschreibt den Einfluss aller Ionen auf das Membranpotenzial 543
13.3 Elektrische Erregbarkeit 545
 13.3.1 Ionenkanäle sind Tore für den Ionentransport durch die Membran 545
 13.3.2 Patch Clamp und molekularbiologische Techniken ermöglichen die Beobachtung der Aktivität einzelner Ionenkanäle 545
 13.3.3 Spezielle Domänen der spannungsgesteuerten Kanäle fungieren als Sensoren und Inaktivatoren 547
13.4 Das Aktionspotenzial 549
 13.4.1 Aktionspotenziale laufen als elektrische Signale am Axon entlang 549
 13.4.2 Aktionspotenziale beruhen auf schnellen Veränderungen des Membranpotenzials des Axons 550
 13.4.3 Aktionspotenziale beruhen auf dem schnellen Strom von Ionen durch axonale Ionenkanäle 550
 13.4.4 Aktionspotenziale werden ohne Kraftverlust über das Axon weitergeleitet 553
 13.4.5 Die Myelinscheide um das Axon übernimmt die Funktion einer elektrischen Isolierung 554
13.5 Die Übertragung an Synapsen 556
 13.5.1 Neurotransmitter übertragen Signale an Nervensynapsen 559
 13.5.2 Calcium regt die Sekretion von Neurotransmittern aus präsynaptischen Neuronen an . 561
 13.5.3 Die Sekretion der Neurotransmitter erfolgt über Andocken und Fusion von Vesikeln mit der Plasmamembran 562
 13.5.4 Neurotransmitter werden von spezifischen Rezeptoren in postsynaptischen Membranen erkannt 563
 13.5.5 Neurotransmitter müssen bald nach ihrer Freisetzung schnell inaktiviert werden . . 566
13.6 Integration und Prozessierung von Nervensignalen 566
 13.6.1 Neuronen können Signale von anderen Neuronen durch zeitliche und räumliche Summation integrieren 566
 13.6.2 Neuronen können sowohl erregende als auch hemmende Signale von anderen Neuronen integrieren 567

Kapitel 14 Signaltransduktionsmechanismen II: Botenstoffe und Rezeptoren **573**

- 14.1 Chemische Signale und zelluläre Rezeptoren** 574
 14.1.1 Zellen können verschiedene Typen chemischer Signale empfangen 574
 14.1.2 Die Rezeptorbindung erfolgt über spezifische Wechselwirkungen zwischen Liganden und deren Rezeptoren 576
 14.1.3 Die Rezeptorbindung aktiviert eine Signalkaskade in der Zelle 577

14.2	G-Protein-gekoppelte Rezeptoren	579
14.2.1	Viele Rezeptoren mit sieben Transmembrandomänen wirken über G-Proteine	579
14.2.2	Einige G-Proteine regulieren die Bildung des Second Messengers zyklisches AMP.	583
14.2.3	Mehrere schwere menschliche Erkrankungen beruhen auf der Unterbrechung von G-Protein-Signalkaskaden	586
14.2.4	Viele G-Proteine nutzen Inositoltrisphosphat und Diacylglycerin als Second Messenger	586
14.2.5	Die Freisetzung von Calciumionen ist ein Schlüsselereignis vieler Signalkaskaden	588
14.2.6	Die $\beta\gamma$ -Untereinheiten der G-Proteine können auch Signale weiterleiten	592
14.2.7	Weitere Signalkaskaden, die G-Proteine aktivieren	593
14.3	Proteinkinase-assoziierte Rezeptoren	593
14.3.1	Wachstumsfaktoren binden oft an Kinase-assoziierte Rezeptoren	593
14.3.2	Rezeptor-Tyrosinkinasen sammeln sich und durchlaufen eine Autophosphorylierung	595
14.3.3	Rezeptor-Tyrosinkinasen leiten eine Signalkaskade ein, an der Ras und MAP-Kinase mitwirken	596
14.3.4	Rezeptor-Tyrosinkinasen aktivieren eine Vielzahl weiterer Signalwege	599
14.3.5	Gerüstkomplexe können die Zellsignalisierung erleichtern	600
14.3.6	Dominant negative Mutantenrezeptoren sind wichtige Hilfsmittel zur Untersuchung der Rezeptorfunktion	601
14.3.7	Andere Wachstumsfaktoren übertragen ihre Signale über Serin/Threoninkinasen-Rezeptoren.	602
14.3.8	Unterbrechung der Wachstumsfaktorsignalkaskaden kann zu Krebsentstehung führen	603
14.3.9	Wachstumsfaktor-Signalkaskaden haben gemeinsame Merkmale	603
14.4	Hormonsignalisierung	604
14.4.1	Hormone können je nach zurückgelegter Entfernung und nach ihren chemischen Eigenschaften klassifiziert werden.	605
14.4.2	Die Steuerung des Glucosemetabolismus ist ein gutes Beispiel für endokrine Regulierung	606
14.4.3	Steroidhormonrezeptoren wirken in erster Linie im Zellkern, nicht an der Zelloberfläche	609
 Kapitel 15 Das Cytoskelett		615
15.1	Die wichtigsten Strukturelemente des Cytoskeletts	616
15.1.1	Bei den Eukaryoten unterscheidet man drei Grundbausteine des Cytoskeletts	616
15.1.2	Strukturelle Ähnlichkeit des bakteriellen und eukaryotischen Cytoskeletts.	618
15.1.3	Das Cytoskelett wird andauernd dynamisch auf- und abgebaut	619
15.2	Mikrotubuli	619
15.2.1	Zwei Typen von Mikrotubuli sind für viele Funktionen in der Zelle verantwortlich	619
15.2.2	Tubulinheterodimere sind die Proteinbausteine der Mikrotubuli	621
15.2.3	Mikrotubuli können Singletts, Dubletten und Tripletten bilden	622
15.2.4	Mikrotubuli entstehen durch Anlagerung von Tubulindimeren an den Enden	622
15.2.5	Die Anlagerung von Tubulindimeren läuft schneller an den Plusenden der Mikrotubuli ab	623
15.2.6	Wirkstoffe können die Bildung von Mikrotubuli beeinflussen	624
15.2.7	Die GTP-Hydrolyse trägt zur dynamischen Instabilität von Mikrotubuli bei	625
15.2.8	Mikrotubuli gehen aus Mikrotubuli-Organisationszentren in der Zelle hervor	627
15.2.9	MTOCs organisieren und polarisieren die Mikrotubuli in Zellen	628
15.2.10	Die Stabilität von Mikrotubuli wird in den Zellen von einer Reihe von Mikrotubuli-Bindeproteinen streng reguliert	629
15.3	Mikrofilamente	631
15.3.1	Actin ist der Proteinbaustein der Mikrofilamente.	632
15.3.2	Zellen enthalten verschiedene Typen von Actin	632
15.3.3	G-Actinmonomere polymerisieren zu F-Actinmikrofilamenten	632

15.3.4	Spezifische Substanzen beeinflussen die Polymerisation von Mikrofilamenten	634
15.3.5	Zellen können Actin dynamisch in eine Reihe von Strukturen einbauen	634
15.3.6	Actin-bindende Proteine regulieren Polymerisation, Länge und Organisation von Mikrofilamenten	635
15.3.7	Die Zellsignalisierung reguliert, wo und wann Strukturen auf Actinbasis zusammengesetzt werden	641
15.4	Intermediäre Filamente	642
15.4.1	Intermediäre Filamentproteine sind gewebespezifisch	643
15.4.2	Intermediäre Filamente setzen sich aus fibrösen Untereinheiten zusammen.	644
15.4.3	Intermediäre Filamente verleihen Geweben mechanische Belastbarkeit	645
15.4.4	Das Cytoskelett ist eine mechanisch hoch integrierte Struktur	645
Kapitel 16 Zellbewegung: Motilität und Kontraktilität		653
16.1	Bewegliche Systeme	654
16.2	Intrazelluläre Bewegung durch Mikrotubuli: Kinesin und Dynein	655
16.2.1	Motorproteine transportieren Organellen während des axonalen Transports auf Mikrotubuli	656
16.2.2	Die Bewegung von Motorproteinen auf Mikrotubuli erfolgt durch Hydrolyse von ATP	657
16.2.3	Die Kinesine bilden eine sehr große Familie von Proteinen mit unterschiedlichen Strukturen und Funktionen.	658
16.2.4	Dyneine können in zwei Hauptgruppen eingeteilt werden: axonemale und cytoplasmatische Dyneine.	658
16.2.5	Mikrotubulimotoren wirken an der Formgebung des Endomembransystems und dem Vesikeltransport mit	659
16.3	Motilität durch Mikrotubuli: Cilien und Flagellen	660
16.3.1	Cilien und Flagellen sind weit verbreitete bewegliche Zellfortsätze eukaryotischer Zellen	660
16.3.2	Cilien und Flagellen bestehen aus einem mit dem Basalkörper verbundenen Axonem .	661
16.3.3	Das Gleiten der Mikrotubuli im Axonem führt zur Krümmung der Cilien und Flagellen.	666
16.4	Zellbewegung auf Actinbasis: die Myosine	667
16.4.1	Myosine bilden eine große Familie von Motoren auf Actinbasis, die verschiedene Rollen bei der Zellmotilität übernehmen	667
16.4.2	Viele Myosine bewegen sich mit kurzen Schritten an Actinfilamenten entlang	668
16.5	Muskelkontraktion durch Filamente.	668
16.5.1	Skelettmuskelzellen enthalten dünne und dicke Filamente	668
16.5.2	In den Sarkomeren sind Actin, Myosin und akzessorischen Proteine angeordnet. . .	670
16.5.3	Der Gleitfilament-Theorie beschreibt die Muskelkontraktion	673
16.5.4	Querbrücken halten die Filamente zusammen und ATP liefert Energie für deren Bewegung.	674
16.5.5	Die Regulation der Muskelkontraktion hängt von Calcium ab	676
16.5.6	Die koordinierte Kontraktion der Herzmuskelzellen erfolgt durch elektrische Kopplung	679
16.5.7	Der glatte Muskel ist den Nicht-Muskelzellen ähnlicher als dem Skelettmuskel. . . .	680
16.6	Bewegung in Nicht-Muskelzellen durch Actin	682
16.6.1	Zellmigration durch Lamellipodien erfolgt über Zyklen von Ausstülpung, Anheftung, Translokation und Ablösung	682
16.6.2	Die Chemotaxis ist eine gerichtete Bewegung als Antwort auf den Gradienten eines chemischen Signalstoffes.	685
16.6.3	Die amöboide Bewegung beruht auf Zyklen von Verfestigung und Verflüssigung des Actincytoskeletts.	685
16.6.4	Molekulare Motoren auf Actin-Basis bewegen Substrate im Cytoplasma einiger Zellen	686

Kapitel 17	Jenseits der Zelle: Zelladhäsionen, Zellverbindungen und extrazelluläre Strukturen	693
17.1	Zell-Zell-Erkennung und Adhäsion	695
17.1.1	Transmembranproteine vermitteln Zell-Zell-Kontakte	695
17.1.2	Kohlenhydratgruppen sind für die Zell-Zell-Erkennung und die Adhäsion wichtig	698
17.2	Zell-Zell-Verbindungen	699
17.2.1	Polaritäts-Proteine regulieren die Positionierung von Zell-Zell-Verbindungen	700
17.2.2	Adhäsionsverbindungen verknüpfen benachbarte Zellen miteinander	700
17.2.3	Tight Junctions verhindern die Passage von Molekülen	704
17.2.4	Claudine bilden eine Abdichtung an den Tight Junctions	706
17.2.5	Gap Junctions ermöglichen direkte elektrische und chemische Kommunikation zwischen Zellen	707
17.3	Die extrazelluläre Matrix tierischer Zellen	708
17.3.1	Kollagene sind für die Festigkeit der extrazellulären Matrix verantwortlich	710
17.3.2	Ein Vorläufer namens Prokollagen bildet viele Typen gewebsspezifischer Kollagene	710
17.3.3	Elastine verleihen der extrazellulären Matrix Elastizität und Flexibilität	712
17.3.4	Kollagen- und Elastinfasern sind in eine Matrix aus Proteoglykanen eingebettet	713
17.3.5	Freie Hyaluronsäure schmiert die Gelenke und erleichtert die Zellmigration	714
17.3.6	Adhäsive Glykoproteine verankern Zellen an der extrazellulären Matrix	714
17.3.7	Fibronectine verbinden Zellen mit der ECM und steuern die Zellbewegung	714
17.3.8	Laminine binden Zellen an die Basallamina	716
17.3.9	Integrine sind Zelloberflächenrezeptoren, die ECM-Bausteine binden	717
17.3.10	Der Dystrophin/Dystroglykan-Komplex stabilisiert die Anheftung von Muskelzellen an die extrazelluläre Matrix	721
17.3.11	Die Glykocalyx ist eine polysaccharidreiche Zone an der Peripherie tierischer Zellen	721
17.4	Die Oberfläche der Pflanzenzelle	721
17.4.1	Zellwände bilden einen strukturellen Rahmen und dienen als Permeabilitätsbarriere	721
17.4.2	Die pflanzliche Zellwand ist ein Netzwerk aus Cellulosemikrofibrillen, Polysacchariden und Glykoproteinen	722
17.4.3	Zellwände werden in mehreren getrennten Stufen synthetisiert	723
17.4.4	Plasmodesmen ermöglichen die direkte Zell-Zell-Kommunikation durch die Zellwand	725
Kapitel 18	Die strukturelle Basis der zellulären Information: DNA, Chromosomen und der Zellkern	731
18.1	Die chemische Natur des genetischen Materials	733
18.1.1	Mieschers Entdeckung der DNA führte zu widersprüchlichen Vorschlägen über die chemische Beschaffenheit von Genen	733
18.1.2	Avery wies nach, dass die DNA das genetische Material der Bakterien ist	734
18.1.3	Hershey und Chase wiesen nach, dass DNA das genetische Material von Viren ist	735
18.1.4	Chargaffs Regeln zeigen, dass $A = T$ und $G = C$	740
18.2	Die DNA-Struktur	741
18.2.1	Watson und Crick entdeckten, dass die DNA eine Doppelhelix ist	741
18.2.2	Die DNA kann zwischen relaxiertem und überspiralisiertem Zustand wechseln	744
18.2.3	Die beiden Stränge der DNA-Doppelhelix können experimentell durch Denaturierung getrennt und durch Renaturierung wieder verbunden werden	745
18.3	Die Organisation der DNA in Genomen	748
18.3.1	Die Größe des Genoms nimmt mit der Komplexität des Organismus zu	748
18.3.2	Restriktionsendonucleasen schneiden die DNA an spezifischen Stellen	749
18.3.3	Schnelle Verfahren zur DNA-Sequenzierung	753
18.3.4	Die kompletten Genome vieler Organismen wurden bereits sequenziert	755

18.3.5	Die neue Wissenschaft der Bioinformatik entschlüsselt Genome, Transkriptome und Proteome	756
18.3.6	Geringfügige Unterschiede in der Genomsequenz unterscheiden Menschen voneinander	758
18.3.7	Repetitive DNA-Sequenzen erklären zum Teil die Größe eukaryotischer Genome . .	759
18.4	Das Packen von DNA	762
18.4.1	Die bakterielle DNA liegt in Bakterienchromosom und Plasmiden vor	765
18.4.2	Eukaryotische Zellen packen DNA in Chromatin und Chromosomen	766
18.4.3	Nucleosomen sind die Basiseinheit der Chromatinstruktur	767
18.4.4	Ein Histon-Octamer bildet den Nucleosomenkern.	768
18.4.5	Nucleosomen werden gepackt und bilden Chromatinfasern und Chromosomen . . .	769
18.4.6	Eukaryoten verpacken einen Teil ihrer DNA in Mitochondrien und Chloroplasten .	772
18.5	Der Zellkern	773
18.5.1	Der Zellkern ist von einer Doppelmembran umgeben	774
18.5.2	Kernporen ermöglichen das Ein- und Ausschleusen von Molekülen in den bzw. aus dem Zellkern	776
18.5.3	Die Kernmatrix und die Kernlamina sind Stützstrukturen des Zellkerns.	780
18.5.4	Chromatinfasern liegen im Zellkern auf nicht-zufällige Weise verteilt vor	781
18.5.5	Der Zellkern ist an der Ribosomenbildung beteiligt.	782
 Kapitel 19 Zellzyklus, DNA-Replikation und Mitose		791
19.1	Ein Überblick über den Zellzyklus	792
19.2	DNA-Replikation.	794
19.2.1	Die DNA-Replikation verläuft im Allgemeinen bidirektional	796
19.2.2	Die eukaryotische Replikation erfolgt durch multiple Replikons	798
19.2.3	Replikationslizenzierung stellt sicher, dass DNA-Moleküle nur einmal vor jeder Zellteilung verdoppelt werden	800
19.2.4	DNA-Polymerasen katalysieren die Elongation von DNA-Ketten	801
19.2.5	Die DNA wird in diskontinuierlichen Segmenten synthetisiert, die von der DNA-Ligase verbunden werden	806
19.2.6	Das Korrekturlesen erfolgt durch die 3'→5'-Exonucleaseaktivität der DNA-Polymerase	807
19.2.7	RNA-Primer initiieren die DNA-Replikation	808
19.2.8	Zur Entspiralisierung der DNA-Doppelhelix werden DNA-Helicasen, Topoisomerasen und Einzelstrang-DNA-Bindeproteine benötigt	809
19.2.9	Zusammenfassung der DNA-Replikation	810
19.2.10	Telomere lösen das Problem der Beendigung der DNA-Replikation.	813
19.3	DNA-Schäden und DNA-Reparatur.	815
19.3.1	DNA-Schäden können spontan oder als Antwort auf Mutagene auftreten	816
19.3.2	Translänionssynthese und Exzisionsreparatur korrigieren Mutationen mit anormalen Nucleotiden	817
19.3.3	Die Fehlpaarungsreparatur korrigiert Mutationen mit nicht-komplementären Basenpaaren	819
19.3.4	Die Schadensreparatur erklärt, warum die DNA Thymin und nicht Uracil enthält. .	819
19.3.5	DNA-Doppelstrangbrüche werden durch nicht-homologe Verknüpfung der Enden oder homologe Rekombination repariert	820
19.4	Kernteilung und Zellteilung	820
19.4.1	Die Mitose gliedert sich in Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase und Telophase	822
19.4.2	Die mitotische Spindel ist für die Bewegung der Chromosomen während der Mitose verantwortlich	825
19.4.3	Teilung des Cytoplasmas während der Cytokinese	830
19.4.4	Manchmal verläuft die Zellteilung asymmetrisch	832

19.5	Regulation des Zellzyklus	833
19.5.1	Die Dauer eines Zellzyklus unterscheidet sich bei den verschiedenen Zelltypen . . .	833
19.5.2	Die Progression durch den Zellzyklus wird an mehreren zentralen Kontrollpunkten überwacht.	834
19.5.3	Untersuchungen über Zellfusion und Zellzyklusmutanten führten zur Identifizierung von Molekülen, die den Zellzyklus kontrollieren	835
19.5.4	Die Progression durch den Zellzyklus wird von Cyclin-abhängigen Kinasen (Cdks) kontrolliert	837
19.5.5	Mitotisches Cdk-Cyclin treibt die Progression in den G ₂ -M-Übergang durch Phosphorylierung von Schlüsselproteinen an, die an den frühen Stadien der Mitose mitwirken	837
19.5.6	Der Anaphase-Förder-Komplex koordiniert mitotische Schlüsselereignisse durch gezielten Abbau spezifischer Proteine.	840
19.5.7	G ₁ -Cdk-Cyclin reguliert die Progression durch den Restriktionspunkt durch Phosphorylierung von Rb-Protein	841
19.5.8	Kontrollpunkt-Mechanismen überwachen die Anheftung der Chromosomen an die Spindel, den Durchlauf der DNA-Replikation und DNA-Schäden	842
19.5.9	Setzen wir das Puzzle zusammen: Die Maschinerie zur Regulation des Zellzyklus. .	844
19.6	Wachstumsfaktoren und Zellwachstum und -vermehrung.	845
19.6.1	Stimulierende Wachstumsfaktoren aktivieren den Ras-Weg	845
19.6.2	Stimulierende Wachstumsfaktoren können auch den PI3K-Akt-Weg aktivieren . . .	847
19.6.3	Inhibitorische Wachstumsfaktoren wirken durch Cdk-Inhibitoren	848
19.7	Apoptose.	848
19.7.1	Die Apoptose wird durch „Todessignale“ oder Rückzug der Wachstumsfaktoren ausgelöst	851
 Kapitel 20 Geschlechtliche Vermehrung, Meiose und genetische Rekombination		863
20.1	Geschlechtliche Vermehrung.	864
20.1.1	Geschlechtliche Vermehrung führt zu genetischer Vielfalt, indem Chromosomen von zwei unterschiedlichen Elternorganismen zusammengebracht werden.	864
20.1.2	Diploide Zellen können für jedes Gen homozygot oder heterozygot sein	865
20.1.3	Gameten sind haploide, auf geschlechtliche Vermehrung spezialisierte Zellen	866
20.2	Meiose.	867
20.2.1	Die Lebenszyklen geschlechtlicher Organismen haben diploide und haploide Phasen .	868
20.3	Die Meiose verwandelt eine diploide Zelle in vier haploide Zellen.	869
20.3.1	Die Meiose I bildet zwei haploide Zellen, deren Chromosomen aus Schwesterchromatiden bestehen	872
20.3.2	Die Meiose II ähnelt einer mitotischen Teilung	876
20.3.3	Spermien und Eizellen entstehen durch Meiose und anschließende Zelldifferenzierung	877
20.3.4	Die Meiose bringt genetische Vielfalt hervor.	879
20.4	Genetische Vielfalt: Segregation und Anordnung der Allele	880
20.4.1	Die Information zur Spezifizierung rezessiver Merkmale kann vorhanden sein, ohne dass sie erkennbar ist.	880
20.4.2	Die Spaltungsregel besagt, dass sich die Allele jedes Gens während der Gametenbildung trennen	882
20.4.3	Die Unabhängigkeitsregel besagt, dass sich die Allele jedes Gens unabhängig von den Allelen anderer Gene trennen	883
20.4.4	Frühe mikroskopische Nachweise ließen vermuten, dass Chromosomen die genetische Information tragen könnten	883
20.4.5	Das Verhalten der Chromosomen erklärt die Regeln der Segregation und der unabhängigen Verteilung	884
20.4.6	Die DNA-Moleküle homologer Chromosomen haben ähnliche Basensequenzen	886

20.5	Genetische Variabilität: Rekombination und Crossing-over	887
20.5.1	Chromosomen enthalten Gruppen gekoppelter Gene, die im Allgemeinen zusammen vererbt werden	888
20.5.2	Homologe Chromosomen tauschen während des Crossing-over Segmente aus	888
20.5.3	Genloci können durch Messung der Rekombinationshäufigkeiten kartiert werden.	889
20.6	Genetische Rekombination bei Bakterien und Viren	890
20.6.1	Co-Infektion bakterieller Zellen mit verwandten Bakteriophagen kann zu genetischer Rekombination führen	890
20.6.2	Transformation und Transduktion erfolgen durch Rekombination mit freier DNA oder mit DNA, die von Bakteriophagen in Bakterienzellen transportiert wird	891
20.6.3	Konjugation ist eine modifizierte geschlechtliche Aktivität, die genetische Rekombination bei Bakterien erleichtert	892
20.7	Molekulare Mechanismen der homologen Rekombination	894
20.7.1	DNA-Bruch und -Austausch sind die Grundlagen der homologen Rekombination	895
20.7.2	Homologe Rekombination kann zu Genkonversion führen	896
20.7.3	Homologe Rekombination wird durch Einzelstrang-DNA-Austausch (Holliday-Junctions) initiiert	897
20.7.4	Der synaptische Komplex erleichtert die homologe Rekombination während der Meiose	899
20.8	Rekombinante DNA-Technologie und Genklonierung	900
20.8.1	Die Entdeckung von Restriktionsenzymen ebnete den Weg für die rekombinante DNA-Technologie	900
20.8.2	Mit den Techniken der DNA-Klonierung kann man große Mengen einzelner Gensequenzen erzeugen	901
20.8.3	Genom- und cDNA-Datenbanken unterstützen die DNA-Klonierung	905
20.8.4	Große DNA-Segmente können mit YACs und BACs kloniert werden.	907
20.8.5	Die PCR wird standardmäßig zur Klonierung von Genen aus sequenzierten Genomen eingesetzt	909
20.9	Gentechnologie	909
20.9.1	Mit Hilfe der Gentechnologie kann man wertvolle Proteine herstellen, was sonst nur unter schwierigen Bedingungen möglich wäre	910
20.9.2	Das Ti-Plasmid ist ein nützlicher Vektor zur Insertion von Fremd-Genen in Pflanzen	910
20.9.3	Durch genetische Manipulation kann man die Merkmale von Nutzpflanzen verbessern.	911
20.9.4	Es bestehen Sorgen im Hinblick auf Sicherheit und mögliche Umweltrisiken durch gentechnologisch manipulierte Lebensmittel	912
20.9.5	Tiere können durch An- oder Abschalten spezifischer Gene genetisch verändert werden	913
20.9.6	Gentherapien werden zur Behandlung menschlicher Krankheiten entwickelt	914
Kapitel 21	Genexpression I: Genetischer Code und Transkription	925
21.1	Der direktionale Fluss der genetischen Information	926
21.2	Der genetische Code	927
21.2.1	Experimente mit <i>Neurospora</i> führten zur Erkenntnis, dass Gene Enzyme kodieren	928
21.2.2	Die meisten Gene kodieren Aminosäuresequenzen von Polypeptidketten.	928
21.2.3	Der genetische Code ist ein Triplet-Code	933
21.2.4	Der genetische Code ist degeneriert und überlappt nicht	935
21.2.5	Messenger-RNA steuert die Synthese von Polypeptidketten.	937
21.2.6	Das Codonwörterbuch wurde mit Hilfe synthetischer RNA-Polymere und -Triplets erstellt	938
21.2.7	Von den 64 möglichen Codons der Messenger-RNA kodieren 61 Aminosäuren	939
21.2.8	Der genetische Code ist (fast) universal	940

21.3	Transkription in Bakterienzellen	940
21.3.1	Die Transkription wird von der RNA-Polymerase katalysiert, die RNA an einer DNA-Matrize synthetisiert	941
21.3.2	Die vier Schritte der Transkription: Bindung, Initiation, Elongation und Termination . .	941
21.4	Transkription bei eukaryotischen Zellen	946
21.4.1	Die RNA-Polymerasen I, II und III führen die Transkription im eukaryotischen Zellkern durch	947
21.4.2	Drei Klassen von Promotoren kommen in eukaryotischen Kerngenen vor, je eine Klasse für einen Typ der RNA-Polymerase	948
21.4.3	Allgemeine Transkriptionsfaktoren wirken an der Transkription aller Kerngene mit . . .	950
21.4.4	Elongation, Termination und RNA-Spaltung sind an der Fertigstellung der eukaryotischen RNA-Synthese beteiligt	952
21.5	RNA-Prozessierung	952
21.5.1	Zur ribosomalen RNA-Prozessierung gehört die Spaltung mehrerer RNAs aus einer gemeinsamen Vorläufer-rRNA	953
21.5.2	Die Prozessierung der Transfer-RNA erfolgt durch Entfernen, Anfügen und chemische Modifikation von Nucleotiden	955
21.5.3	Die Prozessierung von Messenger-RNA bei Eukaryoten erfolgt durch Capping, Anfügen von Poly(A)-Schwänzen und Entfernen von Introns	956
21.5.4	Spleißosomen entfernen Introns aus der Prä-mRNA	960
21.5.5	Einige Introns sind selbstspleißend	963
21.5.6	Die Existenz von Introns ermöglicht alternatives Spleißen und Exonvermischung (Exon-Shuffling)	963
21.5.7	Durch RNA-Bearbeitung können kodierende mRNA-Sequenzen verändert werden . .	965
21.6	Schlüsselaspekte des mRNA-Metabolismus	966
21.6.1	Die meisten mRNA-Moleküle haben eine relativ kurze Lebensspanne	966
21.6.2	Die Existenz der mRNA ermöglicht die Amplifikation der genetischen Information .	966
 Kapitel 22 Genexpression II: Proteinsynthese und Sortierung		975
22.1	Translation: Die Rollenbesetzung	976
22.1.1	Ribosomen synthetisieren Polypeptide	976
22.1.2	Transfer-RNA-Moleküle bringen Aminosäuren zum Ribosom	978
22.1.3	Aminoacyl-tRNA-Synthetasen verbinden Aminosäuren mit den richtigen Transfer-RNAs	981
22.1.4	Messenger-RNA bringt Information über die Polypeptide zum Ribosom	982
22.1.5	Zur Initiation, Elongation und Termination von Polypeptidketten werden Proteinfaktoren benötigt	983
22.2	Der Mechanismus der Translation	983
22.2.1	Zur Initiation der Translation werden Initiationsfaktoren, ribosomale Untereinheiten, mRNA und Initiator-tRNA benötigt	985
22.2.2	Kettenverlängerung durch sequenzielle Zyklen von Aminoacyl-tRNA-Bindung, Bildung von Peptidbindungen und Translokation	987
22.2.3	Die Termination der Polypeptidsynthese wird durch Freisetzungsfaktoren ausgelöst, die Stoppcodons erkennen	990
22.2.4	Die Proteinfaltung wird durch molekulare Chaperone unterstützt	990
22.2.5	Für die Proteinsynthese ist ein erheblicher Teil der Zellenergie erforderlich	993
22.2.6	Zusammenfassung der Translation	994
22.3	Mutationen und Translation	994
22.3.1	Suppressor-tRNAs beseitigen die Wirkung einiger Mutationen	996
22.3.2	Nonsense-vermittelter Abbau und Nonstopp-Abbau fördern die Zerstörung von defekten mRNAs	997
22.4	Posttranslationale Prozessierung	998

22.5 Proteinerkennung und -sortierung	999
22.5.1 Der cotranslationale Import ermöglicht einigen Proteinen während ihrer Synthese den Eintritt in das ER.	1001
22.5.2 Die Signalerkennungspartikel (SRP) binden den Ribosom-mRNA-Polypeptid-Komplex an die ER-Membran	1002
22.5.3 Proteinfaltung und Qualitätskontrolle finden im ER statt	1004
22.5.4 In das ER-Lumen freigesetzte Proteine werden zum Golgi-Komplex, zu sekretorischen Vesikeln, zu Lysosomen oder zurück in das ER geleitet.	1005
22.5.5 Stopp-Transfersequenzen vermitteln die Insertion integraler Membranproteine.	1005
22.5.6 Durch posttranslationalen Import können einige Polypeptide nach der Synthese in Organellen gelangen	1007
Kapitel 23 Die Regulation der Genexpression	1019
23.1 Die bakterielle Genexpression	1020
23.1.1 Katabolische und anabolische Wege werden durch Induktion und Repression reguliert	1020
23.1.2 Die am Lactosekatabolismus mitwirkenden Gene sind in einem induzierbaren Operon organisiert	1022
23.1.3 Das <i>lac</i> -Operon wird vom <i>lac</i> -Repressor negativ reguliert	1022
23.1.4 Untersuchungen zur Organisation des <i>lac</i> -Operons mit Hilfe von Bakterien-Mutanten	1025
23.1.5 Positive Regulation des <i>lac</i> -Operons durch das Katabolitaktivatorprotein (CAP)	1028
23.1.6 Das <i>lac</i> -Operon ist ein Beispiel für die doppelte Kontrolle der Genexpression.	1029
23.1.7 Die Struktur des <i>lac</i> -Repressor/Operator-Komplexes bestätigt das Operonmodell	1029
23.1.8 Die an der Tryptophansynthese mitwirkenden Gene sind in einem reprimierbaren Operon organisiert	1030
23.1.9 Sigma-Faktoren bestimmen, welche Gen-Sätze exprimiert werden	1031
23.1.10 Durch Dämpfung kann die Transkription nach dem Initiations-schritt reguliert werden	1032
23.1.11 Riboswitches sorgen dafür, dass Transkription und Translation von Wechselwirkungen kleiner Moleküle mit der RNA kontrolliert werden können.	1034
23.2 Eukaryotische Genregulation: genomische Kontrolle	1036
23.2.1 Vielzellige Eukaryoten bestehen aus zahlreichen spezialisierten Zelltypen	1036
23.2.2 Die eukaryotische Genexpression wird auf fünf Hauptebenen reguliert.	1036
23.2.3 Zellen vielzelliger Organismen enthalten in der Regel alle den gleichen Gensatz.	1037
23.2.4 Genamplifikation und Gendeletion können das Genom verändern	1041
23.2.5 DNA-Neuanordnungen können das Genom verändern	1042
23.2.6 Chromosomenpuffs liefern den sichtbaren Nachweis, dass genomische Kontrolle durch Chromatinauflockerung erfolgt.	1044
23.2.7 Die Sensitivität der DNase I liefert einen weiteren Beweis für die Rolle der Chromatindekondensation bei der genomischen Kontrolle.	1045
23.2.8 DNA-Methylierung ist mit inaktiven Regionen des Genoms assoziiert	1047
23.2.9 Veränderungen in Histonen und Chromatin-Remodellierungsproteine können die Genomaktivität ändern	1049
23.3 Eukaryotische Genregulation: Transkriptionskontrolle	1050
23.3.1 In den verschiedenen Zellen werden unterschiedliche Gensätze transkribiert	1050
23.3.2 DNA-Microarrays ermöglichen die simultane Kontrolle der Expression Tausender Gene	1052
23.3.3 Proximale Kontrollelemente liegen nahe am Promotor	1053
23.3.4 Enhancer und Silencer liegen unterschiedlich weit vom Promotor entfernt	1054
23.3.5 Coaktivatoren vermitteln die Interaktion zwischen regulatorischen Transkriptionsfaktoren und dem RNA-Polymerasekomplex	1056

23.3.6	Verschiedene DNA-Kontrollelemente und Transkriptionsfaktoren wirken miteinander.	1057
23.3.7	Mehrere häufig vorkommende Struktur motive ermöglichen die Bindung regulatorischer Transkriptionsfaktoren an die DNA und aktivieren die Transkription . .	1058
23.3.8	DNA-Response-Elemente koordinieren die Expression nicht-benachbarter Gene . . .	1062
23.3.9	Steroidhormonrezeptoren agieren als Transkriptionsfaktoren, die an Hormon-Response-Elemente binden	1062
23.3.10	CREBs und STATs sind Beispiele für Transkriptionsfaktoren, die durch Phosphorylierung aktiviert werden	1064
23.3.11	Das Hitzeschock-Response-Element koordiniert die Expression von Genen, die durch erhöhte Temperaturen aktiviert werden	1065
23.3.12	Homöotische Gene kodieren Transkriptionsfaktoren, welche die embryonale Entwicklung regulieren	1066
23.4	Eukaryotische Genregulation: Posttranskriptionale Kontrolle.	1068
23.4.1	Kontrolle von RNA-Prozessierung und -Export aus dem Zellkern nach der Transkription	1068
23.4.2	Die Translationsgeschwindigkeit kann durch Initiationsfaktoren und Translationsrepressoren kontrolliert werden	1069
23.4.3	Die Translation kann auch durch Regulation des mRNA-Abbaus kontrolliert werden.	1071
23.4.4	Die RNA-Interferenz nutzt kleine RNAs zur Hemmung der Expression von Genen mit komplementären Basensequenzen	1072
23.4.5	Von normalen Zellgenen gebildete MikroRNAs hemmen die Translation von mRNAs, die für die Entwicklung eine wichtige Rolle spielen	1074
23.4.6	Zur posttranslationalen Kontrolle gehören Abbau und Modifikationen der Struktur und Funktion von Proteinen	1075
23.4.7	Ubiquitin markiert Proteine für den Abbau durch Proteosomen	1076
23.4.8	Zusammenfassung der eukaryotischen Genregulation	1078

Kapitel 24 Krebs 1087

24.1	Unkontrolliertes Zellwachstum und Überleben	1088
24.1.1	Tumore entstehen, wenn das Gleichgewicht zwischen Zellteilung und Zelldifferenzierung oder Zelltod gestört ist.	1088
24.1.2	Die Krebszelle wächst unabhängig von einer Verankerung und ist unempfindlich für die Zell-Populationsdichte	1090
24.1.3	Krebszellen werden durch Mechanismen unsterblich, welche die Telomerlänge aufrechterhalten	1091
24.1.4	Defekte in Signalwegen, Zellzyklus-Kontrollen und bei der Apoptose tragen zu unkontrolliertem Zellwachstum bei	1091
24.2	Wie sich Krebs verbreitet.	1092
24.2.1	Angiogenese ist notwendig, damit Tumore größer als wenige Millimeter im Durchmesser werden können.	1092
24.2.2	Das Wachstum der Blutgefäße wird von einem Gleichgewicht zwischen Angiogenese-Aktivatoren und -Inhibitoren kontrolliert	1094
24.2.3	Krebszellen streuen durch Invasion und Metastasierung.	1094
24.2.4	Änderung der Zelladhäsion, Motilität und Proteasebildung ermöglichen Krebszellen die Invasion umliegender Gewebe und Gefäße.	1095
24.2.5	Relativ wenige Krebszellen überleben die Reise durch den Blutkreislauf.	1096
24.2.6	Blutflussmuster und organspezifische Faktoren bestimmen die Orte der Metastasenbildung	1096
24.2.7	Das Immunsystem beeinflusst Wachstum und Ausbreitung von Krebszellen.	1097
24.2.8	Die Mikroumgebung des Tumors beeinflusst Tumorwachstum, Invasion und Metastasenbildung	1098

24.3 Was verursacht Krebs?	1099
24.3.1 Epidemiologische Daten helfen viele Krebsursachen zu identifizieren	1099
24.3.2 Viele chemische Substanzen verursachen nach metabolischer Aktivierung in der Leber Krebserkrankungen	1101
24.3.3 Von chemischen Karzinogenen ausgelöste DNA-Mutationen führen zu Krebs	1101
24.3.4 Krebs entsteht durch einen dreistufigen Prozess: Initiation, Promotion und Tumorstadium	1103
24.3.5 Ionisierende und ultraviolette Strahlung können auch krebs erzeugende DNA-Mutationen hervorrufen	1104
24.3.6 Viren und andere infektiöse Wirkstoffe lösen die Entwicklung einiger Krebsarten aus	1106
24.4 Onkogene und Tumorsuppressorgene	1107
24.4.1 Onkogene sind Gene, deren Produkte die Entwicklung von Krebs auslösen können . . .	1108
24.4.2 Proto-Onkogene werden über mehrere verschiedene Mechanismen in Onkogene umgewandelt	1108
24.4.3 Die meisten Onkogene kodieren Komponenten der Wachstumssignalisierungswege . . .	1111
24.4.4 Tumorsuppressorgene sind Gene, deren Verlust oder Inaktivierung Krebs erzeugen kann	1115
24.4.5 Das <i>RB</i> -Tumorsuppressorgen wurde durch Untersuchung von Familien mit erblichem Retinoblastom entdeckt	1117
24.4.6 Das <i>p53</i> -Tumorsuppressorgen ist das bei Krebsarten des Menschen am häufigsten mutierte Gen	1118
24.4.7 Das <i>APC</i> -Tumorsuppressorgen kodiert ein Protein, das den Wnt-Signalisierungsweg hemmt	1119
24.4.8 Die Inaktivierung einiger Tumorsuppressorgene führt zu genetischer Instabilität . .	1120
24.4.9 Krebs entsteht durch schrittweise Anhäufung von Mutationen in Onkogenen und Tumorsuppressorgen	1123
24.4.10 Epigenetische Veränderungen der Genexpression beeinflussen die Merkmale von Krebszellen	1124
24.4.11 Zusammenfassung: Karzinogenese und die entscheidenden Merkmale von Krebs . .	1125
24.5 Diagnose, Vorsorgeuntersuchungen und Behandlung	1127
24.5.1 Krebsdiagnose mit Hilfe mikroskopischer Untersuchung von Gewebeprobe	1127
24.5.2 Vorsorgeuntersuchungen zur Früherkennung kann Tod durch Krebs verhindern . . .	1129
24.5.3 Chirurgie, Bestrahlung und Chemotherapie als Standardbehandlungsmethoden gegen Krebs	1129
24.5.4 Bekämpfen von Krebszellen mit Hilfe des Immunsystems	1131
24.5.5 Herceptin und Gleevec greifen Krebszellen auf molekularer Ebene an	1133
24.5.6 Anti-angiogene Therapien greifen die Blutzufuhr des Tumors an	1134
24.5.7 Die Krebstherapie kann auf den einzelnen Patienten abgestimmt werden	1134
Glossar	1141
Bildnachweis	1218
Stichwortverzeichnis	1221

Vorwort

„Wir haben dieses Buch aus Freude an der Zusammenarbeit mit Studierenden im Grundstudium geschrieben und wir sind der Auffassung, dass Biologielehrbücher gut verständlich geschrieben sein sollten, um das Interesse des Lesers für das Thema zu wecken. Wir möchten mit dem Buch nicht nur vermitteln, wie viel wir heutzutage bereits über Biologie wissen – in diesem Fall über Zellbiologie – sondern auch, wie viel noch vor uns liegt.“ Das ist die Antwort, die wohl jeder der Autoren dieses Buches gäbe, wenn man ihn fragte, warum er so viel Zeit in das Schreiben und Überarbeiten von *World of the Cell* investiert hat. Jeder von uns unterrichtet seit vielen Jahren Studierende in den ersten Semestern in Zellbiologie und angrenzenden Gebieten und jeder von uns schätzt den Kontakt zu den Studierenden als einen der schönsten Aspekte unserer Tätigkeit als Fakultätsmitglieder.

Wenn wir über die Veränderungen nachdenken, die wir im Laufe der Jahre in unseren Kursen beobachtet haben, dann erkennen wir, dass wir in den letzten Jahrzehnten einen gewaltigen Wissenszuwachs über die Eigenschaften und Funktionen lebender Zellen miterlebt haben. Die enorme Informationsmenge stellt uns vor eine mit großer Anstrengung zu bewältigende Herausforderung, *Becker's World of the Cell* auf dem neuesten Forschungsstand zu halten und zugleich dafür Sorge zu tragen, dass sich das Buch im Hinblick auf Umfang und Verständlichkeit für Studierende eignet, die sich zum ersten Mal mit Zell- und Molekularbiologie beschäftigen. Die achte Ausgabe ist unser jüngster Versuch, diese Aufgabe zu meistern. Ebenso wie bei den vorhergehenden Ausgaben hat jeder von uns seine Lehr- und Schreiberfahrungen in dieses Vorhaben auch zu unserer gegenseitigen Bereicherung eingebracht. Wir hoffen, dass der Leser diese Ansicht teilen wird.

Eines der wichtigsten Ziele dieser Ausgabe bestand darin, den Text auf den neuesten Stand zu bringen, vor allem auf den Gebieten, auf denen besonders schnell Fortschritte erzielt werden und neueste Befunde von ganz besonderer Bedeutung sind. Zugleich blieben wir den drei zentralen Zielen treu, die unsere letzte Ausgabe auszeichnen. Wie immer ist unser erstes Anliegen, Studierende mit den grundlegenden Prinzipien vertraut zu machen, auf denen

die zelluläre Organisation und Funktion beruht. Zweitens halten wir es für wichtig, dass Studierende einige der entscheidenden wissenschaftlichen Befunde verstehen, die zur Formulierung dieser zentralen Konzepte führten. Schließlich war uns daran gelegen, dieses Ziel in einem Buch zu verwirklichen, das für neu beginnende Biologiestudierende leicht handhabbar, gut lesbar und verständlich ist – und das immer noch in den Rucksack passt! Dieses Ziel konnten wir aber nur realisieren, weil wir sowohl die Beispiele zur Veranschaulichung der Schlüsselkonzepte als auch die Anzahl wissenschaftlicher Nachweise sorgsam auswählten. Wir haben, in anderen Worten, versucht, dem Vorhaben unserer vorherigen Ausgaben treu zu bleiben: so klar wie möglich die grundlegenden Prinzipien, Abläufe und Methoden der Molekular- und der Zellbiologie darzustellen. Außerdem haben wir sehr auf Genauigkeit, Konsistenz, Fachvokabular und Lesbarkeit geachtet, um jeglicher Verwirrung vorzubeugen und ein Höchstmaß an Verständnis bei unseren Lesern zu garantieren.

Techniken und Methoden

Der Grundgedanke unseres Textes ist nicht nur zu erklären, *was* wir über Zellen wissen, sondern auch *wie* wir zu diesem Wissen gelangt sind. Zu diesem Zweck stellen wir in jedem Kapitel experimentelle Techniken und Entdeckungen dar. Diese Techniken und Entdeckungen sind im Kontext der Fragestellungen eingebettet und zielen auf die Beantwortung dieser Fragen ab. Zum Beispiel wird die Polyacrylamid-Gelelektrophorese nicht in einem Kapitel eingeführt, in dem wir einfach verschiedene Methoden zur Untersuchung von Zellen aufzählen, sondern in *Kapitel 7*. In diesem Kapitel spielt die Polyacrylamid-Gelelektrophorese eine wichtige Rolle für die Trennung von Membranproteinen. Ähnlich verhält es sich mit der Gleichgewichts-Dichtegradientenzentrifugation in *Kapitel 12*. An eben dieser Stelle ist die Methode für unser Verständnis wie Lysosomen ursprünglich von Mitochondrien und später auch von Peroxisomen unterschieden werden konnten, wichtig.

Grundsätzlich haben wir Techniken immer im Kontext einer Fragestellung dargestellt, mit Ausnahme der Mikroskopie. Die Techniken der Licht- und Elektronenmikroskopie sind von derartig grund-

legender Bedeutung für die heutige Zellbiologie, dass sie unbedingt gesondert dargestellt werden müssen. Aus diesem Grund haben wir einen Anhang mit dem Titel *Visualisierung von Zellen und Molekülen* verfasst. Mit diesem Anhang (online unter www.pearson-studium.de) bieten wir den Studierenden detaillierte Information über verschiedene mikroskopische Techniken, darunter neueste Verfahren der Lichtmikroskopie zur Sichtbarmachung und Manipulation molekularer Abläufe.

Unser Fundament sind die Stärken vorheriger Ausgaben

Diese Ausgabe beruht auf den Stärken von vier Schlüsselgebieten vorheriger Ausgaben:

Die Struktur der Kapitel richtet sich nach zentralen Konzepten

- Jedes Kapitel ist in Abschnitte eingeteilt, die mit einer Übersicht beginnen, die das grundlegende Konzept kurz vorgestellt. Dies dient zur Zusammenfassung des Lernstoffs und hilft den Studierenden, sich auf die wichtigsten Punkte zu konzentrieren, die gelernt und wiederholt werden müssen.
- Die Konzeption der Kapitel gibt den Lehrenden die Möglichkeit, die einzelnen Kapitel und Kapitelabschnitte in verschiedene Module zusammenzustellen. Dadurch kann das Buch für viele verschiedene Kurslehrpläne eingesetzt werden.
- Jedes Kapitel endet mit einer kurzen *Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte*. In dieser abschließenden Zusammenfassung sind die wichtigsten Aspekte eines jeden Kapitelabschnitts aufgeführt.
- An jede *Zusammenfassung der wichtigsten Inhalte* schließt sich der Abschnitt *Zusammenhänge herstellen* an. Hier verknüpfen wir die Inhalte des jeweiligen Kapitels mit Themen anderer Kapitel

Die Abbildungen vermitteln Konzepte mit dem richtigen Maß an Genauigkeit

- In viele komplexere Abbildungen haben wir Erklärungen eingearbeitet. Damit möchten wir den Stu-

dierenden die Möglichkeit eröffnen, die Konzepte schneller zu erfassen, indem sie sich auf die Abbildung konzentrieren und nicht nur von einer separaten Abbildungslegende abhängig sind, in welcher der jeweilige Vorgang beschrieben wird.

- Überblicksabbildungen skizzieren in groben Zügen komplizierte Strukturen oder Abläufe. Im Anschluss geben Texte sowie weitere Abbildungen zusätzliche erhellende Informationen.
- Sorgfältig ausgewählte mikroskopische Aufnahmen werden im Allgemeinen mit einem Maßstab wiedergegeben, um den Grad der Vergrößerung anzugeben.

Wichtige Terminologie wird auf verschiedene Weisen hervorgehoben und definiert

- Der Fettdruck dient zur Hervorhebung der wichtigsten Begriffe eines Kapitels, die alle in das Glossar aufgenommen wurden.
- Weitere Fachbegriffe, die nicht so wichtig sind wie die fettgedruckten Begriffe, doch auch genannt werden müssen, sind kursiv gedruckt. Gelegentlich sind auch wichtige Sätze oder Phrasen kursiv hervorgehoben.
- Das *Glossar* umfasst Definitionen und Seitenverweise aller fettgedruckten Fachbegriffe und Akronyme – insgesamt handelt es sich um mehr als 1.500 Begriffe, ein für sich schon echtes „Wörterbuch der Zellbiologie“.

In jedem Kapitel erfährt der Studierende von wissenschaftlichen Abläufen, nicht nur Fakten werden vermittelt

- Unsere Darstellungen legen ihr Augenmerk auf experimentell erbrachte Nachweise, auf denen unser Verständnis der Zellstruktur und Zellfunktion beruht. So rufen wir unseren Lesern in Erinnerung, dass die Fortschritte der Zellbiologie, so wie in allen Wissenschaften, nicht aus Vorlesungen in Hörsälen stammen oder von Lehrbuchautoren, die vor ihren Computern sitzen, sondern aus der Arbeit von Wissenschaftlern in Laboratorien hervorgegangen sind.

- Am Ende eines jeden Kapitels stellen wir *Transferaufgaben*. Unserer Überzeugung nach lernt man eine Wissenschaft nicht nur durch Lesen und Hören, sondern dadurch, dass man sich mit ihr auseinandersetzt. Die Aufgaben dienen der Vertiefung und Anwendung und nicht zur Abfrage eines auswendig gelernten Lernpensums. Viele Aufgaben sind bereits in der Praxis erprobt worden oder wurden aus Übungsaufgaben und Prüfungen, die wir selbst durchgeführt haben, ausgewählt.
- Jedes Kapitel enthält einen oder mehrere eigens in einen *Kasten* eingefassten T. Mit diesen Aufsätzen möchten wir den Studierenden besonders wichtige oder faszinierende Aspekte der Zellbiologie näher bringen. In einigen Aufsätzen werden komplexe Prinzipien *Näher betrachtet* (so lautet der Titel), beispielsweise dient die Analogie der Erdnüsse schälenden Affen zur Erklärung der Enzymkinetik (*Kasten 6A*). Andere Aufsätze beschreiben Techniken, die zu neuen Entdeckungen führten. Wir stellen exemplarisch wichtige experimentelle Techniken dar, mit denen Zellbiologen gearbeitet haben, beispielsweise den DNA-Fingerabdruck in *Kasten 18C*. Doch sind das noch nicht alle Aufgaben der Kästen. In den Kästen mit dem Titel *Klinische Bedeutung* stellen wir die Anwendung von Forschungsergebnissen der Zellbiologie in der Medizin dar, zum Beispiel die Diskussion der zystischen Fibrose und Möglichkeiten der Gentherapie in *Kasten 8B*.
- Jedes Kapitel schließt mit einem Verzeichnis weiterführender Literatur. Wir führen Überblicksartikel sowie sorgsam ausgewählte wissenschaftliche Publikationen auf, die motivierte Studierende verstehen können. Wir wollten überbordende Listen von Originalliteratur vermeiden und haben uns auf Artikel zum Nachschlagen beschränkt, die für die jeweiligen Themen des Kapitels besonders relevant sind. In den meisten Literaturverzeichnissen nennen wir auch besonders wichtige historische Veröffentlichungen, die mit orangen Punkten gekennzeichnet wurden, um den Leser auf ihre historische Bedeutung aufmerksam zu machen.
- **Umfassende Online-Materialien unter www.pearson-studium.de**
- Der Anhang *Visualisierung von Zellen und Molekülen* bietet Studierenden detaillierte Informaion über

verschiedene mikroskopische Techniken, darunter neueste Verfahren der Lichtmikroskopie zur Sichtbarmachung und Manipulation molekularer Abläufe (zu finden unter www.pearson-studium.de).

- Für Dozenten stehen alle Abbildungen und Tabellen des Buchs zum Download zur Verfügung.
- Zugang zu *TheCellPlace* (auf Englisch): Zu einer Vielzahl an Themen der Zellbiologie finden sich hier vertiefende Materialien, u.a. interaktive Tutorien, Simulationen, Animationen, Videos, 3D-Molekülstrukturen, Multiple-Choice-Fragen sowie Übungsaufgaben mit Schritt-für-Schritt-Lösungen. Den Zugangscode und eine Anleitung für den Anmeldeprozess finden Sie ganz vorne im Buch.

Danksagungen

Wir möchten den vielen Menschen, die dieses Buch erst möglich gemacht haben, unseren Dank aussprechen. Besonderer Dank gilt den zahlreichen Studierenden, deren ermutigende Wort das Schreiben dieser Kapitel gefördert hat und deren wohl durchdachte Kommentare und Kritiken zu jenem Maß an Verständlichkeit des Textes beigetragen haben, den das Buch je nach Urteil hat. Jeder von uns Autoren ist seinen Kollegen zu besonderem Dank verpflichtet, denn von deren Einblicken und Vorschlägen haben wir nur allzu bereitwillig profitiert und sie aufgenommen. Wir danken an dieser Stellen auch denen, die uns bei früher publizierten Lehrbüchern unterstützt haben, darunter David Deamer, Martin Poenie, Jane Reece, John Raasch und Valerie Kish sowie Peter Armstrong, John Carson, Ed Clark, Joel Goodman, David Gunn, Jeanette Natzle, Mary Jane Niles, Timothy Ryan, Beth Schaefer, Lisa Smit, David Spiegel, Akif Uzman und Karen Valentine. Ganz besonderer Dank gilt Wayne Becker. Auf seinem prägnanten Schreibstil und seinen Visionen beruht dieses Buch und die vorangegangenen Ausgaben beruhen auf seinem Gedankengut. Wir haben uns bemüht, die von ihm begründete Tradition der Exzellenz fortzusetzen. Außerdem möchten wir den Kollegen unsere Wertschätzung ausdrücken, deren mikroskopische Aufnahmen zu diesem großen Unterfangen beigetragen haben sowie den Autoren und Verlegern, die uns freundlicherweise die Wiedergabe von Material genehmigten, dessen Copyright sie besitzen.

Die vielen weiter unten aufgeführten Rezensenten unterstützten uns in verschiedenen Stadien der Manuskriptentwicklung und der Revision mit wertvoller Kritik und Anregungen. Wir sind ihnen für das Lob und den Rat sehr dankbar. Ja, wir möchten die intensive Rezension sowohl dieser als auch der vorherigen Ausgaben des Buches als wichtiges Merkmal von *Die Welt der Zelle* herausstellen. Trotzdem sind wir aber letztendlich für das, was Sie jetzt lesen, verantwortlich und bitten Sie, uns jedweden auf diesen Seiten unterlaufenen Fehler mitzuteilen.

Wir danken auch den vielen professionellen Verlagsmitarbeitern deren beständige Ermutigung, harte Arbeit und stetes Augenmerk auf die Details einen großen Beitrag zur Klarheit der Sprache als auch der Abbildungen beigetragen hat.

Unser letzter Dank gilt unseren Ehefrauen, Familien, Masterstudierenden und Postdoc-Mitarbeitern. Ohne deren Geduld, Verständnis und Nachsicht wäre dieses Buch niemals möglich gewesen.

Über die Autoren

Jeff Hardin ist Professor und Leiter der Abteilung für Zoologie an der University of Wisconsin-Madison. Er ist außerdem Fakultätsdirektor des Biology Core Curriculum, einem viersemestrigen Kurs auf erhöhtem Anforderungsniveau für Biologiestudenten im Grundstudium. Sein wissenschaftliches Interesse gilt vorrangig den Migrationsbewegungen von Zellen und deren gegenseitigem Adhäsionsvermögen zur Änderung der Gestalt tierischer Embryonen. Die hohe Qualität von Dr. Hardins Lehre beruht auf dem Einsatz digitaler Mikroskopie und computergestützten Unterrichtsmaterial, das an vielen Universitäten in den Vereinigten Staaten und anderen Ländern eingesetzt wird. Auf Grund seines Interesses für die Lehre ist Dr. Hardin Gründungsmitglied der University of Wisconsin Teaching Academy. Zu seinen Auszeichnungen für seine hervorragende Lehre gehören die Lily Teaching Fellowship sowie ein National Science Foundation Young Investigator Award. Des Weiteren ist er Mitglied der Herausgeber von *CBE: Life Sciences Education* und Kurator von WormClassroom, einer digitalen Initiative zur Förderung der Arbeit mit *C. elegans* in weiterführenden Schulen und Laboratorien.

Gregory Bertoni ist seit über 25 Jahren in Lehre und Forschung sowie als wissenschaftlicher Autor tätig. Seinen Dokortitel erwarb er in Zell- und Molekularbiologie an der University of Wisconsin-Madison. Dort lehrte er sowohl in Einführungskursen als auch in Abschlusskursen Biochemie, für Studierende im zweiten Semester Zell- und Pflanzenbiologie. Er arbeitete an der Entwicklung eines neuen Kurses mit dem Titel „Weg zur Erkenntnis“. Im Rahmen dieses Kurses werden Studienanfänger mit einer Reihe akademischer Gebiete sowie mit dem Lernprozess vertraut gemacht. Er veröffentlichte Forschungsarbeiten zur bakteriellen Pathogenese, zu Wechselwirkungen zwischen Pflanzen und Mikroorganismen und zur pflanzlichen Genexpression. Dr. Bertoni ist wissenschaftlicher Herausgeber der *Plant Cell*, einer führenden internationalen Zeitschrift zur Pflanzenzell- und Molekularbiologie. Außerdem pflegt er die Rubrik der Teaching Tools in Plant Biology, einer Online-Quelle für Biologieunterrichtende. Er hat fast zehn Jahre Biologie und medizinische Mikrobiologie am Columbus State Community College in Columbus, Ohio unterrichtet. Des Weiteren arbeitet er freiberuflich als wissenschaftlicher Autor an Lehrbüchern und Texten über Biologie, Physik und Mikrobiologie mit.

Lewis J. Kleinsmith ist ein Arthur F. Thurnau Professor Emeritus für Molekular-, Zell- und Entwicklungsbiologie an der University of Michigan. Dort ist er seit Erwerb des Dokortitels im Jahr 1968 an der Rockefeller University tätig. Seine Lehrtätigkeit umfasst Einführungskurse in die Biologie, Zellbiologie und Krebsbiologie. Zu seinen Forschungsschwerpunkten zählen die Wachstumskontrolle von Krebszellen, die Rolle der Proteinphosphorylierung bei der eukaryotischen Genregulation und die Kontrolle der Genexpression während der Entwicklung. Unter seinen zahlreichen Veröffentlichungen möchten wir *Principles of Cancer Biology* ebenso hervorheben wie seine preisgekrönten Softwareprogramme für den Unterricht. Lewis J. Kleinsmith hat viele Auszeichnungen erhalten, unter anderem die Guggenheim Fellowship, den Henry Russell Award, einen Michigan Distinguished Service Award, Anerkennung für herausragende Lehrtätigkeit seitens der Michigan Students Association, ein NIH Plain Language Award und ein Best Curriculum Innovation Award von der EDUCOM Higher Education Software Awards Competition.

Wayne M. Becker unterrichtete 30 Jahre bis zum Ende seiner beruflichen Karriere Zellbiologie an der University of Wisconsin-Madison. Sein Interesse für das Schreiben von Lehrbüchern entwickelte sich aus Notizen, Skizzen und Übungsaufgaben, die er für seine Studierenden zusammenstellte. Seine herausragenden Publikationen sind *Energy and the Living Cell*, ein im Jahr 1977 erschienenes Taschenbuch über Bioenergetik und *The World of the Cell*, dessen erste Ausgabe aus dem Jahr 1986 stammt. Wayne M. Becker machte seine Abschlüsse an der University of Wisconsin-Madison in Biochemie, was sich auch in seinen Lehrbüchern widerspiegelt. Sein wissenschaftliches Interesse galt der molekularen Pflanzenbiologie, vor allem der Regulation der Expression von Genen, die Enzyme des Photoatmungswegs kodieren. Er erhielt unter anderem den Chancellor's Award for Distinguished Teaching, die Guggenheim und Fulbright Fellowships und ein Visiting Scholar Award von der Royal Society of London. Dieses Buch baut auf dem von ihm gelegten Fundament auf und ist von seinem Gedankengut inspiriert.

Vorwort zur deutschen Ausgabe

Das umfangreiche Buch, das vor Ihnen liegt, ist die Übersetzung der achten Ausgabe von *Becker's World of the Cell* von Jeff Hardin, Gregory Bertoni und Lewis J. Kleinsmith. Der Titel des Buches geht zurück auf dessen geistigen Vater Wayne M. Becker, einem Biochemiker an der University of Wisconsin-Madison (USA), der sich für die Erstausgabe von 1986 verantwortlich zeichnete.

Die nun vorliegende deutsche Übersetzung wurde vollkommen überarbeitet und auf den neuesten Stand gebracht. Obwohl eine Anpassung an den deutschen Markt stattgefunden hat, kann und will das Buch seinen amerikanischen Ursprung nicht verleugnen. Das Buch richtet sich nicht nur an Studierende der Biologie und Medizin, sondern bietet allen Interessierten der Lebenswissenschaften eine

hervorragende Informationsquelle. Zudem können aber auch Lehrende von *Becker's Welt der Zelle* und seinen neuen Konzepten profitieren.

Das weite Gebiet der Zellbiologie mit seinen unzähligen Facetten hat in den letzten Jahrzehnten des 20. Jahrhunderts und in den ersten Jahren des noch jungen 21. Jahrhunderts einen enormen, geradezu gigantischen Wissenszuwachs erlebt. Neue Techniken haben unser zellbiologisches Wissen teilweise revolutioniert (es soll aber auch nicht verschwiegen werden, dass in Teilbereichen der zellulären Verschaltungen unser Wissen eher kläglich ist). Diesem Umstand trägt das Buch in gebührendem Maße Rechnung und integriert in der vorliegenden Form neueste, anerkannte Erkenntnisse aus der Forschung in das bestehende zellbiologische und zellphysiologische Wissen.

Ein Hauptanliegen des Buches ist das explizite Beschreiben der Zellbiologie als eine interdisziplinäre integrative Wissenschaft. Die moderne Zellbiologie untersucht, wie die Aktivität von Molekülen, Genen, Zellorganellen und Signalkaskaden miteinander verschaltet sind und miteinander interagieren, um die vielfältigen komplexen Funktionen zu erfüllen, die eine lebende Zelle ausmachen. Alle Zellen, sowohl kernlose Bakterien als auch die echten Eukaryota weisen eine enorme strukturelle und funktionelle Komplexität auf, so dass die Zellbiologie auf viele andere wissenschaftliche Disziplinen zurückgreift und sie integriert. Zu diesen Disziplinen gehören unter anderem die Molekularbiologie, Physik und Biophysik, Chemie und Biochemie und nicht zuletzt Informatik, Mathematik und Medizin, um nur einige zu nennen. Aus der medizinischen Sichtweise ist das Verständnis der normalen zellulären Funktionen eine Voraussetzung für das Verständnis von Krankheiten, die letztendlich nichts anderes darstellen als nicht oder falsch ablaufende zellbiologische oder zellphysiologische Prozesse. Für Studierende und alle in der Zellbiologie Tätigen ist es unabdingbar, einen universellen Blick zu erlangen, der die Zellen des Körpers, ihre verschiedenen Organellen und die vielfältigen miteinander verwundenen zellulären Mechanismen umfasst.

Innerhalb der einzelnen Kapitel werden in separaten Textboxen Arbeitstechniken beschrieben, die für die Zellbiologie wichtige Ergebnisse lieferten und immer noch liefern. Bahnbrechende Neuerun-

gen werden ebenso genauer beleuchtet (*Näher betrachtet*) wie medizinisch relevante zellbiologische Aspekte (*Klinische Bedeutung*). Jedes Kapitel endet mit weiterführenden Literaturangaben sowie einem ausführlichen Fragen- und Übungskatalog, welcher der Selbstüberprüfung und Vertiefung des Gelesenen dienen kann. Auch hier wird der integrative Charakter des vorliegenden Buches deutlich: Der Leser wird an diese fachübergreifende Sehweise der Zellbiologie herangeführt.

Dieses Buch verfügt zudem über eine Website mit zusätzlichen Materialien in digitaler Form. Dozenten finden unter www.pearson-studium.de alle Abbildungen aus dem Buch zum Download. Studierenden erhalten hier den Anhang *Visualisierung von Zellen und Molekülen*, der detaillierte Information über verschiedene mikroskopische Techniken bietet, darunter neueste Verfahren der Lichtmikroskopie zur Sichtbarmachung und Manipulation molekularer Abläufe. Ebenfalls dort zu finden ist der Link zu *TheCellPlace*, wo man mit dem vorne ins Buch eingedruckten Code Zugang zu zahlreichen vertiefenden Materialien (auf Englisch) erhält, u.a. interaktive Tutorien, Simulationen, Animationen, Videos, 3D-Molekülstrukturen, Multiple-Choice-Fragen sowie Übungsaufgaben mit Schritt-für-Schritt-Lösungen.

Der Verlag und alle an diesem Buch beteiligten Bearbeiter freuen sich über jeden Verbesserungsvorschlag, Anregungen und Hinweise; aber auch Kritik nehmen wir gerne entgegen. Wir freuen uns ebenso über Ergänzungsvorschläge und natürlich auch über Lob für dieses Buch. Ich wünsche allen Lesern ebenso viel Spaß, wie ich ihn bei der Überarbeitung der vorliegenden Übersetzung hatte.

Münster, im Juli 2015

Wolf-Michael Weber

Über den Bearbeiter der deutschen Ausgabe

Wolf-Michael Weber studierte Biologie in Saarbrücken und schloss dieses Studium mit einem Diplom in Zoologie 1987 ab. Danach promovierte er 1989 mit einer Arbeit über Natrium/Glucose-Cotransporter am Max-Planck-Institut für



Biophysik in Frankfurt/Main. Nach einer kurzen Zeit als Entwicklungsleiter in einer Firma für elektrophysiologische Geräte kehrte er 1991 zur universitären Forschung zurück, und zwar an das Institut für Veterinärphysiologie der Freien Universität Berlin. 1992 wechselte er an das Institut für Tierphysiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen, wo er sich 1996 habilitierte und die Lehrbefugnis für Zoologie erhielt. In der Zeit von 1999 bis 2002 lehrte und forschte er als Gastprofessor an der Universität von Leuven/Belgien. Seit 2002 hat er eine Professur für Tierphysiologie am Fachbereich Biologie der Westfälischen Wilhelms Universität Münster, wo er die Arbeitsgruppe Membran-Physiologie leitet. Er war von 2007 bis 2010 im Vorstand der Deutschen Zoologischen Gesellschaft, der er als Präsident von 2009 bis 2010 vorstand. Seit 2014 ist er wieder im Vorstand der DZG tätig. Neben vielen anderen Aufgaben in der universitären Selbstverwaltung war er seit 2013 Prodekan des Fachbereiches Biologie und seit 2014 steht dem Fachbereich als Dekan vor.

In seinen Forschungsarbeiten befasst er sich mit einem breiten Spektrum von Organismen aus dem Tierreich, das vom Blutegel *Hirudo medicinalis* über den afrikanischen Krallenfrosch *Xenopus laevis* bis hin zum Menschen *Homo sapiens* reicht. Hauptthema seiner Forschungen sind epitheliale Transportsysteme im Allgemeinen und Ionenkanäle im Besonderen. Dabei liegt der Schwerpunkt auf Defekten in diesen Ionenkanälen, die beim Menschen schwere, heute noch nicht heilbare Krankheiten hervorrufen (sogenannte Kanalopathien). Seit einigen Jahren entwickelt er mit seiner Arbeitsgruppe und im Verbund mit anderen Forscherteams neue Technologien zur Therapie der am häufigsten vorkommenden menschlichen Erbkrankheit Mukoviszidose.

Ein Überblick über die Zelle

1.1 Die Zelltheorie: Kurzer historischer Exkurs	8
1.2 Die Entwicklung der modernen Zellbiologie.....	12
1.3 „Fakten“ und die wissenschaftliche Arbeitsweise	22

Die **Zelle** ist die Grundeinheit der Biologie. Jeder Organismus besteht entweder aus Zellen oder ist eine Zelle. Daher können wir die Fähigkeiten und Grenzen lebender Organismen nur dann erfassen, wenn wir die Struktur und Funktion von Zellen verstehen, ganz gleich ob es sich um Tiere, Pflanzen, Pilze oder Mikroorganismen handelt.

Wir leben in einer revolutionären Phase der Biologie, in der unser Verständnis vom Aufbau der Zelle und von all ihren komplizierten Funktionen, ohne die das Leben nicht möglich ist, gewaltige Fortschritte gemacht hat. Die dynamische Beschaffenheit der Zelle ist von besonderer Bedeutung, denn sie besitzt die Fähigkeit zu wachsen, sich zu reproduzieren und sich zu spezialisieren. Ferner ist sie dazu befähigt, auf Reize zu reagieren und sich an Veränderungen in ihrem Lebensraum anzupassen.

Das Gebiet der Zellbiologie befindet sich in einem Prozess der Veränderungen, denn Wissenschaftler aus einer Vielzahl verwandter Disziplinen arbeiten gemeinsam daran, ein tieferes Verständnis von der Funktionsweise der Zellen zu gewinnen. Die Fokussierung von Zytologie, Genetik und Biochemie hat dazu beigetragen, dass die moderne Zellbiologie zu einer der spannendsten und aufstrebendsten Disziplinen der Biologie wurde.

In diesem Kapitel werden wir uns kurz mit den Anfängen der Zellbiologie als Disziplin beschäftigen. Anschließend werden wir die drei wichtigsten historischen Strömungen darstellen, die zu unserem heutigen Verständnis davon, was Zellen sind und wie sie arbeiten, geführt haben.

Die Zelltheorie: Kurzer historischer Exkurs 1.1

Die Geschichte der Zellbiologie begann vor mehr als 300 Jahren als europäische Wissenschaftler ihre damals noch einfachen Mikroskope dazu verwendeten, eine Vielzahl biologischen Materials zu untersuchen, dies reichte von Baumrinde bis zu menschlichem Sperma. Einer dieser Wissenschaftler war Robert Hooke, Kurator für Instrumente bei der Royal Society of London. Im Jahr 1665 arbeitete Hooke mit einem von ihm selbst gebauten Mikroskop, um dünne Korkscheiben, die er mit einem Taschenmesser geschnitten hatte, zu untersuchen. Er sah ein Netzwerk winzig kleiner, schachtelähnlicher Komparti-

mente, die ihn an Bienenwaben erinnerten. Hooke bezeichnete diese kleinen Kompartimente als *Zellen*, abgeleitet von dem lateinischen Wort *cellula*, das „kleiner Raum“ bedeutet.

In Wahrheit aber handelte es sich bei dem, was Hooke unter dem Mikroskop sah, nicht um Zellen, denn die schachtelähnlichen Kompartimente bestehen nur aus leeren Zellwänden toten Pflanzenmaterials, der Baumrinde. Hooke hatte aber auch niemals erwogen, dass es sich bei diesen Zellen um etwas Lebloses handelt, denn er verstand nicht, dass Zellen zu Leben fähig waren! Obgleich er sehr wohl sah, dass die Zellen in anderem Pflanzenmaterial mit etwas gefüllt waren, was er als „Saft“ bezeichnete, zog er es doch vor, sich auf die deutlich sichtbarer Zellwände abgestorbener Korkzellen zu konzentrieren, die er zuerst entdeckt hatte. Hookes Beobachtungen waren durch die Stärke seines Mikroskops Grenzen gesetzt, denn es vergrößerte Objekte nur um das 30-Fache (30 ×) ihrer normalen Größe. Daher war es für ihn schwierig, mehr über den inneren Aufbau von Zellen zu erfahren. Einige Jahre später überwand Antonie van Leeuwenhoek diese Hürde. Van Leeuwenhoek war ein holländischer Geschäftsmann, der einen großen Teil seiner Freizeit dem Bau von Mikroskopen widmete. Van Leeuwenhoek stellte handpolierte Linsen her, mittels derer er Objekte fast um das 300-Fache (300 ×) zu vergrößern im Stande war. Dank dieser höherwertigen Linsen vermochte van Leeuwenhoek als erster lebende Zellen zu beobachten, unter anderem Blutzellen, Spermazellen, Bakterien und einzellige Organismen (Algen und Protozoen), die er im Teichwasser fand. In einer Reihe von Artikeln, die er im letzten Viertel des 17. Jahrhunderts verfasste, berichtete er der Royal Society of London von seinen Beobachtungen. Aus seinen detaillierten Berichten können wir sowohl Rückschlüsse auf die hohe Qualität der von ihm verwendeten Linsen als auch auf seine große Beobachtungsgabe machen.

Zwei Faktoren setzten dem weiteren Verständnis der Natur der Zellen zunächst Grenzen. Erstens besaßen die damaligen Mikroskope nur eine begrenzte *Auflösung*. Selbst van Leeuwenhooks hochwertige Instrumente vermochten nicht so weit vorzudringen, um kleinste Einzelheiten der Struktur sichtbar zu machen. Der zweite und vermutlich entscheidende Faktor war die grundsätzlich beschreibende Vorgehensweise der Biologie des 17. Jahrhunderts. Im Grund war dies ein Zeitalter der Beobachtung

und man machte sich kaum Gedanken darüber, die faszinierenden Details des Aufbaus des biologischen Materials zu erklären, das unter den Mikroskoplinsen der Forscher ans Tageslicht trat.

Mehr als ein Jahrhundert musste vergehen, bevor das Zusammentreffen weiter entwickelter Mikroskope und stärker experimentell vorgehender Mikroskopiker eine Reihe von Entwicklungen hervorbrachte, dank derer man die Bedeutung der Zellen innerhalb einer

biologischen Organisation erkannte. Um 1830 ermöglichten verbesserte Linsen eine stärkere Vergrößerung und eine bessere Auflösung, so dass man Strukturen, die nur einen Mikrometer (μm) auseinander lagen, aufzulösen vermochte – das heißt, man vermochte sie als unabhängige Objekte erkennbar zu machen. (Ein *Mikrometer* ist 10^{-6} m, oder ein millionster Teil eines Meters; siehe *Exkurs 1A* zur Darstellung der Maßeinheiten in der Zellbiologie.)

1A ► Arbeitstechniken

Die Maßeinheiten in der Zellbiologie

Die schwierige Aufgabe, Zellstrukturen und die Organisation von Zellen zu verstehen, wird durch die winzige Größe der Zellen noch erschwert. Die meisten Zellen und deren Organellen sind so klein, dass man sie nicht ohne Hilfsmittel erkennen kann. Weiterhin sind die meisten Studenten nicht mit den Maßeinheiten vertraut, in denen man deren Größe misst. Allerdings sind tatsächlich nur zwei Maßeinheiten wirklich notwendig, um die Größe der meisten uns interessierenden Strukturen zu beschreiben.

Der (oder auch das) **Mikrometer** (μm) ist die Maßeinheit, die sich am besten dazu eignet, die Größe von Zellen und größeren Organellen auszudrücken. Ein Mikrometer (der manchmal auch als Mikron bezeichnet wird) entspricht einem

Millionstel eines Meters (10^{-6} m). Im Allgemeinen hat eine bakterielle Zelle einen Durchmesser von wenigen Mikrometern und die Zellen der Pflanzen und der Tiere sind in jeder Ausdehnung 10 bis 20 Mal größer. Organellen wie die Mitochondrien und die Chloroplasten besitzen häufig einen Durchmesser oder eine Länge von nur wenigen Mikrometern und können daher im Hinblick auf ihre Größe mit den meisten Bakterienzellen verglichen werden. Kleinere Organellen liegen zumeist im Bereich von $0,2 - 1,0 \mu\text{m}$. Generell kann man sagen, dass man die Dimensionen sehr gut in Mikrometern ausdrücken kann, wenn man das Objekt unter dem Lichtmikroskop sichtbar machen kann. In der ► *Abbildung 1A-1* werden einige Strukturen dargestellt, die im Allgemeinen in Mikrometern gemessen werden.

Die Herausforderung, Zellstruktur und Zellorganisation zu verstehen, wird durch das Größenproblem erschwert. Die meisten Zellen und ihre Organellen sind zu klein, um sie ohne Mikroskop zu erkennen. Außerdem kennen die meisten Studenten die Maßeinheiten nicht, die benutzt werden, um Zellen zu beschreiben. Dieses Problem ist aber einfach zu lösen: man muss sich nur klarmachen, dass nur zwei Maßeinheiten wirklich notwendig sind, um die Dimensionen der meisten zellulären Strukturen zu charakterisieren.

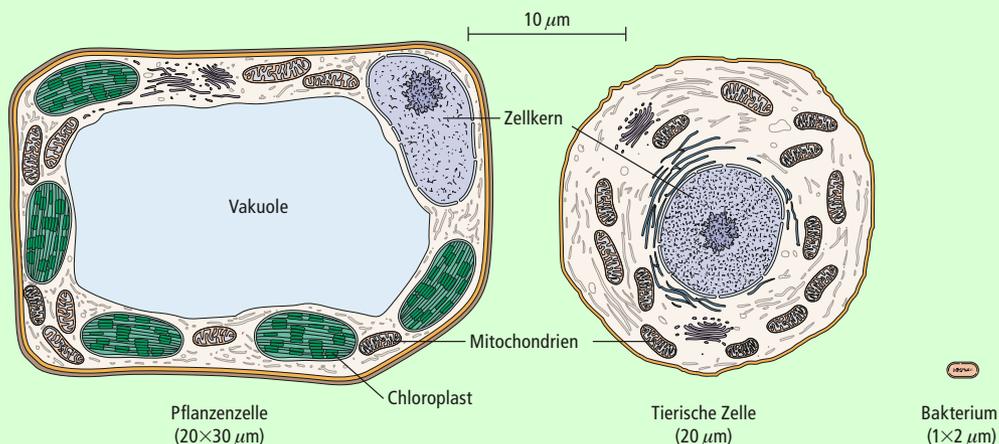


Abbildung 1A-1: Die Welt des Mikrometers. Zu den Strukturen, deren Dimensionen man gut in Mikrometern angeben kann, gehören alle Zellen sowie einige größere Organellen, beispielsweise der Zellkern, Mitochondrien und Chloroplasten. Ein Zentimeter entspricht 10.000 Mikrometern.

Der Nanometer (nm) ist wiederum die am häufigsten verwendete Maßeinheit für Moleküle und subzelluläre Strukturen, die zu klein oder zu dünn sind, um unter dem Lichtmikroskop erkennbar gemacht zu werden. Ein Nanometer ist ein Milliardstel Meter (10^{-9} m). Erst 1000 Nanometer entsprechen einem Mikrometer. Um sich eine Vorstellung davon zu machen, kann man auf der Nanometer-Skala einen Bezugspunkt festsetzen: Ein Ribosom hat einen Durchmesser von ungefähr 25 – 30 nm. Andere Strukturen, die man gut in Nanometern messen kann, sind Mikrotubuli, Mikrofilamente, Membranen und DNA-Moleküle. In der ► *Abbildung 1A-2* sind die Größen dieser Strukturen angegeben. Eine nur geringfügig kleinere Einheit, das Ångström (Å), wird gelegentlich in der Zellbiologie verwendet, um Dimensionen innerhalb von Proteinen und DNA-Molekülen zu messen. Ein Ångström entspricht 0,1 nm, was wiederum dem Durchmesser eines Wasserstoffatoms entspricht.

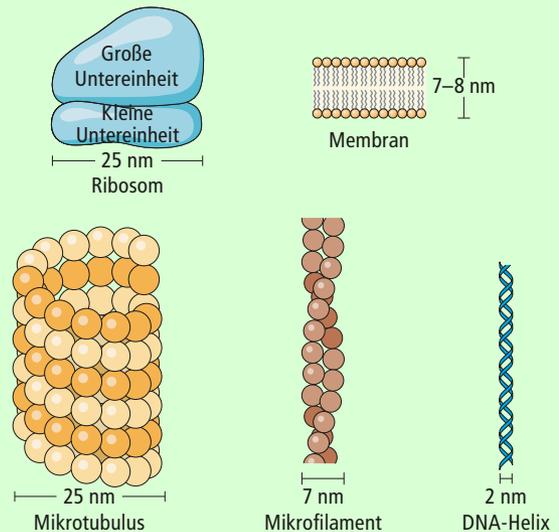


Abbildung 1A-2: Die Welt des Nanometers. Zu den Strukturen, deren Dimensionen man gut in Nanometern angeben kann, gehören Ribosomen, Membranen, Mikrotubuli, Mikrofilamente und die DNA-Doppelhelix. Ein Nanometer entspricht zehn Ångström.

Mit Hilfe dieser verbesserten Linsen fand der englische Botaniker Robert Brown heraus, dass jede Pflanzenzelle, die er betrachtete, eine runde Struktur enthielt, die er als *Nukleus* bezeichnete, ein Begriff, der von dem lateinischen Wort für „Kern“ abgeleitet wurde. 1838 kam seine deutsche Kollege Matthias Schleiden zu der wichtigen Erkenntnis, dass sich alles pflanzliche Gewebe aus Zellen zusammensetzt und dass eine Pflanze im Embryostadium immer aus einer einzigen Zelle hervorgeht. Ein Jahr später berichtete der deutsche Zytologe Theodor Schwann von ähnlichen Schlussfolgerungen im Hinblick auf tierisches Gewebe, wobei er frühere Spekulationen, denen zufolge Pflanzen und Tiere möglicherweise keine strukturelle Ähnlichkeit haben sollten, widerlegte. Es ist leicht nachvollziehbar, wie derartige Spekulationen entstanden sein können. Immerhin bilden die Zellwände der Pflanzen deutlich erkennbare Grenzen zwischen den Zellen, die man sogar mit einem einfachen Mikroskop gut erkennen kann, während es wesentlich schwieriger ist, einzelne tierische Zellen, die keine Zellwände besitzen, in einer Gewebeprobe voneinander zu unterscheiden. Erst als Schwann tierische Knorpelzellen untersuchte, vermochte er sich von der fundamentalen Ähnlichkeit pflanzlichen und tierischen Gewebes

zu überzeugen. Er beobachtete, dass Knorpelzellen im Gegensatz zu anderen tierischen Zellen Abgrenzungen aufweisen, die aus dicken Ablagerungen von Kollagenfasern bestehen. Schwann entwickelte aus all diesen Beobachtungen eine Theorie der Zellorganisation, die über die Zeit nichts von ihrer Gültigkeit eingebüßt hat. Nach wie vor bildet sie die Grundlage unseres Verständnisses für die Bedeutung der Zellen und der Zellbiologie.

Entsprechend der von Schwann 1839 postulierten Theorie beruht die **Zelltheorie** auf zwei grundlegenden Prinzipien:

1. Alle Organismen bestehen aus einer oder mehreren Zellen.
2. Die Zelle ist die Grundeinheit der Struktur aller Organismen.

Weniger als 20 Jahre später wurde ein weiteres Prinzip hinzugefügt. Dies geht auf die von Brown stammende Beschreibung von Zellkernen zurück, die der Schweizer Botaniker Karl Nägeli um seine Beobachtungen zur Zellteilung erweiterte. 1855 folgerte Rudolf Virchow, ein deutscher Physiologe, dass Zellen nur durch Teilung aus anderen, bereits existierenden Zellen, hervorgehen. Virchow formulierte diese Erkenntnis

nis prägnant in dem heute berühmten lateinischen Satz: *omnis cellula e cellula*, deren Übersetzung das dritte Prinzip der modernen Zelltheorie wurde:

3. Alle Zellen gehen ausschließlich aus bereits existierenden Zellen hervor.

Somit handelt es sich bei der Zelle nicht nur um die Grundeinheit aller Organismen, sondern auch um die Grundeinheit der Reproduktion. Mit anderen Worten, alles Leben beruht auf Zellen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass das Verständnis von Zellen und ihren Eigenschaften für die Beschäftigung mit allen anderen Aspekten der Biologie von so fundamentaler Bedeutung ist. Bevor wir uns aber damit beschäftigen, wie sich die moderne Zellbiologie ausgehend von ihren historischen Anfängen entwickelte, möchten wir einen kurzen Blick auf die vielfältigen Zelltypen werfen, die in unserer Welt existieren (siehe ►Abbildung 1.1).

Die Form und Größe der existierenden Zellen ist außerordentlich vielfältig, diese Vielfalt reicht von filamentösen Pilzzellen über die kugelförmigen *Treponema*-Bakterien bis hin zu den unterschiedlich geformten Zellen des menschlichen Blutsystems (siehe ►Abbildung 1.1a-c). Andere Zellen weisen wesentlich exotischere Formen auf, beispielsweise die Radiolarien und die Protozoen in ►Abbildung 1.1d und ►Abbildung 1.1e. Sogar die beiden menschlichen Gameten, die Oocyte und die Samenzelle, unterscheiden sich in Hinblick auf Größe und Form erheblich (siehe ►Abbildung 1.1f). Oftmals kann man bei den Zellen, ebenso wie bei einzelnen Molekülen, aus der Größe Schlüsse auf deren Funktionen ziehen. So trägt zum Beispiel die große Oberfläche der Mikrovilli auf unseren Darmzellen zur Maximierung der Nährstoffaufnahme bei (siehe ►Abbildung 1.1g), die runden Verdickungen in den Zellwänden des pflanzlichen Xylemgewebes verleihen diesen Wasser

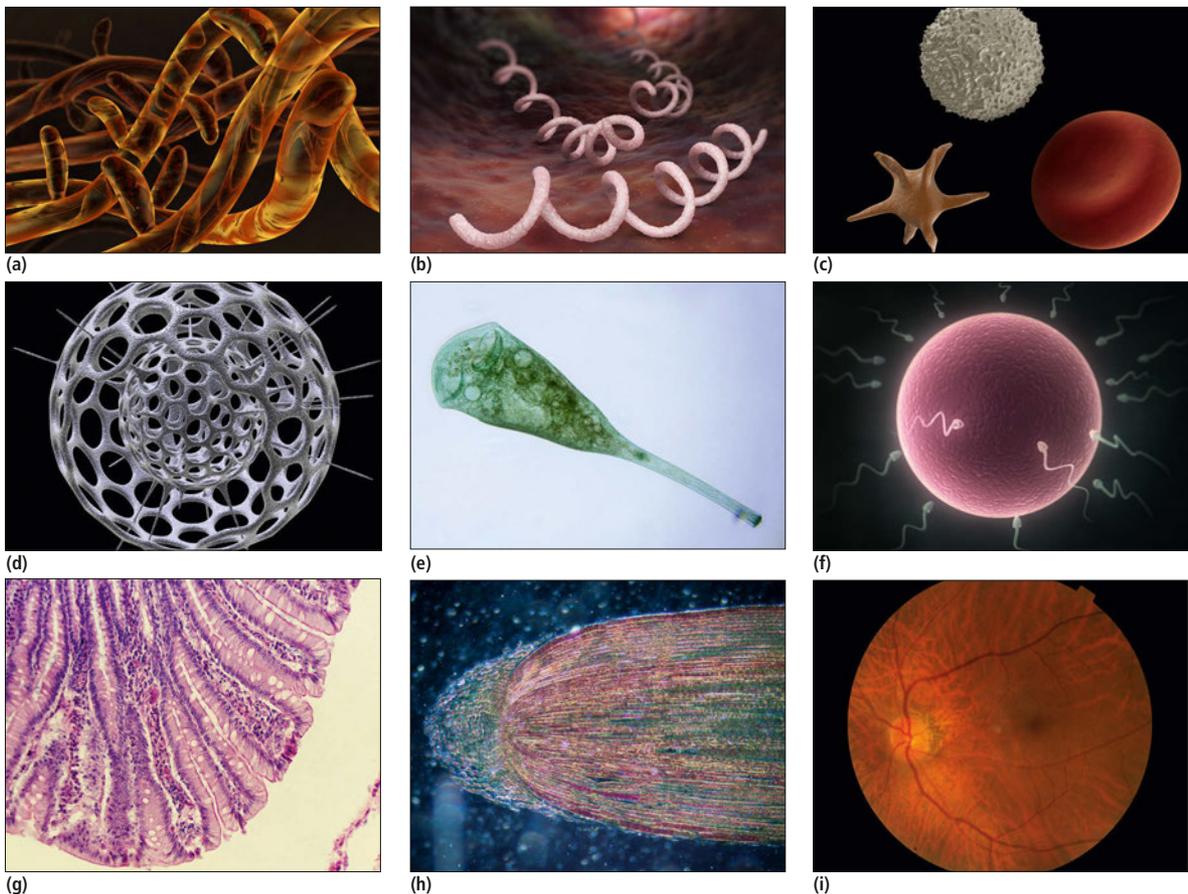


Abbildung 1.1: Die Zellen dieser Welt. Die Vielfalt der Zelltypen unserer Welt umfasst (a) filamentöse Pilzzellen; (b) *Treponema*-Bakterien; (c) ein menschliches rotes Blutkörperchen, ein Blutplättchen und ein weißes Blutkörperchen (von links nach rechts); (d) eine Radiolarie; (e) einen Protozoen der Gattung *Stentor*; (f) eine menschliche Oocyte und Spermazellen; (g) Darmzellen; (h) pflanzliche Xylemzellen; und (i) ein Retinalneuron.

führenden Gefäßen des Holzes Stabilität (siehe ► *Abbildung 1.1h*), und die stark verzweigten Zellen der menschlichen Neuronen ermöglichen die Wechselwirkung mit mehreren anderen Neuronen (siehe ► *Abbildung 1.1i*). In unseren Ausführungen in diesem Buch werden Sie viele weitere Beispiele für die Vielfalt der Zellstruktur und der Zellfunktion kennenlernen. Zuvor wollen wir allerdings die historischen Wurzeln betrachten, die zur Entwicklung der heutigen Zellbiologie führten.

Die Entwicklung der modernen Zellbiologie

1.2

Die moderne Zellbiologie entstand durch die Verknüpfung drei verschiedener Forschungsrichtungen – der Zytologie, der Biochemie und der Genetik – zu einem gemeinsamen Forschungsfeld. Wie Sie der Zeitachse in ► *Abbildung 1.2* entnehmen können, geht jeder dieser Forschungsansätze auf seinen eigenen historischen Ursprung zurück. Die meisten Verknüpfungen fanden erst in den letzten 75 Jahren statt. Jede Richtung sollte für sich wertgeschätzt werden, denn jede dieser Wissenschaften leistete einzigartige und bedeutende Beiträge. Die Zellbiologen unserer Zeit müssen ein fundiertes Wissen aus allen Bereichen mitbringen, unabhängig davon, welches ihre persönlich bevorzugten Interessensgebiete sind.

Historisch gesehen war die **Zytologie** die erste dieser Forschungsrichtungen. Die Zytologie beschäftigt sich vorrangig mit der Zellstruktur. Im Laufe unserer Betrachtungen werden wir häufig Wörtern mit der griechischen Vorsilbe *cyto-* oder der Nachsilbe *-cyte* begegnen, die beide „Zelle“ bedeuten. Wie Sie bereits erfahren haben, liegen die Ursprünge der Zytologie mehr als dreihundert Jahre zurück und ihren ersten Aufschwung verdankt sie vor allem dem Lichtmikroskop. Die Entwicklung des Elektronenmikroskops und einiger anderer verwandter optischer Techniken brachte die Forschungsaktivität auf dem Gebiet der Zytologie weiter voran und diente der Vertiefung des Verständnisses.

Die zweite Disziplin repräsentiert die Beiträge zum Verständnis der Zellfunktion, die wir der **Biochemie** verdanken. Die meisten Entwicklungen auf diesem Gebiet fanden in den letzten 75 Jahren statt, obgleich die Ursprünge wesentlich weiter zurückliegen. Von besonderer Bedeutung war die Entwick-

lung von Techniken wie der Ultrazentrifugation, der Chromatographie, der Elektrophorese und der Massenspektrometrie zur Trennung und Identifizierung von zellulären Bestandteilen und von Molekülen. Der Einsatz radioaktiv markierter Verbindungen zur Untersuchung von durch Enzyme katalysierten Reaktionen und von metabolischen Wegen ist ein weiterer bedeutender Beitrag, den die Biochemie zu unserem Verständnis davon, wie Zellen funktionieren, leistet. Diesen und anderen Techniken werden wir in späteren Kapiteln wieder begegnen, wenn wir uns mit den verschiedenen Aspekten der Zellstrukturen und der Zellfunktionen auseinandersetzen. Dann wird es notwendig sein, die relevanten Techniken zu verstehen.

Das dritte Fachgebiet ist die **Genetik**. In ihrem Fall reicht die Zeitachse mehr als 150 Jahre bis zu dem österreichischen Mönch und Biologen Gregor Mendel zurück. Allerdings haben wir auch hier in den letzten 75 Jahren einen Großteil unseres heutigen Wissens erworben. Ein Meilenstein der Genetik war der Nachweis, dass die DNA (Desoxyribonukleinsäure) bei allen Organismen als Träger der genetischen Information dient. Die DNA spezifiziert die Reihenfolge der Untereinheiten und somit die Eigenschaften der Proteine, die für die meisten funktionalen und strukturellen Merkmale der Zellen verantwortlich sind. Zu den jüngsten Ergebnissen der Genetik zählen die Sequenzierung vollständiger *Genome* (der gesamten DNA) des Menschen sowie anderer Spezies und die *Klonierung* (Herstellung genetisch identischer Organismen) von Säugetieren wie Schafen, Rindern und Katzen.

Möchte man die Zellbiologie unserer Zeit verstehen, so ist es unerlässlich, deren verschiedene Wurzeln zu würdigen und die Beiträge eines jeden Fachgebietes zu achten, das zu unserem heutigen Verständnis darüber beitrug, was eine Zelle ist und was sie zu leisten im Stande ist. Im Folgenden werden wir jedes dieser historischen Fachgebiete kurz darstellen. In späteren Kapiteln werden wir, wenn wir uns mit den verschiedenen Aspekten der Struktur, Funktion und der Genetik der Zellen befassen, genauer auf jeden Bereich eingehen. Bitte denken Sie auch daran, dass die Zellbiologie nicht nur von den Entwicklungen auf dem Gebiet der Zytologie, der Biochemie und der Genetik profitierte, sondern dass sie auch den technologischen Fortschritten auf anderen Gebieten wie der Chemie, der Physik und dem Ingenieurwesen sehr viel verdankt.

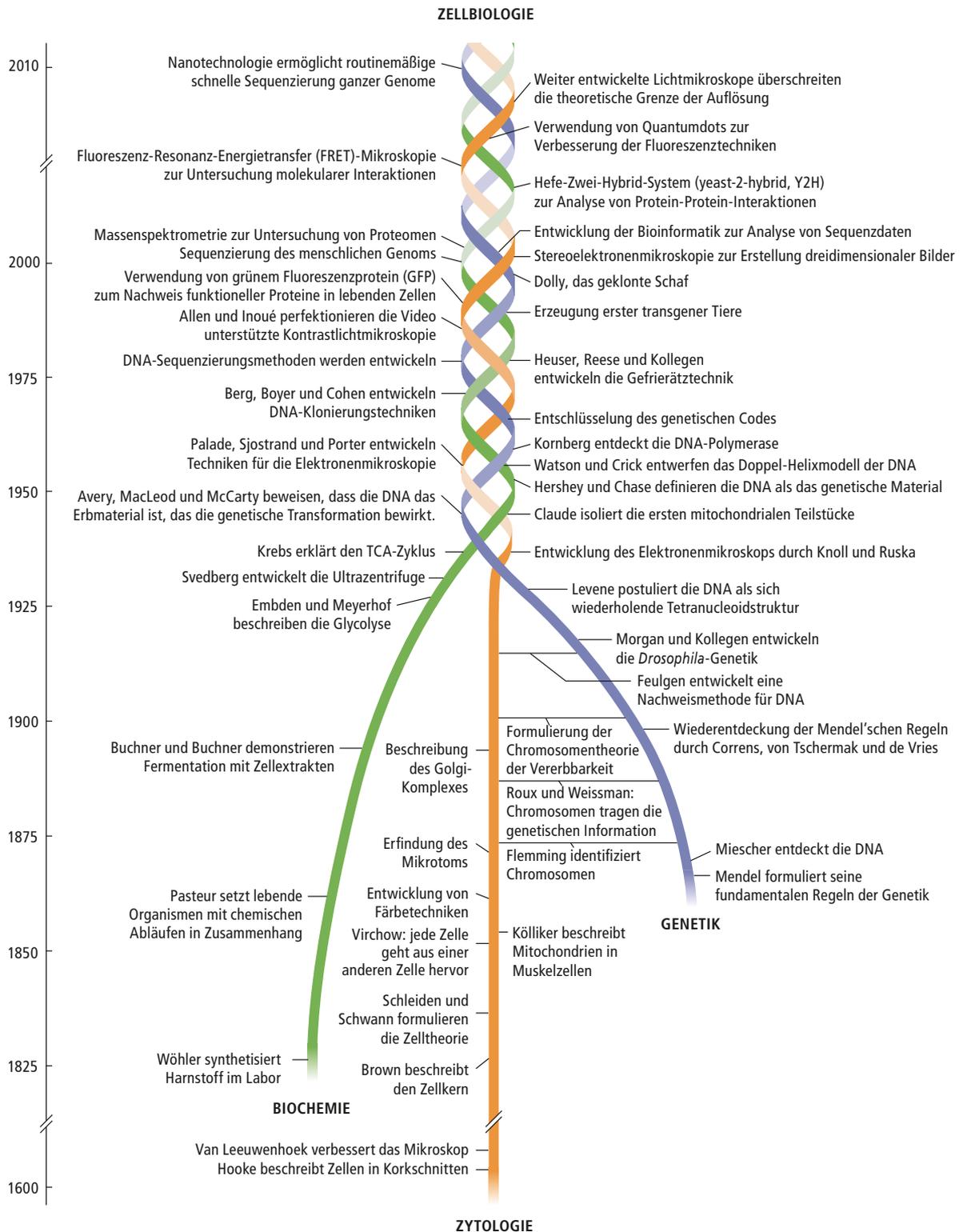


Abbildung 1.2: Zeitachse der Zellbiologie. Obgleich Zytologie, Biochemie und Genetik als voneinander getrennte Disziplinen entstanden, haben sie sich seit 1925 immer stärker interdisziplinär verflochten.

1.2.1 Die Zytologie befasst sich mit der Zellstruktur

Genau genommen befasst man sich in der Zytologie mit der Untersuchung von Zellen. (Tatsächlich lautet die wörtliche Übersetzung des griechischen Wortes *cytos* „hohles Gefäß“, wodurch Hookes erster Eindruck von Zellen gut wiedergegeben wird.) Historisch gesehen hat sich die Zytologie allerdings in erster Linie mit der Zellstruktur beschäftigt, vor allem mittels optischer Techniken. Im Folgenden werden wir einen Überblick über die Mikroskopie geben, die von großer Bedeutung für die Zellbiologie war. Falls Sie eine genauere Darstellung wünschen, so finden Sie diese im Anhang (online unter www.pearson-studium.de).

Das Lichtmikroskop Das **Lichtmikroskop** war das erste Hilfsmittel der Zytologen und spielt auch heute noch bei der Erforschung der Zellstruktur eine wichtige Rolle. Dank der Lichtmikroskopie vermochten die Zytologen in einer Vielzahl von Zelltypen Strukturen zu erkennen, die von einer Membran umgeben sind, beispielsweise *Zellkerne*, *Mitochondrien* und *Chloroplasten*. Diese Strukturen bezeichnet man als **Organellen** („kleine Organe“). Sie sind hervorsteckende Merkmale der meisten pflanzlichen und tierischen (aber nicht der bakteriellen) Zellen. In *Kapitel 4* geben wir einen Überblick über die Typen der Organellen und in späteren Kapiteln werden wir deren Struktur und Funktion detailliert darstellen.

Weitere bedeutende Fortschritte sind die Entwicklung des Mikrotoms Mitte des 19. Jahrhunderts und die gleichzeitig zur Verfügung stehenden Färbemittel und Färbetechniken. Ein Mikrotom ist ein Instrument, mittels dessen man sehr feine Schnitte von biologischen Proben anfertigen kann. Dies erfolgt zumeist nachdem die Probe dehydriert und in Paraffin oder Kunststoff eingebettet wurde. Dank dieser Technik kann man schnell und effizient dünne Gewebeschnitte gleicher Stärke herstellen. Die Farbstoffe, die eine solch wichtige Rolle bei dem Anfärben und der Identifizierung subzellulärer Strukturen spielten, wurde hauptsächlich in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts von deutschen Chemikern entwickelt, die mit Derivaten des Steinkohleteers arbeiteten.

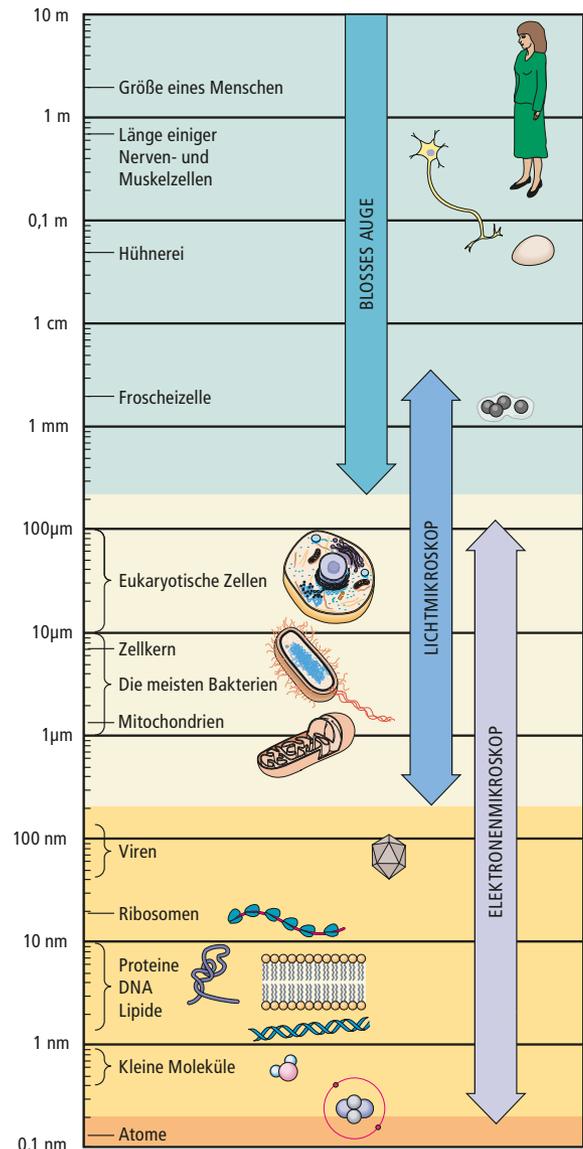


Abbildung 1.3: Das Auflösungsvermögen des menschlichen Auges, des Lichtmikroskops und des Elektronenmikroskops. Beachten Sie, dass die vertikale Achse auf einer logarithmischen Skala liegt, um das Spektrum der dargestellten Vergrößerungsstärken wiederzugeben.

Im Verbund mit verbesserten optischen Techniken und verfeinerten Linsen vermochte man mittels dieser und anderer Entwicklungen die Möglichkeiten der Lichtmikroskopie immer weiter auszuschöpfen – bis an die physikalischen Grenzen der Auflösung, die der Lichtmikroskopie durch die Wellenlängen des sichtbaren Lichts gesetzt sind. Im Hinblick auf die Mikroskopie bezieht sich die **Grenze der Auflösung** darauf, wie weit benachbarte Objekte voneinander

entfernt sein müssen, um als verschiedene und getrennte Einheiten erkennbar zu sein. Beispielsweise bedeutet die Aussage, dass die Grenze der Auflösung eines Mikroskops 400 Nanometer (nm) beträgt, dass die Objekte mindestens 400 nm voneinander entfernt sein müssen, um als getrennte Einheiten erkennbar zu sein. Ein besseres Mikroskop könnte eine Auflösung von 200 nm leisten, was bedeutet, dass die Objekte lediglich 200 nm entfernt liegen müssten, um sie voneinander zu unterscheiden. Je niedriger die Grenze der Auflösung, desto größer das Auflösungsvermögen des Mikroskops. In λ ausgedrückt, der Wellenlänge des Lichts, das zur Belichtung einer Probe verwendet wird, liegt die theoretische Grenze der Auflösung eines Lichtmikroskops bei $\lambda/2$. Für sichtbares Licht innerhalb eines Wellenlängenspektrums von 400 – 700 nm, beträgt die Grenze der Auflösung 200 – 350 nm. In der ► *Abbildung 1.3* wird das Auflösungsvermögen des Lichtmikroskops dargestellt und mit dem des menschlichen Auges und des Elektronenmikroskops verglichen.

Das Sichtbarmachen lebender Zellen Die Mikroskopie, die wir bisher beschrieben haben, bezeichnet

man als *Hellfeldmikroskopie*, denn das weiße Licht wird direkt durch eine Probe geleitet, die in Abhängigkeit von den jeweils zu untersuchenden Merkmalen angefärbt oder nicht angefärbt wird. Ein entscheidender Nachteil dieser Vorgehensweise liegt darin, dass die Proben oftmals fixiert (präpariert), dehydriert und in Paraffinwachs oder Kunststoff eingebettet werden müssen. Daher leben die fixierten Proben nicht mehr, wodurch es sich bei den mit dieser Methode untersuchten Merkmalen möglicherweise um Artefakte oder Verzerrungen infolge der Fixierung, Dehydrierung oder des Einbettungsverfahrens handelt. Man hat eine Reihe optischer Techniken entwickelt, um diese Schwierigkeit zu meistern und lebende Zellen direkt betrachten zu können. Dazu gehören die Phasenkontrastmikroskopie, die differenzielle Interferenzkontrastmikroskopie und die konfokale Rasterlasermikroskopie. In der *Tabelle 1.1* finden Sie Abbildungen, die mit jeweils einer dieser Techniken angefertigt wurden und können diese mit Aufnahmen angefärbter und nicht angefärbter Proben eines Hellfeldmikroskops vergleichen. Da diese Techniken im Anhang (online) eingehender dargestellt werden, beschränken wir uns an dieser Stelle auf kurze Beschreibungen.

Mikroskopietechnik	Lichtmikroskopische Aufnahmen von Epithelzellen aus der menschlichen Wange		Mikroskopietechnik
<p>Hellfeld (nicht angefärbtes Präparat): Das Licht wird direkt durch das Präparat geleitet; es sei denn, die Zelle ist von Natur aus pigmentiert oder wurde künstlich angefärbt, das Bild hat wenig Kontrast.</p>			<p>Phasenkontrast: verbessert den Kontrast bei nicht angefärbten Zellen durch verschiedene Vergrößerungen im Brechungsindex innerhalb des Präparats; besonders hilfreich bei der Untersuchung lebender, nicht pigmentierter Zellen.</p>
<p>Hellfeld (angefärbtes Präparat): Anfärben mit verschiedenen Farbstoffen zur Intensivierung des Kontrastes. Bei den meisten Färbemethoden müssen die Zellen fixiert (konserviert) werden.</p>			<p>Differenzieller Interferenzkontrast: nutzt ebenfalls optische Modifikationen, um Unterschiede im Brechungsindex hervorzuheben.</p>
<p>Fluoreszenz: zeigt die Lokalisierung spezifischer Moleküle innerhalb der Zelle. Fluoreszierende Substanzen absorbieren ultraviolette Strahlung und senden sichtbares Licht aus. Die fluoreszierenden Moleküle können natürlicherweise im Präparat vorkommen, werden aber häufiger durch Markierung mit fluoreszierenden Farbstoffen oder Antikörper sichtbar gemacht.</p>			<p>Konfokal: setzt Laser und besondere Linsen ein, um den Lichtstrahl auf eine Ebene im Präparat zu fokussieren. Es werden nur diese Regionen dargestellt, die in einem engen Bereich der Tiefenschärfe liegen. Regionen oberhalb und unterhalb der ausgewählten Ebene sind eher schwarz als unscharf.</p>

20 μm

Tabelle 1.1: Verschiedene Techniken der Lichtmikroskopie: ein Vergleich.

Nach: Campbell/Reece, Biology, 6th ed. (San Francisco: Benjamin Cummings, 2002, S. 110.)

Die *Phasenkontrastmikroskopie* und die *differenzielle Interferenzkontrastmikroskopie* ermöglichen es uns, lebende Zellen deutlich zu erkennen. Beide Techniken verstärken geringfügige Variationen der Phase des Lichtes, wenn dieses durch eine Struktur geschickt wird, die sich im Brechungsindex von ihrer Umgebung unterscheidet. Die meisten modernen Lichtmikroskope sind als Phasenkontrastmikroskope, als differenzielle Interferenzkontrastmikroskope sowie als einfache Hellfeldmikroskope konstruiert. Der Mikroskopiker kann durch Austausch der optischen Komponenten mit dem gewünschten Mikroskop arbeiten.

Die *Fluoreszenzmikroskopie* ist eine sehr effektive Methode, spezifische Proteine, DNA-Sequenzen oder bestimmte Moleküle nachzuweisen, indem man sie an einen fluoreszierenden Farbstoff oder an fluoreszenzmarkierte Antikörper bindet. Setzt man gleichzeitig zwei oder mehrere Farbstoffe oder Antikörper ein, die jeweils Licht einer anderen Farbe emittieren, dann kann man die Verteilung verschiedener Moleküle innerhalb einer Zelle beobachten. Diese Methode kann außerdem mit fluoreszenzmarkierten DNA-Sequenzen eingesetzt werden, um die Gegenwart und genaue Position spezifischer Gene in einer Zelle zu bestimmen. In den letzten Jahren hat sich das grüne Fluoreszenzprotein (GFP) der biolumineszenten Qualle *Aequorea victoria* zu einem unschätzbaren Hilfsmittel entwickelt, um die zeitliche und räumliche Verteilung bestimmter Proteine innerhalb einer Zelle zu untersuchen. Wenn man das interessierende Protein mit GFP markiert, kann man dessen Synthese und Bewegung innerhalb einer Zelle in Echtzeit beobachten.

Eine Einschränkung der Fluoreszenzmikroskopie liegt darin, dass der Wissenschaftler jeweils lediglich nur eine einzige Ebene der Probe betrachten kann, dabei allerdings die gesamte Probe mit fluoreszierendem Licht erhellt wird, wodurch ein verschwommenes Bild wiedergegeben wird. Dieses Problem wird aber mittels der konfokalen Mikroskopie gelöst, bei der man mit einem Laserstrahl jeweils nur eine Ebene der Probe erhellt. Bei der Untersuchung dicker Proben wie beispielsweise ganzen Zellen, ermöglicht diese Technik eine wesentlich bessere Auflösung als die traditionelle Fluoreszenzmikroskopie. Desweiteren kann man den Laser auf aufeinanderfolgende Ebenen richten, wodurch man eine Bildersequenz erhält, die so kombiniert werden kann, dass man ein dreidimensionales Bild der Zelle erhält.

Weitere neue Entwicklungen in der Lichtmikroskopie sind die digitale Videomikroskopie, bei der man mit Videokameras digitale Bilder erstellt, die im Computer abgespeichert werden, und die Dekonvolutionsmikroskopie. Dabei handelt es sich um eine Computertechnik, bei der man komplizierte mathematische Algorithmen verwendet, um Kontrast und Auflösung dieser digitalen Bilder zu verbessern. Indem die Wissenschaftler das Lichtmikroskop mit einer stark lichtempfindlichen digitalen Videokamera ausstatten, können sie Zellen mittels sehr geringer Lichtintensität über einen längeren Zeitraum beobachten. Diese Verstärkung des Bildes erweist sich bei der Sichtbarmachung fluoreszierender Moleküle, die in geringen Mengen in lebenden Zellen vorkommen, als sehr hilfreich. Mit Hilfe dieser fortschrittlichen Techniken vermögen wir sogar einzelne Makromoleküle sichtbar zu machen und diese zu identifizieren – zum Beispiel filamentöse Proteine – da wir den Einsatz der Lichtmikroskopie bis an ihre physikalisch theoretisch möglichen Grenzen herangebracht haben.

Das Elektronenmikroskop Trotz dieser riesigen Fortschritte in den optischen Techniken und der Kontrastverstärkung unterliegt die Lichtmikroskopie unweigerlich der Grenze der Auflösung, die ihr durch die Wellenlänge des Lichts, das man benötigt, um die Probe sichtbar zu machen, auferlegt wird. Selbst der Einsatz ultravioletter Strahlung mit kürzeren Wellenlängen als beim sichtbaren Licht, bewirkt lediglich eine Verbesserung der Auflösung um den Faktor zwei.

Einen gewaltigen Schritt nach vorn hinsichtlich der Auflösung brachte die Entwicklung des Elektronenmikroskops, das man 1932 in Deutschland erfand und das seit den 1950er Jahren standardmäßig in der Biologie eingesetzt wird. An Stelle von sichtbarem Licht und optischen Linsen benutzt man bei dem Elektronenmikroskop einen Elektronenstrahl, der gestreut und von einem elektromagnetischen Feld gesammelt wird. Da die Wellenlänge der Elektronen wesentlich kürzer ist als die der Photonen des sichtbaren Lichts, ist die Auflösungsgrenze des Elektronenmikroskops wesentlich höher als die des Lichtmikroskops: ungefähr 0,1 – 0,2 nm beim Elektronenmikroskop verglichen mit circa 200 – 350 nm beim Lichtmikroskop (siehe *Abbildung 1.3*). Folglich erhält man auch eine stärkere Vergrößerung: bis zu 100.000fach mit dem Elektronenmikros-

kop im Vergleich zu 1.000-fach bis 1.500-fach bei einem Lichtmikroskop.

Es gibt zwei Grundsysteme bei den Elektronenmikroskopen: das **Transmissionselektronenmikroskop (TEM)** und das **Rasterelektronenmikroskop (REM; engl.: *scanning electron microscope*, SEM)**. Beide werden im Anhang (online) genau beschrieben. Transmissionselektronenmikroskope und Rasterelektronenmikroskope ähneln sich, denn sie benutzen beide einen Elektronenstrahl, allerdings nutzen sie recht unterschiedliche Mechanismen zur Bildherzeugung. Wie der Name schon sagt, erzeugt das TEM mit Hilfe von Elektronen, die durch die Probe geleitet werden, ein Bild. Auf Grund der geringen Durchdringungskraft der Elektronen müssen die für das TEM präparierten Proben außerordentlich dünn geschnitten sein. Das *Ultramikrotom*, ein dafür verwendeter Apparat, ist mit einem Diamantmesser ausgestattet und vermag Schnitte von nur 20 nm Dicke anzufertigen.

Das REM wiederum tastet die Oberfläche der Probe ab und erzeugt durch Nachweis von Elektronen, die von der äußeren Oberfläche der Probe gestreut werden, ein Bild. Bei der Rasterelektronenmikroskopie handelt es sich um eine besonders spektakuläre Technik, denn man kann eine besondere Tiefenschärfe erreichen (siehe ► *Abbildung 1.4*). Die meisten elektronenmikroskopischen Aufnahmen dieses Buches wurden entweder mit einem TEM oder einem REM aufgenommen und sind entsprechend durch die Abkürzung aus drei Buchstaben am Ende der Bildunterschrift gekennzeichnet.

Man wendet mehrere spezialisierte Techniken in der Elektronenmikroskopie an, dazu gehören die *Negativfärbung*, die *Beschattung*, die *Gefrierbruchtechnik* und die *Gefrierätztechnik*. Jede dieser Techniken ist ein nützliches Hilfsmittel, um Proben dreidimensional darzustellen. Dafür eignet sich eine weitere Technik, die so genannte *Stereoelektronenmikroskopie*. Bei dieser Technik wird die Probe aus zwei sich geringfügig unterscheidenden Winkeln abgebildet, um ein dreidimensionales Bild zu erhalten. Diese Technik wird im Anhang (online) genau beschrieben.

Die Elektronenmikroskopie hat unser Verständnis vom Aufbau der Zelle revolutioniert, da sie ultrastrukturelle Untersuchungen ermöglicht. Einige Organellen (wie die Zellkerne oder die Mitochondrien) sind so groß, dass man sie unter dem Lichtmikroskop erkennen kann, aber das Elektronenmikroskop

bietet die Möglichkeit, sie wesentlich genauer zu untersuchen. Hinzu kommt, dass die Elektronenmikroskopie Zellstrukturen aufgedeckt hat, die zu klein sind, um unter dem Lichtmikroskop betrachtet werden zu können. Dazu gehören Ribosomen, Membranen, Mikrotubuli und Mikrofilamente (siehe *Abbildung 1A-2*).

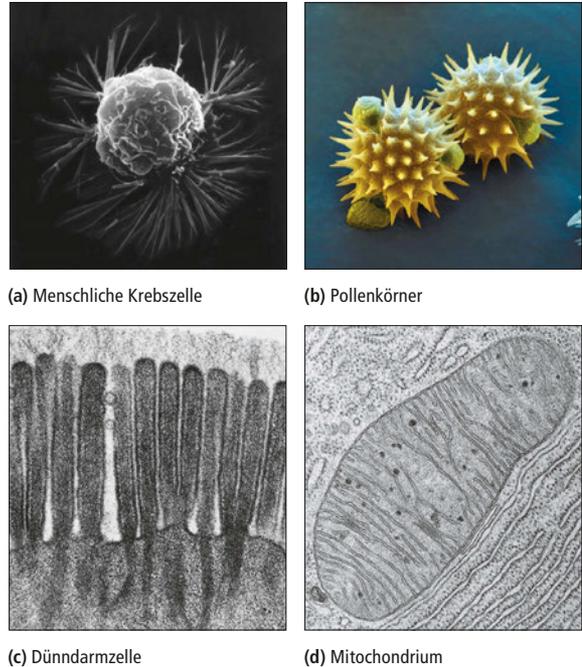


Abbildung 1.4: Elektronenmikroskopie. Man verwendete ein Rasterelektronenmikroskop, um (a) eine Brustkrebszelle, (b) zwei Sonnenblumen-Pollenkörner sichtbar zu machen; und ein Transmissionselektronenmikroskop, um (c) eine Katzen-Epithelzelle und (d) das Mitochondrium einer Fledermaus-Pankreaszelle sichtbar zu machen.

1.2.2 Die Biochemie beschäftigt sich mit der Chemie der biologischen Struktur und ihrer Funktion

Etwa zu der Zeit, als die Zytologen mit ihren Mikroskopen begannen, die Zellstruktur zu erforschen, gelangen anderen Wissenschaftlern Entdeckungen, die man als erste Schritte zur Erklärung und Verständnis der Zellfunktion ansehen kann. Ein Großteil von dem, was man heutzutage als biochemische Daten bezeichnet, verdanken wir der Entdeckung des deutschen Chemikers Friedrich Wöhler im Jahr 1828. Wöhler war ein Zeitgenosse und Landsmann von Schleiden und Schwann. Er revolutionierte unser Verständnis der Biologie und der Chemie, indem er nachwies, dass man Harnsäure, eine orga-

nische Verbindung biologischen Ursprungs, ausgehend von anorganischem Material, Ammoniumcyanat, im Labor synthetisieren konnte.

Vor der Veröffentlichung von Wöhlers Ergebnissen, war die allgemeine Auffassung verbreitet, dass lebende Organismen einzigartig waren und nicht den Gesetzen der Chemie und der Physik unterlagen, die für die nicht lebendige Welt galten. Indem er nachwies, dass eine Verbindung, die von lebenden Organismen gebildet wurde, so wie jede andere chemische Substanz im Labor synthetisiert werden konnte, trug Wöhler dazu bei, die konzeptuelle Unterscheidung zwischen der lebenden und der nicht lebenden Welt zu widerlegen und die Vorstellung, dass biologische Abläufe irgendwie außerhalb der Gesetze der Chemie und der Physik stattfanden, zu verwerfen.

40 Jahre später wurde ein weiterer wichtiger Schritt nach vorn getan. Der französische Chemiker und Biologe Louis Pasteur verknüpfte die Aktivität lebender Organismen an spezifische Abläufe, indem er nachwies, dass Hefezellen für die Fermentation von Zucker zu Alkohol verantwortlich waren. 1897 entdeckten die deutschen Bakteriologen Eduard und Hans Buchner, dass auch dann eine Fermentation ablief, wenn man Extrakte von Hefezellen verwendete, das heißt, intakte Zellen waren gar nicht notwendig. Anfänglich bezeichnete man diese Extrakte als „Fermente“, aber man wurde sich allmählich darüber klar, dass es sich bei diesen in den Extrakten enthaltenen aktiven Wirkstoffen um spezifische biologische Katalysatoren handelte, die man seitdem als **Enzyme** bezeichnet – abgeleitet von *-zym*, dem griechischen Wort für „Hefe“.

In den 20er und 30er Jahren des 20. Jahrhunderts machte man bedeutende Fortschritte im Hinblick auf das Verständnis der Zellfunktion, da man die biochemischen Wege der Fermentation und verwandter zellulärer Abläufe erhellte. In dieser Zeit dominierten deutsche Biochemiker wie Gustav Embden, Otto Meyerhof, Otto Warburg und Hans Krebs. Die Namen dieser Männer haben Unsterblichkeit erlangt, denn die von ihnen entdeckten biochemischen Wege wurden nach ihnen benannt. So war beispielsweise die Beschreibung der enzymatischen Schritte des Embden-Meyerhof-Wegs der Glykolyse in den frühen 1930er Jahren ein gewaltiger Triumph der Forschung. Kurz darauf erfolgte die Entdeckung des Tricarbonsäurezyklus (TCA-Zyklus; wird auch als Krebs-Zyklus oder Citrat-Zyklus bezeichnet).

Beide Kreisläufe sind aufgrund der Rolle, die sie bei der Energiegewinnung der Zellen aus Glukose und anderen Nährstoffen spielen, von Bedeutung. In den *Kapiteln 9* und *10* werden wir uns eingehender mit diesen biochemischen Wegen beschäftigen. Etwa zur gleichen Zeit wies der amerikanische Biochemiker Fritz Lipmann nach, dass die energiereiche Verbindung *Adenosintriphosphat (ATP)* die wichtigste, Energie speichernde Verbindung der meisten Zellen ist.

Ein großer Fortschritt im Hinblick auf die Untersuchung biochemischer Reaktionen und Wege gelang, als man erstmalig radioaktive Isotope wie ^3H , ^{14}C und ^{32}P einsetzte, um den Metabolismus spezifischer Atome und Moleküle nachzuvollziehen. Die Pioniere auf diesem Gebiet waren der amerikanische Chemiker Melvin Calvin und seine Mitarbeiter von der University of California, Berkley, denn sie zeigten das Verhalten von ^{14}C -markiertem Kohlendioxid ($^{14}\text{CO}_2$) in fluoreszierenden Algenzellen auf, die aktiv an der Photosynthese mitwirkten. Ihre Arbeiten, die sie in den späten 1940er und frühen 1950er Jahren durchführten, führten zur Formulierung des *Calvin-Zyklus* – des wichtigsten Wegs des photosynthetischen Kohlenstoffmetabolismus. Der Calvin-Zyklus war der erste metabolische Weg, den man mit Hilfe eines Radioisotops aufdeckte.

Einen weiteren wichtigen Schritt für die Biochemie bedeutete die Entwicklung der Zentrifugation. Diese Technik dient zur Trennung und Isolierung subzellulärer Strukturen und Makromolekülen entsprechend ihrer Größe, Form und/oder Dichte – ein Vorgang, den man als **subzelluläre Fraktionierung** bezeichnet. Die für diese Aufgaben eingesetzten Zentrifugationstechniken sind die *Differenzialzentrifugation* und die *Dichtegradientenzentrifugation*, mit deren Hilfe man Organellen und andere subzelluläre Strukturen entsprechend ihrer Größe- und/oder Dichteunterschiede voneinander trennt, und die *Gleichgewichtsgradientenzentrifugation*, eine sehr effektive Technik zur Auflösung (also Unterscheidung und Trennung der Bestandteile) von Organellen und Makromolekülen entsprechend ihrer unterschiedlichen Dichte. Diese drei Techniken werden in dem *Exkurs 12A* beschrieben. Als besonders hilfreich zur Auflösung kleiner Organellen und von Makromolekülen erweist sich die **Ultrazentrifuge**, die der schwedische Wissenschaftler Theodor Svedberg in den späten 1920er Jahren entwickelte. Mit einer Ultrazentrifuge kann man sehr hohe Geschwin-

digkeiten erreichen – mehr als 100.000 rpm (rounds per minute) – und dadurch werden die Proben Kräfte ausgesetzt, die die Erdanziehungskraft um das 500.000-Fache übersteigen. In vielerlei Hinsicht ist die Ultrazentrifuge so wichtig für die Biochemie wie das Elektronenmikroskop für die Zytologie. Tatsächlich wurden beide Instrumente ungefähr zur gleichen Zeit entwickelt, so dass die Fähigkeit, Organellen und andere subzelluläre Strukturen erkennbar zu machen, fast zeitgleich mit ihrer Isolierung und Reinigung einherging.

Weitere biochemische Techniken, die sich für die Isolierung und Reinigung subzellulärer Strukturen als hilfreich erwiesen haben, sind die Chromatographie und die Elektrophorese. **Chromatographie** ist ein Sammelbegriff, der eine Reihe von Techniken beschreibt, bei denen man eine Mischung von gelösten Molekülen fortschreitend fraktioniert, wenn die Lösung über eine stationäre absorbierende Phase fließt, die sich im Allgemeinen in einer Säule befindet. Vermittels chromatographischer Techniken trennt man Moleküle entsprechend ihrer Größe, ihrer Ladung oder ihrer Affinität für spezifische Moleküle oder funktionale Gruppen. In der *Abbildung 7.9* wird eine chromatographische Technik exemplarisch dargestellt.

Der Begriff **Elektrophorese** bezieht sich auf mehrere verwandte Techniken, bei denen man mittels eines elektrischen Feldes Moleküle entsprechend ihrer Beweglichkeit trennt. Die Geschwindigkeit, mit der sich jedes Molekül während der Elektrophorese bewegt, hängt von dessen Ladung und Größe ab. Das am häufigsten verwendete Medium zur Trennung von Proteinen und Nukleinsäuren durch Elektrophorese ist ein Gel, das entweder aus Polyacrylamid oder Agarose besteht. In der *Abbildung 7.22* wird die Gelelektrophorese mit Polyacrylamid zur Trennung von Proteinen dargestellt.

Nachdem die Proteine durch Elektrophorese getrennt wurden, werden deren Größe sowie die Zusammensetzung einzelner Proteine im Allgemeinen mit Hilfe der **Massenspektrometrie** ermittelt. Diese Technik, mittels derer die Wissenschaftler die Identität einzelner Proteine in einer Mischung aus Tausenden verschiedenen Proteinen in einer Zelle ermitteln können, führte zu beachtlichen Fortschritten. Beispielsweise arbeiten die Wissenschaftler auf dem neuen Gebiet der *Proteomik* daran, die Funktionen und Wechselwirkungen aller in einer bestimmten Zelle enthaltenen Proteine zu verstehen. In

Kapitel 18 gehen wir genauer auf die Massenspektrometrie ein.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass Zytologen und Biochemiker dank der weiterentwickelten Techniken zur Sichtbarmachung subzellulärer Strukturen und der Möglichkeiten, diese zu trennen und zu isolieren, erkannten, wie gut sich ihre jeweiligen Beobachtungen zur Zellstruktur und Zellfunktion ergänzten. Diese Wissenschaftler legten die Grundlagen der modernen Zellbiologie.

1.2.3 Die Genetik beschäftigt sich mit dem Informationsfluss

Der dritte bedeutende Zweig der Zellbiologie ist die Genetik. Ebenso wie die beiden anderen Disziplinen reichen auch hier wichtige Ursprünge in das 19. Jahrhundert zurück. In diesem Fall beginnt die Geschichte der Genetik mit Gregor Mendel, dessen Untersuchungen mit Erbsenpflanzen, die er im Klostergarten züchtete, wohl zu den berühmtesten Experimenten der Biologie gehören. Im Jahr 1866 wurden seine Ergebnisse veröffentlicht und stellten die Prinzipien der Trennung und unabhängigen Anordnung von „Erbfaktoren“ dar, die wir heute als **Gene** bezeichnen. Dies waren Prinzipien von ganz erheblicher Bedeutung, denn sie legten die Grundlage für das, was man letztendlich als Mendels Genetik bezeichnen sollte. Ohne jeden Zweifel war Mendel seiner Zeit weit voraus. Bei ihrer ersten Veröffentlichung fand seine Arbeit fast keine Beachtung und erst nach 35 Jahren wurde sie wiederentdeckt und entsprechend gewürdigt. (Interessanterweise sprach fast 2000 Jahre früher der griechische Philosoph Aristoteles von einer physikalischen Einheit, die er als „Keim“ bezeichnete. Er behauptete, dass diese Einheit „von einem bestimmten Elternteil abstamme und aus ihr ein unvorhersehbarer Nachkomme hervorgehe“, und er bezeichnete sie als „den herrschenden Einfluss und Erschaffer der Nachkommenschaft.“)

In dem Jahrzehnt nach der Veröffentlichung von Mendels Forschungsergebnissen erkannte man die Rolle des Zellkerns für die genetische Kontinuität von Zellen an. 1880 identifizierte der deutsche Biologe Walther Flemming **Chromosomen**, fadenähnliche Strukturen, die er in sich teilenden Zellen erkannte. Flemming bezeichnete den Teilungsvorgang als *Mitose*, abgeleitet von dem griechischen

Wort für „Faden“. Schon bald erkannte man, dass die Anzahl der Chromosomen ein Unterscheidungsmerkmal verschiedener Spezies war und von einer Generation zu nächsten konstant erhalten blieb. Der deutsche Anatom Wilhelm Roux stellte bereits 1883 die Behauptung auf, dass eben diese Chromosomen die Träger der genetischen Information seien, was sein Landsmann, der Biologe August Weissmann kurze Zeit später deutlicher formulierte.

Nachdem die Rollen des Zellkerns und der Chromosomen allgemein anerkannt waren, war der Grundstein für die Wiederentdeckung der ersten Beobachtungen von Mendel gelegt. Diese Wiederentdeckung erfolgte 1900 als seine Untersuchungen fast gleichzeitig von drei unabhängig voneinander arbeitenden Pflanzengenetikern zitiert wurden: Carl Correns in Deutschland, Ernst von Tschermak in Österreich und Hugo de Vries in den Niederlanden. Innerhalb von drei Jahren formulierte man im Anschluss an die Arbeit des amerikanischen Arztes Walter Sutton und des deutschen Biologen Theodor Boveri die Theorie der Vererbbarkeit der Chromosomen. Sie erkannten unabhängig voneinander Ähnlichkeiten zwischen Mendels Untersuchungen vererbter Merkmale und der sichtbaren Paarung und Segregation von Chromosomen während der Meiose. Die Chromosomentheorie der Vererbbarkeit besagte, dass die für die Mendelsche Vererbung verantwortlichen Erbfaktoren auf den Chromosomen im Zellkern lagen. Diese Hypothese wurde am stärksten durch die Arbeit des amerikanischen Biologen Thomas Hunt Morgan und seiner Studenten, Calvin Bridges und Alfred Sturtevant an der Columbia University während der ersten zwei Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts untermauert. Mit dem Modellorganismus *Drosophila melanogaster*, der schwarzbäuchigen Taufliege, als ihrer experimentellen Spezies, identifizierten sie eine Reihe morphologischer Mutanten von *Drosophila* und waren in der Lage, spezifische Merkmale mit einzelnen Chromosomen zu verknüpfen.

Während dieser Zeit wurde auch allmählich das Fundament für unser Verständnis der chemischen Grundlagen der Vererbung gelegt. Ein wichtiger Meilenstein war die Entdeckung der DNA durch den Schweizer Biologen Johann Friedrich Miescher im Jahr 1869. Mit Hilfe von so seltsam anmutenden Quellen wie Lachssperma und menschlichem Eiter aus Operationsverbänden isolierte und beschrieb Miescher das, was er als „Nuklein“ bezeichnete. Aller-

dings war Miescher ebenso wie Mendel seiner Zeit weit voraus. Erst ungefähr 75 Jahre später wusste man die Rolle des Nukleins als genetischem Informationsträger der Zelle voll und ganz zu würdigen.

Bereits 1914 vermochte der deutsche Chemiker Robert Feulgen mittels seiner Anfärbetechnik den Nachweis zu erbringen, dass die DNA ein wichtiger Bestandteil der Chromosomen war. Diese Färbetechnik wird noch heute angewendet. Allerdings schenkte man der Möglichkeit, dass die DNA der Träger der genetischen Information sein könnte, wenig Beachtung. Tatsächlich hielt man das angesichts der offensichtlich gleichförmigen Struktur der DNA für eher unwahrscheinlich. Bis 1930 war bekannt, dass die DNA nur aus vier verschiedenen Nucleotiden bestand – und dies schien unzureichend, um die Vielfalt aller bekannten Organismen hervorzubringen. Verglichen damit waren die Proteine weitaus vielfältiger, denn sie setzten sich aus 20 verschiedenen Aminosäuren zusammen. Bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts war man weithin der Auffassung, dass Proteine die Träger der genetischen Information zwischen Generationen seien, denn sie schienen der einzige Zellkernbestandteil zu sein, dessen Vielfalt genügte, um die offensichtliche Diversität der Gene hervorzubringen.

1994 berichteten Oswald Avery, Colin MacLeod und Maclyn McCarty von einem bahnbrechenden Experiment, dessen Ergebnisse eindeutig darauf hindeuteten, dass die DNA das genetische Material enthielt. In ihrer Arbeit, auf die wir genauer in *Kapitel 18* eingehen werden, wiesen sie nach, dass ein Zellbestandteil, von dem sie annahmen, dass es sich um die DNA handelte, in der Lage war, einen nicht pathogenen Bakterienstamm in einen pathogenen Bakterienstamm „umzuwandeln“, eine Veränderung, die auch vererbbar war. Ihre Beweisführung war bestechend, aber die wissenschaftliche Gemeinschaft war größtenteils nicht von der Schlussfolgerung überzeugt. Nur acht Jahre später fanden die Ergebnisse der amerikanischen Biochemiker Alfred Hershey und Martha Chase eine wesentlich günstigere gestimmte Aufnahme, als sie nachwiesen, dass DNA und nicht Protein in eine bakterielle Zelle eindringt, wenn diese von einem bakteriellen Virus infiziert und genetisch verändert wird.

In der Zwischenzeit formulierten die Biologen George Beadle und Edward Tatum, die in den 1940er Jahren mit dem Brotpilz *Neurospora crassa* gearbeitet hatten, das Konzept „ein Gen – ein Enzym“ und

behaupteten, dass die Funktion eines Gens darin besteht, die Bildung eines einzigen spezifischen Proteins zu steuern. Kurze Zeit später, im Jahr 1953, entwarf das ungewöhnliche Team des ehemaligen Ornithologiestudenten James Watson und des ehemaligen Arztes Francis Crick ihr berühmtes Doppelhelixmodell der DNA-Struktur, deren Merkmale sofort Schlüsse zuließen, wie Replikation und genetische Mutation ablaufen könnten. Daraufhin gewann man sehr schnell Klarheit über die Funktion der DNA und erkannte, wie die DNA die Reihenfolge der Aminosäuren in Proteinen spezifiziert und dass verschiedene Arten von RNA-Molekülen als Zwischenprodukte der Proteinsynthese dienen.

Die 1960er Jahre brachten besonders bedeutende Entwicklungen, unter anderem die Entdeckung der Enzyme, die die DNA und RNA synthetisieren (jeweils die DNA-Polymerasen und die RNA-Polymerasen), außerdem wurde der genetische Code „geknackt“, der die Beziehung zwischen der Reihenfolge der Nucleotide in einem DNA- oder einem RNA-Molekül sowie die Reihenfolge der Aminosäuren in einem Protein spezifiziert. Ungefähr zur gleichen Zeit leiteten zwei Franzosen – der Biochemiker Jacques Monod und der Genetiker Francois Jacob – einen Mechanismus her, der für die Regulation der bakteriellen Genexpression verantwortlich ist.

Wichtige Techniken der Genetik in der *Abbildung 1.2* sind unter anderem die Trennung von DNA-Molekülen und Fragmenten durch Ultrazentrifugation und Elektrophorese. Von gleicher, wenn nicht sogar noch größerer Bedeutung ist die *Nukleinsäurehybridisierung*, die zu einer Reihe verwandter Techniken gehört, die auf der Fähigkeit der Nukleinsäuremoleküle beruht, mit komplementären Basensequenzen eine Bindung einzugehen oder zu *hybridisieren*, wodurch ein doppelsträngiger Hybrid entsteht. Diese Techniken können auf DNA-DNA-, DNA-RNA- und sogar auf RNA-RNA-Wechselwirkungen angewandt werden. Sie dienen außerdem zur Isolierung und Identifizierung spezifischer DNA- oder RNA-Moleküle.

Die Reihe technologischer Fortschritte, die ohne jeden Zweifel am meisten zu unserem Verständnis der Genexpression beigetragen hat, ist die Entwicklung der **Technologie der rekombinanten DNA** in den 1970er Jahren. Die Entwicklung dieser Techniken geht auf die Entdeckung der *Restriktionsenzyme* zurück, die in der Lage sind, DNA-Moleküle an spezifischen Stellen zu schneiden, so dass die

Wissenschaftler *rekombinante DNA-Moleküle* bilden können, die DNA-Sequenzen aus zwei verschiedenen Quellen enthalten. Dieses Können führte rasch zur Entwicklung der Genklonierung – einem Vorgang, mit dem man viele Kopien spezifischer DNA-Sequenzen anfertigen kann, um diese eingehender zu untersuchen oder stärker zu verändern. In den *Kapiteln 18* und *20* werden wir uns intensiver mit diesen wichtigen Techniken auseinandersetzen.

Ungefähr zu dieser Zeit entwickelte man Methoden zur schnellen Bestimmung der Basensequenzen von DNA-Fragmenten. Man kann die Bedeutung der DNA-Sequenzierung gar nicht genug hervorheben. Tatsächlich ist diese Technologie jetzt so weit etabliert und automatisiert, dass sie nicht nur zur Untersuchung einzelner Gene standardmäßig eingesetzt wird, sondern auch zur Untersuchung ganzer *Genome* (die vollständige DNA einer Zelle). Ursprünglich wandte man die Genomsequenzierung nur auf bakterielle Genome an, denn diese sind relativ klein – im Allgemeinen handelt es sich um einige wenige Millionen Basen. Mittlerweile wird die DNA-Sequenzierung schon seit vielen Jahren auf wesentlich größere Genome angewendet, unter anderem auf die Genome von Hefespezies, Fadenwürmern, Pflanzen und Tieren, die für die Wissenschaftler von besonderem Interesse sind. Ein großer Triumph war die Sequenzierung des gesamten menschlichen Genoms, das ungefähr 3,2 Milliarden Basen umfasst. Diese großartige Leistung wurde vom *Human Genome Project* vollbracht – eine internationale Zusammenarbeit, die 1990 begann, an der Hunderte von Wissenschaftlern arbeiteten und die im Jahr 2003 die vollständige Sequenz des menschlichen Genoms entschlüsselte.

Die Aufgabe, die gewaltige Datenmenge zu untersuchen, die man durch die DNA-Sequenzierung erhält, führte zur Entwicklung einer neuen Disziplin, der **Bioinformatik**, bei der Informatik und Biologie dazu dienen, den Sinn von Sequenzierungsdaten zu entschlüsseln. Diese Vorgehensweise führte zu der Erkenntnis, dass das menschliche Genom ungefähr 21.000 Gene enthält, die Proteine kodieren, von denen vor der Genomsequenzierung nur etwa die Hälfte charakterisiert worden war. Da den Wissenschaftlern jetzt die DNA-Sequenzen dieser Gene bekannt sind, gehen sie über die Untersuchung des Genoms hinaus und widmen sich dem *Proteom*, dem gesamten Proteingehalt einer Zelle. Die Unter-

suchungen der Proteomik zielen darauf ab, die Struktur und die Eigenschaften eines jeden Proteins zu verstehen, das von einem Genom gebildet wird und die Wechselwirkungen zwischen diesen Proteinen zu verstehen, die die Zellfunktionen regulieren.

Zahlreiche bioinformatische Tools und Datenbanken für den allgemeinen Gebrauch werden vom National Center for Biotechnology Information (NCBI), einer Unterorganisation der amerikanischen National Institutes of Health (NIH), zur Verfügung gestellt. NCBI unterhält und pflegt auch die frei zugängliche Datenbank *GenBank*, in der mehr als 180 Millionen Nukleotid- und Aminosäure-Sequenzen von ca. 380.000 Organismen hinterlegt sind. Außerdem betreiben die NIH auch *PubMed*, eine kostenlose Datenbank mit mehr als 22 Millionen Literaturstellen („Zitaten“) aus dem Bereich der Lebenswissenschaften, die bei den Wissenschaftlern weltweit sehr beliebt ist. Das europäische Pendant *European Nucleotide Archive* (ENA) wird vom EMBL (European Molecular Biology Laboratory) betrieben und umfasst derzeit weit mehr als 200 Millionen Einträge. Die *Internationale Nukleotidsequenz-Datenbank-Zusammenarbeit* (International Nucleotide Sequence Databank Collaboration, INSDC) wiederum stimmt alle diese Datenbanken und noch verschiedene andere miteinander ab und stellt die Daten der wissenschaftlichen Gemeinschaft frei zur Verfügung. Die Anzahl der einzelnen spezialisierten Datenbanken wächst weltweit sehr schnell und die Zahl ihrer Inhalte steigt exponentiell an.

Die speziellen Softwaretools, um Datenbanken zu durchforsten und Gen- oder Proteinsequenzen der verschiedenen Organismen miteinander zu vergleichen, sind auch überwiegend frei zugänglich. Die OMIM-Datenbank (Online Mendelian Inheritance in Man) zum Beispiel listet mehr als 13.000 menschliche Gene und deren bekannte Mutationen auf und erlaubt somit, Erbkrankheiten und deren klinische Symptome zu identifizieren und zu analysieren. In einer anderen Forschungsinitiative wird versucht, das komplexe Netzwerk der biochemischen Reaktionen einer exemplarischen Zelle zu simulieren. Bisher gelang es, mehr als 1.700 Gene, die für spezifische Enzyme kodieren, in das Modell zu integrieren. Die Genprodukte katalysieren mehr als 7.400 Reaktionen, an denen mehr als 2.600 Metaboliten beteiligt sind. Ein solches Programm könnte einmal dabei helfen, mögliche Nebenwirkungen von zukünftigen Medikamenten bzw. Wirkstoffen vor dem klinischen Einsatz zu berechnen.

Viele Wissenschaftler nutzen die Hefe als Modellsystem zur Isolierung und Charakterisierung genetischer Mutanten und haben auf diese Weise viel darüber in Erfahrung gebracht, wie Zellen funktionieren. Dabei verwenden sie auch mutierte Hefestämme, denen bestimmte Gene und deren Proteinprodukte fehlen oder die bestimmte Proteine überexprimieren. Beispielsweise waren die Zellzyklusmutanten von Hefe, die eine anormale Zellteilung durchführen, von unschätzbarem Wert für unser Verständnis dafür, wie dieser Teilungsprozess bei normalen Zellen abläuft. In jüngster Zeit hat die Arbeit mit dem *Hefe-Zwei-Hybrid-System*, mit dem man bestimmen kann, wie spezifische Proteine innerhalb einer lebenden Zelle in Wechselwirkung treten können, in großem Maß zu unserem Verständnis der komplexen molekularen Wechselwirkungen beigetragen, die an der Zellfunktion mitwirken.

Diese sowie weitere Techniken waren der Beginn einer Ära der Molekulargenetik, die auch weiterhin die Biologie revolutioniert. Innerhalb dieses Prozesses hat sich der historische Teil der Genetik, der auf Mendel zurückgeht, auf das engste mit denen der Zytologie und der Biochemie verflochten. Daraus ist die Disziplin der Zellbiologie, so wie wir sie heute kennen, hervorgegangen.

„Fakten“ und die wissenschaftliche Arbeitsweise

1.3

Möchte man sich mit einem Forschungsgebiet wie der Zellbiologie zumindest ansatzweise vertraut machen, bedeutet es, dass man *Fakten* über das Thema lernen muss. Sogar in diesem kurzen, einleitenden Kapitel sind wir bereits einigen Fakten aus der Zellbiologie begegnet. Wenn wir beispielsweise sagen, dass „alle Organismen aus einer oder mehreren Zellen bestehen“ oder dass „die DNA der Träger der genetischen Information ist“, dann erkennen wir diese Behauptungen als Tatsachen der Zellbiologie an. Allerdings müssen wir auch eingestehen, dass die erste dieser Behauptungen ursprünglich als Teil einer Theorie angesehen wurde und dass die zweite Behauptung an die Stelle eines früheren, falschen Konzeptes, dass Gene aus Protein bestünden, trat.

Es ist also klar, dass eine wissenschaftliche Tatsache einen wesentlich geringeren Informationsgehalt besitzt als dieses Wort im alltäglichen Gebrauch

impliziert. Für einen Wissenschaftler ist eine Tatsache einfach der Versuch, unser derzeitiges Verständnis eines spezifischen Phänomens zu formulieren. Eine Tatsache besitzt nur solange Gültigkeit, bis sie überprüft und durch ein besseres Verständnis ersetzt wird.

Wenn wir uns mit wissenschaftlichen Methoden beschäftigen, müssen wir mehrere wichtige Begriffe verstehen lernen, die Wissenschaftler verwenden, um den Grad von Gewissheit anzugeben, mit dem eine spezifische Erklärung oder ein spezifisches Konzept als wahr anerkannt wird. Drei Begriffe sind von besonderer Bedeutung: *Hypothese*, *Theorie* und *Gesetz*.

Die **Hypothese** ist die vorsichtigste Formulierungsweise. Bei einer Hypothese handelt es sich lediglich um eine Aussage oder eine Erklärung, die mit den meisten bis zu dem jeweiligen Zeitpunkt beobachteten oder experimentell erbrachten Nachweisen übereinstimmt. Nehmen Sie einmal an, dass Sie beispielsweise dreimal im Laufe des letzten Monats Sodbrennen hatten und dass Sie jedes Mal kurz bevor Sie Sodbrennen verspürten, eine Peperoni-Pizza gegessen hatten. Eine vernünftige Hypothese wäre, dass das Sodbrennen auf irgendeine Weise mit dem Verzehr der Peperoni-Pizza in Zusammenhang stünde. Oftmals geht eine Hypothese in ein *Modell* über, das eine anscheinend vernünftige Erklärung des fraglichen Phänomens bietet.

Eine Hypothese ist nur dann für den Wissenschaftler sinnvoll, wenn sie *überprüfbar* ist, das heißt, es muss möglich sein, ein kontrollierbares Experiment zu entwerfen, mittels dessen man die Hypothese entweder bestätigen oder verwerfen kann. Ausgehend von anfänglich gemachten Beobachtungen und vorherigem Wissen (höchst wahrscheinlich dank der Arbeit anderer Wissenschaftler), formuliert der Wissenschaftler eine überprüfbare Hypothese und entwirft dann ein kontrolliertes Experiment, um zu ermitteln, ob die Hypothese von den Daten oder Beobachtungen untermauert wird. Bei einem kontrollierten Experiment versucht ein Wissenschaftler, die Anzahl der mitwirkenden Variablen zu minimieren und zugleich jede spezifische, interessierende Variable zu kontrollieren.

Wenn man eine Hypothese oder ein Modell genauestens unter verschiedenen Bedingungen überprüft hat – im Allgemeinen durch verschiedene Wissenschaftler, die mit unterschiedlichen Techniken arbeiten – und diese/s übereinstimmend durch die Nach-

weise gestützt wird, dann erlangt die Hypothese oder das Modell allmählich den Status einer **Theorie**. Wenn eine Erklärung oder ein Modell als Theorie angesehen wird, so bedeutet dies, dass es von den meisten Wissenschaftlern des Fachgebiets im Allgemeinen und weitestgehend anerkannt wurde. Die zuvor in diesem Kapitel beschriebene *Zelltheorie* stellt ein ausgezeichnetes Beispiel dar. Unter den Biologen gibt es nur wenige oder gar keine Meinungsverschiedenheiten im Hinblick auf deren drei Grundprinzipien. Zwei weitere Erklärungen aus jüngster Zeit, die den Status einer Theorie erlangt haben, sind das *chemiosmotische Modell*, das erklärt, wie die mitochondriale ATP-Produktion von einem elektrochemischen Protonengradienten durch die innere Membran des Mitochondriums angetrieben wird (wird in *Kapitel 10* diskutiert), und das *Flüsig-Mosaik-Modell* der Membranstruktur, auf das wir in *Kapitel 7* näher eingehen werden.

Nachdem eine Theorie über einen sehr langen Zeitraum von einer großen Anzahl von Wissenschaftlern sehr gründlich überprüft wurde und Bestätigung gefunden hat, so dass keine Zweifel mehr an ihrer Richtigkeit besteht, wird diese Theorie schließlich als **Gesetz** anerkannt. Sofort denkt man an das Gesetz der *Schwerkraft* ebenso wie an mehrere Gesetze der *Thermodynamik*, auf die wir in *Kapitel 5* eingehen werden. Sicherlich sind Ihnen auch *Ficks Gesetz der Diffusion*, das *ideale Gasgesetz* und andere Konzepte der Physik und Chemie bekannt, die allgemein als Gesetze anerkannt sind. Einige der bekanntesten Beispiele der Biologie stammen aus der Genetik – beispielsweise Mendels *Gesetz der Vererbung* und das *Hardy-Weinberg-Gesetz*. Im Allgemeinen gehen Biologen sehr vorsichtig mit dem Begriff *Gesetz* um. Obschon man im Hinblick auf die Zelltheorie nach mehr als 150 Jahren keine Ausnahmen gefunden hat, spricht man nach wie vor von einer Theorie. Ebenso wie bei der *Keimtheorie*, der zufolge Erkrankungen durch Mikroorganismen hervorgerufen werden und bei der *Evolutionstheorie*, die den Ursprung der biologischen Diversität beschreibt, besteht kein Zweifel mehr an der Zelltheorie und man könnte diese als Gesetz betrachten. Vielleicht spiegelt sich in unserem Widerstreben, die Erklärungen für biologische Phänomene als Gesetze zu etikettieren, das Problem wider, dass wir selbst kaum davon überzeugt sind, niemals Organismen oder Zellen zu finden, die unsere hervorragend untermauerten Theorien widerlegen könnten.

1B ► Arbeitstechniken

Modellorganismen in der Forschung der Zellbiologie

Obwohl wir über weit entwickelte Mikroskope und elegante Methoden zur Isolierung und Analyse einzelner Zellen und Zellbausteine verfügen und Zugang zu riesigen Datenmengen haben, die unser Wissen über Zellen darstellen, müssen wir, wenn wir wirklich verstehen wollen, wie Zellen funktionieren, unsere Hypothesen *in vivo* (am lebenden Organismus) überprüfen. Die Tätigkeit der Zellbiologen ist stark von einer Reihe von *Modellorganismen* abhängig, die die wichtigsten Domänen des Lebens repräsentieren und mit deren Hilfe sie die Geheimnisse der Zelle entschlüsseln möchten.

Ein **Modellorganismus** ist eine gut untersuchte, gut charakterisierte, leicht manipulierbare Spezies, die besondere Vorteile besitzt, dank derer sie sich für experimentelle Untersuchungen eignet. Außerdem ist man heute auch in der Lage, die Genome der einzelnen Modellorganismen komplett zu sequenzieren. Beispiele sind das Bakterium *Escherichia coli*, die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* und die Tau- oder Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* (Abbildung 1B-1). Gregor Mendel arbeitet bei seinen klassischen Experimenten zur Genvererbbarkeit und Segregation mit den Erbsenpflanzen in seinem Klostergarten, denn dieser Modellorganismus ließ sich leicht züchten, konnte für manuelle genetische Kreuzung verwendet werden und zeigt leicht erkennbare Merkmale wie Pflanzenhöhe, Samen- und Blütenfarbe, Form usw.

Ein Professor für Biochemie wies einmal darauf hin, dass seine Vorlesung über die zelluläre DNA-Synthese in erster Linie eine Vorlesung über die DNA-Synthese bei *Escherichia coli* sei, denn der größte Teil unseres Wissens über diesen Vorgang beruhte zu jener Zeit auf den Untersuchungen, die man mit diesem einzelligen Modellorganismus durchgeführt hatte. *E. coli* kann man sehr gut im Labor kultivieren, er hat eine kurze Generationszeit (20 Minuten) und kann zur Untersuchung der Genfunktion ohne Probleme gentechnologisch verändert werden. 1997 war *E. coli* das erste Bakterium, dessen Genom man vollständig sequenziert hatte. Da *E. coli* gut DNA von praktisch jedem anderen Organismus aufnimmt, wurde er das „Arbeitspferd“

der Zell- und Molekularbiologie und wird in großem Maße zur Analyse und Produktion von Genen und Proteinen für Forschung, Industrie und Medizin genutzt.

Zur Untersuchung der eukaryotischen Zellbiologie bietet *Saccharomyces cerevisiae*, ein einzelliger Pilz, den man auch als Bäckerhefe oder Brauereihefe bezeichnet, viele der bei *E. coli* genannten Vorteile. Ebenso wie *E. coli* wächst Hefe schnell in Wachstumsmedium im Labor und kann mühelos manipuliert und gentechnologisch verändert werden. *S. cerevisiae* dient zur Untersuchung von Organell-Funktionen, von eukaryotischen Sekretionsvorgängen und von Protein-Protein-Interaktionen. Vielleicht überrascht es Sie zu erfahren, dass unser Wissen über die menschliche Zellteilung auf der Untersuchung von Zellzyklusmutanten in der Hefe beruht.

Allerdings hat der Einsatz dieser beiden einzelligen Organismen auch seine Grenzen, vor allem, wenn man Abläufe bei mehrzelligen Organismen untersuchen möchte, zum Beispiel die Zelldifferenzierung, die Entwicklung des Embryos und die Zell-Zell-Kommunikation. Sie haben vielleicht schon gehört, wie sich Biologen zur Durchführung dieser Untersuchungen über „Fliegen und Würmer“ unterhalten haben. Sie beziehen sich auf die Tau- oder Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* und den mikroskopisch kleinen Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*, die beide sehr intensiv für Untersuchungen zur Genetik und Entwicklung vielzelliger, eukaryotischer Organismen eingesetzt wurden.

Die Entdeckung der genetischen Rekombination durch Thomas Hunt Morgan und seine Kollegen zu Beginn der 1990er Jahre beruhte auf ihrer Arbeit mit *Drosophila* und auf den experimentellen Vorteilen dieses Modellorganismus: *Drosophila* kann man leicht im Labor züchten und manipulieren, sie hat eine kurze Generationszeit (ungefähr zwei Wochen), hat sehr viele Nachkommen und leicht erkennbare physikalische Merkmale (beispielsweise die Augenfarbe und die Form der Flügel). Heutzutage wird sie häufig für genetische Untersuchungen verwendet, was zum einen daran liegt, dass Tausende mutierter Stämme zur Verfügung stehen, jeder mit einem Defekt in einem bestimmten Gen, zum

anderen daran, dass das *Drosophila*-Genom komplett sequenziert ist. Des Weiteren wird *Drosophila* zunehmend für Untersuchungen zur Embryogenese, Entwicklungsbiologie und zur Untersuchung von Signalkaskaden (siehe *Exkurs 14B*) verwendet.

Ganz ähnlich verhält es sich mit *Caenorhabditis elegans*, einem wertvollen Modellorganismus für Untersuchungen zur Zelldifferenzierung und Entwicklung sowie der Apoptose (dem programmierten Zelltod) in vielzelligen Organismen. Zu den Vorteilen dieses Organismus zählen seine leichte Manipulierbarkeit, der relativ kurze Lebenszyklus und sein kleines Genom, der erste multizelluläre Organismus, den man sequenzierte. Außerdem ist *C. elegans* eines der einfachsten Tiere, das ein Nervensystem besitzt. Seine Entwicklung aus einem befruchteten Ei ist bemerkenswert vorhersehbar und der Ursprung und das Schicksal jeder seiner exakt 1.031 Zellen (adultes Männchen; diese im Tierreich seltene Zellkonstanz wird Eutelie genannt) wurden kartiert, ebenso wie die Hunderte von Verbindungen zwischen den circa 200 Nervenzellen. Außerdem sind die winzigen Würmer durchsichtig, weshalb man einzelne Zellen gut sehen bzw. mit fluoreszenzmarkierten Molekülen im lebenden Organismus gut sichtbar machen kann.

Zur Untersuchung der für Menschen und Säugetiere spezifischen zellulären und physiologischen Abläufe hat sich die gewöhnliche Labormaus (*Mus musculus*) zum Modellorganismus erster Wahl entwickelt. Sie teilt viele zelluläre, anatomische und physiologische Gemeinsamkeiten mit dem Menschen und wird sehr häufig für Untersuchungen in der Medizin und der Immunologie verwendet, aber auch zur Erforschung von Alterungsprozessen. Die Maus eignet sich außerdem gut für die Untersuchung einer Reihe von Krankheiten, die auch den Menschen betreffen, beispielsweise Krebs, Diabetes und Osteoporose. Man hat viele Mausstämme gezüchtet oder gentechnologisch verändert, in denen man bestimmte Gene entweder „ausgeschaltet“ (Knockout-Mäuse) oder eingesetzt hat, sodass sie für die biomedizinische Forschung von besonderem Wert sind.

Zur Untersuchung von Abläufen, die nur bei Pflanzen stattfinden sowie von einigen Vorgängen, die bei allen Organismen vorkommen, wird sehr häufig eine einzellige Grünalge verwendet,

Chlamydomonas reinhardtii. Ebenso wie *E. coli* und die Hefe kann man „Chlamy“ gut auf Petrischalen im Labor kultivieren. „Chlamy“ diene zur Untersuchung der Photosynthese, der Lichtperzeption, des Paarungstyps, der zellulären Motilität und der DNA-Methylierung. Für die Untersuchung von Blütenpflanzen eignet sich *Arabidopsis thaliana* (Acker-Schmalwand oder Schotenkresse) hervorragend als Modellorganismus. Die Pflanze besitzt eines der kleinsten Genome aller Pflanzen und hat einen relativ kurzen Lebenszyklus (sechs Wochen), was genetische Untersuchungen erleichtert. Man hat ihr Genom vollständig sequenziert und Tausende mutierter Stämme gezüchtet, die detaillierte Untersuchungen zur Funktion pflanzlicher Gene ermöglichen.

Man arbeitet mit vielen weiteren Modellorganismen in der Biologie, um eine ganze Reihe zellulärer, genetischer und biochemischer Abläufe zu studieren.

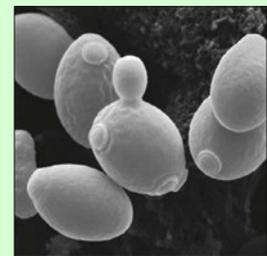
(a) *E. coli*(b) *S. cerevisiae*(c) *Drosophila*(d) *C. elegans*(e) *Mus musculus*(f) *Arabidopsis*

Abbildung 1B-1: Beispiele für häufig eingesetzte Modellorganismen.

► ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN INHALTE ◀

Die Zelltheorie: Kurzer historischer Exkurs

- Die biologische Welt ist eine Welt der Zellen. Die Zelltheorie besagt, dass alle Organismen aus Zellen bestehen, den Grundeinheiten der biologischen Struktur und dass Zellen nur aus bereits existierenden Zellen hervorgehen.
- Die Zelltheorie wurde durch das Werk vieler verschiedener Wissenschaftler entwickelt, darunter Hooke, van Leeuwenhoek, Brown, Schleiden, Schwann, Nägeli und Virchow.
- Obwohl die Bedeutung der Zellen als biologische Organisation seit 150 Jahren anerkannt wird, ist die Disziplin der Zellbiologie, so wie wir sie heute kennen, wesentlich jüngerer Ursprungs.

Die Entwicklung der modernen Zellbiologie

- Die moderne Zellbiologie entstand durch die Verknüpfung drei historisch unterschiedlicher Wissenschaftsrichtungen – der Zytologie, der Biochemie und der Genetik, die in ihrem frühen Entwicklungsstadium wahrscheinlich als streng voneinander getrennt betrachtet wurden.
- Der Zellbiologie unserer Zeit muss sich mit allen drei Disziplinen befassen, denn sie ergänzen sich in ihrem Bestreben, zu erkennen, woraus Zellen bestehen und worin deren Funktion besteht.

Die Zytologie befasst sich mit der Zellstruktur

- Mittels des Lichtmikroskops vermögen wir einzelne Zellen sichtbar zu machen, deren Größe bei ungefähr 1 – 50 μm liegt. Allerdings können wir aufgrund des begrenzten Auflösungsvermögens keine Einzelheiten einer Struktur erkennen, die kleiner als 0,2 μm (200 nm) ist.
- Mit Hilfe mehrerer Typen von Lichtmikroskopen können wir präparierte oder lebende Proben mit einer Vergrößerung von bis zu 1.000fach betrachten. Dazu gehören das Hellfeld-, das Phasenkontrastmikroskop, das differenzielle Interferenzkontrastmikroskop, das Fluoreszenzmikroskop, das Konfokalmikroskop und das digitale Videomikroskop. Jedes Mikroskop hat seine Vorteile zur Untersuchung und zum Verständnis der Zellen.

- Das Elektronenmikroskop arbeitet mit einem Elektronenstrahl und nicht mit sichtbarem Licht, um Proben sichtbar zu machen. Es erlaubt eine Vergrößerung der Objekte um das 100.000fache. Mit einem Auflösungsvermögen von weniger als 1 nm können wir subzelluläre Strukturen wie Membranen, Ribosomen, Organellen und sogar einzelne DNA-Moleküle sichtbar machen.

Die Biochemie beschäftigt sich mit der Chemie der biologischen Strukturen und ihrer Funktion

- Die Entdeckungen der Biochemie haben uns gezeigt, wie viele der chemischen Abläufe in den Zellen ausgeführt werden, und somit erheblich zu unserem Verständnis davon, wie Zellen funktionieren, beigetragen.
- Die wichtigsten Entdeckungen der Biochemie waren die Identifizierung der Enzyme als biologische Katalysatoren, die Entdeckung des Adenosintri-phosphats (ATP) als wichtigstem Träger der Energie in lebenden Organismen und die Beschreibung der wichtigsten metabolischen Wege, die Zellen nutzen, um Energie zu gewinnen und Zellbausteine zu synthetisieren.
- Es gibt mehrere wichtige biochemische Techniken, die zu unserem Verständnis der Zellstruktur und der Zellfunktion beigetragen haben. Dazu gehören die subzelluläre Fraktionierung, die Ultrazentrifugation, die Chromatographie, die Elektrophorese und die Massenspektrometrie.

Die Genetik beschäftigt sich mit dem Informationsfluss

- Die Chromosomentheorie der Vererbung besagt, dass die Merkmale von Organismen, die von einer Generation zur nächsten weitergereicht werden, auf der Vererbung von Chromosomen beruhen, die physikalische Einheiten tragen, die man als Gene bezeichnet.
- Jedes Gen besitzt eine spezifische DNA-Sequenz, die Information enthält, um die Synthese eines zellulären Proteins zu steuern.
- Die DNA ist eine Doppelhelix aus komplementären Strängen, die durch eine präzise Basenpaarung

zusammengehalten werden. Diese Struktur ermöglicht eine genaue Duplizierung der DNA, wenn diese an die nachfolgenden Generationen weitergegeben wird.

„Fakten“ und die wissenschaftliche Arbeitsweise

- Wissenschaft ist keine Sammlung von „Fakten“, sondern ein Prozess, in dessen Verlauf man Antworten auf Fragen über unsere natürliche Welt entdeckt.
- Wissenschaftler gewinnen Erkenntnisse mit Hilfe der wissenschaftlichen Methode, die darauf beruht, eine Hypothese aufzustellen, die dann überprüft wird, indem Daten durch gut durchdachte, kontrollierte Experimente erbracht werden.
- Die Wissenschaft als Forschungsgebiet beruht auf den Prinzipien der Folgerichtigkeit und der Wiederholbarkeit. Wenn eine Hypothese akzeptiert wird, dann bezeichnet man sie als Theorie. Eine nicht länger anfechtbare Theorie wird Gesetz.
- Bedenken Sie, dass einige der am besten „bewiesenen“ Theorien oder Gesetze verändert, erweitert oder sogar verworfen wurden. Wissenschaft ist ein dynamisches, sich ständig veränderndes Gebiet. Es ist durchaus wahrscheinlich, dass einige der wissenschaftlichen Tatsachen, die Sie jetzt lernen, irgendwann abgeändert werden.

ZUSAMMENHÄNGE HERSTELLEN

Jetzt, da Sie sich mit der Zelltheorie, den Ursprüngen der modernen Zellbiologie sowie einigen Techniken vertraut gemacht haben, die man zur Untersuchung von Zellen einsetzt, wollen wir über die nächsten Schritte in unseren Untersuchungen nachdenken. Im Anschluss an eine Wiederholung der Chemie und der Struktur von Makromolekülen in den nächsten beiden Kapiteln werden wir in *Kapitel 4* die Zellorganellen vorstellen. Unsere anschließenden Untersuchungen der Bioenergetik und der Funktion der Enzyme in den darauffolgenden Kapiteln sowie unsere Betrachtung der Membranstruktur und deren Funktion in den *Kapiteln 7* und *8* bereiten Sie auf einen tieferen Einblick in den Energiemetabolismus der Zelle vor. Im Mittelpunkt der *Kapitel 9* bis *11* steht die Frage, wie Zellen Energie aus Nahrungsmitteln oder der Sonne gewinnen und wie sie diese Energie für all ihre lebensnotwendigen Abläufe nutzen. In den *Kapiteln 12* bis *17* werden wir uns mit einem der spannendsten Gebiete der heutigen Zellbiologie beschäftigen: die genaue Bewegung von Proteinen und anderen Molekülen durch die Zelle, Signalmechanismen von Zelle zu Zelle – wobei es sowohl elektrische als auch chemische Signale gibt – sowie mit dem Cytoskelett und dessen Rolle bei der Zellbewegung und der Muskelkontraktion. Hinzu kommen die Verbindungen zwischen

Zellen, sowohl pflanzlichen als auch tierischen Zellen, dank derer sie zu Kommunikation und Interaktion befähigt sind. In den *Kapiteln 18* bis *23* befassen wir uns eingehend mit der DNA und der strukturellen Grundlage des zellulären Informationsflusses. Wir werden uns mit mehreren spannenden, sich schnell verändernden Gebieten der Zellbiologie beschäftigen, wenn wir erforschen, wie die DNA in Chromosomen im Zellkern angeordnet ist, wie sie nach einem Schaden repariert wird, wie sie rekombiniert wird, um genetische Variabilität zu erzeugen und wie sie in der rekombinanten DNA-Technologie eingesetzt wird. Nachdem wir untersucht haben, wie DNA repliziert und während des normalen Zellzyklus exprimiert wird, werden wir unser Lehrbuch mit einer Untersuchung von Krebszellen abschließen. Wir werden neueste Erkenntnisse über Abläufe geben, wenn der normale Zellzyklus unterbrochen wird und sich Zellen unkontrolliert vermehren. Wir hoffen, dass Sie zu diesem Zeitpunkt ihres Studiums bereits mit den meisten Aspekten der heutigen Zellbiologie vertraut sind. Sicherlich sind Sie auch an der Zukunft der Zellbiologie interessiert und haben Fragen vorbereitet – und vielleicht leisten Sie den nächsten großen wissenschaftlichen Beitrag.

ÜBUNGSAUFGABEN

Schwierigere Aufgaben sind mit einem • gekennzeichnet.

1-1 Die historischen Teilgebiete der Zellbiologie.

Geben Sie für jedes der folgenden Ereignisse an, ob es sich in der Geschichte der Entwicklung der Zellbiologie um eine Entdeckung aus dem Bereich der Zytologie (Z), der Biochemie (B) oder der Genetik (G) handelt.

- A** Köllicker beschreibt „Sarkosome“ (die heutigen Mitochondrien) in Muskelzellen (1857).
- B** Hoppe-Seyler isoliert das Protein Hämoglobin in kristalliner Form (1864).
- C** Haeckel postuliert, dass der Zellkern für die Vererbung verantwortlich ist (1868).
- D** Ostwald beweist, dass Enzyme als Katalysatoren wirken (1893).
- E** Müller entdeckt, dass Röntgenstrahlen Mutationen induzieren (1927).
- F** Davson und Danielli entwerfen ein Modell der Zellmembranen (1935).
- G** Beadle und Tatum formulieren die Ein-Gen-Ein-Enzym-Hypothese (1940).
- H** Claude isoliert die ersten mitochondrialen Bruchstücke aus Rattenleber (1940).
- I** Lipmann postuliert die zentrale Bedeutung von ATP für zelluläre Energiereaktionen (1940).
- J** Avery, MacLeod und McCarty beweisen, dass die bakterielle Transformation der DNA und nicht einem Protein zuzuschreiben ist (1944).
- K** Palade, Potter und Sjöstrand entwickeln unabhängig voneinander Techniken zum Fixieren und Schneiden biologischen Gewebes für die Elektronenmikroskopie (1952 – 1953).
- L** Lehninger beweist, dass die unmittelbare Energiequelle der oxidativen Phosphorylierung vom Transport im Mitochondrium abhängt (1957).

1-2 Zellgrößen. Um die in der *Abbildung 1A-1* dargestellten Zellgrößen richtig zu verstehen, betrachten Sie bitte diese spezifischen Beispiele: *Escherichia coli*, eine typische bakterielle Zelle, hat die Form eines Zylinders, einen Durchmesser von ungefähr $1\ \mu\text{m}$ und eine Länge von circa $2\ \mu\text{m}$. Zur Veranschaulichung einer typischen tierischen Zelle nehmen wir eine menschliche Leberzelle, die eher rund ist und einen Durchmesser von etwa $20\ \mu\text{m}$ hat. Als typische Pflanzenzellen wählen wir die säulenförmigen *Pallisadenzellen*, die sich knapp unterhalb der Oberfläche vieler Pflanzenblätter befinden. Diese Zellen haben die Form eines Zylinders, einen Durchmesser von ungefähr $20\ \mu\text{m}$ und eine Länge von circa $35\ \mu\text{m}$.

- A** Berechnen Sie das ungefähre Volumen dieser drei Zelltypen in Kubikmikrometern. (Rufen Sie sich in Erinnerung, dass $V = \pi r^2 h$ für einen Zylinder ist und dass $V = \frac{4}{3} \pi r^3$ für eine Kugel gilt.)
- B** Wie viele Bakterienzellen würden ungefähr in eine menschliche Leberzelle passen?
- C** Wie viele Bakterienzellen würden ungefähr in eine Pallisadenzelle passen?

1-3 Die Vergrößerung. Führen Sie folgende Berechnungen durch, um die Größen subzellulärer Strukturen, die wir in der *Abbildung 1A-2* aufgeführt haben, richtig einzuschätzen.

- A** Alle Zellen und viele subzelluläre Strukturen sind von einer Membran umgeben. Angenommen eine typische Membran hätte eine Stärke von $8\ \text{nm}$, wie viele dieser Membranen müsste man nebeneinander legen, um sie unter dem Lichtmikroskop sichtbar zu machen? Wie viele, um sie unter dem Elektronenmikroskop sichtbar zu machen?
- B** Die Ribosomen sind die Zellstrukturen, in denen die Proteinsynthese stattfindet. Ein menschliches Ribosom hat eine eher runde Form und einen Durchmesser von ungefähr $30\ \text{nm}$. Wie viele Ribosomen würden in eine menschliche Leberzelle passen, die wir in der Aufgabe 1-2 beschrieben haben, wenn das gesamte Volumen der Zelle mit Ribosomen gefüllt wäre?

C Das genetische Material von *Escherichia coli* (vgl. Aufgabe 1-2) besteht aus einem DNA-Molekül mit einem Durchmesser von 2 nm und einer Länge von insgesamt 1,36 mm. (Tatsächlich ist das Molekül rund und hat einen Umfang von 1,36 mm). Damit dieses Molekül in einer nur einige Mikrometer langen Zelle untergebracht werden kann, ist das DNA-Molekül eng spiralisiert und in ein *Nucleoid* gefaltet, das einen geringen Teil des inneren Volumens der Zelle einnimmt. Berechnen Sie das kleinstmögliche Volumen einer Bakterienzelle, die Sie in der Aufgabe 1-2A berechnet haben, in das dieses DNA-Molekül hineinpassen könnte.

1-4 Die Grenzen der Auflösung damals und heute.

Beantworten Sie die folgenden Fragen ausgehend von Ihren in diesem Kapitel erworbenen Kenntnissen über die Auflösung eines Lichtmikroskops. Nehmen Sie an, dass das menschliche Auge eine Auflösungsgrenze von ungefähr 0,25 mm hat und dass das moderne Lichtmikroskop eine Vergrößerung von circa 1.000-fach ermöglicht.

- A** Definieren Sie mit eigenen Worten den Begriff *Grenze der Auflösung*. Wo lag die Auflösungsgrenze des Mikroskops von Hooke? Wo lag die des Mikroskops von van Leeuwenhoek?
- B** Welches sind ungefähr die Dimensionen der kleinsten Struktur, die Hooke mit seinem Mikroskop zu erkennen vermochte? Wäre er in der Lage gewesen, eine der in *Abbildung 1A-1* dargestellten Strukturen zu erkennen? Wenn ja, welche? Wenn nicht, warum?
- C** Welches sind ungefähr die Dimensionen der kleinsten Struktur, die ein Zellbiologe unserer Zeit mit einem modernen Lichtmikroskop erkennen könnte?
- D** Schauen Sie sich die acht Strukturen an, die in den *Abbildungen 1A-1* und *1A-2* dargestellt sind. Welche dieser Strukturen hätten Hooke und van Leeuwenhoek mit ihren jeweiligen Mikroskopen erkennen können? Welche, wenn überhaupt eine, hätte van Leeuwenhoek sehen können, aber nicht Hooke? Erklären Sie Ihre Antwort. Welche, wenn überhaupt eine, könnte ein Zellbiologe unserer Zeit erkennen, die weder Hooke noch von Leeuwenhoek hätte erkennen können?

1-5 Die heutigen Fachrichtungen der Zellbiologie.

Geben Sie für jedes Paar der im nachfolgenden aufgeführten Techniken an, ob die Partner zu der Zytologie, der Biochemie oder der Genetik der Zellbiologie gehören (siehe *Abbildung 1.2*). Nennen Sie einen Vorteil, den die zweite Technik gegenüber der erstgenannten Technik bietet.

- A** Lichtmikroskop/Elektronenmikroskop
- B** Zentrifugation/Elektronenmikroskop
- C** Nukleinsäurehybridisierung/Ultrazentrifugation
- D** Sequenzierung eines Genoms/Bioinformatik
- E** Transmissionselektronenmikroskopie/Rasterelektronenmikroskopie
- F** Chromatographie/Elektrophorese

1-6 Die „Fakten“ des Lebens.

Jede der nachfolgenden Behauptungen galt einst als biologische Wahrheit, wird heute aber als falsch angesehen. Geben Sie für jeden Fall an, warum die Behauptung früher als richtig galt und warum sie heute nicht mehr gilt.

- A** Pflanzen- und Tiergewebe sind recht unterschiedlich aufgebaut, weil tierische Gewebe keine erkennbaren Grenzen besitzen, durch die sie in Zellen unterteilt werden.
- B** Lebende Organismen unterliegen nicht den chemischen und physikalischen Gesetzen, wohl aber tote Materie, sondern werden von einer „vitalen Kraft“ gesteuert, die für die Bildung organischer Bestandteile verantwortlich ist.
- C** Gene bestehen mit größter Wahrscheinlichkeit aus Proteinen, weil die einzige andere mögliche Kandidatin, die DNA, ein relativ uninteressantes Molekül ist, das nur aus vier Arten von Monomeren (Nucleotiden) besteht, die in einer relativ wenig variablen, sich wiederholenden Tetranucleotidsequenz angeordnet sind.
- D** Die Fermentation von Zucker zu Alkohol kann nur in der Gegenwart von Hefezellen stattfinden.

- **1-7 Weitere „Fakten“ des Lebens.** Jede der nachfolgenden Behauptungen galt noch bis vor Kurzem als biologische Wahrheit, wurde jetzt aber entweder als falsch erkannt oder zumindest zum Teil als richtig anerkannt. Geben Sie in jedem Fall an, warum die Behauptung früher als richtig galt und versuchen Sie zu bestimmen, durch welchen Nachweis man diese Behauptung entweder verwerfen oder als richtig anerkennen musste. (Hinweis: Diese Frage verlangt eine wesentlich eingehender Beschäftigung als die Aufgabe 1-6, aber die Hinweise auf die jeweiligen Kapitel werden Ihnen bei Ihrer Detektivarbeit helfen.)
 - A** Eine biologische Membran kann man sich als ein belegtes Brot aus Protein und Lipiden vorstellen, dessen Inneres ausschließlich aus Phospholipid besteht, das auf beiden Seiten mit dünnen Schichten von Protein überzogen ist (*Kapitel 7*).
 - B** Die Enzyme, die man benötigt, um die Umwandlung von Zucker in eine Verbindung, das so genannte Pyruvat, zu katalysieren, kommen im Zytoplasma der Zelle vor und sind nicht in membranumschlossene Strukturen aufgeteilt (*Kapitel 9*).
 - C** An dem Mechanismus, durch den die Oxidation organischer Moleküle wie Zucker zur Bildung von ATP führt, wirkt ein stark energetisches phosphoryliertes Molekül als Zwischenprodukt mit (*Kapitel 10*).
 - D** Wenn Kohlendioxid aus der Luft durch photosynthetische Organismen wie grüne Pflanzen in einer organischen Form „fixiert“ wird (kovalent gebunden), dann erscheint das Kohlenstoffatom des CO₂-Moleküls zuerst in der Kohlenstoffverbindung 3-Phosphoglycerat (*Kapitel 11*).
 - E** Die DNA kommt immer als Duplex aus zwei Strängen vor, die in einer rechtsgedrehten Helix gewunden sind (*Kapitel 18*).
 - F** Der genetische Code spezifiziert, wie die in einem DNA-Molekül enthaltene Information verwendet wird, um Protein zu bilden. Dieser Code ist insofern universell, als alle Organismen denselben Code verwenden (*Kapitel 21*).
 - G** Der Fluss der genetischen Information in einer Zelle verläuft immer von der DNA zur RNA zum Protein (*Kapitel 21*).
- **1-8 Pizza, Sodbrennen und die wissenschaftliche Methode.** Obwohl die wissenschaftliche Methode eher seltsam klingt, wenn man sie formal beschreibt, so werden Sie vermutlich doch häufig auf sie zurückgreifen ohne es zu bemerken. Nehmen Sie an, dass Sie in letzter Zeit häufiger Sodbrennen hatten. Nachdem Sie über Ihre Essgewohnheiten der letzten Wochen nachgedacht haben, kommen Sie zu der Erkenntnis, dass sie höchstwahrscheinlich immer dann nachts Sodbrennen verspürten, nachdem Sie Pizza zu Abend gegessen hatten – vor allem, wenn es sich um Ihre Lieblingspizza handelte, die mit Peperoni, Anchovis und Zwiebeln belegt war. Sie fragen sich, ob das Sodbrennen auf die Pizza zurückzuführen ist, und wenn dies zutrifft, welche der Zutaten die Schuldige sein könnte. Beschreiben Sie, wie Sie vorgehen würden, um zu ermitteln, ob das Sodbrennen auf die Pizza zurückzuführen ist, und wenn dies zutrifft, auf welche Zutat?

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Historisch bedeutsame Literatur ist mit einem • gekennzeichnet.

Die Entwicklung der modernen Zellbiologie

- Bechtel, W. *Discovering Cell Mechanisms: The Creation of Modern Cell Biology*. New York: Cambridge University Press, 2006.
- Bonner, J. T. *Sixty Years of Biology*. New York: Princeton University Press, 1996.
- Bracegirdle, B. Microscopy and comprehension: The development of understanding of the nature of the cell. *Trends Biochem. Sci.* 14 (1989): 464.
- Bradbury, S. *The Evolution of the Microscope*. New York: Pergamon, 1967.
- Calvin, M. The path of carbon in photosynthesis. *Science* 135 (1962): 879.
- Claude, A. The coming of age of the cell. *Science* 189 (1975): 433.
- de Duve, C. Exploring cells with a centrifuge. *Science* 189 (1975): 186.
- de Duve, C. und H. Beaufay. A short history of tissue fractionation. *J. Cell Biol.* 91 (1981): 293.
- Fruton, J. S. The emergence of biochemistry. *Science* 192 (1976): 327.
- Gall, J. G., K. R. Porter und P. Siekevitz, Hrsg. Discovery in cell biology. *J. Cell Biol.* 91, Teil 3 (1981).
- Henry, J. *The Scientific Revolution and the Origins of Modern Science*. New York: Palgrave Press, 2001.
- Judson, H. F. *The Eighth Day of Creation: Makers of the Revolution in Biology*. New York: Simon & Schuster, 1979.
- Kornberg, A. Centenary of the birth of modern biochemistry. *Trends Biochem. Sci.* 22 (1997): 282.
- Lederburg, J. E. coli K-12. *Microbiol. Today* 31 (2004): 116.
- Minsky, M. Memoir on inventing the confocal scanning microscope. *Scanning* 10 (1988): 128.
- Mirky, A. E. The discovery of DNA. *Sci. Amer.* 218 (June 1968): 78.
- Palade, G. E. Albert Claude and the beginning of biological electron microscopy. *J. Cell. Biol.* 50 (1971): 5D.
- Peters, J. A. *Classic Papers in Genetics*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1959.
- Quastel, H. J. The development of biochemistry in the 20th century. *Canad. J. Cell Biol.* 62 (1984): 1103.
- Rasmussen, N. *Picture Control: The Electron Microscope and the Transformation of Biology in America*. Stanford; Kalifornien: Stanford University Press, 1997.
- Schlenk, F. The ancestry, birth, and adolescence of ATP. *Trends Biochem. Sci.* 12 (1987): 367.
- Smith, M. P. Exploring molecular biology: An older surgeon looks at a new universe. *Arch. Surg.* 130 (1995): 811.
- Stent, G. C. That was the molecular biology that was. *Science* 160 (1968): 390.
- Stent, G. C. und R. Calendar. *Molecular Genetics: An Introductory Narrative*, 2. Aufl. New York: W. H. Freeman, 1978.
- Watson, J. D. *The Double Helix*. New York: Atheneum, 1968.
- Watson, J. *A Passion for DNA*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2000.
- Zernike, F. How I discovered phase contrast. *Science* 121 (1955): 345.

Methoden der modernen Zellbiologie

- Antia, M. A microscope with an eye for detail. *Science* 285 (1999): 311.
- Becker, W. M., L. J. Kleinsmith und J. Hardin. *Guide to Microscopy*. San Francisco: Benjamin Cummings, 2003.
- Cseke, L. J. et al. *Handbook of Molecular and Cellular Methods in Biology and Medicine*, 2. Aufl. New York: CRC Press, 2003.
- Dashek, W. V. und M. Harrison, Hrsg. *Plant Cell Biology*. Enfield, New Hampshire: Science Publishers, 2006.
- Gupta, P. D. und H. Yamamoto, Hrsg. *Electron Microscopy in Medicine and Biology*. Enfield, New Hampshire: Science Publishers, 2000.
- Hibbs, A. *Confocal Microscopy for Biologists*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2004.
- Jena, B. P. und J. K. Hörber. *Atomic Force Microscopy in Cell Biology*. San Diego, Kalifornien: Academic Press, 2002.
- Kohen, E. et al. *Atlas of Cell Organelles Fluorescence*. New York: CRC Press, 2004.

- Lloyd, R. V. *Morphology Methods: Cell and Molecular Biology Techniques*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2001.
- Reitdorf, J. und T. W. J. Gadella. *Microscopy Techniques*. New York: Springer, 2005.
- Sluder, G. *Digital Microscopy*. England: Elsevier Academic Press, 2003.
- Sullivan, K. F. und S. A. Kay. *Green Fluorescent Proteins*. San Diego, Kalifornien: Academic Press, 1999.
- Thiele, I. et al. A community-driven global reconstruction of human metabolism. *Nature Biotechnology* 31: 419. 2013.
- Die wissenschaftliche Methode**
- Braben, D. *To Be a Scientist. The Spirit of Adventure in Science and Technology*. New York: Oxford University Press, 1994.
- Carey, S. S. *A Beginner's Guide to the Scientific Method*, Belmont, Kalifornien: Thomson/Wadsworth, 2004.
- Gauch, H. G. *The Scientific Method in Practice*. New York: Cambridge University Press, 2003.
- Moore, J. A. *Science As a Way of Knowing*. Cambridge, Massachusetts: Harvard University Press, 1993.

Die Chemie der Zelle

2.1	Die Bedeutung des Kohlenstoffs	35
2.2	Die Bedeutung von Wasser	40
2.3	Die Bedeutung der selektiven Permeabilität von Membranen	43
2.4	Die Bedeutung der Synthese durch Polymerisation	46
2.5	Die Bedeutung der Selbstorganisation	53

Studierende, die gerade mit dem Studium der Zellbiologie begonnen haben, sind manchmal überrascht, gelegentlich sogar verblüfft, dass man sich in allen Kursen und Lehrbüchern über Zellbiologie eingehend mit Chemie beschäftigt. Es ist tatsächlich so, dass die Biologie im Allgemeinen und die Zellbiologie im Besonderen sehr eng mit Chemie und Physik verknüpft sind. Schließlich sind alle Zellen und Organismen den Gesetzen des physikalischen Universums unterworfen, und im Grunde kann man die Biologie als das Studium der Chemie in lebenden Systemen betrachten. Ja auch alles, was Zellen ausmacht, hat eine molekulare und chemische Grundlage. Deshalb können wir die Zellstruktur und die Funktion der Zelle nur dann wirklich verstehen, wenn wir die Struktur mit molekularen Begriffen beschreiben und die Zellfunktionen mit den Begriffen der chemischen Reaktionen und Ereignisse ausdrücken.

Man könnte den Versuch, die Zellbiologie ohne Chemiekenntnisse zu verstehen, mit der Lektüre eines Werks von Goethe vergleichen, ohne jegliche Kenntnisse der deutschen Sprache. Gewiss, man würde wahrscheinlich die Bedeutung zum größten Teil erfassen, aber die wahre Schönheit und Tiefe ginge verloren. Aus diesem Grunde werden wir uns mit den chemischen Grundlagen beschäftigen, über die jeder Zellbiologe verfügen muss. Vor allem in diesem Kapitel werden wir einen Überblick über mehrere Prinzipien geben, die der Zellbiologie zugrunde liegen, wobei wir zugleich das nächste Kapitel vorbereiten, indem wir unser Hauptaugenmerk auf die chemischen Bestandteile von Zellen legen werden.

Die wichtigsten Aspekte dieses Kapitels kann man in fünf Einheiten gruppieren:

- 1.** *Die Bedeutung des Kohlenstoffs.* Die Chemie der Zellen ist im Grunde die Chemie der kohlenstoffhaltigen Verbindungen, denn das Kohlenstoffatom besitzt mehrere einzigartige Eigenschaften, durch die es sich als Rückgrat biologischer wichtiger Moleküle unentbehrlich macht.
- 2.** *Die Bedeutung des Wassers.* Die Chemie der Zellen ist auch die Chemie der wasserlöslichen Verbindungen, denn das Wasser zeichnet sich gleichfalls durch mehrere einzigartige Eigenschaften aus, die es zum universellen Lösungsmittel aller lebendigen Systeme machen.
- 3.** *Die Bedeutung der selektiven Permeabilität von Membranen.* Angesichts der Tatsache, dass die meisten biologisch wichtigen Moleküle in Wasser löslich sind, sind Membranen, die sich nicht in Wasser auflösen, von großer Bedeutung für die Definition zellulärer Räume und Kompartimente. Da Membranen für spezifische lösliche Substanzen von unterschiedlicher Durchlässigkeit sind, kontrollieren sie zugleich die Bewegungen von Molekülen und Ionen in die Zelle und in zelluläre Kompartimente hinein und aus ihnen heraus.
- 4.** *Die Bedeutung der Synthese durch Polymerisation kleiner Moleküle.* Die meisten biologisch wichtigen Moleküle sind entweder kleine, wasserlösliche organische Moleküle, die durch Membranen hindurch transportiert werden können oder große Makromoleküle, die nicht zum Transport bestimmt sind. Biologische Makromoleküle sind Polymere, die durch Verbindung vieler ähnlicher oder identischer kleiner Moleküle entstehen, der sogenannten Monomere. Die Synthese von Makromolekülen durch Polymerisation von Monomeren ist ein grundlegendes Prinzip der Zellchemie.
- 5.** *Die Bedeutung der Selbstorganisation.* Proteine und andere biologische Makromoleküle, die aus sich wiederholenden Monomeren bestehen, sind oftmals dazu befähigt, sich selbst zusammenzusetzen und so eine höhere strukturelle Organisationsstufe zu erreichen. Die Möglichkeit der Selbstorganisation liegt darin begründet, dass die Information, die erforderlich ist, um die räumliche Konfiguration eines Moleküls zu spezifizieren, der linearen Anordnung von Monomeren, die in Polymeren enthalten sind, innewohnt.

Die Beschäftigung mit diesen fünf Prinzipien wird uns helfen, ein Verständnis der wichtigsten Themen der Zellchemie zu erlangen, bevor wir uns weiter vorwagen und ergründen, was es eigentlich bedeutet, eine Zelle zu sein.

Die Bedeutung des Kohlenstoffs

2.1

Die Untersuchung der Zellmoleküle bedeutet im Grunde, die Beschäftigung mit kohlenstoffhaltigen Verbindungen. Fast ausnahmslos besitzen Moleküle, die für Zellbiologen von Interesse sind, ein Rückgrat oder Skelett aus Kohlenstoffatomen, die kovalent in Ringen oder Ketten miteinander verknüpft sind. Das Studium der kohlenstoffhaltigen Verbindungen ist die Domäne der **organischen Chemie**. Als diese Wissenschaft noch in den Kinderschuhen steckte, war die organische Chemie ein Synonym für biologische Chemie, denn die kohlenstoffhaltigen Verbindungen, denen sich die Wissenschaftler zuerst widmeten, hatten sie aus biologischen Quellen gewonnen (daher das Wort *organisch*, das auf den organischen Ursprung der Verbindungen verweist).

Die Begriffe *organische Chemie* und *biologische Chemie* gehen schon seit langem getrennte Wege, allerdings ist es den Chemikern mittlerweile gelungen, eine unglaublich große Anzahl kohlenstoffhaltiger Verbindungen zu synthetisieren, die nicht auf natürliche Weise in der biologischen Welt vorkommen. Die organische Chemie umfasst daher alle Klassen kohlenstoffhaltiger Verbindungen, während die **biologische Chemie** (kurz Biochemie), sich spezifisch mit der Chemie der lebenden Systeme beschäftigt. Sie ist, wie wir bereits gesehen haben, eines von mehreren historisch gewachsenen Fachgebieten und bildet einen unverzichtbaren Bestandteil der modernen Zellbiologie (siehe *Abbildung 1.2*).

Das **Kohlenstoffatom** (C) ist das wichtigste Atom der biologischen Moleküle. Kohlenstoffhaltige Verbindungen verdanken ihre Vielfalt und Stabilität den spezifischen Bindungseigenschaften des Kohlenstoffatoms. Von besonderer Bedeutung sind die Wege, auf denen Kohlenstoffatome miteinander und mit den biologisch wichtigen Elementen in Wechselwirkung treten.

Eine außerordentlich wichtige Eigenschaft des Kohlenstoffatoms ist dessen **Valenz** von vier, wodurch es vier chemische Bindungen mit anderen Atomen eingehen kann. Dies bedeutet, dass dem äußersten Orbital eines Kohlenstoffatoms vier der acht Elektronen fehlen, die es benötigt, um es vollständig zu füllen und höchstmögliche Stabilität zu erlangen (► *Abbildung 2.1a*). Daher neigen Kohlenstoffatome

dazu, miteinander oder mit anderen Atomen, denen Elektronen fehlen, zu assoziieren. Im assoziierten Zustand können benachbarte Atome ein gemeinsames Elektronenpaar haben, sodass jedes Atom insgesamt acht Elektronen besitzt. Jedes dieser Paare besitzt ein Elektron von einem der beteiligten Atome. Atome, die gemeinsame Elektronen haben, werden zusammengehalten und man bezeichnet sie als **kovalent gebunden**. *Da vier Elektronen benötigt werden, um das äußere Orbital des Kohlenstoffs zu füllen, gehen stabile organische Verbindungen mit jedem Kohlenstoffatom vier kovalente Bindungen ein.* Dies verleiht den kohlenstoffhaltigen Molekülen große Vielfalt im Hinblick auf ihre molekulare Struktur und Funktion.

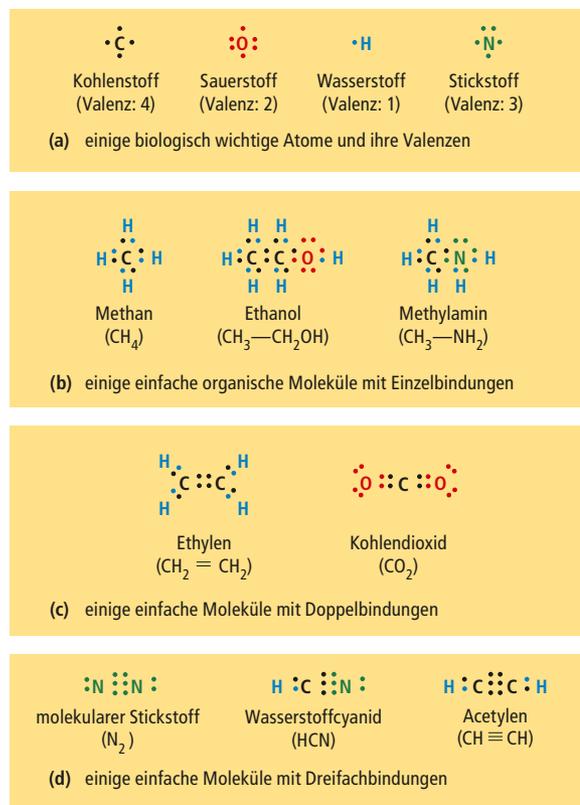


Abbildung 2.1: Elektronenkonfigurationen einiger biologisch relevanter Atome und Moleküle. Es sind die Elektronenkonfigurationen für (a) Kohlenstoff, Sauerstoff, Wasserstoff und Stickstoff und für einfache organische Moleküle mit (b) Einfachbindungen, (c) Doppelbindungen und (d) Dreifachbindungen dargestellt. Nur Elektronen im äußersten Elektronenorbital sind dargestellt. Die beiden Elektronen, die zwischen benachbarten Atomen liegen, stehen für ein gemeinsames Elektronenpaar, wobei jedes der beiden Atome ein Elektron zur Verfügung stellt. Die Elektronen in dieser Zeichnung sind farbig. Die Elektronen des Kohlenstoffs, des Sauerstoffs, des Wasserstoffs und des Stickstoffs sind schwarz, rot, blau bzw. grün.

Es ist sehr wahrscheinlich, dass Kohlenstoffatome miteinander und mit Sauerstoffatomen (O), Wasserstoffatomen (H), Stickstoffatomen (N) oder Schwefelatomen (S) kovalente Bindungen eingehen. In der *Abbildung 2.1a* sind die Elektronenkonfigurationen dieser Atome dargestellt (Schwefel hat die gleiche Valenz wie Sauerstoff). Beachten Sie, dass in diesem Fall ein oder mehrere Elektronen benötigt werden, um das äußere Orbital zu vervollständigen. Die Anzahl der „fehlenden“ Elektronen entspricht in jedem Fall der Valenz des Atoms, was wiederum auf die Anzahl der kovalenten Bindungen verweist, die das Atom eingehen kann. (Wasserstoff unterscheidet sich von den anderen dargestellten Elementen, denn sein äußerstes Elektronenorbital kann nur zwei Elektronen aufnehmen und besitzt daher eine Valenz von eins und knüpft nur eine kovalente Bindung.) Kohlenstoff, Sauerstoff, Wasserstoff und Stickstoff sind die leichtesten Elemente, die kovalente Bindungen eingehen, indem sie gemeinsame Elektronenpaare haben. Dank ihres geringen Atomgewichts sind die daraus entstehenden Verbindungen von besonderer Stabilität, denn die Stärke einer kovalenten Bindung verhält sich umgekehrt proportional zu den Atomgewichten, der an der Bindung beteiligten Elemente.

Wenn Atome ein Elektronenpaar gemeinsam haben, liegt eine **Einfachbindung** vor. Methan, Ethanol und Methylamin sind einfache Beispiele für kohlenstoffhaltige Verbindungen, die nur Einfachbindungen zwischen Atomen bilden (► *Abbildung 2.1b*). Manchmal können zwei Atome über zwei oder sogar drei Elektronenpaare gebunden sein, sodass **Doppelbindungen** oder **Dreifachbindungen** entstehen. Ethylen und Kohlendioxid sind Beispiele für Verbindungen, die aus Doppelbindungen bestehen (► *Abbildung 2.1c*). Beachten Sie bitte, dass jedes Kohlenstoffatom in diesen Verbindungen insgesamt vier kovalente Bindungen eingeht, entweder eine Doppelbindung und zwei Einfachbindungen oder zwei Doppelbindungen. Dreifachbindungen sind selten, kommen aber z. B. in molekularem Stickstoff und Wasserstoffcyanid vor (► *Abbildung 2.1d*). Somit verleihen sowohl die Valenz als auch das Atomgewicht dem Kohlenstoff einzigartige Eigenschaften, die der Grund für die Diversität und Stabilität der kohlenstoffhaltigen Verbindungen sind und die herausragende Rolle des Kohlenstoffs unter den biologischen Molekülen bedingen.

2.1.1 Kohlenstoffhaltige Moleküle sind stabil

Die Stabilität organischer Moleküle geht auf die vorteilhafte Elektronenkonfiguration eines jeden Kohlenstoffatoms im Molekül zurück. Diese Stabilität wird als *Bindungsenergie* bezeichnet – die Energie, die benötigt wird, um ein Mol (ungefähr 6×10^{23}) dieser Bindungen zu spalten. Der Begriff *Bindungsenergie* ist sehr häufig eine Quelle für Verwirrungen. Denken Sie stets daran, dass es sich nicht um Energie handelt, die irgendwie in der Bindung „gespeichert“ ist, sondern dass es sich um die Energie handelt, die erforderlich ist, um die Bindung zu *spalten*. Die Bindungsenergie wird im Allgemeinen in *Kalorien pro Mol (cal/mol)* ausgedrückt, wobei eine Kalorie die Energiemenge ist, die man benötigt, um die Temperatur von einem Gramm Wasser um 1 °C zu erhöhen und eine *Kilokalorie (kcal)* entspricht 1.000 Kalorien. Seit 1948 ist die Einheit Kalorie an sich offiziell zugunsten des *Joule* ($1 \text{ J} = 4,1868 \text{ cal}$) abgeschafft, allerdings hat sich die neue Einheit bis heute nicht überall durchgesetzt und die Kilokalorie lebt weiter.

Man benötigt sehr viel Energie, um eine kovalente Bindung zu spalten. So besitzt beispielsweise die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung (C – C) eine Bindungsenergie von 83 Kilokalorien pro Mol (kcal/mol). Die Bindungsenergien für die Bindungen Kohlenstoff – Stickstoff (C – N), Kohlenstoff – Sauerstoff (C – O) und Kohlenstoff – Wasserstoff (C – H) liegen alle im gleichen Größenbereich: 70, 84 beziehungsweise 99 kcal/mol. Es bedarf sogar noch mehr Energie, um eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung (C = C; 146 kcal/mol) oder eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung (C \equiv C; 212 kcal/mol) zu spalten, sodass diese Verbindungen sogar von noch größerer Stabilität sind.

Wir können uns eine Vorstellung von der Bedeutung dieser Bindungsenergien machen, indem wir sie mit anderen wichtigen Energiewerten vergleichen, wie in der ► *Abbildung 2.2* dargestellt. Die meisten nicht-kovalenten Bindungen in biologisch wichtigen Molekülen, beispielsweise die Wasserstoffbrückenbindungen, mit denen wir uns zu einem späteren Zeitpunkt in diesem Kapitel beschäftigen werden, besitzen Energien von nur wenigen Kilokalorien pro Mol. Die Energie der thermalen Vibration ist sogar noch geringer – nur ungefähr 0,6 kcal/mol. Kovalente Bindungen besitzen eine wesentlich höhere Energie als nicht-kovalente Bindungen und sind daher auch stabiler.

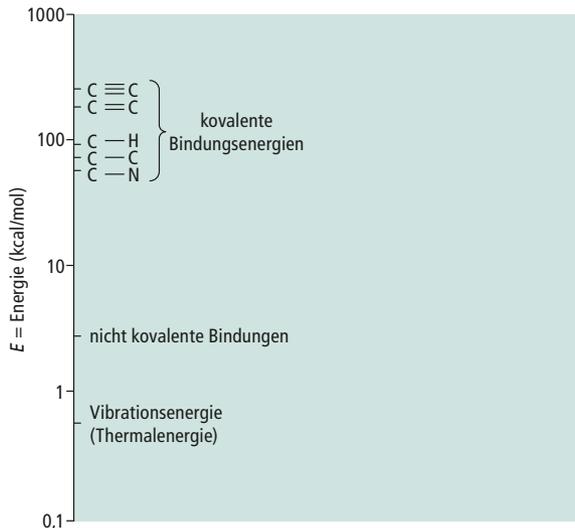


Abbildung 2.2: Energien biologisch wichtiger Bindungen. Beachten Sie, dass die Energie auf einer Logarithmuskala aufgetragen wurde, um das große Spektrum der Werte wiederzugeben.

Besonders deutlich wird die Eignung der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung für die biologische Chemie der Erde, wenn wir ihre Energie mit der Energie des Lichts vergleichen. Wie in ► *Abbildung 2.3* dargestellt, liegt ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Wellenlänge der elektromagnetischen Strahlung und ihrem Energiegehalt vor. Aus dieser Darstellung wird ersichtlich, dass der sichtbare Teil des Sonnenlichts (Wellenlängen von 400 – 700 nm) weniger Energie besitzt als die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung. Wäre dem nicht so, dann würde sichtbares Licht kovalente Bindungen spontan brechen und es gäbe das Leben, so wie wir es kennen, nicht.

In der *Abbildung 2.3* wird noch ein weiterer wichtiger Punkt veranschaulicht: Die Gefahr, die von ultraviolettem Licht auf biologische Moleküle ausgeht, beruht auf seiner hohen Energie. Zum Beispiel hat ultraviolettes Licht bei einer Wellenlänge von 300 nm einen Energiegehalt von 95 kcal/Einstein (ein Einstein entspricht einem Mol Photonen). Dies genügt, um Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindungen spontan zu spalten. Diese Gefahr sorgt beständig für Probleme mit umweltschädlichen Stoffen, die die Ozonschicht in der höheren Atmosphäre zerstören, denn die Ozonschicht filtert einen Großteil der ultravioletten Strahlung aus, die sonst auf die Erdoberfläche gelangen würde und die kovalenten Bindungen spalten würde, die biologische Moleküle zusammenhalten.

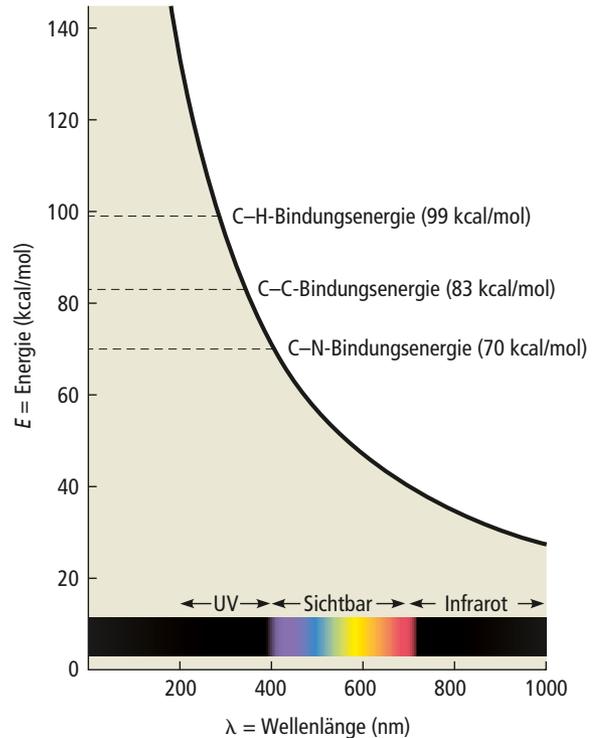


Abbildung 2.3: Die Beziehung zwischen der Energie (E) und der Wellenlänge (λ) bei der elektromagnetischen Strahlung. Die gestrichelten Linien zeigen die Bindungsenergien der Einzelbindungen C – H, C – C und C – N. Im unteren Teil der Zeichnung ist das ungefähre Spektrum der Wellenlängen für ultraviolettes Licht (UV-Licht), sichtbares Licht und Infrarotstrahlung angegeben.

2.1.2 Kohlenstoffhaltige Moleküle sind vielfältig

Abgesehen von ihrer Stabilität zeichnen sich kohlenstoffhaltige Verbindungen durch eine große Vielfalt an Molekülen aus, die aus relativ wenigen verschiedenen Arten von Atomen gebildet werden können. Wieder geht diese Vielfalt auf die tetravalente Beschaffenheit des Kohlenstoffatoms zurück und die daraus resultierende Fähigkeit eines jeden Atoms, kovalente Bindungen mit vier anderen Atomen einzugehen. Da mit anderen Kohlenstoffatomen eine oder mehrere dieser Bindungen eingegangen werden können, ist es möglich, Moleküle zu bilden, die aus langen Kohlenstoffatomketten bestehen. Sehr häufig sind Ringverbindungen. Eine weitere Variante ergibt sich aus Verzweigungen und der Gegenwart von Doppelbindungen in den Kohlenstoff-Kohlenstoff-Ketten.

Wenn in linearen und runden Molekülen nur Wasserstoffatome an die Kohlenstoffatome gebunden sind, dann bezeichnet man die daraus entstehenden Verbindungen als Kohlenwasserstoffe (► *Abbildung 2.4*). Kohlenwasserstoffe sind von großer wirtschaftlicher Bedeutung, denn Benzin und andere Erdölprodukte sind Mischungen kurzkettiger Kohlenwasserstoffe mit fünf bis zwölf Kohlenstoffatomen – beispielsweise Hexan (C_6H_{14}), Oktan (C_8H_{18}) und Dekan ($C_{10}H_{22}$). Das Erdgas, mit dem viele von uns heizen, ist eine Mischung aus Methan, Ethan, Propan und Butan, Kohlenwasserstoffen, die jeweils ein bis vier Kohlenstoffatome enthalten.

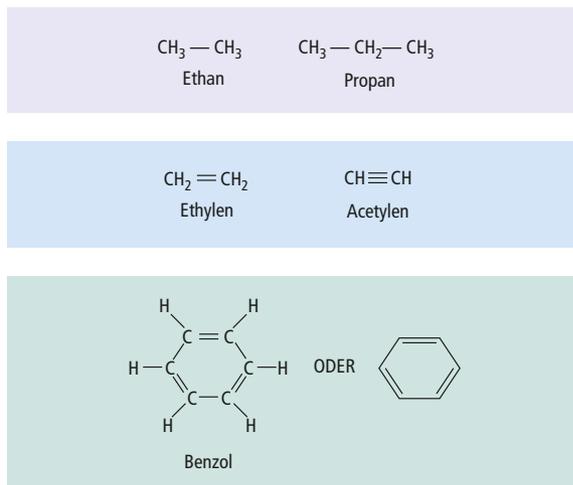


Abbildung 2.4: Einige einfache Kohlenwasserstoffe. Die Verbindungen in der oberen Reihe haben nur Einfachbindungen, während die in der zweiten Reihe Doppel- und Dreifachverbindungen besitzen. Die verdichtete Struktur von Benzol (rechts) ist ein Beispiel für die vereinfachten Darstellungen, die Chemiker oftmals für diese Art von Verbindungen verwenden.

In der Biologie spielen die Kohlenwasserstoffe allerdings nur eine begrenzte Rolle, weil sie grundsätzlich nicht in Wasser löslich sind, dem universellen Lösungsmittel in biologischen Systemen. Sie übernehmen jedoch eine bedeutende Rolle im Hinblick auf die Struktur biologischer Membranen. Das Innere einer jeden biologischen Membran ist eine nicht-flüssige Umgebung, die aus den langen „Kohlenwasserstoffschwänzen“ der Phospholipidmoleküle besteht, die von der Oberfläche in das Innere der Membran hineinragen. Dieses Merkmal der Membranen ist von großer Bedeutung für ihre Rolle als Permeabilitätsbarrieren, wie wir bald sehen werden.

Abgesehen von Kohlenstoff und Wasserstoff enthalten die meisten biologischen Verbindungen ein oder mehrere Atome Sauerstoff und oftmals auch Stickstoff, Phosphat oder Schwefel. Diese Atome sind im Allgemeinen Bestandteil verschiedener funktionaler Gruppen. Dies sind spezifische Anordnungen von Atomen, die den Molekülen, an die sie gebunden sind, charakteristische chemische Eigenschaften verleihen. In der ► *Abbildung 2.5* haben wir einige der am häufigsten in biologischen Molekülen vorkommenden funktionalen Gruppen aufgeführt. Mehrere dieser Gruppen sind ionisiert oder protoniert (d. h. sie haben ein Proton verloren oder dazu gewonnen) im Bereich des nahezu neutralen pH-Werts der meisten Zellen, dazu gehören negativ geladene *Carboxyl-* und *Phosphatgruppen* und die positiv geladene *Aminogruppe*. Andere Gruppen wie *Hydroxyl-*, *Carbonyl-* und *Aldehydgruppen* sind bei fast neutralen pH-Werten nicht geladen. Die Gegenwart von Sauerstoff- oder Schwefelatomen führt zu einer signifikanten Umverteilung von Elektronen innerhalb der Moleküle, woraus sich eine größere Wasserlöslichkeit und chemische Reaktionsfähigkeit ergibt.

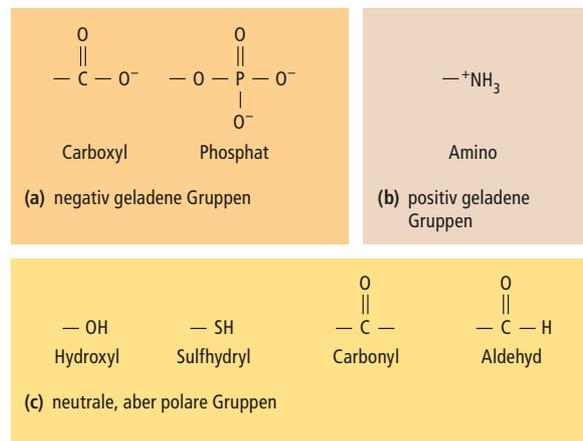


Abbildung 2.5: Einige häufig vorkommende funktionale Gruppen in biologischen Molekülen. Jede funktionale Gruppe ist in der Form dargestellt, die am häufigsten nahe dem neutralen pH-Wert der meisten Zellen vorkommt. (a) Carboxyl- und Phosphatgruppen sind ionisiert und daher negativ geladen. (b) Die Aminogruppe ist mit Protonen beladen und daher positiv geladen. (c) Hydroxyl-, Sulphydryl-, Carbonyl- und Aldehydgruppen sind bei fast neutralem pH-Wert nicht geladen aber wesentlich polarer als Kohlenwasserstoffe, weshalb sie organischen Molekülen eine stärkere Polarität und folglich bessere Wasserlöslichkeit verleihen, wenn sie gebunden werden.

2.1.3 Kohlenstoffhaltige Moleküle können Stereoisomere bilden

Kohlenstoffhaltige Moleküle können sogar noch vielfältiger sein, denn das Kohlenstoffatom besitzt eine **tetraedrische** Struktur (► *Abbildung 2.6*). Wenn vier verschiedene Atome oder Atomgruppen an die vier Ecken einer solchen tetraedrischen Struktur gebunden werden, dann sind zwei verschiedene räumliche Konfigurationen möglich. Obwohl beide Formen die gleiche Strukturformel haben, sind sie räumlich nicht identisch, sondern sie sind Spiegelbilder voneinander. Diese spiegelbildlichen Formen einer Verbindung bezeichnet man als **Stereoisomere**.

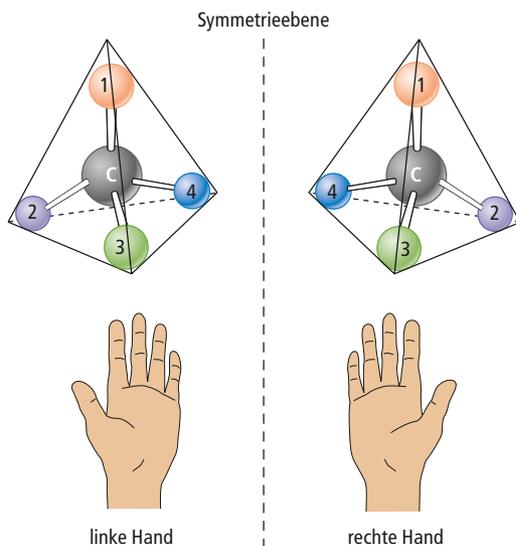


Abbildung 2.6: Stereoisomere. Stereoisomere sind organische Verbindungen, die auftreten, wenn vier verschiedene Gruppen an ein tetraedrisches Kohlenstoffatom gebunden werden. Stereoisomere sind, ebenso wie die linke und die rechte Hand, Spiegelbilder voneinander. (Die gestrichelte Linie in der Mitte der Abbildung symbolisiert die Symmetrieebene, die man sich als Spiegelfläche vorstellen muss).

Man bezeichnet ein Kohlenstoffatom mit vier verschiedenen Substituenten (Atome oder Gruppen, mit denen eine Verbindung eingegangen wird) als **asymmetrisches Kohlenstoffatom**. Da für jedes asymmetrische Kohlenstoffatom zwei Stereoisomere möglich sind, kann eine Verbindung mit n asymmetrischen Kohlenstoffatomen 2^n mögliche Stereoisomere besitzen. Wie in der ► *Abbildung 2.7a* dargestellt, hat die Aminosäure Alanin bei drei Kohlenstoffatomen ein einziges asymmetrisches Kohlenstoffatom (in der Mitte) und somit zwei Stereoisomere, das sogenannte L-Alanin und das D-Alanin. Keines der beiden

anderen Kohlenstoffatome von Alanin ist ein asymmetrisches Kohlenstoffatom, weil das eine drei identische Substituenten hat und das andere zwei Bindungen mit einem einzigen Sauerstoffatom eingeht. Beide Stereoisomere von Alanin kommen in der Natur vor, jedoch nur L-Alanin als Baustein von Proteinen.

Als Beispiel für eine Verbindung mit vielen asymmetrischen Kohlenstoffatomen betrachten wir den Zucker Glucose mit sechs Kohlenstoffatomen, der in der ► *Abbildung 2.7b* dargestellt ist. Von den sechs Kohlenstoffatomen von Glucose sind die vier fettgedruckten asymmetrisch. (Können Sie sich vorstellen, warum die anderen beiden Kohlenstoffatome nicht asymmetrisch sind?) Mit vier asymmetrischen Kohlenstoffatomen ist die dargestellte Struktur D-Glucose nur eines von 2^4 oder 16 möglichen Stereoisomeren des $C_6H_{12}O_6$ -Moleküls.

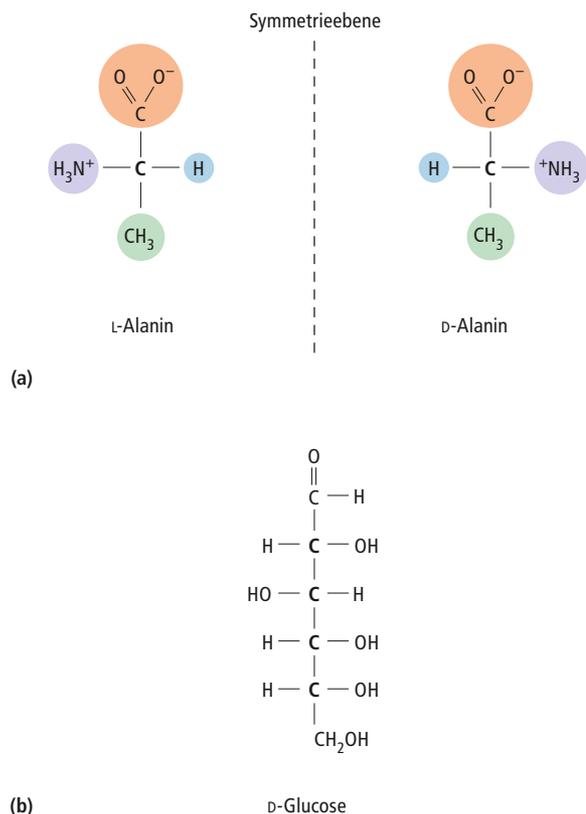


Abbildung 2.7: Stereoisomere biologischer Moleküle. (a) Die Aminosäure Alanin besitzt ein asymmetrisches Kohlenstoffatom (fettgedruckt) und kann daher in zwei räumlich unterschiedlichen Formen vorkommen, die man als L- und D-Alanin bezeichnet. (Die gestrichelte Linie in der Mitte der Abbildung symbolisiert die Spiegelfläche.) (b) Der Zucker Glucose mit sechs Kohlenstoffatomen hat vier asymmetrische Kohlenstoffatome (fettgedruckt), sodass D-Glucose nur eines von 16 (2^4) möglichen Stereoisomeren des Moleküls $C_6H_{12}O_6$ ist.

Die Bedeutung von Wasser 2.2

Ebenso wie Kohlenstoff als universelles Rückgrat biologisch wichtiger Moleküle von einzigartiger Bedeutung ist, so verlangt das Wassermolekül auf Grund seiner Unersetzlichkeit als universelles Lösungsmittel in biologischen Systemen unsere Aufmerksamkeit. Tatsächlich ist Wasser der am häufigsten vorkommende Baustein von Zellen und Organismen. Typischerweise sind 75 – 85 % der Zellmasse Wasser und viele Zellen sind von ihrer extrazellulären Umgebung, die grundsätzlich wässrig ist, abhängig. In einigen Fällen handelt es sich hierbei um ein Gewässer – entweder einen Ozean, einen See oder einen Fluss, wo die Zelle oder der Organismus lebt, und in anderen Fällen können es Körperflüssigkeiten sein, von denen die Zelle umspült wird. Wasser ist für das Leben, so wie wir es kennen, unerlässlich. Gewiss, es gibt Lebensformen, die in einen Ruhezustand verfallen können und längere Zeiträume trotz sehr großen Wassermangels überleben können. Pflanzensamen und Sporen von Bakterien und Pilzen gehören eindeutig zu dieser Kategorie. Der Feuchtigkeitsgehalt eines trockenen Samenkorns liegt häufig nur bei 10 %. Einige Pflanzen und Tiere – vor allem bestimmte Moose, Flechten, Nematoden und Rädertierchen – können sich auch physiologisch anpassen, sodass sie austrocknen und in stark dehydrierter Form überleben können; manchmal überleben sie überraschend lange Zeit. Diese Anpassungsvorgänge bieten in den Lebensräumen mit Dürreperioden eindeutig einen Überlebensvorteil. Jedoch handelt es sich bei all diesen Vorgängen bestenfalls um vorübergehende Überlebentechniken. Zur Wiederaufnahme der normalen Aktivität ist eine Rehydrierung erforderlich.

Wenn wir verstehen möchten, warum Wasser sich auf so einzigartige Weise für die ihm zugeordnete Rolle eignet, so müssen wir seine chemischen Eigenschaften betrachten. Das entscheidende Kriterium ist seine *Polarität*, denn auf dieses Merkmal gründen sich seine Bindungsfähigkeit, seine Fähigkeit, Temperatur zu stabilisieren und seine Eigenschaften als Lösungsmittel. All dies hat wichtige Konsequenzen für die Biochemie.

Obwohl das Wasser und seine Fähigkeiten von so elementarer Bedeutung für das gesamte Leben auf der

Erde sind, ist es mehr als erstaunlich, dass wir viele der beobachteten Eigenschaften der Wassermoleküle noch gar nicht oder nur höchst unzulänglich erklären können. Dieses faszinierende Molekül hält sicherlich noch einige Überraschungen für uns parat!

2.2.1 Wassermoleküle sind polar

Die ungleiche Verteilung von Elektronen verleiht dem Wassermolekül **Polarität**, die wir als ungleiche Verteilung von Ladung in einem Molekül definieren können. Um die polare Natur des Wassers zu verstehen, müssen wir uns die Form des Moleküls anschauen. Wie in ►*Abbildung 2.8a* dargestellt, ist die Form des Wassermoleküls eher gebogen als gerade, wobei die beiden Wasserstoffatome in einem Winkel von $104,5^\circ$ und nicht in einem Winkel von 180° an das Sauerstoffatom gebunden sind. Es ist nicht übertrieben, zu behaupten, dass das Leben, so wie wir es kennen, in ganz entscheidendem Maß von diesem Winkel abhängt, denn die daraus resultierende Asymmetrie bedingt verschiedene Eigenschaften des Wassermoleküls. Obgleich das Molekül als Ganzes nicht geladen ist, sind die Elektronen ungleich verteilt. Das am oberen Pol liegende Sauerstoffatom ist **elektronegativer** – es zieht Elektronen an, was darin resultiert, dass dieses Ende des Wassermoleküls teilweise negativ geladen ist, während das andere Ende des Moleküls eine teilweise positive Ladung um die Wasserstoffatome behält.

2.2.2 Wassermoleküle sind kohäsiv

Auf Grund ihrer Polarität ziehen sich Wassermoleküle an und neigen dazu, sich spontan so auszurichten, dass das elektronegative Sauerstoffatom des einen Moleküls mit dem elektropositiven Wasserstoffatom benachbarter Moleküle eine Bindung eingeht. Jede dieser Bindungen wird als Wasserstoffbrückenbindung bezeichnet und durch eine gepunktete (bzw. gestrichelte) Linie dargestellt, wie in ►*Abbildung 2.8b*. Eine Wasserstoffbrückenbindung ist eine Form der nicht-kovalenten Wechselwirkung, die allerdings wesentlich schwächer ist als eine kovalente Bindung (ca. 1/10 der Stärke).

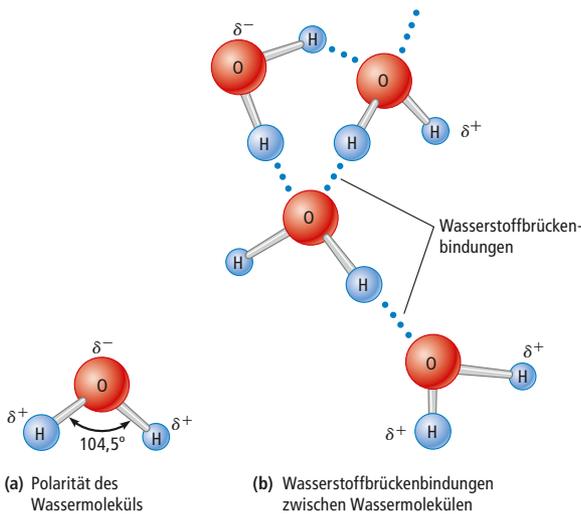


Abbildung 2.8: Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wassermolekülen. (a) Das Wassermolekül ist polar, weil eine ungleiche Ladungsverteilung vorliegt. Das Sauerstoffatom trägt eine teilweise negative Ladung (wird mit δ^- bezeichnet, von dem griechischen Buchstaben delta, der für „teilweise“ steht) und jedes der beiden Wasserstoffatome besitzt eine teilweise positive Ladung (δ^+). (b) Die starke Assoziation der Wassermoleküle miteinander, sei es in flüssigem oder festem Zustand, beruht auf den Wasserstoffbrückenbindungen (gestrichelte Linien) zwischen dem elektronegativen Sauerstoffatom eines Wassermoleküls und den elektropositiven Wasserstoffatomen benachbarter Moleküle. Im Eis ist das entstehende Kristallgitter regelmäßig und vollständig. Jedes Sauerstoffatom ist über eine Wasserstoffbrückenbindung an die Wasserstoffatome zweier benachbarter Moleküle gebunden.

Jedes Sauerstoffatom kann zwei Wasserstoffatome binden und beide Wasserstoffatome können auf diese Weise mit den Sauerstoffatomen benachbarter Moleküle assoziieren. Daraus folgt, dass Wasser charakteristischerweise ein großes dreidimensionales Netzwerk von wasserstoffbrückengebundenen Molekülen hat. Obgleich eine einzelne Wasserstoffbrückenbindung schwach ist, kann die gemeinsame Wirkung großer Mengen ganz erheblich sein. In flüssigem Wasser werden die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Molekülen ständig gespalten und wieder gebildet, wobei eine typische Bindung eine Halbwertszeit von wenigen Mikrosekunden hat. Im Durchschnitt ist jedes Wassermolekül im flüssigen Zustand zu jeder Zeit mit mindestens drei benachbarten Molekülen über eine Wasserstoffbrückenbindung verknüpft. Im Eis liegt eine noch stärkere Wasserstoffbrückenbindung vor, woraus eine starre, hexagonale Kristallstruktur resultiert, bei der jedes Sauerstoffatom über eine Wasserstoffbrückenbindung mit den Wasserstoffatomen von zwei benachbarten Molekülen verknüpft ist und jedes Wassermolekül daher mit vier benach-

barten Molekülen über eine Wasserstoffbrückenbindung verknüpft ist.

Es liegt an diesem Bestreben, Wasserstoffbrückenbindungen zwischen benachbarten Molekülen zu bilden, dass Wasser derart stark *kohäsiv* ist. Die *Kohäsivität* ist für die hohe Oberflächenspannung des Wassers verantwortlich und auch für den hohen **Siedepunkt**, die hohe *spezifische Wärme* und die hohe *Verdampfungswärme*. Aufgrund der hohen Oberflächenspannung des Wassers können einige Insekten über die Oberfläche eines Teichs laufen, ohne die Oberfläche aufzureißen (► *Abbildung 2.9*). Die Oberflächenspannung spielt auch eine wichtige Rolle für die Pflanzen, denn dadurch kann das Wasser sich durch die leitenden Gewebe der Pflanzen nach oben bewegen.



Abbildung 2.9: Laufen auf dem Wasser. Die hohe Oberflächenspannung des Wassers beruht auf der kollektiven Stärke einer großen Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungen und gibt den Insekten, wie diesem Wasserläufer, die Möglichkeit, auf der Oberfläche eines Teichs zu laufen, ohne die Oberfläche aufzureißen.

2.2.3 Wasser besitzt eine starke temperaturstabilisierende Fähigkeit

Eine wichtige Eigenschaft von Wasser, die unmittelbar auf der Wasserstoffbrückenbindung zwischen benachbarten Molekülen beruht, ist die hohe spezifische Wärme, die dem Wasser seine Fähigkeit verleiht, Temperatur zu stabilisieren. Die **spezifische Wärme** ist die Menge an Wärme, die eine Substanz pro Gramm absorbieren muss, um ihre Temperatur um 1°C zu erhöhen. Die spezifische Wärme von Wasser beträgt $1,0$ Kalorie pro Gramm.

Auf Grund der starken Wasserstoffbrückenbindung ist die spezifische Wärme von Wasser wesentlich höher als die der meisten anderen Flüssigkeiten.

Bei diesen würde ein Großteil der Energie direkt in Bewegung der gelösten Moleküle umgesetzt werden und daher einen Temperaturanstieg bewirken. Stattdessen wird die Energie im Wasser genutzt, um Wasserstoffbrückenbindungen zwischen nebeneinander liegenden Molekülen zu brechen. Durch die Aufnahme von Wärme, die sonst einen schnelleren Temperaturanstieg des Wassers zur Folge hätte, puffern Wasserstoffbrückenbindungen wässrige Lösungen gegen große Temperaturveränderungen ab. Diese Fähigkeit ist für die Zellbiologie von großer Bedeutung, denn die Zellen setzen während metabolischer Reaktionen große Energiemengen in Form von Wärme frei. Gäbe es keine starke Wasserstoffbrückenbindung und die daraus resultierende hohe spezifische Wärme von Wassermolekülen, dann würde die Freisetzung von Energie die Zellen der Gefahr aussetzen, sich zu überhitzen und Leben, so wie wir es kennen, wäre nicht möglich.

Wasser hat außerdem eine hohe Verdampfungswärme, die man als die Energiemenge definiert, die benötigt wird, um ein Gramm einer Flüssigkeit in Gas umzuwandeln. Dieser Wert ist für Wasser hoch, denn die Wasserstoffbrückenbindungen müssen bei diesem Vorgang aufgebrochen werden. Dank dieser Eigenschaft ist Wasser ein hervorragendes Kühlmittel und man versteht, warum Menschen schwitzen, warum Hunde hecheln und warum Pflanzen durch Evaporation Wasser verlieren. In jedem Fall wird die zur Verdampfung benötigte Wärme aus dem Organismus herausgezogen, der daher durch diesen Vorgang gekühlt wird.

2.2.4 Wasser ist ein hervorragendes Lösungsmittel

Aus biologischer Sicht ist eine der wichtigsten Eigenschaften des Wassers seine hervorragende Eignung als Lösungsmittel für die Umsetzung von Stoffen. Ein **Lösungsmittel (Solvens)** ist eine Flüssigkeit, in der eine andere Substanz, der sogenannte **gelöste Stoff (Solut)**, gelöst werden kann. Wasser eignet sich für biologische Zwecke besonders gut als Lösungsmittel, denn es besitzt die bemerkenswerte Fähigkeit, eine große Anzahl löslicher Substanzen zu lösen.

Die hervorragende Eignung des Wassers als Lösungsmittel beruht auf der Polarität des Wassers.

Die meisten Moleküle in Zellen sind auch polar (oder geladen) und gehen daher Wasserstoffbrückenbindungen (oder ionische Bindungen) mit Wassermolekülen ein. Gelöste Stoffe, die eine große Affinität für Wasser besitzen, sind daher in Wasser leicht löslich und werden als **hydrophil** („Wasser liebend“) bezeichnet. Die meisten kleinen organischen Moleküle der Zellen sind hydrophil. Als Beispiel nennen wir Zucker, Salze, organische Säuren und einige Aminosäuren. Moleküle, die nicht in wasserlöslich sind, bezeichnet man als **hydrophob** („Wasser hassend“). Zu den wichtigsten hydrophoben Verbindungen in Zellen gehören die Lipide und die Proteine, die in biologischen Membranen vorkommen. Im Allgemeinen sind polare Moleküle und Ionen hydrophil und nicht-polare Moleküle hydrophob. Einige biologische Makromoleküle, vor allem Proteine, besitzen sowohl hydrophobe als auch hydrophile Regionen, sodass einige Teile des Moleküls eine Affinität für Wasser aufweisen, was auf andere Teile des Moleküls nicht zutrifft.

Um zu verstehen, warum polare Substanzen so leicht in Wasser löslich sind, betrachten wir zuerst ein Salz, beispielsweise Natriumchlorid (NaCl) (► *Abbildung 2.10*). Da NaCl ein Salz ist, liegt es in kristalliner Form als Gitter positiv geladener *Natriumkationen* (Na^+) und negativ geladener *Chloridionen* (Cl^-) vor. Damit NaCl sich in einer Flüssigkeit löst, müssen die Moleküle des Lösungsmittels die Anziehungskraft der entgegengesetzt geladenen Na^+ -Kationen und Cl^- -Anionen überwinden. Gibt man NaCl in Wasser, besteht keine Wechselwirkung mehr zwischen den Natrium- und den Chloridionen, stattdessen sind die Natrium- und die Chloridionen an elektrostatischen Wechselwirkungen mit den Wassermolekülen beteiligt und Na^+ - und Cl^- -Ionen werden getrennt und gelöst. Aufgrund ihrer Polarität können Wassermoleküle sowohl um Na^+ als auch um Cl^- Hydrathüllen bilden, wodurch die zwischen ihnen bestehende Anziehungskraft neutralisiert und die Wahrscheinlichkeit, dass sie sich wieder verbinden, verringert wird. Wie in ► *Abbildung 2.10a* dargestellt, gehören zu der Hydrathülle um ein Kation wie Na^+ Wassermoleküle, die sich um das Ion gruppieren und ihre negativen (Sauerstoff-)Enden auf das Ion ausrichten. Bei einem Anion wie Cl^- ist die Ausrichtung der Wassermoleküle entgegengesetzt, sodass die positiven (Wasserstoff-)Enden der Lösungsmittelmoleküle in Richtung des Ions zeigen.

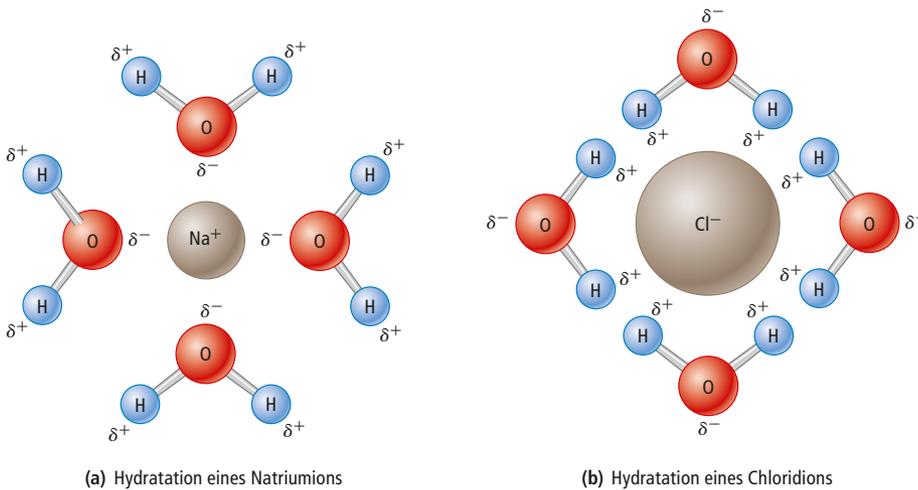


Abbildung 2.10: Die Löslichkeit von Natriumchlorid. Natriumchlorid (NaCl) ist in Wasser löslich, weil sich um (a) die Natriumionen und (b) die Chloridionen Hydrathüllen bilden. Das Sauerstoffatom, die Natriumionen und die Chloridionen sind maßstabsgerecht dargestellt.

Einige biologische Verbindungen sind in Wasser löslich, weil sie als Ionen nahe dem neutralen pH-Wert einer Zelle existieren und daher ebenso wie die Ionen in der *Abbildung 2.10* gelöst und hydratisiert werden. Verbindungen, die Carboxyl-, Phosphat- oder Aminogruppen enthalten, gehören zu dieser Kategorie (siehe *Abbildung 2.5*). Die meisten organischen Säuren sind zum Beispiel bei einem pH-Wert um 7 fast vollständig ionisiert und existieren daher als Anionen, die von Hydrathüllen in Lösung gehalten werden, wie wir es gerade im Fall des Chloridions in der *Abbildung 2.10b* gesehen haben. Andererseits werden Amine im Allgemeinen beim pH-Wert der Zelle protoniert (mit Protonen beladen) und existieren als hydratisierte Kationen, wie das Natriumion in der *Abbildung 2.10a*.

Oftmals haben organische Moleküle keine Nettoladung – das heißt, dass sie Protonen weder abgegeben noch aufgenommen haben und daher als neutrale Moleküle existieren. Es gibt allerdings viele organische Moleküle, die trotzdem hydrophil sind, weil sie einige Regionen besitzen, die positiv geladen sind, und andere Regionen, die negativ geladen sind. Wassermoleküle bilden tendenziell Cluster um diese Regionen und die daraus resultierenden elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem gelösten Stoff und den Wassermolekülen bewirken, dass sich die Moleküle des gelösten Stoffes nicht verbinden. Verbindungen, die Hydroxyl-, Sulfhydryl-, Carbonyl- und Aldehydgruppen enthalten, gehören zu dieser in *Abbildung 2.5* dargestellten Kategorie.

Hydrophobe Moleküle wie Kohlenwasserstoffe besitzen hingegen keine polaren Regionen und nei-

gen nicht dazu, elektrostatisch mit Wassermolekülen zu interagieren. Tatsächlich spalten sie die auf Wasserstoffbrückenbindungen beruhende Struktur des Wassers und werden eher von den Wassermolekülen ausgeschlossen. Hydrophobe Moleküle neigen also dazu, sich in einem wässrigen Medium zu verbinden, wobei sie miteinander und nicht mit dem Wasser assoziieren. Die Triebkraft dieser Verbindung entspringt nicht einer spezifischen Affinität der hydrophoben Moleküle für einander, sondern geht vielmehr auf die starke Tendenz der Wassermoleküle zurück, Wasserstoffbrückenbindungen zu bilden und Moleküle auszuschließen, die diese Bindungen spalten. Später werden wir uns in diesem Kapitel mit diesen Verbindungen hydrophober Moleküle (oder Teilen von Molekülen) beschäftigen und sehen, dass sie eine der wichtigsten Triebkräfte für die Faltung von Molekülen, den Zusammenbau zellulärer Strukturen und der Organisation der Membranen sind.

Die Bedeutung der selektiven Permeabilität von Membranen

2.3

Jede Zelle und jedes Organell benötigt eine physikalische Barriere, um ihren Inhalt zu bewahren und externes Material nicht hineinzulassen. Desweiteren benötigt eine Zelle ein Hilfsmittel, um den Austausch zwischen ihrer inneren Umgebung und der extrazellulären Umgebung zu kontrollieren. Idealer-

weise sollte eine solche Barriere für die meisten Moleküle und Ionen, die in den Zellen und ihren Umgebungen vorkommen, undurchlässig sein. Andernfalls könnten die Substanzen frei hinein und heraus diffundieren und die Zelle hätte keinen wirklich definierten Inhalt. Andererseits darf die Barriere nicht vollkommen undurchlässig sein, da in diesem Fall notwendige Austauschvorgänge zwischen der Zelle und ihrer Umgebung nicht ablaufen könnten. Die Barriere darf nicht wasserlöslich sein, sodass sie sich nicht im wässrigen Medium der Zelle löst. Zugleich muss sie gut wasserdurchlässig sein, denn Wasser ist das wichtigste Lösungssystem der Zelle und muss je nach Bedarf in die Zelle hinein oder aus der Zelle heraus fließen können.

Wie Sie gewiss erwartet haben, erfüllen die Membranen, die Zellen und Organellen umgeben, diese Anforderungen auf wunderbare Weise. Eine biologische **Membran** ist grundsätzlich eine hydrophobe Permeabilitätsbarriere, die aus *Phospholipiden*, *Glykolipiden* und *Membranproteinen* besteht. Mit Ausnahme der Bakterien enthält die Membran der meisten Organismen auch *Sterole* – im Fall der tierischen Zellen *Cholesterin*, bei Pilzen *Ergosterole* und bei pflanzlichen Zellen *Phytosterole*. (Machen Sie sich bitte keine Sorgen, wenn sie diese Moleküle noch nicht kennen; wir werden ihnen in *Kapitel 3* wieder begegnen).

Die meisten Membranlipide und -proteine sind nicht einfach hydrophob oder hydrophil. Typischerweise besitzen sie sowohl hydrophobe als auch hydrophile Regionen, weshalb man sie als **amphipathische Moleküle** (die griechische Vorsilbe *amphi* bedeutet „von beiden Arten“) bezeichnet. Die amphipathische Natur der Membranphospholipide wird in der **Abbildung 2.11** dargestellt, die die Struktur von Phosphatidylethanolamin veranschaulicht, einem wichtigen Phospholipid vieler Membranen. Das unterscheidende Merkmal der amphipathischen Phospholipide ist, dass jedes Molekül aus einem polaren *Kopf* und zwei nicht-polaren Kohlenwasserstoffschwänzen besteht. Die Polarität des hydrophilen Kopfes beruht auf der Gegenwart einer negativ geladenen Phosphatgruppe, die oftmals mit einer positiv geladenen Gruppe – einer Aminogruppe im Fall von Phosphatidylethanolamin und den meisten anderen Phosphoglyceriden – verknüpft ist. In *Kapitel 3* werden wir mehr über die Phospholipide lernen.

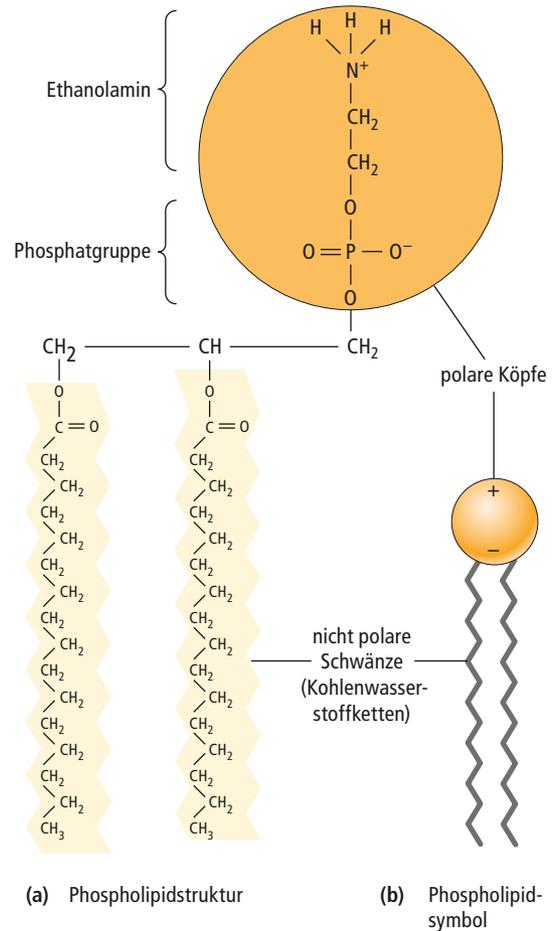


Abbildung 2.11: Die amphipathische Natur der Membranphospholipide. (a) Ein Phospholipidmolekül besteht aus zwei langen nicht-polaren Schwänzen (gelb) und einem polaren Kopf (orange). Hier ist Phosphatidylethanolamin dargestellt, ein Beispiel aus der Phosphoglyceridklasse der Membranphospholipide. Die Polarität des Kopfes eines Phospholipidmoleküls resultiert aus der negativ geladenen Phosphatgruppe, die an eine positiv geladene Gruppe – eine Aminogruppe im Fall von Phosphatidylethanolamin – geknüpft ist. (b) Ein Phospholipidmolekül wird oftmals schematisch dargestellt, wobei ein Kreis für den polaren Kopf steht (beachten Sie die Plus- und Minusladungen) und zwei Zickzacklinien für die nicht-polaren Kohlenwasserstoffketten.

2.3.1 Eine Membran ist eine Lipiddoppelschicht, in die Proteine eingebettet sind

Wenn man amphipathische Moleküle einer wässrigen Umgebung aussetzt, ereignen sich hydrophobe Wechselwirkungen. In einer Membran sind die Phospholipide zum Beispiel in zwei Schichten angeordnet: die polaren Köpfe zeigen nach außen – in Richtung der zu beiden Seiten wässrigen Umgebung – und ihre hydrophoben Schwänze sind durch Wechselwirkungen mit den Schwänzen anderer

Moleküle, die in die entgegengesetzte Richtung zeigen, vor dem Wasser geschützt. Daraus resultiert die Struktur der **Lipiddoppelschicht** (engl.: *lipid bilayer*), die in ►**Abbildung 2.12** dargestellt ist. Die Köpfe beider Schichten sind nach außen gerichtet und die Kohlenwasserstoffschwänze erstrecken sich nach innen, woraus das stets hydrophobe Innere der Membran resultiert.

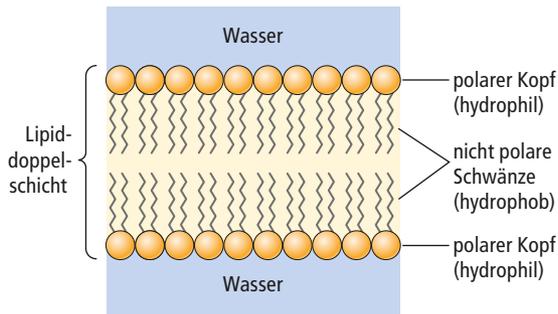
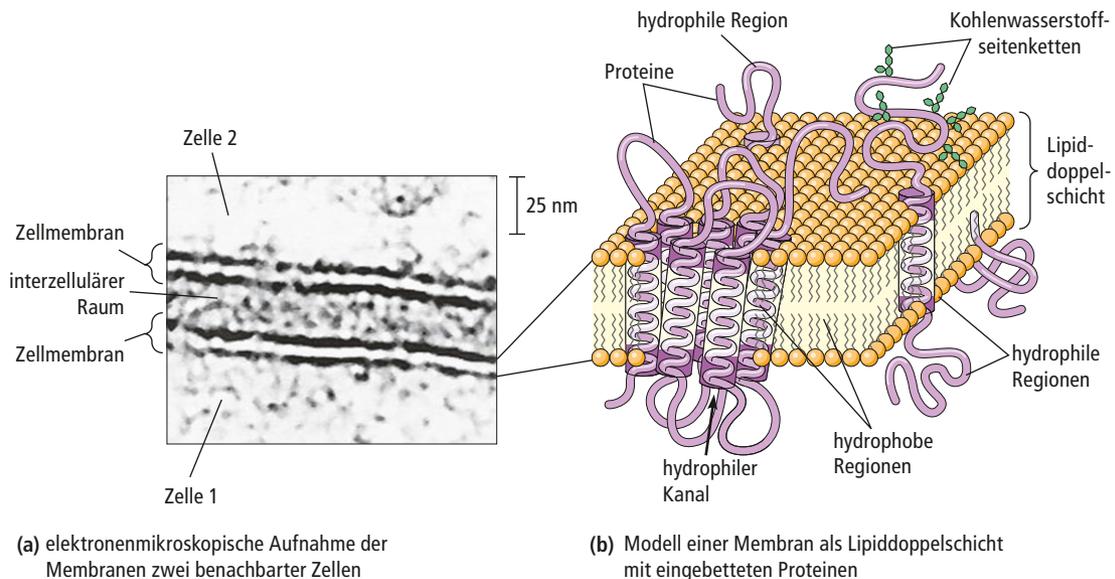


Abbildung 2.12: Die Lipiddoppelschicht als Grundlage der Membranstruktur. Aufgrund ihrer amphipathischen Natur richten sich die Phospholipide in einer wässrigen Umgebung in einer Doppelschicht aus, wobei die hydrophoben Schwänze (Zickzacklinien) nach innen gerichtet sind und die hydrophilen Köpfe (orange) mit der wässrigen Umgebung auf jeder Seite der Membran in Wechselwirkung stehen.

Jede uns bekannte biologische Membran hat eine solche Lipiddoppelschicht als Grundstruktur. Jede der einzelnen Lipidschichten (Layer) ist normalerweise 3 – 4 nm dick, sodass die Lipiddoppelschicht 7 – 8 nm dick ist. Diese Lipiddoppelschicht verleiht jeder Membran das typische Erscheinungsbild einer „Eisenbahnschiene“, wenn man sie sich im Dünnschnitt unter dem Transmissionselektronenmikroskop anschaut (TEM, ►**Abbildung 2.13a**). Das Osmium, das für die Präparation von Gewebe zur Untersuchung unter dem Elektronenmikroskop verwendet wird, reagiert mit den hydrophilen Köpfen der Phospholipidmoleküle auf beiden Membranoberflächen, aber nicht mit den hydrophoben Schwänzen im Inneren der Membran, sodass jede Membran in dieser Darstellung aus drei Schichten besteht.

Die Struktur biologischer Membranen wird in der ►**Abbildung 2.13b** veranschaulicht. Verschiedene Membranproteine sind in die Membranlipiddoppelschicht eingebettet oder mit ihr verknüpft. Diese Proteine sind fast immer amphipatisch und entsprechend in der Lipiddoppelschicht ausgerichtet. Hydrophobe Regionen des Proteins assoziieren mit dem Inneren der Membran, während hydrophile Regionen in die wässrige Umgebung an beiden Membranoberflächen hineinreichen.



(a) elektronenmikroskopische Aufnahme der Membranen zwei benachbarter Zellen

(b) Modell einer Membran als Lipiddoppelschicht mit eingebetteten Proteinen

Abbildung 2.13: Membranen und Membranstruktur. (a) Unter dem Transmissionselektronenmikroskop (TEM) wird jede der Zellmembranen, die die beiden benachbarten Zellen umgeben, als Paar dunkler Bänder erkennbar, was auf die Wechselwirkung von Osmium mit den hydrophilen Köpfen der Phospholipidmoleküle zurückgeht, nicht aber auf Wechselwirkungen mit ihren hydrophoben Schwänzen. (b) Biologische Membranen bestehen aus amphipathischen Proteinen, die in eine Lipiddoppelschicht eingebettet sind. Die Proteine sind so in der Membran positioniert, dass ihre hydrophoben Regionen sich im hydrophoben Inneren der Phospholipiddoppelschicht befinden und ihre hydrophilen Regionen mit der wässrigen Umgebung auf jeder Seite der Membran in Kontakt kommen.

Je nach Membran können die Membranproteine verschiedene Rollen übernehmen. Einige sind *Transportproteine*, die für den Transport spezifischer Substanzen durch die sonst undurchlässige Membran verantwortlich sind. Andere sind *Enzyme*, die Reaktionen katalysieren, die mit der jeweiligen Membran assoziiert sind. Wieder andere sind die *Rezeptoren* auf der äußeren Oberfläche der Zellmembran, wie die Proteine für die Elektronentransportzwischenprodukte der mitochondrialen Membran oder die chlorophyllbindenden Proteine der Chloroplasten. Ab *Kapitel 4* (beispielsweise *Abbildung 4.8*) sowie in den darauf folgenden Kapiteln werden wir diesen Membranproteinen wieder begegnen.

2.3.2 Membranen sind selektiv permeabel

Aufgrund des hydrophoben Inneren können nicht-polare Moleküle eine Membran gut durchqueren. Allerdings ist die Membran für die meisten polaren Moleküle undurchlässig und für alle Ionen undurchlässig. Da die meisten Zellbestandteile entweder polar oder geladen sind, besitzen sie nur eine geringe oder gar keine Affinität für das Innere der Membran und sie sind wirkungsvoll daran gehindert, in die Zelle einzudringen oder aus ihr herauszukommen. Sehr kleine Moleküle bilden jedoch eine Ausnahme. Verbindungen, deren Molekulargewicht unter ungefähr 100 Dalton (Da) liegt, diffundieren durch Membranen unabhängig davon, ob sie nicht-polar (O_2 und CO_2) oder polar (Ethanol und Harnstoff) sind. Wasser stellt ein besonders wichtiges Beispiel eines sehr kleinen Moleküls dar, das schnell durch die meisten Membranen diffundieren kann und in Zellen eindringt oder diese verlässt.

Im Gegensatz dazu werden noch die kleinsten Ionen wirksam vom hydrophoben Inneren der Membran ferngehalten. Zum Beispiel ist eine Lipiddoppelschicht mindesten 108 Mal weniger durchlässig für kleine Kationen wie Na^+ oder K^+ als für Wasser. Dieser erstaunliche Unterschied beruht sowohl auf der Ladung eines Ions als auch auf der Hydrathülle, die das Ion umgibt.

Selbstverständlich ist von grundlegender Bedeutung, dass Zellen über Wege verfügen, ihre Ionen wie Na^+ oder K^+ sowie eine Vielzahl polarer Moleküle durch die Membranen zu schleusen, die sonst für diese Substanzen undurchlässig sind. Wie wir bereits anmerkten, sind Membranen mit Transportproteinen ausgestattet, die diese Funktion erfüllen. Ein Transportprotein ist ein spezialisiertes Transmembranprotein, das entweder als *hydrophiler Kanal* durch eine ansonsten hydrophobe Membran dient oder als *Carrier* („Träger“), an den ein spezifischer, gelöster Stoff auf einer Seite der Membran bindet und der dann eine Konformationsänderung durchläuft, um den gebundenen Stoff durch die Membran zu transportieren.

Ganz gleich, ob das Transportprotein die Aufgabe eines Kanals oder eines Carriers erfüllt, jedes Transportprotein ist für ein bestimmtes Molekül oder Ion spezifisch (oder in einigen Fällen für eine Klasse entfernt verwandter Moleküle oder Ionen). Desweiteren können die Aktivitäten dieser Proteine fein reguliert werden, um den Bedürfnissen der Zelle zu entsprechen. Daraus folgt, dass man biologische Membranen am besten als *selektiv permeabel* beschreiben kann. Mit Ausnahme sehr kleiner und nicht-polarer Moleküle können sich Moleküle und Ionen nur dann durch eine bestimmte Membran bewegen, wenn die Membran ein geeignetes Transportprotein besitzt.

Die Bedeutung der Synthese durch Polymerisation 2.4

Zum größten Teil bestehen zelluläre Strukturen wie Ribosomen, Chromosomen, Membranen, Geißeln und Zellwände aus geordneten Reihen linearer *Polymere*, den sogenannten Makromolekülen. Zu den wichtigen Makromolekülen in Zellen gehören Proteine, Nucleinsäuren (sowohl DNA als auch RNA) und *Polysaccharide*, beispielsweise Stärke, Glykogen und Cellulose. Auch *Lipide* gelten manchmal als Makromoleküle. Allerdings unterscheiden sie sich ein wenig von den anderen Klassen der Makromoleküle in der Art, wie sie synthetisiert

werden, und erst in *Kapitel 3* werden wir näher auf sie eingehen. Makromoleküle sind im Hinblick auf Struktur und Funktion von Zellen von großer Bedeutung. Die biochemischen Grundlagen der Zellbiologie zu verstehen, bedeutet daher, ein Verständnis von den Makromolekülen zu erlangen – wie sie gebildet werden, wie sie zusammengesetzt werden und wie sie funktionieren.

2.4.1 Makromoleküle sind für Form und Funktion lebender Systeme von maßgeblicher Bedeutung

Die Bedeutung der Makromoleküle in der Zellbiologie wird durch die in ►*Abbildung 2.14* dargestellte Zellhierarchie unterstrichen. Wir verwenden den Begriff *Hierarchie*, um darauf hinzuweisen, wie biologische Moleküle und Strukturen in Niveaustufen organisiert sein können, wobei jedes Niveau auf dem vorhergehenden aufbaut. Die meisten zellulären Strukturen bestehen aus kleinen, wasserlöslichen *organischen Molekülen* (Niveau 1), die Zellen entweder von anderen Zellen erhalten oder aus einfachen, nicht-biologischen Molekülen wie Kohlendioxid, Ammoniak oder Phosphationen synthetisieren, die in ihrer Umgebung vorliegen. Kleine organische Moleküle polymerisieren und bilden *biologische Makromoleküle* (Niveau 2), beispielsweise Polysaccharide, Proteine oder Nucleinsäuren. Diese Makromoleküle können allein ihre Aufgabe erfüllen oder werden zu einer Vielzahl von *supramolekularen Strukturen* (Niveau 3) zusammengesetzt. Diese supramolekularen Strukturen sind Bestandteile von Organellen und anderen *subzellulären Strukturen* (Niveau 4), aus denen schließlich die *Zelle* selbst besteht (Niveau 5).

Eines der in der *Abbildung 2.14* aufgeführten Beispiele ist die Biogenese der Zellwand (linke Bildtafeln). Bei Pflanzen ist das Polysaccharid Cellulose (Niveau 2) ein wichtiger Baustein der ersten Zell-

wand (Niveau 3). Cellulose ist ein sich wiederholendes Polymer des einfachen Monosaccharids Glucose (Niveau 1), ein Zucker, den die Pflanzenzelle während der Photosynthese aus Kohlendioxid und Wasser bildet. In der ►*Abbildung 2.15* wird die Vorgehensweise der Bildung großer Moleküle durch wiederholtes Verknüpfen kleiner Einheiten dargestellt. Man kann die Bedeutung dieses Verfahren gar nicht genug hervorheben, denn es ist das fundamentale Prinzip der Zellbiochemie. Die vielen Enzyme, die für die Katalyse zellulärer Reaktionen verantwortlich sind, die Nucleinsäuren, die an der Speicherung und Expression genetischer Information mitwirken, das Glykogen, das von unserer Leber gespeichert wird, und die Cellulose, die der pflanzlichen Zellwand Festigkeit verleiht, sind Variationen dieses einen Bauprinzips. Bei jedem dieser Moleküle handelt es sich um ein Makromolekül, das durch Verknüpfung kleiner, sich wiederholender Einheiten gebildet wurde.

Beispiele für die sich wiederholenden Einheiten oder **Monomere** sind die *Glucose*, die in der Cellulose und der Stärke vorkommt, die *Aminosäuren*, die zur Proteinbildung benötigt werden, und die *Nucleotide*, aus denen die Nucleinsäuren bestehen. Im Allgemeinen sind dies kleine, wasserlösliche, organische Moleküle, deren Molekulargewicht weniger als circa 350 Dalton beträgt. Sie können nicht durch biologische Membranen diffundieren, es sei denn, die geeigneten Transportproteine liegen vor. Im Gegensatz dazu sind die meisten Makromoleküle, die aus diesen Monomeren synthetisiert werden, zu groß, um die Membranen zu durchqueren. Sie müssen daher in der Zelle oder in einem Zellkompartiment, in dem sie benötigt werden, gebildet werden.

Aus diesen Beispielen ergibt sich ein allgemeines Prinzip: *Die Makromoleküle, die maßgeblich für die charakteristische Form und Ordnung lebender Systeme verantwortlich sind, entstehen durch Polymerisation kleiner organischer Moleküle.*

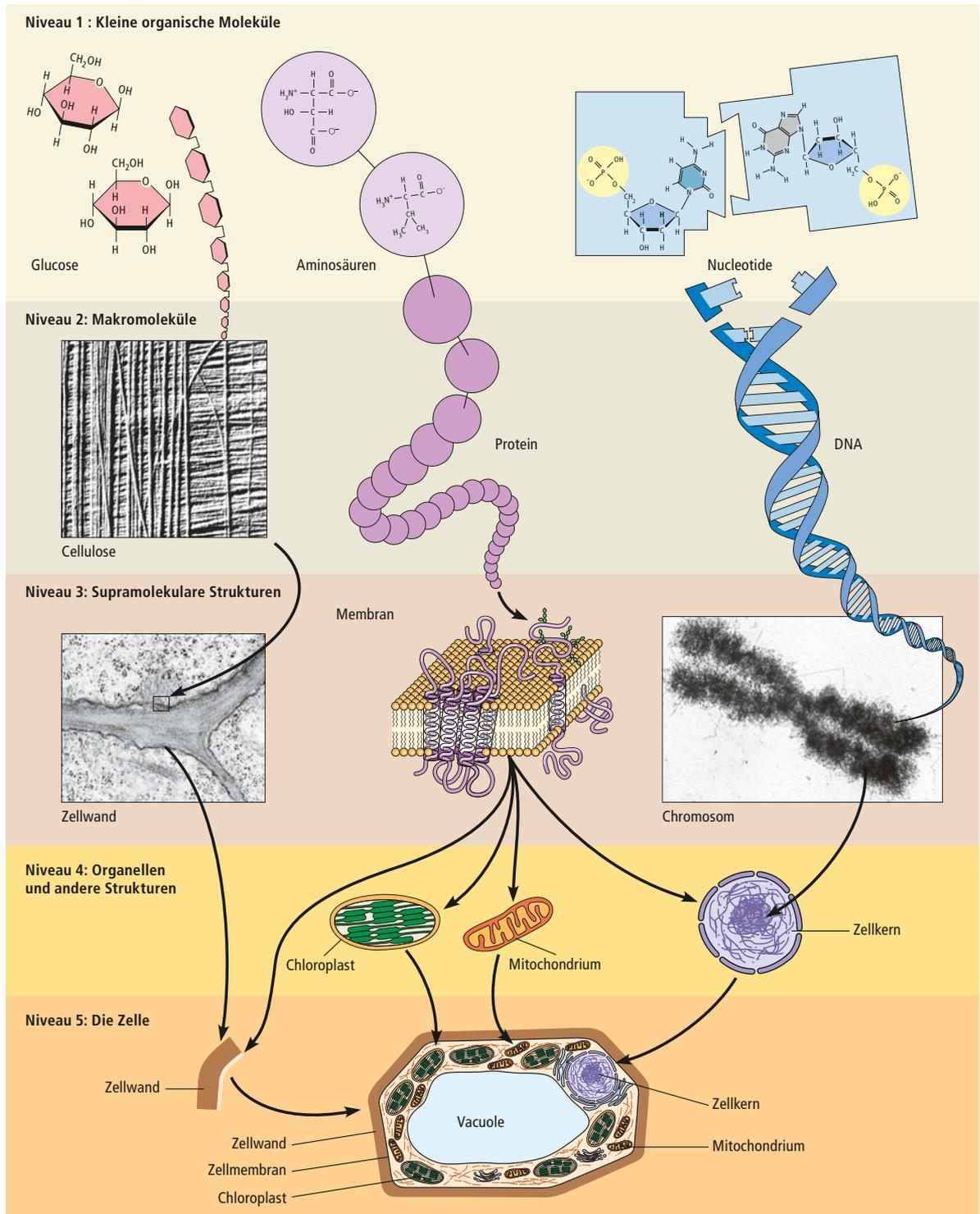


Abbildung 2.14: Die hierarchische Natur zellulärer Strukturen und ihre Zusammensetzung. Kleine organische Moleküle (Niveau 1) werden aus einfachen anorganischen Substanzen synthetisiert und polymerisiert, sodass sie Makromoleküle bilden (Niveau 2). Die Makromoleküle setzen sich dann zu supramolekularen Strukturen zusammen (Niveau 3), aus denen Organellen und andere subzelluläre Strukturen bestehen (Niveau 4) und schließlich die Zelle selber (Niveau 5). Die in Niveau 3 dargestellten supramolekularen Strukturen sind von komplexerer chemischer Zusammensetzung als die Abbildung wiedergibt. Chromosomen, zum Beispiel, enthalten sowohl Proteine als auch DNA – ungefähr zu gleichen Teilen. Ähnlich verhält es sich mit Membranen, die nicht nur Lipide enthalten, sondern eine Vielzahl von Proteinen; und Zellwände enthalten nicht allein Cellulose, sondern auch andere Kohlenhydrate und Proteine.

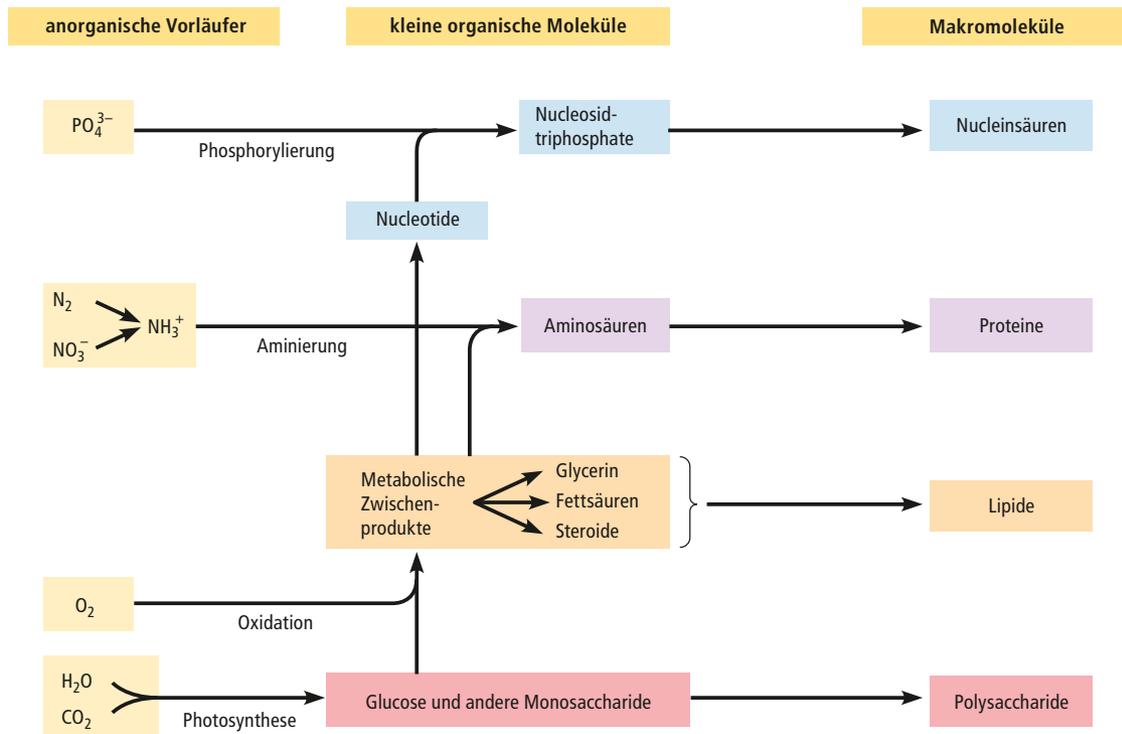


Abbildung 2.15: Die Synthese biologischer Makromoleküle. Einfache anorganische Vorläufer (links) reagieren und bilden kleine organische Moleküle (Mitte), die als Monomere zur Synthese von Makromolekülen (rechts) dienen, aus denen die meisten zellulären Strukturen bestehen.

2.4.2 Zellen enthalten verschiedene Arten von Makromolekülen

Die drei wichtigsten Arten der makromolekularen Polymere der Zellen sind Proteine, Nucleinsäuren und Polysaccharide. In der [Tabelle 2.1](#) werden die allgemeinen Funktionen dieser Makromoleküle aufgeführt, jeweils einige Beispiele genannt und der Typ sowie die Reihe monomerer Untereinheiten vorgestellt, aus denen sich jedes Polymer zusammensetzt. Bei den Nucleinsäuren und Proteinen ist die exakte Anordnung der verschiedenen Monomere von entscheidender Bedeutung für die Funktion. Sowohl bei den Nucleinsäuren als auch bei den Proteinen gibt es fast unbegrenzte Variationsmöglichkeiten im Hinblick auf die lineare Anordnung der verschiedenen Monomere. Somit gibt es Millionen unterschiedlicher DNA-, RNA- und Proteinsequenzen. Im Gegensatz dazu bestehen die Polysaccharide typischerweise aus einem einzigen

Monomer oder zwei verschiedenen Monomeren. Diese Monomere treten in einem Wiederholungsmuster auf, daher gibt es eine relativ geringe Anzahl unterschiedlicher Typen von Polysacchariden.

Nucleinsäuren (sowohl DNA als auch RNA) bezeichnet man als **informationstragende Makromoleküle**, denn die Anordnung der vier Arten von Nucleotidmonomeren in jeder Nucleinsäure unterliegt nicht dem Zufall und trägt wichtige Information. Der Begriff „informationstragend“ bedeutet, dass eine bestimmte Nucleinsäuresequenz in einem spezifischen DNA- oder RNA-Molekül eine kodierende Funktion erfüllt, denn sie enthält die Information, die notwendig ist, um die Aminosäuresequenz des entsprechenden Proteins zu spezifizieren. Auf diese Weise wird in der spezifischen Anordnung der Monomeruntereinheiten in Nucleinsäuren die genetische Information der Zelle gespeichert und übertragen.

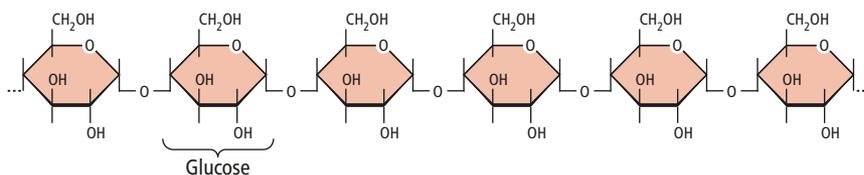
Tabelle 2.1

Biologisch wichtige Makromoleküle

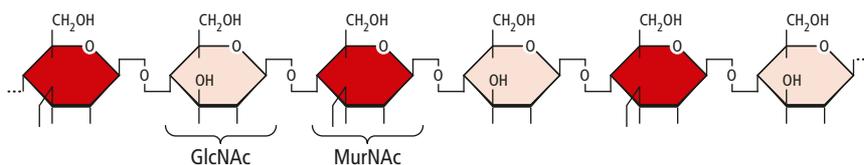
	Proteine	Nucleinsäuren	Polysaccharide	
Allgemeine Funktion	Verschiedene (siehe unten)	Informationstragend	Speicherung	Strukturgebend
Beispiele	Enzyme, Hormone, Antikörper, Carrier, Ionenkanäle	DNA, RNA	Stärke, Glykogen	Cellulose, Chitin
Typ des Monomers	Aminosäuren	Nucleotide	Monosaccharide	Monosaccharide
Anzahl der verschiedenen Monomere	20	4	Ein oder mehrere	Ein oder mehrere

Proteine sind ein zweiter Typ der Makromoleküle, die aus einer nicht-zufälligen Reihe von Monomeren – in diesem Fall Aminosäuren – zusammengesetzt sind. Im Gegensatz zu den Nucleinsäuren überträgt die Monomersequenz keine Information, sondern bestimmt vielmehr die dreidimensionale Struktur des Proteins, die – wie wir bald sehen werden – die biologische Aktivität vorschreibt. Da in den Proteinen 20 verschiedene Aminosäuren vorkommen, gibt es eine nahezu unendliche Menge möglicher Aminosäuresequenzen. Die unterschiedlichen Proteine erfüllen eine Vielzahl von Funktionen im Hinblick auf Struktur, Verteidigung, Transport, Katalyse und Signalwirkung. Da die präzise Sequenz von Aminosäuren in einem Protein von so großer Bedeutung ist, wirken sich störende Variationen in der Sequenz oftmals negativ auf die Fähigkeit des Proteins aus, seine Funktion korrekt zu erfüllen.

Polysaccharide wiederum bestehen typischerweise entweder aus einer einzigen, sich wiederholenden Untereinheit oder aus zwei, sich abwechselnden Untereinheiten. Die Anordnung von Monomeren in einem Polysaccharid trägt daher keine Information und ist nicht unabdingbar für die Funktion des Polymers. Die meisten Polysaccharide sind entweder **Speichermakromoleküle** oder **Strukturmakromoleküle**. Die bekanntesten Polysaccharide mit Speicherfunktion sind die *Stärke* der Pflanzenzellen und das *Glykogen*, das in Bakterien und tierischen Zellen enthalten ist. Wie in ►Abbildung 2.16a dargestellt, bestehen diese beiden Speicherpolysaccharide aus einem sich wiederholenden Monomer – dem einfachen Zucker Glucose – und sie dienen beide der Energiespeicherung.



(a) Ein Speicherpolysaccharid (Fragment eines Stärke- oder eines Glykogenmoleküls)



(b) Ein Strukturpolysaccharid (Fragment eines Bausteins einer bakteriellen Zellwand)

Abbildung 2.16: Speicher- und Strukturmakromoleküle. Speicher- und Strukturmakromoleküle enthalten eine oder einige sich wiederholende Einheiten in einer repetitiven Sequenz. (a) Teil der Sequenz in einem linearen Segment der Speicherpolysaccharide Stärke oder Glykogen, die aus Glucoseeinheiten bestehen, die durch glykosidische Bindungen verbunden sind. (b) Teil der Sequenz eines Polysaccharids einer bakteriellen Zellwand, die aus den Zuckerderivaten *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc) und *N*-Acetylmuraminsäure (MurNAc) besteht, die sich stets abwechseln.

Das bekannteste Beispiel eines Strukturpolysaccharids ist die *Cellulose*, die in den Zellwänden der Pflanzen und den holzigen Geweben enthalten ist. Ebenso wie Stärke und Glykogen besteht Cellulose einzig aus Glucoseeinheiten; aber in der Cellulose sind die Einheiten durch eine etwas andere Bindung verknüpft, worauf wir in *Kapitel 3* genauer eingehen werden. Ein weiteres Beispiel für ein Strukturpolysaccharid, das aus einem einzigen Monosaccharid besteht, ist *Chitin*, das in den Exoskeletten der Insekten, in den Zellwänden der Pilze und den Schalen der Schalentiere enthalten ist. Chitin besteht nur aus *N*-Acetylglucosamin-Untereinheiten (GlcNAc). Die Zellwände der meisten Bakterien enthalten eine komplizierte Form eines Strukturpolysaccharids, das aus zwei Arten von Monomeren besteht – GlcNAc und *N*-Acetylmuraminsäure (MurNAc), die in einer sich stets abwechselnden Sequenz angeordnet sind (► *Abbildung 2.16b*).

2.4.3 Makromoleküle werden schrittweise durch Polymerisation von Monomeren synthetisiert

In *Kapitel 3* werden wir uns mit den wichtigsten Arten der biologisch relevanten Makromoleküle beschäftigen. Zuerst ist es allerdings sinnvoll, mehrere wichtige Prinzipien kennenzulernen, die den Polymerisationsvorgängen zugrunde liegen, aus denen diese Makromoleküle hervorgehen. Obwohl die Chemie der monomeren Untereinheiten und somit die daraus entstehenden Polymere sich erheblich bei den jeweiligen Makromolekülen unterscheiden, treffen die nachfolgend aufgeführten Prinzipien immer zu:

1. Makromoleküle werden immer durch die schrittweise Polymerisation ähnlicher oder identischer kleiner Moleküle, der sogenannten *Monomere*, gebildet.
2. Das Anfügen eines jeden Monomers erfolgt durch Abspaltung eines Wassermoleküls und wird daher als **Kondensationsreaktion** bezeichnet.
3. Die Monomereinheiten, die zusammengefügt werden, müssen vor der Kondensierung als **aktivierte Monomere** vorliegen.

4. Die Aktivierung erfolgt im Allgemeinen durch Kopplung des Monomers an ein **Überträgermolekül**, das ein aktiviertes Monomer bildet.
5. Die Energie, die benötigt wird, um das Monomer an das Überträgermolekül zu koppeln, wird von einem Molekül mit der Bezeichnung *Adenosintriphosphat* (*ATP*) oder einer verwandten, stark Energie geladenen Verbindung zur Verfügung gestellt.
6. Bedingt durch die Art und Weise, wie Makromoleküle gebildet werden, besitzen sie eine ihnen innewohnende **Direktionalität**. Das bedeutet, dass sich die beiden Enden der Polymerkette chemisch voneinander unterscheiden.

Da die Abspaltung eines Wassermoleküls für alle biologischen Polymerisationsreaktionen von grundlegender Bedeutung ist, muss jedes Monomer sowohl über ein Wasserstoffatom (–H) als auch über eine Hydroxylgruppe (–OH) irgendwo in dem Molekül verfügen. Dieses Strukturmerkmal ist in ► *Abbildung 2.17a* schematisch dargestellt. Dort sind die Monomeruntereinheiten (M) als Kästchen dargestellt, die mit der entsprechenden Wasserstoff- und Hydroxylgruppe beschriftet sind. Bei einem bestimmten Polymer können sich die Monomere in anderen Aspekten ihrer Struktur voneinander unterscheiden; aber jedes Monomer verfügt über eine Wasserstoff- und eine Hydroxylgruppe.

Abbildung 2.17a stellt die Monomeraktivierung dar, ein Vorgang, für den Energie benötigt wird. Unabhängig vom Polymertyp ist das Anfügen eines jeden Monomers an eine wachsende Kette immer energetisch unvorteilhaft, es sei denn, das anzufügende Monomer liegt in aktivierter, energetisierter Form vor. Die Aktivierung erfolgt im Allgemeinen durch Kopplung des Monomers an ein Überträgermolekül (C). Die Energie zum Antrieb dieses Aktivierungsvorgangs wird von ATP oder einer eng verwandten, energiereichen Verbindung geliefert. Für jeden Polymertyp wird eine andere Art Überträgermolekül verwendet. Bei der Proteinsynthese werden Aminosäuren aktiviert, indem sie an Überträger geknüpft werden, die man als Transfer-RNA-Moleküle (tRNA) bezeichnet. Polysaccharide werden aus Zuckermolekülen (oftmals Glucose) synthetisiert, die durch Bindung an Derivate von Nucleotiden (Adenosintriphosphat für Stärke, Uridindiphosphat für

Glykogen) aktiviert werden. Bei der Nucleinsäuresynthese werden keine spezifischen Überträgermoleküle benötigt, denn die Nucleotide selbst (zum Beispiel ATP oder GTP) sind sehr energiereiche Moleküle.

Nach ihrer Aktivierung können die Monomere miteinander in einer Kondensierungsreaktion reagieren, die mit der Freisetzung des Überträgermoleküls aus einem der beiden Monomere einhergeht oder an die sich die Freisetzung des Überträgermoleküls anschließt (► *Abbildung 2.17b*). Die nachfolgende Verlängerung des Polymers ist ein sequenzieller, schrittweise ablaufender Vorgang. Es wird jeweils ein aktivierte Monomereinheit nach der anderen angefügt, wodurch das Polymer jeweils um eine Einheit verlängert wird. In der ► *Abbildung 2.17c* wird der n . Schritt eines solchen Vorgangs dargestellt, wenn die nächste Polymereinheit an ein sich verlängerndes Polymer angefügt wird, das bereits n Monomereinheiten enthält. Die chemische Beschaffenheit der energetisierten Monomere, des Überträ-

gers und des tatsächlichen Aktivierungsvorgangs sind bei jedem biologischen Polymer anders, aber das allgemeine Prinzip ist immer das gleiche: An der Polymersynthese wirken immer aktivierte Monomere mit, die über Kondensationsreaktionen verbunden werden und ATP oder eine ähnliche, sehr energiereiche Verbindung wird benötigt, um die Monomere zu aktivieren, indem sie an das geeignete Überträgermolekül gekoppelt werden.

Der Abbau dieser Makromoleküle erfolgt auf einem den Kondensationsreaktionen der Synthese entgegengesetzten Weg. Während des Abbaus werden durch Hydrolyse – Anfügen eines Wassermoleküls, das die Bindung zwischen benachbarten Monomeren spaltet – Monomere aus dem Polymer entfernt. Bei diesem Vorgang erhält ein Monomer von dem Wassermolekül eine Hydroxylgruppe und das andere erhält ein Wasserstoffatom, sodass die ursprünglichen Monomere wieder hergestellt werden.

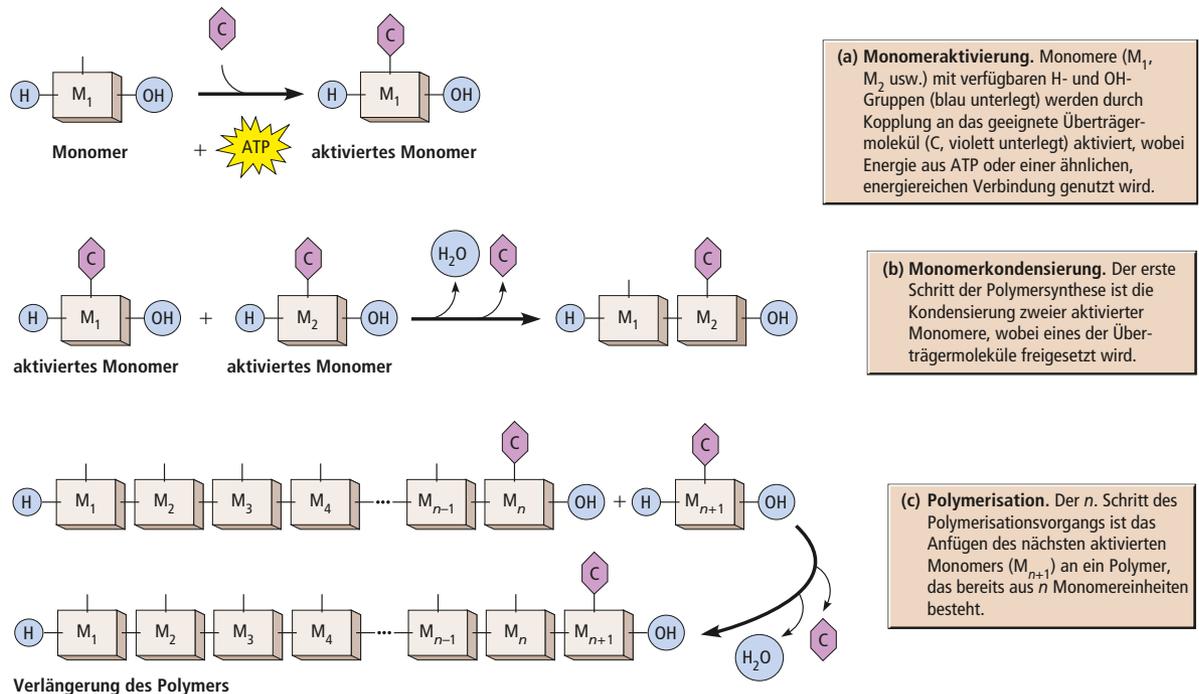


Abbildung 2.17: Die Biosynthese der Makromoleküle. Biologische Makromoleküle werden in einem Prozess synthetisiert, an dem (a) Monomeraktivierung, (b) Kondensierung und (c) Polymerisation mitwirken. Je nach Polymer können die Monomere identisch sein (einige Polysaccharide) oder sich voneinander unterscheiden (Proteine und Nucleinsäuren).

Die Bedeutung der Selbstorganisation

2.5

Bisher haben wir erfahren, dass die Makromoleküle, die die biologische Organisation und Funktion charakterisieren, Polymere aus kleinen, hydrophilen, organischen Molekülen sind. Die einzigen Anforderungen, die an die Polymerisation gestellt werden, sind eine angemessene Versorgung mit Monomeruntereinheiten und eine Energiequelle – sowie, im Fall der Proteine und der Nucleinsäuren, genügend Information, um die Reihenfolge der Monomere zu spezifizieren. Wir müssen uns aber noch mit den Schritten beschäftigen, die jenseits dieser Anforderungen liegen – den Vorgängen, mittels derer diese Makromoleküle zu supramolekularen Strukturen und Organellen zusammengesetzt werden, die leicht als zelluläre Strukturen zu erkennen sind. Oder, schaut man sich die *Abbildung 2.14* an, so müssen wir uns die Frage stellen, wie die Makromoleküle des Niveaus 2 zu den Strukturen höherer Ordnung der Niveaustufen 3, 4 und 5 zusammengesetzt werden.

Von entscheidender Bedeutung für unser Verständnis dieser Strukturen höherer Ordnung ist das Prinzip der **Selbstorganisation**, demzufolge *die Information, die benötigt wird, um die Faltung von Makromolekülen und ihre Wechselwirkungen zu spezifizieren, damit diese kompliziertere Strukturen mit spezifischen biologischen Funktionen bilden, den Polymeren innewohnt*. Dieses Prinzip besagt, dass nach der Synthetisierung von Makromolekülen in der Zelle der Zusammenbau zu komplexeren Strukturen spontan abläuft, ohne weitere Zugabe von Energie oder Information. Bald werden wir sehen, dass dieses Prinzip in gewisser Weise an Qualität gewonnen hat, denn man hat erkannt, dass Proteine, die sogenannten *molekularen Chaperone* (engl.: Begleiter, Anstandsdame), in einigen Fällen für die Proteinfaltung gebraucht werden, um falsche molekulare Wechselwirkungen zu verhindern, aus denen inaktive Strukturen hervorgehen würden. Sogar in solchen Fällen liefern die Chaperonmoleküle aber keine weitere Information. Sie unterstützen lediglich den Vorgang des Zusammensetzens, indem sie Wechselwirkungen hemmen, die zur Bildung falscher Strukturen führen könnten.

2.5.1 Viele Proteine setzen sich selbst zusammen

Ein Prototyp, der sich für das Verständnis der Selbstorganisation als hilfreich erweist, sind Spiralisierung und Faltung zur Bildung eines funktionalen dreidimensionalen Proteins aus einer oder mehreren linearen Aminosäureketten. Obwohl man das nicht immer sorgfältig unterscheidet, ist das unmittelbare Produkt einer Aminosäurepolymerisation nicht wirklich ein Protein, sondern ein **Polypeptid**. Damit dieses ein funktionales Protein wird, müssen eine oder mehrere dieser linearen Polypeptidketten auf eine exakte, vorherbestimmte Art und Weise spiralisieren und sich falten, um die einzigartige, dreidimensionale Struktur oder *Konformation*, anzunehmen, die für die biologische Aktivität erforderlich ist.

Der Beweis für die Selbstorganisation von Proteinen stammt weitestgehend aus Untersuchungen, bei denen die native oder natürliche Konformation eines Proteins durch Veränderung der Umweltbedingungen aufgebrochen wird. Ein derartiger Bruch oder eine Entfaltung können durch Temperaturanstieg erzielt werden, durch sehr saure oder alkalische pH-Werte der Lösung, oder man kann bestimmte chemische Wirkstoffe wie Harnstoff oder einen spezifischen Alkohol hinzufügen. Die Entfaltung eines Polypeptids unter diesen Bedingungen bezeichnet man als **Denaturierung**, denn sie führt zum Verlust der dreidimensionalen Struktur des Proteins – und auch zum Verlust der Funktion. Im Fall eines Enzyms führt die Denaturierung zum Verlust der katalytischen Aktivität.

Wenn ein denaturiertes Polypeptid wieder in einen Zustand zurückgeführt wurde, in dem die native Konformation stabil vorliegt, kann das Polypeptid einen Vorgang durchlaufen, den man als Renaturierung bezeichnet, die Rückkehr des Proteins zu seiner korrekten dreidimensionalen Konformation. In einigen Fällen gewinnt das renaturierte Protein seine biologische Funktion wieder – im Fall des Enzyms die katalytische Aktivität.

In der *Abbildung 2.18a* ist die Denaturierung und anschließende Renaturierung der *Ribonuclease* dargestellt, das Protein, mit dem Christian Anfinsen und seine Kollegen ihre klassischen Experimente zur Proteinfaltung durchführten. Wenn eine Lösung

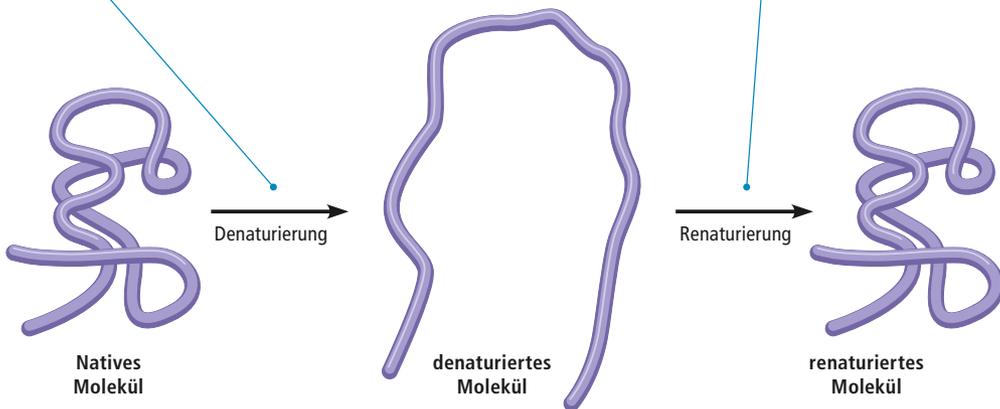
von Ribonuclease erhitzt wird, denaturiert das Protein, was zu einem entfalteten, zufällig spiralisierten Polypeptid ohne klare Form führt. Zudem geht die katalytische Aktivität verloren. Wenn eine Lösung denaturierter Moleküle langsam abkühlt, erlangen die Ribonucleasemoleküle ihre ursprüngliche Konformation sowie ihre katalytische Aktivität wieder. Daher beinhaltet die Aminosäuresequenz die gesamte

Information, die benötigt wird, um die dreidimensionale Struktur des Ribonucleasemoleküls zu spezifizieren. Ähnliche Ergebnisse erhielt man bei Denaturierungs- und Renaturierungsexperimenten mit anderen Proteinen, obwohl sich der Renaturierungsvorgang bei größeren, komplexeren Proteinen erheblich schwieriger, wenn nicht unmöglich gestaltete.

(a) **Spontane Rückfaltung von Ribonuclease nach der Denaturierung.** Anfinsen's Experiment bewies, dass die gesamte Information, die für die richtige Faltung eines Ribonucleasepolypeptids in seine native, dreidimensionale Konformation benötigt wird, in seiner Aminosäuresequenz liegt.

1 **Denaturierung.** Zuerst wurde das gefaltete Polypeptid durch Erhitzen denaturiert, wodurch die nicht kovalenten Wechselwirkungen zwischen seinen Aminosäuren-R-Gruppen aufgebrochen wurden, woraus ein Ribonucleasemolekül hervorging, das keine eindeutige Form hatte und keine enzymatische Aktivität mehr besaß.

2 **Renaturierung.** Anschließend ermöglichte die Renaturierung durch Abkühlen erneut Wechselwirkungen zwischen den Aminosäure-R-Gruppen. Das Polypeptid kehrte spontan in seine native Form zurück und erlangte seine enzymatische Aktivität zurück.



(b) **Spontane Faltung der Ribonuclease während der Synthese.** Während der Synthese an einem Ribosom wirken die gleichen Wechselwirkungen zwischen den Aminosäure-R-Gruppen auf das sich verlängernde Polypeptid (von links nach rechts). Dies führt zur spontanen Faltung des Polypeptids in seine einzigartige Konformation.

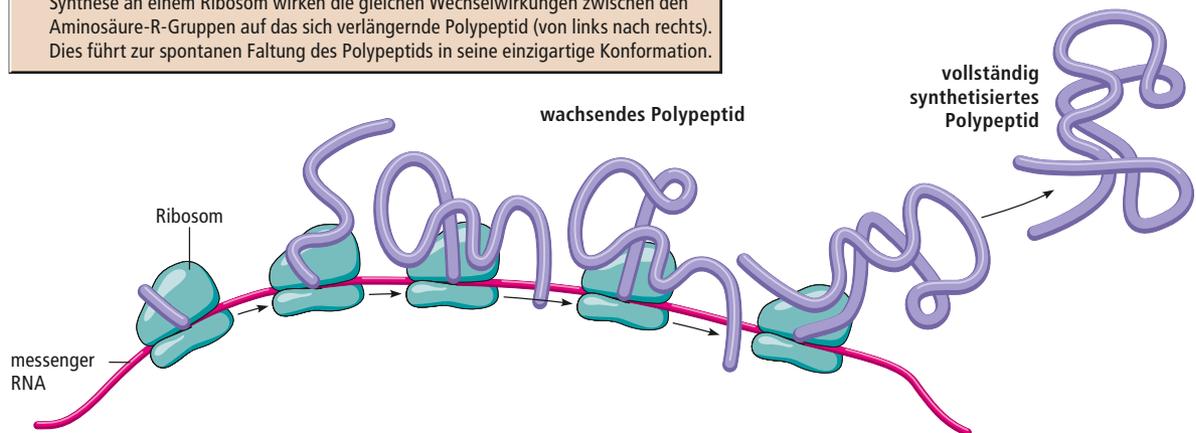


Abbildung 2.18: Die spontane Faltung eines Polypeptids. Das hier dargestellte Protein ist das Enzym Ribonuclease, das in (a) so dargestellt ist, wie es in Anfinsens klassischen Experimenten zur Proteinfaltung *in vitro* verwendet wurde und (b) während der *In-vivo*-Synthese.

2.5.2 Molekulare Chaperone unterstützen die Faltung einiger Proteine

Auf Grund der Fähigkeit einiger denaturierter Proteine, in ihre ursprüngliche Konformation zurückzukehren und ihre biologische Funktion wiederzuerlangen, nahmen die Biologen früher an, dass Proteine und proteinhaltige Strukturen sich auch in Zellen wieder selbst zusammenbauen. Wie in der ► *Abbildung 2.18b* am Beispiel der Ribonuclease dargestellt, findet die Proteinsynthese an den Ribosomen statt. Das Polypeptid wird durch Anfügen von Aminosäuren am Kettenende verlängert. Das Modell der Selbstorganisation geht von Polypeptidketten aus, die sich während der Synthese der Polypeptide spiralisieren und falten.

Man nimmt an, dass das vollständige Polypeptid, wenn es aus dem Ribosom freigesetzt wird, eine stabile, vorhersehbare, dreidimensionale Struktur besitzt, die ausschließlich mit der für den Polymerisationsvorgang notwendigen Energie erzielt wurde. Desweiteren geht man davon aus, dass die Faltung insofern einzigartig ist, als dass jedes Polypeptid mit der gleichen Aminosäuresequenz sich unter gleichen Bedingungen auf identische, wiederholbare Art und Weise faltet. Somit beruht das Modell der Selbstorganisation auf der Annahme, dass die innerhalb und zwischen den Polypeptiden ablaufenden Wechselwirkungen für die Biogenese funktionaler Proteine genügen.

Allerdings beruht das Modell der Selbstorganisation in vivo (in der Zelle) gänzlich auf Untersuchungen mit isolierten Proteinen; und sogar unter Laborbedingungen erlangen nicht alle Proteine ihre native Struktur wieder. Ausgehend von ihrer Arbeit mit einem dieser Proteine (Ribulosebiphosphat-Carboxylase/Oxygenase, dem Chloroplastenzym, das die Umwandlung von CO₂ zu Zucker durch Photosynthese katalysiert) folgerten John Ellis und seine Kollegen von der Warwick University, dass das Modell der Selbstorganisation nicht auf alle Proteine zutreffen könnte. Sie schlugen vor, dass die Wechselwirkungen, die die Proteinfaltung antreiben, von Proteinen unterstützt und gesteuert werden, die man als **molekulare Chaperone** bezeichnet. Diese dienen als Faltungshelfer und tragen dafür Sorge, dass keine falschen Strukturen ohne biologische Aktivität gebildet werden.

Molekulare Chaperone sind Proteine, die die korrekte Zusammensetzung von Proteinen und protein-

haltigen Strukturen erleichtern, aber sie sind nicht Bestandteil der zusammengesetzten Endprodukte. Die bis heute identifizierten molekularen Chaperone vermitteln weder für die Polypeptidfaltung noch für den Zusammenbau von mehreren Polypeptiden zu einem Protein Information. Stattdessen entfalten sie ihre Funktion, indem sie an spezifische Regionen binden, die nur in den frühen Stadien des Zusammenbaus in Anspruch genommen werden, wodurch sie unproduktive Wege des Zusammenbaus hemmen, die zur Bildung falscher Strukturen führen. Ellis und Van der Vies merkten in Zusammenhang mit dem Begriff *molekulares Chaperon* an, dass „der Begriff Anstandsdame (engl.: *chaperone*) auf diese Proteinfamilie zutrifft, denn es sei die Rolle einer Anstandsdame, falsches Verhalten zwischen Menschen zu verhindern und nicht sterische (räumliche) Information für ein solches Verhalten zu liefern“ (Ellis und Van der Vies, 1991, S. 323).

Die Wirkungsweise der molekularen Chaperone wird am besten mit dem Begriff **unterstützte Selbstorganisation** beschrieben. Daher können wir zwischen zwei Typen der Selbstorganisation unterscheiden: strikte Selbstorganisation – für die richtige Faltung wird nur die Information benötigt, die in dem Polypeptid selbst enthalten ist; und die unterstützte Selbstorganisation – das geeignete molekulare Chaperon wird benötigt, um sicherzustellen, dass der korrekte Zusammenbau sich gegen den nicht-korrekten Zusammenbau durchsetzt.

Die Liste der bekannten molekularen Chaperone ist seit dem Jahr 1987, als Ellis und seine Kollegen den Begriff erstmalig vorschlugen, stetig gewachsen. Die ersten molekularen Chaperone, die man untersuchte, waren die der Chloroplasten, der Mitochondrien und der Bakterien. Innerhalb weniger Jahre identifizierte man allerdings auch Chaperone in anderen Bereichen der eukaryotischen Zellen. Chaperonproteine kommen unter normalen Bedingungen in großen Mengen vor und können als Antwort auf Stress, beispielsweise erhöhte Temperatur – ein Zustand, den man als Hitzeschock bezeichnet – oder einen Anstieg entfalteter Proteine in der Zelle, sogar noch mehr werden. Die meisten der häufig vorkommenden Chaperonproteine gehören zwei Familien an, den sogenannten *Hsp60* und *Hsp70*. „Hsp“ ist die Abkürzung für *Hitzeschockprotein* und die Zahl bezieht sich auf das ungefähre Molekulargewicht der Polypeptidmonomere des Proteins – 60.000 Da bzw. 70.000 Da. Die zu einer

Familie gehörigen Proteine sind evolutionär verwandt und kommen in der ganzen biologischen Welt vor. Hsp70-Proteine hat man zum Beispiel bei Bakterien und in den Zellen einer Vielzahl von Eukaryoten nachgewiesen, wo sie an mehreren intrazellulären Orten vorkommen.

2.5.3 Nicht-kovalente Bindungen und Wechselwirkungen sind wichtig für die Faltung von Makromolekülen

Ganz gleich, ob Polypeptide bei Faltung und Selbstorganisation von molekularen Chaperonen unterstützt werden oder nicht, der Vorgang der Selbstorganisation erfolgt ohne zusätzliche Informationszufuhr. Außerdem ist die dreidimensionale Struktur eines Proteins oder eines Proteinkomplexes von bemerkenswerter Stabilität, wenn das Protein in der dreidimensionalen Struktur vorliegt. Zum Verständnis der Selbstorganisation von Proteinen (und, wie sich herausstellt, auch des Zusammenbaus anderer biologischer Moleküle und Strukturen), müssen wir uns mit kovalenten und nicht-kovalenten Bindungen beschäftigen, die Polypeptide und andere Makromoleküle zusammenhalten.

Kovalente Bindungen sind leicht zu verstehen. Jedes Protein oder Makromolekül in der Zelle wird durch starke kovalente Bindungen zusammengehalten, wie wir sie zuvor in diesem Kapitel beschrieben haben. Eine kovalente Bindung entsteht immer dann, wenn zwei Atome Elektronen gemeinsam haben und nicht, wenn sie Elektronen aufnehmen oder abgeben. Der gemeinsame Besitz von Elektronen ist ein hervorstechendes Merkmal des Kohlenstoffatoms, das vier Elektronen in seinem äußeren Orbital hat und daher genau die Balance zwischen der Tendenz Elektronen aufzunehmen oder abzugeben hält. Kovalente Bindungen verknüpfen die Monomere eines Polypeptids; zudem stabilisieren sie die dreidimensionale Struktur vieler Proteine. In *Kapitel 3* werden wir sehen, wie kovalente Disulfidbindungen zwischen zwei Molekülen der Aminosäure Cystein eine wichtige Rolle für die Proteinstruktur spielen. So wichtig kovalente Bindungen auch in der Zellchemie sein mögen, die komplexen molekularen Strukturen einer Zelle können allein durch kovalente Bindung nicht beschrieben werden. Die meisten Strukturen einer Zelle werden durch **nicht-kovalente Bindungen und Wechselwirkungen** zusammengehalten –

wesentlich schwächere Kräfte als die Kräfte, die in Makromolekülen wirken.

Die wichtigsten nicht-kovalenten Bindungen und Wechselwirkungen in biologischen Makromolekülen sind *Wasserstoffbrückenbindungen*, *ionische Bindungen*, *Van-der-Waals-Kräfte* und *hydrophobe Wechselwirkungen*. In diesem Kapitel stellen wir jede dieser Wechselwirkungen vor, aber in *Kapitel 3* werden wir genauer auf sie eingehen (siehe *Abbildung 3.5*). Wie wir bereits anmerkten, wirken schwache, anziehende Wechselwirkungen zwischen einem elektronegativen Atom wie Sauerstoff (oder Stickstoff) und einem Wasserstoffatom, das kovalent an ein zweites elektronegatives Atom gebunden ist. Wir werden bald sehen, dass Wasserstoffbrückenbindungen außerordentlich wichtig für die Erhaltung der dreidimensionalen Struktur von Proteinen und für den Zusammenhalt der beiden Stränge der DNA-Doppelhelix sind.

Ionische Bindungen sind nicht-kovalente, elektrostatische Wechselwirkungen zwischen zwei entgegengesetzt geladenen Ionen. Typischerweise bilden sich im Fall der Makromoleküle ionische Bindungen zwischen positiv und negativ geladenen funktionalen Gruppen, beispielsweise Aminogruppen, Carboxylgruppen und Phosphatgruppen. Ionische Bindungen zwischen funktionalen Gruppen von Aminosäuren in einem Proteinmolekül spielen bei der Festlegung und Erhaltung der Proteinstruktur eine sehr wichtige Rolle. Sie sind außerdem für die Bindung zwischen verschiedenen Makromolekülen von Bedeutung, zum Beispiel bei der Bindung positiv geladener Proteine an negativ geladene DNA-Moleküle.

Van-der-Waals-Kräfte (oder Van-der-Waals-Wechselwirkungen) sind schwach anziehende Wechselwirkungen zwischen zwei Atomen, die nur dann auftreten, wenn die Atome sehr dicht nebeneinander liegen und entsprechend ausgerichtet sind. Wenn Atome oder Gruppen von Atomen zu dicht liegen, beginnen sie allerdings, auf Grund der sich überlappenden Elektronenorbitale, einander abzustößeln. Der Van-der-Waals-Radius eines spezifischen Atoms spezifiziert die „Privatsphäre“ und Distanz, auf die sich andere Atome nähern dürfen. Der Radius liegt im Allgemeinen bei ungefähr 0,12 bis 0,19 nm. Die Van-der-Waals-Radien liefern die Grundlage für die Kalottenmodelle der biologischen Makromoleküle, beispielsweise für das Protein Insulin in der *Abbildung 2.19* und das DNA-Molekül in der *Abbildung 3.19b*.

Der Begriff *hydrophobe Wechselwirkungen* bezeichnet die Tendenz nicht-polarer Gruppen, innerhalb eines Makromoleküls zu assoziieren, wenn sie ihren Kontakt zu nahe liegenden Wassermolekülen und hydrophilen Gruppen in dem gleichen oder einem anderen Makromolekül einschränken. Hydrophobe Wechselwirkungen zwischen nicht-polaren Gruppen kommen sehr häufig bei Proteinen vor und sind die Ursache dafür, dass nicht-polare Gruppen im Inneren eines Proteinmoleküls vorkommen oder in das nicht-polare Innere einer Membran eingebettet sind (siehe *Abbildung 2.13b*).

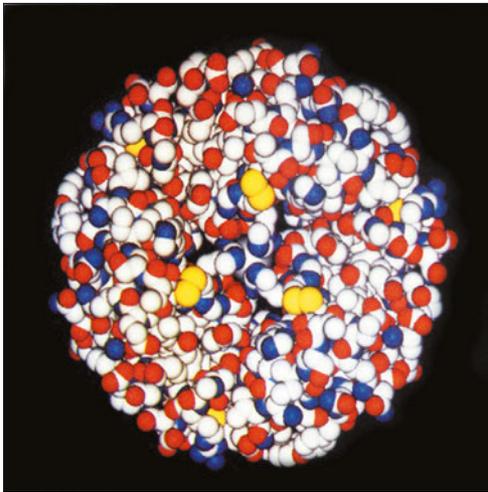


Abbildung 2.19: Kalottenmodell eines Proteins. Alle Atome und chemischen Gruppen dieses Modells des Proteins Insulin werden als Kugeln mit den entsprechenden Van-der-Waals-Radien dargestellt. Beachten Sie, wie dicht die Atome nebeneinander gepackt sind. (Farbschlüssel: C = rot, H = weiß, O = blau, S = gelb)

2.5.4 Selbstorganisation findet auch in anderen Zellstrukturen statt

Das gleiche Prinzip der Selbstorganisation, auf dem Faltung und Wechselwirkungen von Polypeptiden beruhen, gilt auch für komplexere Zellstrukturen. Viele der charakteristischen Strukturen der Zelle sind Komplexe aus zwei oder mehr unterschiedlichen Arten von Polymeren und gehen auf Wechselwirkungen zurück, die sich chemisch von denen der Polypeptidfaltung und der Assoziation unterscheiden. Das Prinzip der Selbstorganisation gilt aber trotzdem. So enthalten zum Beispiel *Ribosomen* sowohl RNA als auch Proteine und *Membranen* bestehen aus Phospholipiden und Proteinen. Obwohl die Primärwand der Zelle, die eine Pflanzenzelle umgibt, hauptsäch-

lich aus Cellulosefibrillen besteht, enthält sie auch eine Vielzahl anderer Kohlenhydrate sowie einen wichtigen Proteinbaustein. Trotz der chemischen Unterschiede zwischen diesen Polymeren wie Proteinen, Nucleinsäuren und Polysacchariden, ähneln die nicht kovalenten Wechselwirkungen, die die supra-molekularen Vorgänge des Zusammenbaus vorantreiben, denen, die die Faltung der einzelnen Proteinmoleküle vorschreiben.

2.5.5 Das Tabakmosaikvirus als Fallstudie der Selbstorganisation

Einige der entscheidenden Forschungsergebnisse im Hinblick auf die Selbstorganisation komplexer biologischer Strukturen verdanken wir den Untersuchungen von Viren. In *Kapitel 4* werden Sie erfahren, dass es sich bei einem Virus um einen Komplex aus Proteinen und Nucleinsäure, entweder DNA oder RNA, handelt. Ein Virus ist nicht selbst lebensfähig, aber es dringt in eine lebende Zelle ein und infiziert sie, übernimmt die Synthesemaschinerie der Zelle und nutzt die Zelle zur Bildung weiterer Virusbausteine. Nach der Synthese der Virusbausteine – virale Nucleinsäure und virale Proteine – setzen sich diese zu neuen, reifen Viruspartikeln zusammen.

Ein besonders gutes Beispiel ist das Tabakmosaikvirus (TMV), ein Pflanzenvirus, dessen Studium sich die Molekularbiologen über viele Jahre gewidmet haben. Das TMV ist ein stäbchenförmiger Partikel mit einem Durchmesser von ungefähr 18 nm und einer Länge von 300 nm. Es besteht aus einem RNA-Einzelstrang von 6.395 Nucleotiden und circa 2.130 Kopien eines einzigen Polypeptids – des *Hüllproteins*, wobei jede Kopie 158 Aminosäuren enthält. Das RNA-Molekül bildet einen helikalen Kern, um den sich ein Zylinder aus Proteinuntereinheiten gruppiert (► *Abbildung 2.20*).

Heinz Fraenkel-Conrat und seine Kollegen haben mehrere wichtige Experimente durchgeführt, die maßgeblich zu unserem Verständnis der Selbstorganisation beigetragen haben. Sie trennten die RNA- und die Proteinbausteine des TMV und setzten diese dann *in vitro* (in einem Reagenzglas) zusammen. Es bildeten sich spontan funktionale Viruspartikel, die Pflanzenzellen infizieren konnten. Dieses Ergebnis war einer der ersten und zugleich überzeugendsten Beweise dafür, dass die Bausteine einer komplexen biologischen Struktur sich ohne externe Information

spontan zu funktionalen Einheiten zusammenfügen können. Besonders interessant war die Erkenntnis, dass die RNA eines Virusstamms mit dem Proteinbaustein eines anderen Stamms auch ein infektiöses Hybridvirus bilden konnte. Bemerkenswerterweise bestimmte die RNA und nicht das Protein den Virustyp, den die infizierten Zellen bildeten.

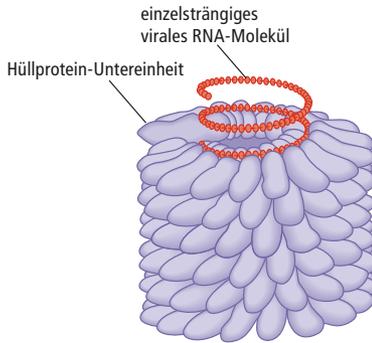


Abbildung 2.20: Ein Strukturmodell des Tabakmosaikvirus (TMV). Ein einzelsträngiges RNA-Molekül ist zu einer Helix spiralisiert und von einer Hülle umgeben, die aus 2.130 identischen Proteinuntereinheiten besteht. Nur ein Teil des gesamten TMV-Virions ist hier dargestellt; mehrere Proteinschichten des oberen Endes der Struktur wurden weggelassen, um das helikale RNA-Molekül im Inneren freizulegen. Ein Virion ist ein einzelnes Viruspartikel, das sich außerhalb einer Zelle befindet.

Der Vorgang der Selbstorganisation ist seitdem eingehend untersucht worden und hat sich als überraschend komplex herausgestellt. Die Grundeinheit des Zusammenbaus eines TMV ist eine doppelschichtige Scheibe aus Proteinhülle, wobei jede Schicht aus 17 identischen, ringförmig angeordneten Untereinheiten besteht (►Abbildung 2.21a). Anfänglich hat jede Scheibe die Struktur eines Zylinders, aber sie durchläuft eine Konformationsänderung, aus der sie als feste, helikale Form hervorgeht, die mit einem kurzen Segment (ungefähr 102 Nucleotide) des RNA-Moleküls interagiert (►Abbildung 2.21b). Infolge dieses Übergangs kann eine weitere Scheibe binden (►Abbildung 2.21c) und jede nachfolgende Scheibe durchläuft die Konformationsänderung vom Zylinder zur Helix und bindet weitere 102 RNA-Nucleotide. Dieser Verlängerungsvorgang, der Scheibe für Scheibe erfolgt, wird fortgesetzt und die nacheinander gestapelten Scheiben bilden für den RNA-Strang einen helikalen Pfad (►Abbildung 2.21d). Schlussendlich entsteht ein reifer Viruspartikel und die RNA ist vollständig mit Hüllprotein überzogen.

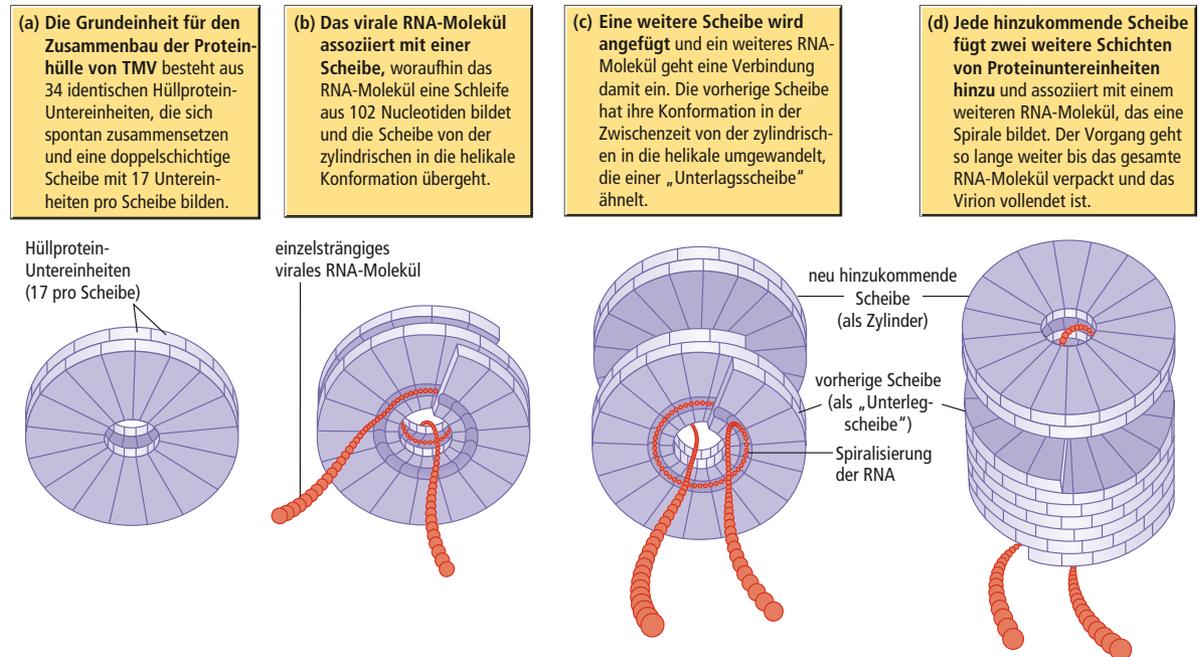


Abbildung 2.21: Spontane Selbstorganisation des Tabakmosaikvirus-Virions (TMV-Virion). Das TMV-Virion setzt sich spontan aus einer Mischung zusammen, die aus seinem Hüllprotein und RNA-Bestandteilen besteht. Die für den korrekten Zusammenbau erforderliche Information liegt in den Proteinen und der RNA, es wird keine zusätzliche Energie benötigt.

2.5.6 Grenzen der Selbstorganisation

In vielen Fällen scheint die Information, die benötigt wird, um die genaue Konformation der Zellstruktur zu spezifizieren, ganz in den Polymeren zu liegen, die zu der Struktur beitragen. Diese Systeme der Selbstorganisation erreichen ohne weitere Informationseingabe stabile, dreidimensionale Konformationen, denn der Informationsgehalt des Bausteinpolymers reicht zur Steuerung des gesamten Zusammensetzungsvorgangs. Sogar bei der unterstützten Selbstorganisation liefern die mitwirkenden molekularen Chaperone keine weitere Information.

Es scheint allerdings einige Systeme der Selbstorganisation zu geben, die von weiterer Information abhängig sind, die von einer bereits existierenden Struktur zur Verfügung gestellt wird. In diesen Fällen entsteht die endgültige Struktur nicht durch Zusammensetzung von Bausteinen zu einer neuen Struktur, sondern durch Einordnung der Bausteine in die Matrix einer bereits existierenden Struktur. Membranen, Zellwände und Chromosomen sind Beispiele für Zellstrukturen, die standardmäßig durch Anfügen neuen Materials an bestehende Strukturen aufgebaut werden.

Andererseits sind diese Strukturen noch nicht hinreichend charakterisiert worden, um mit Bestimmtheit zu sagen, ob die Gegenwart bereits existierender Strukturen notwendig ist oder die Komponenten unter geeigneten Bedingungen zur Selbstorganisation fähig sind. Hinweise durch Untersuchungen zum Beispiel mit künstlichen Membranen und mit Chromatin (isolierte chromosomale Bausteine) legen die Vermutung nahe, dass eine bereits existierende Struktur, die in vivo standardmäßig mitwirkt, keine unabdingbare Voraussetzung für den Zusammenbau sein müsste. Weitere Untersuchungen werden erforderlich sein, bevor wir mit Sicherheit sagen können, ob und in welchem Maß externe Information beim Vorgang des Zusammenbaus dieser zellulären Komponenten benötigt oder genutzt wird.

2.5.7 Der hierarchische Zusammenbau bringt der Zelle Vorteile

Jeder der untersuchten Vorgänge, die beim Zusammenbau ablaufen, steht beispielhaft für die grundlegende Zellstrategie des **hierarchischen Zusammenbaus**, der in *Abbildung 2.14* dargestellt wird.

Biologische Strukturen werden fast immer hierarchisch aufgebaut, wobei zuvor zusammengesetzte Einheiten als wichtige Zwischenprodukte auf dem Weg von einfachen Startermolekülen zu den Endprodukten wie Organellen, Zellen und Organismen dienen. Betrachten Sie, wie diese Zellstrukturen gebaut werden. Zuerst werden große Mengen ähnlicher oder sogar identischer monomerer Untereinheiten durch Kondensation zu Polymeren zusammengesetzt. Diese Polymere aggregieren spontan, aber spezifisch, zu charakteristischen Einheiten aus vielen Polymeren. Aus diesen multimeren Einheiten gehen noch komplexere Strukturen hervor und schließlich entstehen Komplexe, die als unverwechselbare, subzelluläre Strukturen zu erkennen sind.

Dieser hierarchische Vorgang bietet aufgrund der chemischen Einfachheit und der Effizienz des Zusammenbaus einen doppelten Vorteil. Möchte man die chemische Einfachheit würdigen, so muss man nur erkennen, dass fast alle Strukturen in einer Zelle und in Organismen aus ungefähr 30 kleinen Vorläufermolekülen synthetisiert werden, die George Wald als das „Alphabet der Biochemie“ bezeichnete. Dieses Alphabet umfasst 20 Aminosäuren, die in Proteinen enthalten sind, die fünf aromatischen Basen der Nucleinsäuren, zwei Zucker und drei Lipidmoleküle. Diesen werden wir in *Kapitel 3* wieder begegnen (siehe *Tabelle 3.2*). Da die Polymere aus diesen Bausteinen durch einige wenige Typen von Kondensationsreaktionen abgeleitet werden können, kann ein Großteil der strukturellen Komplexität des Lebens leicht durch hierarchischen Zusammenbau zu nacheinander immer komplexer werdenden Strukturen hervorgebracht werden.

Der zweite Vorteil des hierarchischen Zusammenbaus liegt in der „Qualitätskontrolle“, die auf jeder Baustufe durchgeführt werden kann, wodurch defekte Komponenten zu einem frühen Zeitpunkt verworfen werden können und nicht in eine komplexere Struktur eingebaut werden, die unter größerem Aufwand entfernt und ersetzt werden müsste (siehe *Exkurs 2A*). Wenn eine falsche Untereinheit an einem entscheidenden Punkt der Kette in ein Polymer eingebaut wird, dann könnte es sein, dass dieses bestimmte Molekül entsorgt werden muss; aber den Zellen bleibt der Aufwand für die Synthese eines komplizierteren Supramoleküls oder sogar eines ganzen Organells erspart, wenn der Defekt frühzeitig erkannt wird. Im Laufe des Buches werden wir häufig sehen, über welche hervorragenden Hilfsmittel die Zellen verfügen,

um sicherzustellen, dass die richtige Struktur und Funktion der Zellbausteine gewährleistet wird; wir

werden auch sehen, wie Zellen defekte Bausteine erkennen und ersetzen können.

2A ► Näher betrachtet

Tempus Fugit und die hohe Kunst des Uhrmachers

„Verflixt! Schon wieder eine kaputte Uhr!“ Angewidert schmiss der Uhrmacher Tempus Fugit den defekten Zeitmesser in den Mülleimer und murrte vor sich hin: „Zwei der letzten drei Uhren musste ich wegwerfen. Was bin ich nur für ein Uhrmacher?“

„Eine gute Frage, Fugit“, hört er eine Stimme in der Ladentür. Tempus blickte auf und sah Caveat Emptor, der das Geschäft betrat. „Vielleicht kann ich dir helfen, wenn du mir erzählen magst, wie du Uhren machst.“

„Niemand hat dich um deine Hilfe gebeten, Emptor“, knurrte Tempus gereizt und wünschte sich von ganzem Herzen, dass niemand sein Selbstgespräch mitgehört hätte.

„Nun ja, du wirst meine Hilfe erhalten“, fuhr Caveat recht unbeirrt fort. „Nur sag mir einmal genau, wie du eine Uhr herstellst und wie lange du dafür brauchst. Ich bin vor allem daran interessiert, die Vorgehensweise von Pluribus Unum, der das neue Geschäft weiter unten in der Straße führt, mit deiner zu vergleichen.“

Schon die bloße Erwähnung des Namens seines Konkurrenten ließ Tempus wieder knurren. „Unum!“ tobte er. „Was versteht der schon von der hohen Kunst der Uhrenherstellung?“

„Eine ganz Menge, so scheint’s – vielleicht mehr als du“, antwortete Caveat. „Aber sag mir genau, wie du vorgehst. Wie viele Arbeitsschritte benötigst du für eine Uhr, und wie oft unterläuft dir ein Fehler?“

„Man braucht genau 100 Arbeitsschritte, um eine Uhr herzustellen. Man darf bei keinem Schritt einen Fehler machen, sonst läuft die Uhr nicht. Es ist ein schwieriges Unterfangen, aber ich habe meine Fehlerquote auf ein Prozent gesenkt“, sagte Tempus und man konnte zumindest einen Hauch von Stolz in seiner Stimme hören. „Ich kann innerhalb einer Stunde eine Uhr fertigstellen, aber ich fertige nur 36 Uhren in der Woche, weil ich immer Dienstagnachmittag Dartspielen gehe.“

„Gut, schauen wir uns das mal genauer an“, sagte Caveat und zog einen Taschenrechner aus seiner Tasche. „Das heißt, mein lieber Fugit, dass du nur ungefähr 13 Uhren in der Woche herstellst, die auch wirklich laufen. Alle anderen musst du wegwerfen, gerade so wie die Uhr, die du weggeworfen hast, als ich dein Geschäft betrat.“

„Woher weißt du das, du Wichtigtuer?“ fragte Tempus zu seiner Verteidigung und wunderte sich, wie es diesem Besserwisser mit seinem Taschenrechner gelingen konnte, sein so sorgsam gehütetes Geheimnis aufzudecken.

„Ganz einfach, mein lieber Watson“, antwortete Caveat vergnügt. „Man braucht nur einfache Wahrscheinlichkeitsrechnung. Du sagtest, dass du für jede Uhr 100 Arbeitsschritte benötigst und dass du mit 99-prozentiger Wahrscheinlichkeit eine funktionstüchtige Uhr baust. Das sind 0,99 hoch 100, das macht 0,366. Damit sind also nur 37 % deiner Uhren richtig zusammengebaut und du kannst die Funktionstüchtigkeit einer Uhr erst dann ausprobieren, wenn du sie fertiggestellt hast. Möchtest du jetzt wissen, wie du im Vergleich mit Unums Geschäft dastehst?“

Tempus lag ein Protest auf den Lippen, aber sein Peiniger sprach so schnell weiter, dass er kaum Luft holte. „Auch er leistet 100 Arbeitsschritte pro Stunde und seine Fehlerquote ist ebenso niedrig wie deine. Auch er geht jeden Dienstagnachmittag weg, aber er fertigt jede Woche ungefähr 27 funktionstüchtige Uhren. Das ist doppelt so viel wie du schaffst, Fugit! Kein Wunder, dass er so viele Uhren in seinem Schaufenster hat und so viele Kunden vor seinem Geschäft stehen. Ich habe gehört, dass er sogar daran denkt, sein Geschäft zu erweitern. Möchtest du wissen, wie er das schafft?“

Tempus war so traurig darüber, dass er nicht einmal versuchte zu protestieren. Außerdem, und er wollte sich das am liebsten nicht eingestehen, starb er vor Neugier zu erfahren, wie Unum das schaffte.

„Zusammensetzen von Untereinheiten, Fugit, das ist die Antwort! Zusammensetzen von Untereinheiten! Anstatt jede Uhr von Anfang an in 100 einzelnen Arbeitsschritten zu fertigen, setzt Unum zehn Einzelteile zusammen, die jeweils zehn Arbeitsschritte benötigen.“ Caveat drückte wieder auf den Tasten seines Taschenrechners herum. „Wollen wir doch mal sehen, er führt zehn Arbeitsschritte mit einer Erfolgsrate von 99 % für jede Uhr aus, so nehme ich 0,99 hoch zehn und nicht hoch 100. Das macht 0,904, was bedeutet, dass 90 % aller Untereinheiten ohne Fehl und Tadel sind. Also verbringt er jede Woche 33 Stunden mit der Anfertigung von 330 Untereinheiten, wirft die defekten Untereinheiten weg und hat immer noch ungefähr 300, die er während der letzten drei Stunden Freitagnachmittags zusammenfügt. Er braucht zehn Arbeitsschritte pro Uhr mit der gleichen Fehlerquote wie vorher, so dass

er wieder auf eine Erfolgsquote von 99 % kommt. Er muss nur ungefähr drei fertiggestellte Uhren wegwerfen und hat ungefähr 27 Uhren, die als Krönung seiner Arbeit laufen. Währenddessen hast du ebenso hart und mit eben solcher Präzision gearbeitet, jedoch fertigst du nur halb so viele Uhren. Was sagst du dazu, mein lieber Fugit?“

Tempus brachte eine müde Antwort über die Lippen: „Nur eine Frage, Emptor, und wahrscheinlich werde ich mich dafür hassen, dass ich sie dir gestellt habe. Aber weißt du zufällig, was Unum Dienstagnachmittags macht?“

„Ich bin froh, dass du mich fragst“, antwortete Caveat und steckte auf dem Weg zur Tür seinen Taschenrechner wieder in die Tasche. „Allerdings glaube ich nicht, dass du sein Interesse für Dart wecken könntest – er verbringt jeden Dienstagnachmittag damit, Unterricht in der Kunst des Uhrenmachens zu erteilen.“

► ZUSAMMENFASSUNG DER WICHTIGSTEN INHALTE ◀

Die Bedeutung des Kohlenstoffs

- Das Kohlenstoffatom besitzt mehrere Eigenschaften, dank derer es auf einzigartige Weise die Grundlage des Lebens bildet. Jedes Atom bildet vier stabile kovalente Bindungen und kann über Einfach-, Doppel- und Dreifachbindungen mit einem oder mehreren Kohlenstoffatomen Bindungen eingehen. Daraus ergibt sich eine Vielzahl linearer, verzweigter und ringförmiger Verbindungen.
- Kohlenstoff geht auch leicht Bindungen mit mehreren anderen Typen von Atomen ein, die sehr häufig in zellulären Verbindungen vorkommen, darunter Wasserstoff, Sauerstoff, Stickstoff, Phosphor und Schwefel. Diese Elemente sind sehr häufig Bestandteil funktionaler Gruppen, die an Kohlenstoffskelettgruppen gebunden sind, beispielsweise Hydroxyl-, Sulfhydryl-, Carboxyl-, Amino-, Phosphat-, Carbonyl- und Aldehydgruppen.

Die Bedeutung von Wasser

- Die einzigartigen chemischen Eigenschaften des Wassers machen es zu der Verbindung, die am häufigsten in Zellen vorkommt. Zu diesen Eigenschaften gehören die Kohäsionskraft, die spezifische Wärme, seine Fähigkeit, Temperatur zu stabilisieren und die Fähigkeit, als Lösungsmittel der meisten biologischen Moleküle zu wirken.
- Diese chemischen Eigenschaften ergeben sich aus der Polarität des Wassermoleküls. Die Polarität beruht auf der ungleichen Verteilung gemeinsamer Elektronen in den kovalenten Sauerstoff-Wasserstoff-Bindungen und der gekrümmten Form, wodurch das Sauerstoffende des Atoms leicht negativ und die Wasserstoffatome leicht positiv geladen sind.
- Infolge dieser Polarität entstehen viele Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wassermolekülen sowie zwischen Wasser- und anderen polaren Molekülen, wodurch diese in Wasser löslich sind.

Die Bedeutung der selektiven Permeabilität von Membranen

- Alle Zellen sind von einer sie vom umgebenden Milieu abgrenzenden Zellmembran umschlossen, die selektiv permeabel ist. Und diese Membran kontrolliert die Substanzen, die in die Zelle hinein und aus der Zelle heraus gelangen.
- Biologische Membranen besitzen eine Phospholipiddoppelstruktur mit einem hydrophoben Inneren, welche die direkte Passage großer, polarer Moleküle, geladener Moleküle und Ionen verhindert.
- Allerdings können große, polare und geladene Moleküle und Ionen die Membranen mittels integraler Membrantransportproteine durchqueren, denn die Transportproteine bilden hydrophile Poren, die den Transport spezifischer Moleküle ermöglichen.

Die Bedeutung der Synthese durch Polymerisation

- Die molekularen Bausteine der Zelle sind kleine, organische Moleküle, die schrittweise durch Polymerisation zu Makromolekülen zusammengesetzt werden, die für Zellstruktur und Zellfunktion von sehr großer Bedeutung sind. Relativ wenige monomere Einheiten bilden die Vielzahl der Polysaccharid-, Protein- und Nucleinsäurepolymere in Zellen.
- Zur Polymerisation von Monomeren müssen diese zuerst aktiviert werden, im Allgemeinen mit Hilfe von ATP. Nach Entfernen von Wassermolekülen durch Kondensationsreaktionen werden die Monomere dann verknüpft.
- Da die Monomere nur an ein spezifisches Ende dieser Makromoleküle angefügt werden, weisen

alle biologischen Polymere in eine Richtung. Polymere werden durch die Umkehrreaktion – Hydrolyse – abgebaut.

Die Bedeutung der Selbstorganisation

- Obwohl für die Polymerisation von Monomeren zu Makromolekülen Energie aufgebracht werden muss, erfolgt die Faltung der Makromoleküle in ihre endgültige dreidimensionale Konformation spontan. Die für die Faltung benötigte Information sowie die Reihenfolge, in der die Monomere zusammengesetzt werden, sind in der chemischen Natur der monomeren Einheiten gespeichert.
- So geht zum Beispiel die einzigartige dreidimensionale Konformation eines Proteins aus der spontanen Faltung der linearen Polypeptidkette hervor und die Konformation hängt nur von der spezifischen Anordnung der Aminosäuren in dem Protein ab. Die endgültige Struktur ergibt sich aus mehreren kovalenten und nicht-kovalenten Wechselwirkungen, darunter Disulfidbindung, Wasserstoffbrückenbindung, ionische Bindung, Van-der-Waals-Kräfte und hydrophobe Wechselwirkungen.
- Einzelne Polymere können auf einzigartige und vorhersagbare Weise miteinander in Wechselwirkung treten und so schrittweise immer komplexere Strukturen hervorbringen. Dieser hierarchische Vorgang der Organisation bietet zwei Vorteile: die chemische Einfachheit und die Effektivität des Zusammenbaus. Zugleich ermöglicht er bei vielen Schritten eine Qualitätskontrolle, um die richtige Bildung aller Zellbausteine sicherzustellen.

ZUSAMMENHÄNGE HERSTELLEN

Nachdem wir uns nun mit einigen Grundlagen der Chemie befasst haben, könnten Sie vielleicht fragen: Wo werden wir diese Grundlagen der Chemie im nun folgenden Kurs der Zellbiologie brauchen? Die einfache Antwort in einem Wort lautet: überall. Im nächsten Kapitel werden wir uns eingehender mit den Makromolekülen beschäftigen und sehen, wie deren Struktur und Funktion durch chemische Wechselwirkungen festgelegt werden. Was machen Hunderte von Enzymen in einer Zelle? Sie führen die für das Leben notwendigen chemischen Reaktionen durch. Was hilft uns, wenn wir uns mit der Bioenergetik der Atmung, der Fermentation und der

Photosynthese beschäftigen? Die Chemie. Ganz ähnlich verhält es sich, wenn wir uns mit Zell-Zell-Kommunikation und der Funktion des Nervensystems beschäftigen, mit dem Cytoskelett und seiner Rolle bei der Zellbewegung und den Vorgängen, mit denen Hormone die Genaktivität regulieren. Was liegt all diesen Vorgängen zu Grunde? Chemie. Zu einem späteren Zeitpunkt werden wir uns mit Zellreproduktion, Nucleinsäure- und Proteinsynthese beschäftigen und damit, wie die Steuerung des normalen Zellzyklus in Krebszellen verändert wird. Was wird uns helfen, diese wichtigen Aspekte der Zellbiologie zu verstehen? Sie haben es erraten – die Chemie!

ÜBUNGSAUFGABEN

Schwierigere Aufgaben sind mit einem • gekennzeichnet.

2-1 Die Fähigkeiten des Kohlenstoffs. Jede der folgenden Eigenschaften ist charakteristisch für das Kohlenstoffatom. Geben Sie für jeden Fall an, inwiefern Eigenschaften des Kohlenstoffatoms zu seiner Rolle als wichtigstem Atom in biologischen Molekülen beitragen.

- A** Das Kohlenstoffatom hat eine Valenz von vier.
- B** Die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung hat eine Bindungsenergie, die stärker ist als die Energie von Lichtphotonen im sichtbaren Spektrum (400 – 700 nm).
- C** Ein Kohlenstoffatom kann gleichzeitig zwei andere Kohlenstoffatome binden.
- D** Kohlenstoffatome können leicht Bindungen mit Wasserstoff-, Stickstoff- und Schwefelatomen eingehen.
- E** Kohlenstoffhaltige Verbindungen können asymmetrische Kohlenstoffatome enthalten.

2-2 Die Fähigkeiten des Wassers. Entscheiden Sie bei jeder dieser Behauptungen über das Wasser, ob sie zutrifft, und entscheiden Sie darüber, ob eine

Eigenschaft beschrieben wird, dank derer Wasser ein wünschenswerter Bestandteil von Zellen ist (W), oder ob die Behauptung zutrifft, aber eine Eigenschaft beschrieben wird, die nicht in Zusammenhang mit Wasser als Zellbaustein steht (X), oder ob sie falsch ist (F). Nennen Sie im Fall einer zutreffenden Behauptung einen möglichen Vorteil für lebende Organismen.

- A** Wasser ist ein polares Molekül und daher ein hervorragendes Lösungsmittel für polare Verbindungen.
- B** Wasser kann durch Reduktion von molekularem Sauerstoff (O₂) gebildet werden.
- C** Wasser hat eine geringere Dichte als Eis.
- D** Die Moleküle flüssigen Wassers sind durch starke Wasserstoffbrückenbindungen miteinander verknüpft.
- E** Wasser absorbiert kein sichtbares Licht.
- F** Wasser ist geruchs- und geschmacklos.
- G** Wasser hat eine hohe spezifische Wärme.
- H** Wasser hat eine hohe Verdunstungswärme.

2-3 Aus falsch mache richtig. Stellen Sie jede der folgenden falschen Behauptungen richtig.

- A** Wasserstoff, Stickstoff und Kohlenstoff sind die Elemente, die am leichtesten starke Mehrfachbindungen eingehen.
- B** Wasser hat eine höhere spezifische Wärme als die meisten anderen Flüssigkeiten, denn es hat ein niedriges Molekulargewicht.
- C** Öltröpfchen in Wasser verbinden sich und bilden aufgrund der starken Anziehung zwischen hydrophoben Molekülen eine separate Phase.
- D** In einer Wasserstoffbrückenbindung haben ein Wasserstoffatom und zwei benachbarte, elektro-negative Atome gemeinsame Elektronen.
- E** Biologische Membranen bezeichnet man als selektiv permeabel, weil sie für große, polare Moleküle und Ionen immer undurchlässig sind.

2-4 Die Löslichkeit von Benzol. Schauen Sie sich die in *Abbildung 2.4* dargestellte chemische Struktur von Benzol an. Welche zellulären Moleküle wären Ihrer Meinung nach in einem Behälter mit Benzol löslich?

2-5 Lenkung des Medikaments an den Wirkungs-ort. Die Firma, in der Sie arbeiten, hat ein neues Medikament gegen Krebs entwickelt, allerdings passiert es auf Grund seiner Größe und vieler polarer, funktionaler Gruppen nicht die Membran der Zielzellen. Können Sie eine Strategie entwickeln, um dieses neue Medikament in die Krebszellen zu lenken?

2-6 Alles dreht sich um Membranen. Beantworten Sie jede der folgenden Fragen über biologische Membranen mit höchstens 50 Wörtern:

- A** Was ist ein amphipathisches Molekül? Warum sind amphipathische Moleküle wichtige Bausteine der Membranen?
- B** Warum bestehen Membranen aus Lipiddoppelschichten und nicht aus Lipidmonoschichten?

C Worin liegt die Bedeutung der Aussage, dass Membranen selektiv permeabel sind?

D Wenn eine Lipiddoppelschicht für K^+ mindestens 10^8 Mal weniger durchlässig ist als für Wasser, wie gelangen die K^+ -Ionen, die für viele Funktionen in der Zelle benötigt werden, in die Zelle hinein?

E Sehr häufig kann man vorhersehen, wie oft ein Membranprotein die Membran durchquert, indem man die Anzahl der kurzen Sequenzen hydrophober Aminosäuren des Proteins ermittelt. Erklären Sie dies.

F Warum werden mehrere Kohlenhydratseitenketten an die hydrophilen und nicht an die hydrophoben Regionen des in der *Abbildung 2.13b* dargestellten Membranproteins angeheftet?

2-7 Die Polarität des Wassers. Erklären Sie die Behauptung, dass alles Leben, so wie wir es kennen, in entscheidendem Maß von der Tatsache abhängt, dass der Winkel zwischen den beiden Wasserstoffatomen im Wassermolekül $104,5^\circ$ und nicht 180° beträgt.

2-8 Das Prinzip der Polymere. Ganz eindeutig spielen Polymere eine wichtige Rolle in der molekularen Ökonomie der Zelle. Welche Vorteile bieten die folgenden Merkmale der biologischen Polymere den Zellen?

A Mittels der gleichen Kondensationsreaktion wird ein besonderer Typ von Polymer gebildet, um nacheinander monomere Einheiten anzufügen.

B Die Bindungen zwischen Monomeren werden durch Abspaltung von Wasser gebildet und durch Anfügen von Wasser aufgebrochen oder gespalten.

• **2-9 TMV-Zusammenbau.** Bei jeder dieser Behauptungen handelt es sich um eine experimentell gemachte Beobachtung im Hinblick auf die Wiederausammensetzung der Virionen des Tabakmosaikvirus (TMV) aus TMV-RNA und Hüllproteinuntereinheiten. Geben Sie für jeden der folgenden Fälle eine vernünftige Schlussfolgerung an, die aus dem

experimentell gewonnenen Ergebnis gezogen werden kann.

- A** Mischt man RNA aus einem spezifischen Stamm von TMV mit Hüllprotein des gleichen Stamm, dann entstehen infektiöse Virionen.
- B** Mischt man RNA aus dem Stamm A von TMV mit Hüllprotein des Stamms B, dann sind die wieder zusammengesetzten Virionen infektiös und in den infizierten Tabakzellen entstehen Viruspartikel des Stamms A.
- C** Isolierte Hüllproteinmonomere können ohne RNA zu einer virusähnlichen Helix polymerisieren.
- D** In infizierten Pflanzenzellen können die entstehenden TMV-Virionen nur TMV-RNA ent-

halten und niemals die verschiedenen Arten zellulärer RNAs, die in der Wirtszelle enthalten sind.

- E** Unabhängig von dem Verhältnis von RNA und Hüllprotein in der Ausgangsmischung enthalten die wieder zusammengesetzten Virionen immer RNA und Hüllprotein in dem Verhältnis von drei Nucleotiden RNA pro Hüllproteinmonomer.

- **2-10 Gibt es Leben auf dem Mars?** Stellen Sie sich dieses futuristische Szenario vor: Man hat Leben auf dem Mars entdeckt und ein neues Makromolekül nachgewiesen, das man als „Marsleben“ bezeichnet. Sie wurden beauftragt, diese neue Verbindung zu untersuchen und herauszufinden, ob es sich bei „Marsleben“ um ein strukturelles oder ein informationstragendes Makromolekül handelt. Auf welche Merkmale würden Sie ihre Arbeit konzentrieren?

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Historisch bedeutsame Literatur ist mit einem • gekennzeichnet.

Allgemeine Nachschlagewerke und Literatur, die einen Überblick vermittelt

- Bhagavan, N. Y. *Medical Biochemistry*. San Diego: Harcourt/Academic Press, 2002.
- Horton, H. R., Moran, L. A., Scrimgeour, K. G., Perry, M. D. und Rawn, J. D. *Biochemie*, 4. Aufl. München: Pearson Verlag, 2008.
- Nelson, D. L. und M. M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 4. Aufl. New York: W. H. Freeman, 2004.
- Malacinski, G. M. *Essentials of Molecular Biology*, 4. Aufl. Boston: Jones and Barletts, 2003.
- Mathews, C. K., E. van Holde und K. G. Ahern. *Biochemistry*, 3. Aufl. Menlo Park, Kalifornien: Benjamin/Cummings, 2000.
- Thornton, R. M. *The Chemistry of Life*. Menlo Park, Kalifornien: Benjamin/Cummings, 1998

Die Bedeutung des Wassers

- Bryant, R. G. The dynamics of water-protein interactions. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* 25 (1996): 29.
- Mathews, R. Wacky water. *New Scientist* 154 (Juni 21, 1997): 40.

Westof, E. Hrsg. *Water and Biological Macromolecules*. Boca Ratón, Florida: CBC Press, 1993.

Wiggins, P. M. Role of water in some biological processes. *Microbiol. Rev.* 54 (1990): 432.

Die Bedeutung von Membranen

- Baldwin, S. A. *Membrane Transport: A Practical Approach*. Oxford: Oxford University Press, 2000.
- Mellman, I. und G. Warren. The road taken: Past and future foundations of membrane traffic. *Cell* 100 (2000): 99.
- Petty, H. R. *Molecular Biology of Membranes: Structure and Function*. New York: Springer Verlag, 1993.
- Rees, D. C. *Membrane Proteins*. Boston: Academic Press, 2003.
- Tien, H. T. und A. Ottova-Leitmannova. *Membrane Biophysics: As Viewed from Experimental Bilayer Lipid Membranes*. New York: Elsevier, 2000.

Die Bedeutung von Makromolekülen

- Creighton, T. E. *Proteins: Structure and Molecular Properties*, 2. Aufl. New York: W. H. Freeman, 1993.
- Gesteland, R. F. und J. F. Atkins, Hrsg. *The RNA World*. Cold Spring Harbor, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994.

- Ingber, D. E. The architecture of life. *Sci. Amer.* 278 (Januar 1998): 48.
- Jardetzky, O. und M. D. Finucane. *Dynamics, Structure, and Function of Biological Macromolecules*. Washington, DC: IOS Press, 2001.
- Petsko, G. A. und D. Ringe. *Protein Structure and Function*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Assoc., 2004.
- Schulz, G. E. und R. H. Schirmer. *Principles of Protein Structure*. New York: Springer Verlag, 1990.
- Yon, J. M. Protein folding: Concepts and perspectives. *Cell. Mol. Life Sci.* 53 (1997): 557.
- Die Bedeutung der Selbstorganisation**
- Anfinsen, C. B. Principles that govern the folding of protein chains. *Science* 181 (1973): 223.
- Baker, D. A surprising simplicity to protein folding. *Nature* 405 (2000): 39.
- Bruinsma, R. F. et al. Viral self-assembly as a thermodynamic process. *Phys. Rev. Lett.* 90 (2003): 248.
- Buchner, J. Supervising the fold: Functional principles of molecular chaperones. *FASEB J.* 10 (1996): 10.
- Creighton, T. E. Protein folding: An unfolding story. *Curr. Biol.* 5 (1995): 353.
- Ellis, R. J. Discovery of molecular chaperones. *Cell Stress Chaperones* 1 (1996): 155.
- Ellis, R. J. und S. M. Van der Vies. Molecular chaperones. *Annu. Rev. Biochem.* 60 (1991): 321.
- Flannery, M. C. Proteins: The unfolding and folding picture. *Amer. Biol. Teacher* 61 (1999): 150.
- Fraenkel-Conrat; H. und R. C. Williams. Reconstitution of active tobacco mosaic virus from its inactive protein and nucleic acid components. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 41 (1955): 690.
- Horwich, A. Two families of chaperonin: Physiology and mechanism. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 23 (2007): 115.
- Ringler, P. und G. E. Schulz. Self-assembly of proteins into designed networks. *Science* 302 (2003): 106.
- Strauss, E. How proteins take shape. *Sci. News* (September 6, 1997).

Die Makromoleküle der Zelle

3.1	Proteine	68
3.2	Nucleinsäuren	86
3.3	Polysaccharide	95
3.4	Lipide	100

In *Kapitel 2* haben wir uns mit den chemischen Prinzipien der Zellorganisation beschäftigt. Wir haben gesehen, dass die wichtigsten biologischen Makromoleküle – Proteine, Nucleinsäuren und Polysaccharide – aus einer relativ geringen Anzahl (von 1 bis 20) sich wiederholenden monomeren Einheiten bestehen. Diese Polymere werden durch Kondensationsreaktionen synthetisiert, bei denen aktivierte Monomere durch Entfernen von Wasser verbunden werden. Nach der Synthese kommt es zur spontanen Faltung und Spiralisierung der einzelnen Polymermoleküle zu stabilen, dreidimensionalen Strukturen. Diese gefalteten Moleküle assoziieren dann gemäß einer hierarchischen Ordnung zu Organisationsstufen höherer struktureller Komplexität, wofür im Allgemeinen keine weitere Energie oder Information benötigt wird.

Nun können wir uns mit den wichtigsten Arten der biologischen Makromoleküle beschäftigen. In jedem Fall werden wir uns zuerst auf die chemische Beschaffenheit der monomeren Bausteine konzentrieren und uns anschließend mit der Synthese und den Merkmalen des Polymers auseinandersetzen. Bald werden wir sehen, dass die meisten biologischen Makromoleküle aus nur ungefähr 30 häufig vorkommenden, kleinen Molekülen in den Zellen synthetisiert werden. Wir beginnen unseren Überblick mit den Proteinen, denn diesen kommen sehr wichtige und vielfältige Aufgaben im Hinblick auf Zellstruktur und Zellfunktion zu. Dann schreiten wir weiter zu den Nucleinsäuren und den Polysacchariden. Unsere Rundreise endet mit den Lipiden, die nicht ganz der Definition eines Polymers entsprechen, aber sie sind wichtige Zellbausteine, deren Synthese mit der Synthese der echten Polymere Ähnlichkeit aufweist.

Proteine

3.1

Proteine sind eine außerordentlich wichtige und zudem in allen Organismen vorkommende Art von Makromolekülen, die an fast jedem Ort in der Zelle anzutreffen sind. Ihre Bedeutung findet sich in ihrem Namen wieder, der von dem griechischen Wort *proteios* abgeleitet wurde, was „erster Platz“ bedeutet. Ganz gleich ob wir von der Synthese von Zucker aus Kohlendioxid bei der Photosynthese sprechen, dem Sauerstofftransport im Blut, der Regulation der Genexpression durch Transkriptions-

faktoren, der Zell-Zell-Kommunikation, der Motilität begeißelter Bakterien, es handelt sich immer um Vorgänge, die in entscheidendem Maß von bestimmten Proteinen mit spezifischen Merkmalen und Funktionen abhängen.

Entsprechend ihrer Funktion teilt man die Proteine in neun Hauptklassen ein (► *Tabelle 3.1*). Viele Proteine sind *Enzyme*, die als Katalysatoren die Geschwindigkeit Tausender chemischer Reaktionen, von denen das Leben abhängt, ganz erheblich erhöhen. Andererseits gibt es die *Strukturproteine*, die die Zellen und Organellen physikalisch stützen und ihnen Gestalt verleihen, wodurch diese ihr charakteristisches Erscheinungsbild erhalten. Die *Motilitätsproteine* spielen bei der Kontraktion und Bewegung von Zellen und intrazellulären Strukturen eine Schlüsselrolle. *Regulatorische Proteine* sind für Kontrolle und Koordination zellulärer Funktionen verantwortlich, wodurch sichergestellt wird, dass die zellulären Aktivitäten so geregelt werden, dass sie den Bedürfnissen der Zelle gerecht werden. *Transportproteine* bewerkstelligen den Transport vieler verschiedener Substanzen über die Membranen der Zellen und der vielen Kompartimente innerhalb der Zellen. *Hormonale Proteine* vermitteln die Kommunikation zwischen den Zellen in den verschiedenen Teilen eines Organismus, und die *Rezeptorproteine* befähigen Zellen, auf chemische Reize aus ihrer Umgebung zu reagieren. Schließlich gibt es die *Proteine des Immunsystems* zum Schutz vor Krankheit und die *Speicherproteine* als Reservoirs von Aminosäuren.

Angesichts der Tatsache, dass praktisch alles, was eine Zelle ist oder was sie macht, von den in ihr enthaltenen Proteinen abhängt, wird klar, dass wir verstehen müssen, was Proteine sind und warum sie gerade die ihnen eigenen Eigenschaften besitzen. Wir beginnen unsere Diskussion mit einem Blick auf die Aminosäuren, welche die Proteine aufbauen, und dann werden wir einige Eigenschaften der Proteine genauer anschauen.

3.1.1 Die Monomere der Proteine sind Aminosäuren

Proteine sind lineare Polymere aus **Aminosäuren**. Obwohl im Allgemeinen mehr als 60 verschiedene Aminosäuren in einer Zelle vorkommen, werden lediglich 20 zur Proteinsynthese benötigt, wie Sie

der ► *Tabelle 3.2* entnehmen können. Einige Proteine enthalten mehr als 20 verschiedene Aminosäuren, aber bei diesen zusätzlichen Aminosäuren handelt es sich im Allgemeinen um Modifikationen, die nach der Synthese des Proteins auftreten. Obgleich die meisten Proteine alle oder fast alle 20 Aminosäuren enthalten, unterscheiden sie sich im Hinblick auf die anteiligen Verhältnisse erheblich und es gibt nicht zwei Proteine mit gleicher Aminosäuresequenz.

Jede Aminosäure besitzt die in der ► *Abbildung 3.1* dargestellte Struktur mit einer Carboxylgruppe, einer Aminogruppe, einem Wasserstoffatom und einer Seitenkette, die man als R-Gruppe bezeichnet. Sie alle sind an ein zentrales Kohlenstoffatom geknüpft, den sogenannten α -Kohlenstoff. Mit Ausnahme von Glycin, bei dem die R-Gruppe lediglich ein Wasserstoffatom ist, haben alle Aminosäuren ein asymmetrisches α -Kohlenstoffatom und existieren daher in zwei stereoisomeren Formen, die man als D- und L-

Aminosäuren bezeichnet (siehe *Abbildung 2.6* und *2.7*). Beide Formen kommen in der Natur vor, aber nur die L-Aminosäuren gibt es in Proteinen.

Da die in der *Abbildung 3.1* dargestellten Carboxyl- und Aminogruppen ein gemeinsames Merkmal aller Aminosäuren sind, hängen die spezifischen Eigenschaften der verschiedenen Aminosäuren von der chemischen Beschaffenheit ihrer jeweiligen R-Gruppen ab, die aus einem einzigen Kohlenstoffatom oder sogar aus relativ komplexen aromatischen Gruppen bestehen können. In der ► *Abbildung 3.2* sind die Strukturen der 20 L-Aminosäuren dargestellt, die in Proteinen vorkommen. Die für jede Aminosäure in Klammern stehende Abkürzung aus drei Buchstaben wird standardmäßig von Biochemikern und Molekularbiologen verwendet. In der ► *Tabelle 3.3* werden diese Abkürzungen aus drei Buchstaben sowie die entsprechenden Abkürzungen aus nur einem Buchstaben, die häufig verwendet werden, aufgeführt.

Tabelle 3.1

Proteinfunktionen

Proteinklasse	Funktion	Beispiele
Enzyme	Selektive Katalyse	Verdauungsenzyme, die die Makromoleküle aus den Nahrungsmitteln zerlegen
Strukturproteine	Unterstützung von Zellstrukturen	Kollagen im tierischen Bindegewebe; Keratin in Haar, Horn und Federn
Motilitätsproteine	Bewegung der Zellen und der Zellteile	Actin und Myosin in Muskeln; Tubulin in Cilien und Geißeln
Regulatorische Proteine	Regulation der Zellfunktion	Transkriptionsfaktoren, die DNA binden und die Genexpression regulieren
Transportproteine	Transport von Substanzen durch Membranen	Glucosetransporter und Ionenkanäle in Membranen
Hormonale Proteine	Kommunikation zwischen entfernt liegenden Teilen eines Organismus	Insulin, das zur Regulierung des Blutzuckerspiegels von der Bauchspeicheldrüse ausgeschieden wird
Rezeptorproteine	Antwort der Zellen auf chemische Reize	Rezeptoren in Nervenzellmembranen empfangen von anderen Nervenzellen chemische Signale
Proteine des Immunsystems	Schutz vor Krankheit	Antikörper im Blut, die Mikroorganismen aufspüren und zerstören
Speicherproteine	Speicherung und Freisetzung von Aminosäuren	Samenproteine, die während der Keimung gespalten werden, um Nährstoffe abzugeben

Quelle: Adaptiert von Campbell und Reece, *Biology*, 6. Aufl. (San Francisco: Benjamin Cummings, 2002), S. 72.

Neun dieser Aminosäuren haben nicht-polare R-Gruppen und sind daher *hydrophob* (Gruppe A). Wenn Sie sich ihre Strukturen ansehen, so wird Ihnen die Kohlenwasserstoffnatur der R-Gruppen auffallen, wobei nur wenige oder gar keine Sauerstoff- und Stickstoffatome vorkommen. Diese hydrophoben Aminosäuren liegen im Allgemeinen im Inneren des Moleküls vor, wenn sich ein Polypeptid in seine dreidimensionale Form faltet. Wenn ein Protein (oder eine Region des Moleküls) ein Übergewicht an hydrophoben Aminosäuren aufweist, dann wird das gesamte Protein (oder der hydrophobe Teil des Moleküls) aus der wässrigen Umgebung abgestoßen und kommt stattdessen in hydrophoben Regionen, beispielsweise im Membraninneren vor.

Die verbleibenden elf Aminosäuren sind *hydrophil*, wobei die R-Gruppen entweder eindeutig *polar* (Gruppe B) oder tatsächlich *geladen* vorliegen, bei den für Zellen charakteristischen pH-Werten. Beachten Sie, dass die beiden sauren Aminosäuren negativ geladen und dass die drei basischen Aminosäuren positiv geladen sind. Hydrophile Aminosäuren treten tendenziell an der Oberfläche von Proteinen auf, wodurch sich die Anzahl der Wechselwirkungen mit Wassermolekülen sowie anderen polaren oder geladenen Substanzen in der näheren Umgebung steigert.

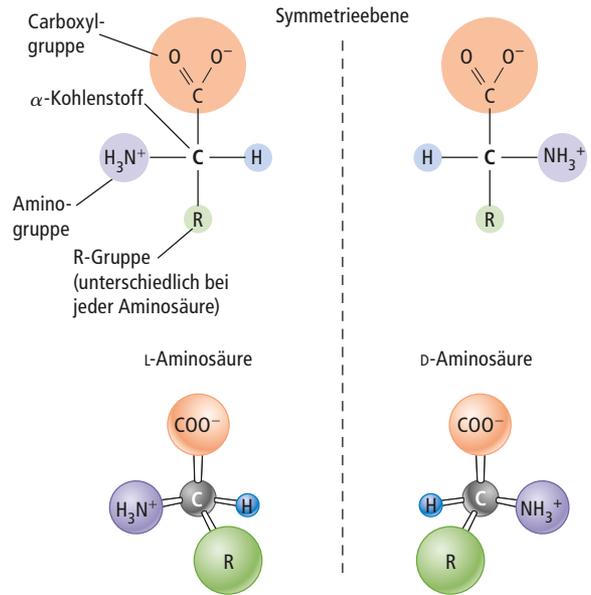


Abbildung 3.1: Struktur und Stereochemie einer Aminosäure.

Da das zentrale Kohlenstoffatom aller Aminosäuren mit Ausnahme von Glycin asymmetrisch ist, kommen die meisten Aminosäuren in zwei isomeren Formen vor, die mit L und D bezeichnet wurden und hier (oben) als konventionelle Strukturformeln und (unten) als Kugel-Stab-Modelle dargestellt werden. Die L-Form und die D-Form sind Stereoisomere, wobei die vertikale gestrichelte Linie die Symmetrieachse ist. Von den beiden Formen kommen nur die L-Aminosäuren in Proteinen vor.

Tabelle 3.2

Die am häufigsten in Zellen vorkommenden kleinen Einheiten der Makromoleküle

Arten der Moleküle	Anzahl der am häufigsten vorkommenden Moleküle	Bezeichnung der Moleküle	Rolle in der Zelle	Nummer der Abbildung der Struktur
Aminosäuren	20	siehe Liste in der <i>Tabelle 3.3</i>	monomere Einheiten aller Proteine	3.2
Aromatische Basen	5	Adenin Cytosin Guanin Thymin Uracil	Bausteine der Nucleinsäuren	3.15
Zucker	3	Ribose Desoxyribose Glucose	Bausteine der Nucleinsäuren Energietabolismus; Baustein von Stärke und Glykogen	3.15 3.21
Lipide	3	Cholin Glycerin Palmitat	Bausteine der Phospholipide	3.27b 3.28a

Quelle: Adaptiert nach Wald (1994).

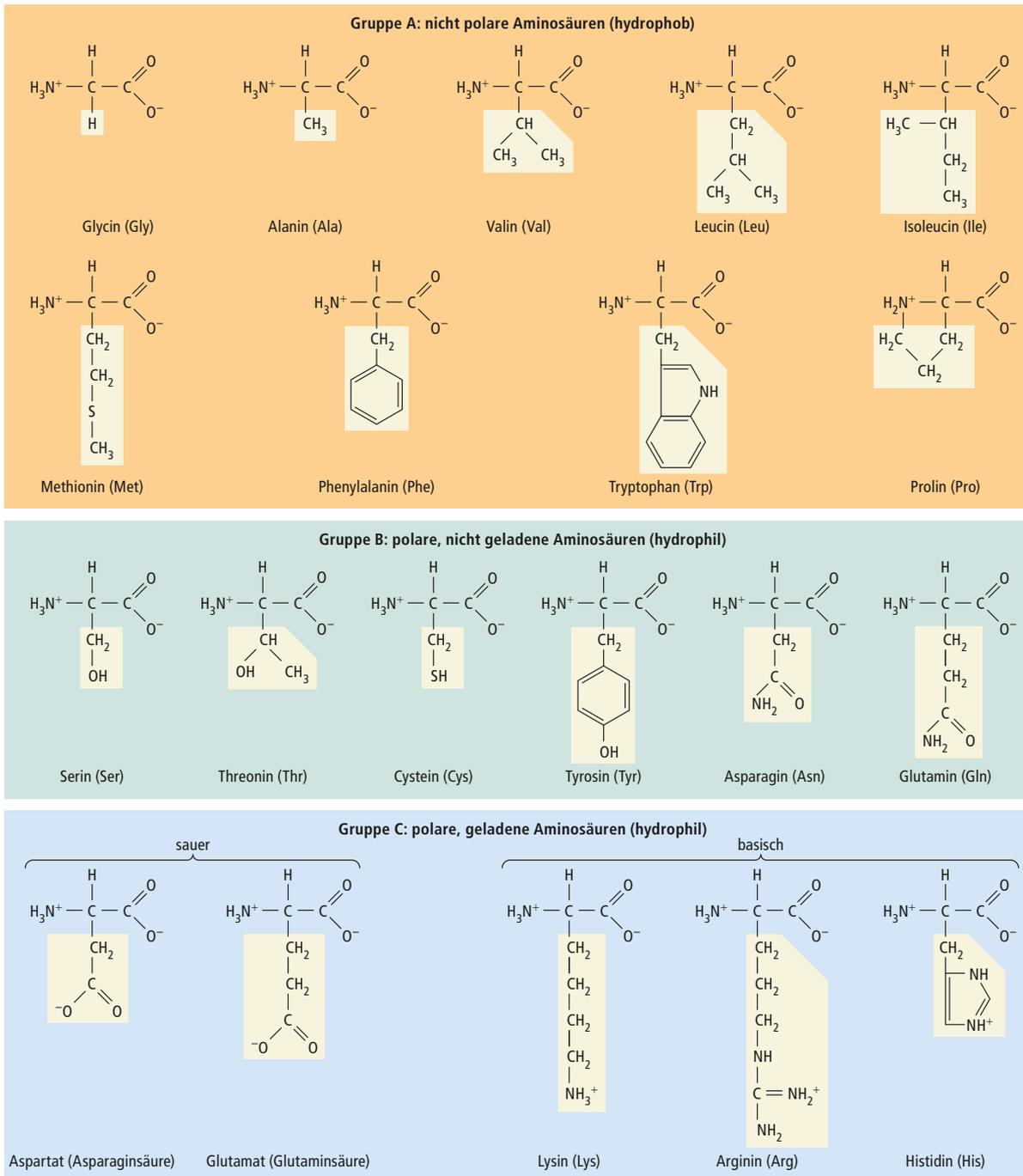


Abbildung 3.2: Die Strukturen der 20 Aminosäuren, die in Proteinen vorkommen. Alle Aminosäuren besitzen eine Carboxylgruppe und eine Aminogruppe, die mit dem zentralen Kohlenstoff (α -Kohlenstoff) verbunden sind, aber jede Aminosäure hat eine eigene, charakteristische R-Gruppe (hell unterlegte Kästen). Die Aminosäuren der Gruppe A haben nicht-polare R-Gruppen und sind daher hydrophob; beachten Sie die Kohlenwasserstoffnatur ihrer R-Gruppen. Die anderen sind hydrophil, was daran liegt, dass die R-Gruppe entweder polar ist (Gruppe B) oder dass die R-Gruppe beim zellulären pH-Wert protonisiert oder ionisiert wurde und daher eine formale elektrostatische Ladung trägt (Gruppe C). Beachten Sie die ungewöhnliche Struktur von Prolin – seine R-Gruppe ist kovalent an den Aminostickstoff gebunden.

Tabelle 3.3

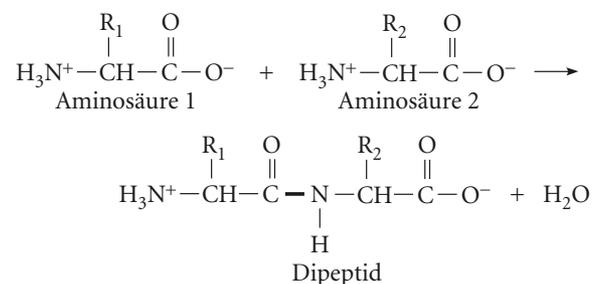
Abkürzungen der Aminosäuren

Aminosäure	Abkürzung aus drei Buchstaben	Abkürzung aus einem Buchstaben (heutzutage gebräuchlicher)
Alanin	Ala	A
Arginin	Arg	R
Asparagin	Asn	N
Aspartat	Asp	D
Cystein	Cys	C
Glutamat	Glu	E
Glutamin	Gln	Q
Glycin	Gly	G
Histidin	His	H
Isoleucin	Ile	I
Leucin	Leu	L
Lysin	Lys	K
Methionin	Met	M
Phenylalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Threonin	Thr	T
Tryptophan	Trp	W
Tyrosin	Tyr	Y
Valin	Val	V

3.1.2 Die Polymere sind Polypeptide und Proteine

Die Verknüpfung einzelner Aminosäuren nacheinander zu einem Strang linearer Polymere erfolgt mittels einer Dehydratisierung (oder Kondensierungsreaktion), die das schrittweise Anfügen jeder neuen Aminosäure an die wachsende Kette ermöglicht (siehe *Abbildung 2.17*). Wenn die drei Atome, aus denen H_2O besteht, entfernt werden, werden der Carboxylkohlenstoff der einen Aminosäure und der Aminostickstoff der zweiten direkt miteinander ver-

knüpft. Diese kovalente C–N-Bindung, die zwei Aminosäuren verbindet, bezeichnet man als Peptidbindung, die in der Darstellung fett gedruckt ist.



Durch jede neue Peptidbindung, die durch Dehydratisierung entsteht, wird die wachsende Kette von Aminosäuren um eine Aminosäure verlängert. Die Peptidbindung ist in ► *Abbildung 3.3* durch Kugel-Stab-Modelle der Aminosäuren Glycin und Alanin schematisch dargestellt. Beachten Sie, dass der Kette aus Aminosäuren, die auf diese Weise entsteht, eine *Direktionalität* innewohnt, denn an einem Ende liegt immer eine Aminogruppe vor und an dem anderen Ende stets eine Carboxylgruppe. Das Ende mit der Aminogruppe bezeichnet man als **N-Terminus** (oder **Aminoterminus**) und das Ende mit der Carboxylgruppe als **C-Terminus** (oder **Carboxylterminus**).

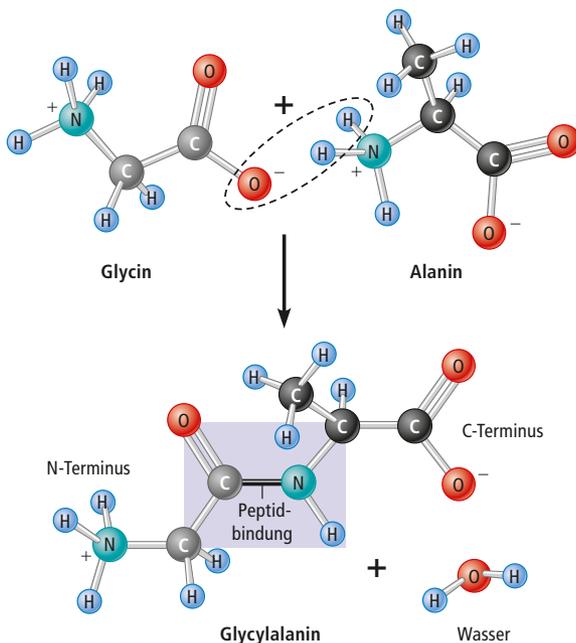


Abbildung 3.3: Bildung einer Peptidbindung. Nacheinander werden Aminosäuren in einem Polypeptid durch Peptidbindungen zwischen der Carboxylgruppe einer Aminosäure und der Aminogruppe der nächsten verknüpft. Hier ist die Bildung einer Peptidbindung zwischen den Aminosäuren Glycin und Alanin dargestellt, während ein Wassermolekül abgespalten wird (gepunktetes Oval).

Obgleich dieser Vorgang der Verlängerung einer Kette aus Aminosäuren oftmals als *Proteinsynthese* bezeichnet wird, trifft dieser Begriff nicht ganz zu, denn das unmittelbare Produkt der Aminosäurepolymerisation ist nicht ein Protein, sondern ein **Polypeptid**. Ein Protein ist eine Polypeptidkette (oder ein Komplex aus mehreren Polypeptiden), die eine einzigartige, stabile, dreidimensionale Form

erreicht hat und folglich ihre biologische Aktivität entfalten kann. Einige Proteine bestehen aus einem einzigen Polypeptid und ihre endgültige Form beruht auf Faltung und Spiralisierung, die spontan während der Kettenbildung ablaufen (siehe *Abbildung 2.18b*). Diese Proteine bezeichnet man als **monomere Proteine**. Viele andere Proteine sind **multimere Proteine**, die aus zwei oder mehr Polypeptiden bestehen, die häufig als Polypeptiduntereinheiten bezeichnet werden.

Aber gehen Sie trotz allem vorsichtig mit der Terminologie um: Einerseits ist ein Polypeptid ein Polymer, dessen monomere, sich wiederholende Einheiten die Aminosäuren sind, andererseits kann das gesamte Polypeptid manchmal eine *monomere* Einheit sein, die Teil eines multimeren Proteins ist. Besteht ein multimeres Protein aus zwei Polypeptiden, dann bezeichnet man es als *Dimer*; besteht es aus drei Polypeptiden, so ist es ein *Trimer*. Das Hämoglobin, das Sauerstoff durch Ihren Blutkreislauf transportiert, ist ein multimeres Protein, das man als *Tetramer* bezeichnet, weil es vier Polypeptide enthält, jeweils zwei der beiden verschiedenen Typen, der sogenannten *α*- und *β*-Untereinheiten (► *Abbildung 3.4*). Bei den multimeren Proteinen findet bei der Proteinsynthese nicht nur eine Verlängerung und Faltung der einzelnen Polypeptiduntereinheiten statt, sondern es schließt sich die nachfolgende Interaktion und Organisation zu einem multimeren Protein an.

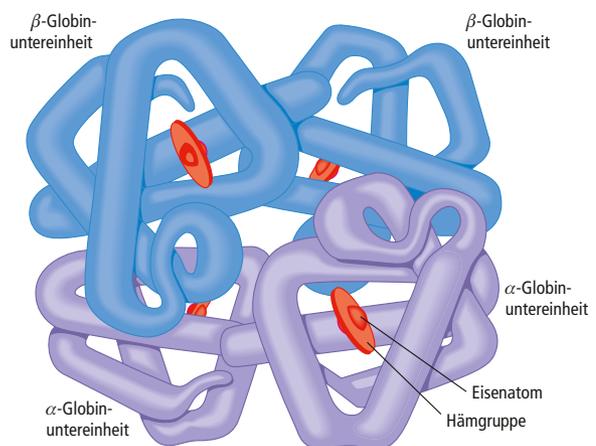


Abbildung 3.4: Die Struktur von Hämoglobin. Hämoglobin ist ein multimeres Protein, das aus vier Polypeptiduntereinheiten besteht (zwei α -Ketten und zwei β -Ketten). Jede Untereinheit enthält eine Hämgruppe mit einem Eisenatom, an das ein einzelnes Sauerstoffmolekül binden kann.

3.1.3 Mehrere Arten von Bindungen und Wechselwirkungen sind für Faltung und Stabilität von Proteinen von Bedeutung

Wie wir bereits in *Kapitel 2* gesehen haben, hängt die anfängliche Faltung eines Polypeptids in seine richtige Form oder Konformation von verschiedenen Arten von Bindungen und Wechselwirkungen ab, darunter die kovalente Disulfidbindung und mehrere nicht-kovalente Wechselwirkungen. Weiterhin hängt die Assoziation einzelner Polypeptide zu einem multimeren Protein von den Bindungen und Wechselwirkungen ab, die in der *Abbildung 3.5* dargestellt sind. An diesen Wechselwirkungen wirken die Carboxyl-, Amino- und R-Gruppen, die man als *Aminosäurereste* bezeichnet, der einzelnen Aminosäuren mit, nachdem sie in das Polypeptid eingebaut wurden.

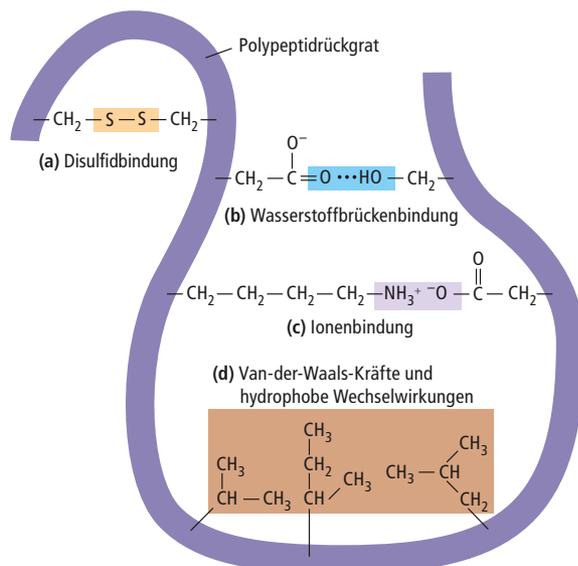
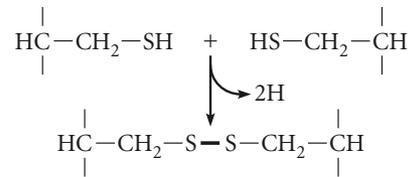


Abbildung 3.5: Bindungen und Wechselwirkungen, die an der Faltung und Stabilität eines Proteins mitwirken. Die anfängliche Faltung und darauffolgende Stabilität eines Polypeptids hängt (a) von kovalenten Disulfidbindungen sowie von mehreren nicht-kovalenten Bindungen und Wechselwirkungen ab, darunter (b) Wasserstoffbrückenbindungen, (c) ionische Bindungen, (d) Van-der-Waals-Kräfte und hydrophobe Wechselwirkungen.

Disulfidbindungen Ein besonderer Typ der kovalenten Bindung, der zur Stabilisierung der Proteinkonformation beiträgt, ist die **Disulfidbindung** zwischen den Schwefelatomen zweier Cysteinamino-säurereste. Diese werden nach einer Oxidationsreaktion, mittels derer die Protonen an den Sulfhydrylgruppen der beiden Cysteine entfernt werden,

kovalent gebunden und es entsteht eine Disulfidbindung, die in *Abbildung 3.5a* fett gekennzeichnet ist.



Nachdem die Disulfidbindung gebildet wurde, verleiht sie der Struktur des Proteins aufgrund ihrer kovalenten Beschaffenheit ganz erstaunliche Stabilität. Die Disulfidbindung kann nur durch Reduktion gespalten werden – indem zwei Wasserstoffatome angefügt werden und die beiden Sulfhydrylgruppen durch Umkehr der oben dargestellten Reaktion wieder aufgenommen werden. In vielen Fällen sind die Cysteinreste, die an einer bestimmten Disulfidbindung mitwirken, Teil des gleichen Polypeptids. Sie können recht weit voneinander auf dem Polypeptid liegen, gelangen aber durch den Faltungsvorgang näher zueinander. Diese *intramolekularen Disulfidbindungen* stabilisieren die Konformation des Polypeptids. Im Fall der multimeren Proteine kann zwischen Cysteinresten, die in zwei verschiedenen Polypeptiden liegen, eine Disulfidbindung entstehen. Diese *intermolekularen Disulfidbindungen* verknüpfen zwei Polypeptide kovalent. Das Hormon Insulin ist ein dimeres Protein, das zwei auf diese Weise verknüpfte Untereinheiten besitzt (siehe *Abbildung 3.7*).

Abgesehen von den kovalenten Disulfidbindungen sind auch die nicht-kovalenten Bindungen und Wechselwirkungen für die Aufrechterhaltung der Proteinstruktur von Bedeutung. Obwohl einzeln wesentlich schwächer als kovalente Bindungen, zeichnen sie sich durch Vielfalt und Anzahl aus und üben gemeinsam einen großen Einfluss auf die Proteinstruktur und Stabilität aus. Wie wir bereits kurz in *Kapitel 2* anmerkten, gehören dazu *Wasserstoffbrückenbindungen*, *ionische Bindungen*, *Van-der-Waals-Kräfte* und *hydrophobe Wechselwirkungen* (*Abbildung 3.5*).

Wasserstoffbrückenbindungen Die Wasserstoffbrückenbindungen sind Ihnen aus unserer Darstellung der Eigenschaften des Wassers in *Kapitel 2* bereits vertraut. Im Fall der Wassermoleküle entsteht eine

Wasserstoffbrückenbindung zwischen einem kovalent gebundenen Wasserstoffatom aus einem Wassermolekül und einem Sauerstoff aus einem anderen Molekül (siehe *Abbildung 2.8b*). Im Fall eines Polypeptids ist die Wasserstoffbrückenbindung für die Stabilität helikaler Strukturen und Faltblattstrukturen von besonderer Bedeutung. Bald werden wir sehen, dass dies wichtige Bestandteile vieler Proteine sind. Des Weiteren besitzen die R-Gruppen vieler Aminosäuren funktionale Gruppen, die an einer Wasserstoffbrückenbindung mitwirken können. Daher können Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Aminosäureresten entstehen, die in der Aminosäuresequenz sehr weit voneinander entfernt sind, aber durch Faltung des Polypeptids ganz dicht zueinander gelangen (► *Abbildung 3.5b*).

Wasserstoffbrückenbindungsdonoren haben ein Wasserstoffatom, das kovalent an ein elektronegatives Atom gebunden ist, beispielsweise Sauerstoff oder Stickstoff und Wasserstoffbrückenbindungsakzeptoren besitzen ein elektronegatives Atom, das dieses Wasserstoffatom anzieht.

Zu den Beispielen guter Donoren gehören die Hydroxylgruppen mehrerer Aminosäuren und die Aminogruppen anderer Aminosäuren. Die Carbonyl- und Sulfhydrylgruppen mehrerer anderer Aminogruppen sind zum Beispiel gute Akzeptoren. Eine einzelne Wasserstoffbrückenbindung ist schwach (ungefähr 2 bis 5 kcal/mol, verglichen mit 70 bis 100 kcal/mol bei kovalenten Bindungen). Da Wasserstoffbrückenbindungen aber in sehr großer Zahl in biologischen Makromolekülen wie Proteinen und DNA vorkommen, werden sie zu einer gewaltigen Kraft, wenn sie in großer Anzahl vorliegen.

Ionische Bindungen Die Rolle der **ionischen Bindungen** (oder *elektrostatischen Wechselwirkungen*) in der Proteinstruktur ist leicht zu verstehen. Da die R-Gruppen einiger Aminosäuren positiv geladen und die R-Gruppen anderer negativ geladen sind, wird die Polypeptidfaltung zum Teil durch die Tendenz geladener Gruppen vorgeschrieben, Gruppen gleicher Ladung abzustößen und Gruppen entgegengesetzter Ladung anzuziehen (► *Abbildung 3.5c*). Mehrere Merkmale ionischer Bindungen sind von besonderer Bedeutung. Aufgrund der Stärke dieser Wechselwirkungen – ungefähr 3 kcal/mol – können sie eine Anziehungskraft über größere Entfernungen ausüben als einige der anderen nicht-kovalenten Wechselwirkungen. Hinzu kommt, dass die Anzie-

hungskraft nicht direktional ist, sodass ionische Bindungen nicht auf bestimmte Winkel beschränkt sind, wie im Fall der kovalenten Bindungen. Da ionische Bindungen auf beiden geladenen Gruppen beruhen, werden sie gespalten, wenn der pH-Wert zu stark ansteigt oder so weit sinkt, dass eine der Gruppen ihre Ladung verliert. Der Verlust von ionischen Bindungen ist zum Teil für die Denaturierung der meisten Proteine bei hohem oder niedrigem pH-Wert verantwortlich.

Van-der-Waals-Kräfte Wechselwirkungen aufgrund einer Ladung sind nicht auf Ionen beschränkt, die eine bestimmte Ladung tragen. Sogar Moleküle mit nicht-polaren kovalenten Bindungen können vorübergehend positiv oder negativ geladene Regionen besitzen. Zeitweilige Asymmetrien im Hinblick auf die Verteilung von Elektronen und damit im Hinblick auf die Ladungstrennung innerhalb eines Moleküls bezeichnet man als *Dipole*. Wenn zwei Moleküle mit solchen vorübergehenden Dipolen sehr dicht nebeneinander liegen und entsprechend ausgerichtet sind, dann ziehen sie einander an, sei es auch nur für die Zeit der asymmetrischen Elektronenverteilung in beiden Molekülen. Die vorübergehende Anziehung zweier nicht-polarer Moleküle bezeichnet man als *Van-der-Waals-Kräfte* (► *Abbildung 3.5d*). Eine einzelne dieser Kräfte oder Wechselwirkungen ist flüchtig und sehr schwach – im Allgemeinen 0,1 bis 0,2 kcal/mol – und nur dann wirkungsvoll, wenn zwei Moleküle recht dicht nebeneinander liegen – mit einem Abstand von nur 0,2 nm. Van-der-Waals-Kräfte sind aber trotzdem für die Struktur von Proteinen und anderen biologischen Makromolekülen wichtig, sowie auch für die Bindung zwischen zwei Molekülen mit komplementären Oberflächen, die nahe nebeneinander liegen.

Hydrophobe Wechselwirkungen Der vierte Typ der nicht-kovalenten Wechselwirkungen, der bei der Aufrechterhaltung der Proteinkonformation eine Rolle spielt, wird im Allgemeinen als **hydrophobe Wechselwirkung** bezeichnet, aber in Wahrheit handelt es sich nicht um eine Bindung oder Wechselwirkung. Es handelt sich vielmehr um die Neigung hydrophober Moleküle oder Molekülteile, nicht an Wechselwirkungen mit Wassermolekülen teilzunehmen (► *Abbildung 3.5d*). Wir haben ja bereits angemerkt, dass die Seitenketten der 20 verschiedenen Aminosäuren sich hinsichtlich ihrer Affinität

für Wasser stark unterscheiden. Aminosäuren mit hydrophilen R-Gruppen liegen tendenziell nahe der Oberfläche eines gefalteten Polypeptids, wo sie maximal mit den umgebenden Wassermolekülen interagieren können. Im Gegensatz dazu sind Aminosäuren mit hydrophoben R-Gruppen grundsätzlich nicht-polar und liegen im Allgemeinen auf der Innenseite des Polypeptids, wo sie untereinander in Wechselwirkungen treten, denn sie werden durch das Wasser abgestoßen.

Somit ist die Faltung eines Polypeptids zu seiner endgültigen Proteinstruktur teilweise ein Balanceakt zwischen der Tendenz hydrophiler Gruppen, eine wässrige Umgebung nahe der Oberfläche des Moleküls zu suchen und dem Bestreben hydrophober Gruppen, den Kontakt mit Wasser zu verringern, indem sie im Inneren des Moleküls assoziieren. Angenommen die Aminosäuren in einem Protein wären hydrophob, dann wäre das Protein in Wasser praktisch unlöslich und würde stattdessen in einer nicht-polaren Umgebung vorkommen. Membranproteine, die viele hydrophobe Reste besitzen, liegen aus eben diesem Grunde in Membranen. Ähnliches gilt, wenn alle oder die meisten Aminosäuren hydrophil wären, dann müsste das Polypeptid mit größter Wahrscheinlichkeit in einer recht ausgestreckten, zufälligen Form vorliegen, wodurch jede Aminosäure der wässrigen Umgebung in maximaler Weise ausgesetzt wäre. Da nun die meisten Polypeptidketten eben sowohl hydrophobe als auch hydrophile Aminosäuren enthalten, werden die hydrophilen Regionen des Moleküls zur Membranoberfläche gezogen, während die hydrophoben Regionen in das Innere gezogen werden (siehe *Abbildung 2.19*).

Insgesamt hängt also die Stabilität der gefalteten Struktur eines Polypeptids von dem Zusammenspiel zwischen kovalenten Disulfidbindungen und vier nicht-kovalenten Faktoren ab: Wasserstoffbrückenbindungen zwischen R-Gruppen, die gute Donoren und gute Akzeptoren sind, ionischen Bindungen zwischen geladenen Aminosäure-R-Gruppen, vorübergehenden Van-der-Waals-Kräften zwischen dicht nebeneinander liegenden, nicht-polaren Molekülen und hydrophoben Wechselwirkungen, die nicht-polare Gruppen in das Innere des Moleküls lenken.

Die endgültige Konformation des vollständig gefalteten Polypeptids ist das Endergebnis all dieser Kräfte und Bestrebungen. Für sich genommen ist der Energiegehalt jeder dieser nicht-kovalenten Wechselwirkungen recht schwach. Der kummulative Effekt vieler Wechselwirkungen – an denen die Seitengruppen hunderter Aminosäuren mitwirken, aus denen ein typisches Polypeptid besteht – stabilisiert ganz erheblich die Konformation des gefalteten Polypeptids.

3.1.4 Die Proteinstruktur hängt von der Aminosäuresequenz und verschiedenen Wechselwirkungen ab

Die Gesamtform und die Struktur eines Proteins werden im Allgemeinen mit vier hierarchischen Organisationsstufen beschrieben, wobei jede Stufe auf die vorangehende aufbaut: die *Primär-, Sekundär-, Tertiär-* und die *Quartärstruktur* (► *Tabelle 3.4*). Die Primärstruktur bezieht sich auf die Aminosäuresequenz, während die höheren Organisationsstufen die Wechselwirkungen zwischen den Aminosäureresten betreffen. Diese Wechselwirkungen verleihen dem Protein seine charakteristische Konformation oder dreidimensionale Anordnung der Atome im Raum (► *Abbildung 3.6*).

An der Sekundärstruktur wirken lokale Wechselwirkungen zwischen Aminosäureresten mit, die sehr dicht beieinander auf der Kette liegen, während die Tertiärstruktur mit Wechselwirkungen zwischen weit voneinander liegenden Stücken von Aminosäureresten aus verschiedenen Teilen des Moleküls zu tun hat. Die Quartärstruktur bezieht sich auf die Wechselwirkung zwischen zwei oder mehreren einzelnen Polypeptiden, aus denen ein einzelnes multimeres Protein hervorgeht. Diese drei höherrangigen Organisationsstrukturen werden von der Primärstruktur vorgeschrieben, aber jede leistet ihren bedeutenden Beitrag für die Gesamtstruktur des Proteins. Sekundär- und Tertiärstrukturen bestimmen die Konformation des einzelnen Polypeptids, während die Quartärstruktur für Proteine von Bedeutung ist, die aus mehr als einem Polypeptid bestehen.

Tabelle 3.4

Organisationsstufen der Proteinstruktur

Organisationsstufe der Struktur	Basis der Struktur	Arten der Bindungen und Wechselwirkungen, die eine Rolle spielen
Primärstruktur	Aminosäuresequenz	Kovalente Peptidbindungen
Sekundärstruktur	Faltung zu einer α -Helix, einem β -Faltblatt oder zufällige Spiralisierung	Wasserstoffbrückenbindungen
Tertiärstruktur	Dreidimensionale Faltung einer einzelnen Polypeptidkette	Disulfidbindungen, Wasserstoffbrückenbindungen, ionische Bindungen, Van-der-Waals-Kräfte, hydrophobe Wechselwirkungen
Quartärstruktur	Assoziation mehrerer Polypeptide zu einem multimeren Protein	Ebenso wie bei der Tertiärstruktur

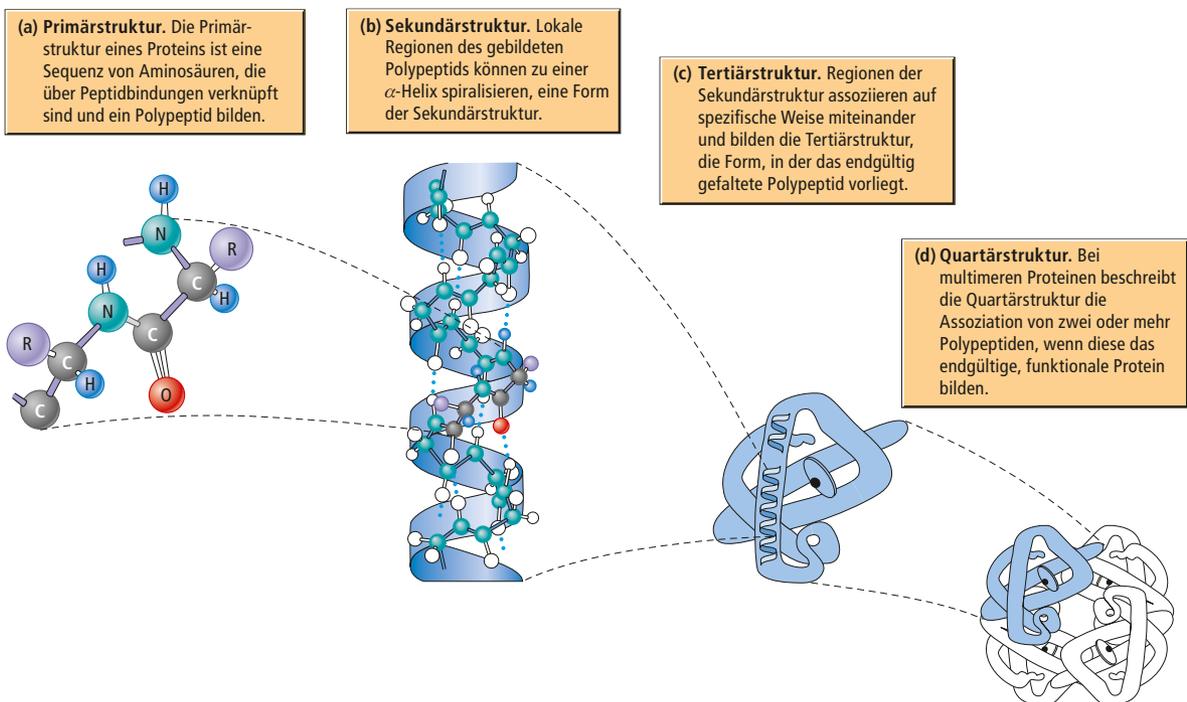


Abbildung 3.6: Die vier Organisationsstufen der Proteinstruktur. Das tetramere Protein Hämoglobin dient hier als Beispiel zur Veranschaulichung der vier Organisationsstufen der Proteinstruktur.

Die Primärstruktur Wie wir bereits angemerkt haben, ist die **Primärstruktur** eines Proteins eine formale Bezeichnung der Aminosäuresequenz (► *Abbildung 3.6a*). Wenn wir die Primärstruktur beschreiben, spezifizieren wir einfach die Reihenfolge der Aminosäuren von einem Ende bis zum anderen Ende des Moleküls. Vereinbarungsgemäß werden Aminosäuresequenzen immer vom N-Ter-

minus zum C-Terminus des Polypeptids geschrieben, was zugleich die Richtung angibt, in der das Polypeptid synthetisiert wird.

Das erste Protein, dessen Aminosäuresequenz vollständig bestimmt wurde, war das Hormon *Insulin*. Dieser wichtige technische Fortschritt gelang Frederick Sanger im Jahr 1956, der schließlich den Nobelpreis für seine Arbeit erhielt. Zur Bestimmung

der Sequenz des Insulinmoleküls spaltete Sanger dies in kleinere Fragmente und analysierte die Aminosäuresequenz innerhalb einzelner, überlappender Fragmente. Insulin besteht aus zwei Polypeptiden, der sogenannten A-Untereinheit und der B-Untereinheit, mit 21 bzw. 30 Aminosäureresten. In der ►*Abbildung 3.7* ist die Primärstruktur von Insulin dargestellt, wobei die Primärsequenz einer jeden aufeinander folgenden Untereinheit vom N-Terminus (links) zum C-Terminus (rechts) dargestellt ist. Achten Sie auch auf die kovalente Disulfidbindung (–S–S–) zwischen zwei Cysteinresten innerhalb der A-Kette und die beiden Disulfidbindungen, die die A- und B-Ketten verknüpfen. Bald werden wir sehen, dass Disulfidbindungen bei der Stabilisierung der Tertiärstruktur vieler Proteine eine wichtige Rolle spielen.

Sangers Techniken ebneten den Weg zur Sequenzierung Hunderte weiterer Proteine und führten letztendlich zur Entwicklung von Maschinen zur automatischen Ermittlung einer Aminosäuresequenz. Ein neueres Verfahren zur Bestimmung von Proteinsequenzen beruht auf der Erkenntnis, dass Nucleotidsequenzen in der DNA die Aminosäuresequenzen von Proteinmolekülen kodieren. Heutzutage ist es wesentlich einfacher, eine DNA-Nucleotidsequenz zu bestimmen als ein Protein zu reinigen und dessen Aminosäuresequenz zu analysieren. Nachdem man eine DNA-Nucleotidsequenz ermittelt hat, kann man die Aminosäuresequenz des Polypeptids, das von dem DNA-Segment kodiert wird, leicht bestimmen. Computergestützte Datenbanken stehen zur Verfügung, in denen Tausende von Polypeptidsequenzen gespeichert werden, sodass man ohne Weiteres Sequenzen vergleichen

und nach ähnlichen Regionen bei bekannten Polypeptiden durchmustern kann.

Die Primärstruktur eines Proteins ist sowohl genetisch als auch für die Struktur von Bedeutung. In Hinblick auf die Genetik liegt die Bedeutung darin, dass die Aminosäuresequenz des Polypeptids durch die Reihenfolge der Nucleotide in der entsprechenden mRNA bestimmt wird. Die mRNA wird wiederum von der DNA kodiert, die Gene für Proteine kodiert, sodass die Struktur eines Proteins das Ergebnis der Reihenfolge der Nucleotide in der DNA des Gens ist.

Die Primärsequenz der Proteine hat große Bedeutung für die höheren Organisationsstufen der Proteinstruktur. Im Grunde ergeben sich die drei höheren Stufen der Proteinorganisation direkt aus der Primärstruktur. Wenn also synthetische Polypeptide gebildet werden, deren Sequenz den α - und β -Untereinheiten des Hämoglobins entspricht, dann werden sie die ursprünglichen dreidimensionalen Konformationen dieser Untereinheiten annehmen, spontan interagieren und das native $\alpha_2\beta_2$ -Tetramer bilden, das wir als Hämoglobin kennen (siehe *Abbildung 3.4*).

Die Sekundärstruktur Die **Sekundärstruktur** eines Proteins enthält sich wiederholende Muster einer lokalen Struktur. Diese Muster sind das Ergebnis von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Atomen in Peptidbindungen auf dem Polypeptidrückgrat (►*Abbildung 3.6b*). Aus diesen lokalen Wechselwirkungen gehen zwei wichtige Strukturmuster hervor, die man als **α -Helix** bzw. **β -Faltblattkonformation** bezeichnet (►*Abbildung 3.8*).

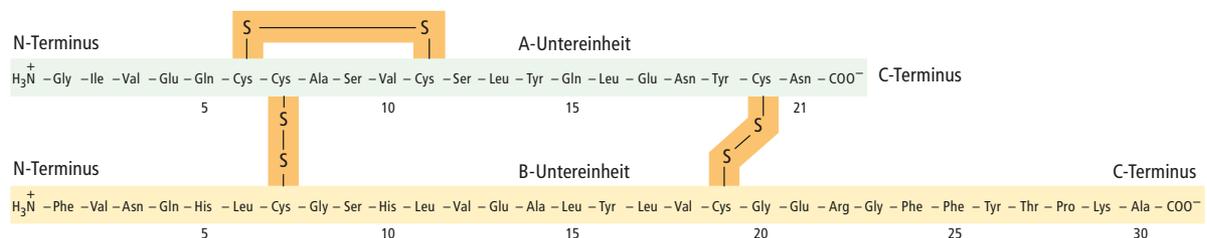


Abbildung 3.7: Die Primärstruktur von Insulin. Insulin besteht aus je zwei Polypeptiden, den sogenannten A-Untereinheiten und den B-Untereinheiten, jede ist hier vom N-Terminus zum C-Terminus dargestellt. Die beiden Untereinheiten werden kovalent durch zwei Disulfidbindungen verknüpft. (Für die Abkürzungen der Aminosäuren verweisen wir Sie auf die *Tabelle 3.3*).

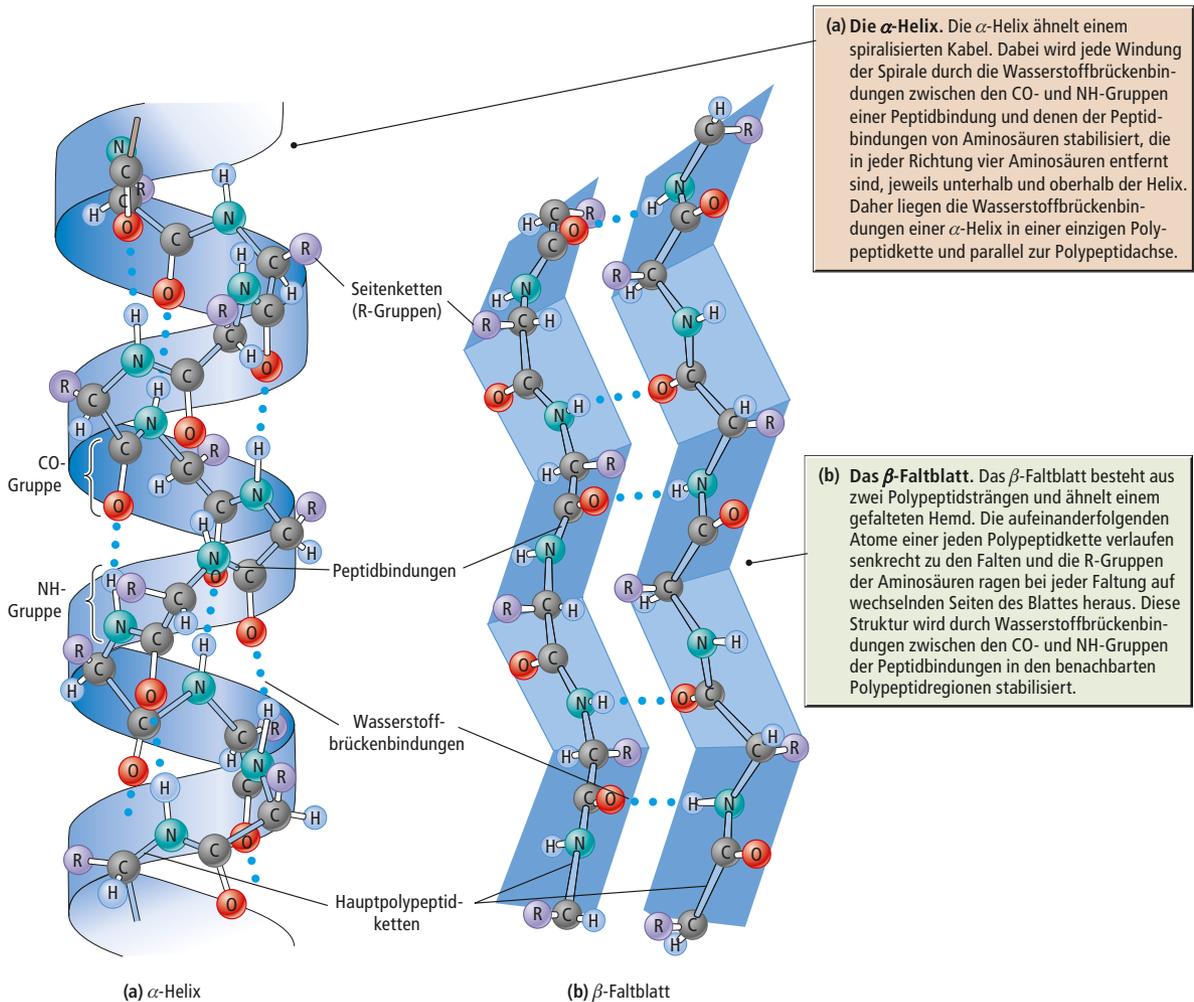


Abbildung 3.8: Die α -Helix und das β -Faltblatt. Die in (a) dargestellte α -Helix und das in (b) dargestellte β -Faltblatt sind wichtige Elemente der Sekundärstruktur von Proteinen. Beide werden durch Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert (blaue Punkte), entweder innerhalb einer lokalen Region der Primärsequenz (α -Helix) oder zwischen zwei getrennten Regionen (β -Faltblatt).

Linus Pauling und Robert Corey schlugen 1951 die Struktur der α -Helix vor. Wie in der **Abbildung 3.8a** dargestellt, hat eine α -Helix die Form einer Spirale und besteht aus einem Rückgrat aus Peptidbindungen, wobei die spezifischen R-Gruppen der einzelnen Aminosäurereste nach außen stehen. Die helikale Form kommt bei sich wiederholenden Polymeren häufig vor, was wir auch noch bei den Nucleinsäuren und Polysacchariden sehen werden. In der α -Helix gibt es 3,6 Aminosäurereste pro Windung, sodass die Peptidbindungen jeder vierten Aminosäure dicht beieinander liegen. Die Entfernung zwischen diesen Peptidbindungen eignet sich exakt für die Bildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der NH-Gruppe einer Peptidbindung und der CO-Gruppe der anderen, wie in der **Abbildung 3.8a** dargestellt.

Daraus ergibt sich, dass jede Peptidbindung in der Helix durch die CO-Gruppe an die Peptidgruppe unmittelbar „unter“ ihr in der Spirale über eine Wasserstoffbrückenbindung gebunden ist und durch die NH-Gruppe mit dem Peptid, das gerade „oberhalb“ ist, obwohl diese Aminosäurereste nicht direkt nebeneinander liegen. Diese Wasserstoffbrückenbindungen liegen fast parallel zur Hauptachse der Helix und stabilisieren daher tendenziell die Spiralstruktur, indem sie aufeinanderfolgende Windungen der Helix zusammenhalten.

Eine weitere, häufig vorkommende Form der Sekundärstruktur von Proteinen ist das β -Faltblatt, das erstmalig von Pauling und Corey vorgeschlagen wurde. Wie in **Abbildung 3.8b** dargestellt, handelt es sich bei dieser Struktur um eine ausgedehnte,

blattähnliche Konformation mit aufeinanderfolgenden Atomen in der Polypeptidkette, die an den „Spitzen“ und „Tiefpunkten“ der Falten liegen. Die R-Gruppen der aufeinanderfolgenden Aminosäuren stehen auf verschiedenen Seiten des Blatts nach außen ab. Da sich die Kohlenstoffatome, aus denen sich das Rückgrat der Polypeptidkette zusammensetzt, aufeinanderfolgend ein wenig oberhalb und ein wenig unterhalb einer gedachten mittleren Ebene befinden, und diese Struktur einem gefalteten Blatt ähnelt, bezeichnet man diese Strukturen als β -Faltblätter. Ob eine Aminosäuresequenz zu einer α -Helix oder einem β -Faltblatt führt, hängt von der besonderen Kombination der vorliegenden Aminosäuren ab.

Ebenso wie die α -Helix kennzeichnet sich das β -Faltblatt durch eine maximale Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungen. In beiden Fällen wirken alle CO-Gruppen und NH-Gruppen an den Peptidbindungen mit. Die Wasserstoffbindung in einer α -Helix ist allerdings immer intramolekular (zwischen Peptidbindungen innerhalb des gleichen Polypeptids), während die Wasserstoffbrückenbindung in einem β -Faltblatt entweder intramolekular (zwischen zwei Segmenten des gleichen Polypeptids) oder intermolekular (zwei verschiedene Polypeptide verknüpfend) liegen kann. Die Proteinregionen, die β -Faltblätter bilden, können auf zwei verschiedene Weisen interagieren. Wenn zwei interagierende Regionen in die gleiche Richtung verlaufen (N-Terminus zu C-Terminus), dann bezeichnet man dies als ein *paralleles β -Faltblatt* (siehe ► *Abbildung 3.9a*); wenn die beiden Stränge vom N-Terminus zum C-Terminus in entgegengesetzte Richtung verlaufen, nennt man die Struktur ein *antiparalleles β -Faltblatt* (siehe ► *Abbildung 3.9b*).

Um lokalisierte Regionen einer Struktur innerhalb eines Proteins darzustellen, haben Biochemiker die in der ► *Abbildung 3.9* dargestellten Konventionen vereinbart. Eine α -helikale Region wird entweder als Spirale oder Zylinder dargestellt, während eine β -Faltregion als flaches Band oder als Pfeil dargestellt wird, dessen Spitze in Richtung des C-Terminus zeigt. Ein Segment mit einer Schleife, die α -helikale und/oder β -Faltblattregionen verbindet, bezeichnet man als *Zufallsknäuel* (engl.: *random coil*), und sie wird als schmales Band dargestellt.

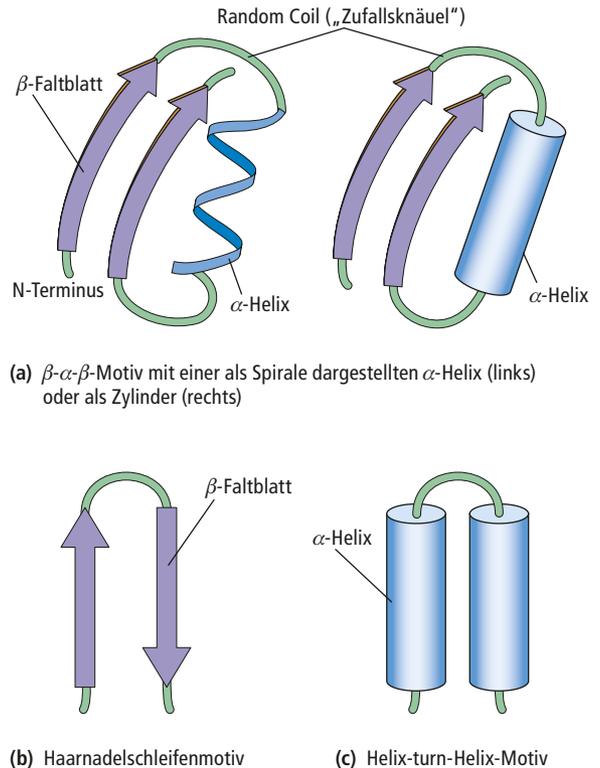


Abbildung 3.9: Häufig vorkommende Struktur motive. Die hier dargestellten kurzen Abschnitte von Polypeptiden zeigen drei häufig vorkommende Einheiten der Sekundärstruktur: (a) β - α - β -Motiv, (b) die Haarnadelschleife und (c) das Helix-turn-Helix-Motiv. Eine α -Helix kann man entweder als Spirale oder als Zylinder darstellen, während das β -Faltblatt als flaches Band oder als Pfeil, der in Richtung des C-Terminus weist, dargestellt wird. In Teil a liegen die β -Faltblätter parallel; in Teil b sind sie antiparallel ausgerichtet. Die kurzen Segmente (grün), die die α -Helices und die β -Faltblätter verbinden, werden als *Random Coils* bezeichnet und besitzen keine definierte Sekundärstruktur.

In vielen Proteinen hat man bestimmte Kombinationen von α -Helices und β -Faltblättern identifiziert. Diese Einheiten der Sekundärstruktur, die sogenannten Motive, bestehen aus kleinen Segmenten von α -Helix und/oder β -Faltblatt, die über Schleifenregionen unterschiedlicher Länge untereinander verbunden sind. Zu den am häufigsten vorkommenden Motiven gehören das β - α - β -Motiv (*Abbildung 3.9a*), die Haarnadelschleife (*Abbildung 3.9b*) und das Helix-turn-Helix-Motiv (*Abbildung 3.9c*). Wenn das Motiv in verschiedenen Proteinen vorkommt, übernimmt es im Allgemeinen in jedem die gleiche Aufgabe. Beispielsweise ist das Helix-turn-Helix-Motiv eines von mehreren Sekundärstrukturmotiven, die für DNA-Bindeproteine charakteristisch sind, mit denen wir uns im Rahmen der Regulation der Genexpression in *Kapitel 23* beschäftigen werden.

Die Tertiärstruktur Wahrscheinlich kann man die Tertiärstruktur eines Proteins am besten verstehen, wenn man sie mit der Sekundärstruktur vergleicht (*Abbildung 3.6*, Teile b und c). Die Sekundärstruktur ist ein vorhersagbares, sich wiederholendes Konformationsmuster, das sich aus der repetitiven Natur des Polypeptids ableitet, denn es beruht auf Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Peptidbindungen – den häufig vorkommenden Strukturelementen in jeder Polypeptidkette. Angenommen Proteine enthielten nur eine oder wenige ähnliche Aminosäuren, dann könnte man vermutlich alle Aspekte der Proteinkonformation mit Hilfe der Sekundärstruktur verstehen, wobei es nur geringfügige Variationen unter den Proteinen gäbe.

Die Tertiärstruktur geht jedoch gerade auf die Vielfalt der Aminosäuren zurück, die in Proteinen vorkommen, und auf die sehr voneinander abweichenden chemischen Eigenschaften ihrer R-Gruppen. Tatsächlich hängt die Tertiärstruktur fast gänzlich von Wechselwirkungen zwischen den verschiedenen R-Gruppen ab, unabhängig von der zufälligen Lage der Primärsequenz. Die Tertiärstruktur spiegelt deshalb den nicht-repetitiven und einzigartigen Aspekt eines jeden Polypeptids wider, denn sie hängt nicht von den CO- und den NH-Gruppen ab, die in allen Aminosäuren einer Ketten enthalten sind, sondern von dem Merkmal, auf dem die Einzigartigkeit einer jeden Aminosäure beruht – ihrer R-Gruppe.

Die Tertiärstruktur ist weder repetitiv noch leicht vorhersagbar; sie beruht auf konkurrierenden Wechselwirkungen zwischen Seitengruppen mit unterschiedlichen Merkmalen. Beispielsweise suchen hydrophobe R-Gruppen spontan eine nicht wässrige Umgebung im Inneren des Moleküls, während polare Aminosäuren an die Oberfläche gezogen werden. Entgegengesetzt geladene R-Gruppen können ionische Bindungen eingehen, während ähnlich geladene Gruppen einander abstoßen. Daraus folgt, dass sich die Polypeptidkette faltet, spiralisiert und in die **native Konformation** gedreht wird – die stabilste, dreidimensionale Struktur für eine bestimmte Sequenz von Aminosäuren.

Die relativen Beiträge der Sekundär- und Tertiärstrukturen zum Gesamterscheinungsbild eines Polypeptids variieren von Protein zu Protein und hängen entscheidend von den relativen Anteilen und der Sequenz der Aminosäuren in der Kette ab.

Grob gesagt kann man Proteine in zwei Kategorien einteilen: *fibröse Proteine* und *globuläre Proteine*.

Fibröse Proteine besitzen eine große Sekundärstruktur (entweder eine α -Helix oder ein β -Faltblatt) im ganzen Molekül, wodurch sie dem Molekül eine höchst geordnete, repetitive Struktur verleihen. Im Allgemeinen ist die Sekundärstruktur im Hinblick auf die Festlegung der Form fibröser Proteine, die häufig eine ausgedehnte, filamentöse Struktur aufweisen, von wesentlich größerer Bedeutung als die tertiären Wechselwirkungen. Zu den besonders hervorstechenden Beispielen fibröser Proteine gehören das *Fibroin* der Seide und die *Keratine* des Haares und der Wolle, das *Kollagen* (das in den Sehnen und in der Haut vorkommt) sowie das *Elastin* (das in Bändern und Blutgefäßen enthalten ist).

Die Aminosäuresequenz jedes dieser Proteine bevorzugt eine bestimmte Sekundärstruktur, welche dem Protein wiederum einen spezifischen Satz wünschenswerter mechanischer Merkmale verleiht. Zum Beispiel besteht Fibroin vor allem aus langen Abschnitten von β -Faltblättern, wobei die Polypeptidketten parallel zur Achse der Seidenfaser verlaufen. Die Aminosäuren, die am häufigsten in Fibroin vorkommen, sind Glycin, Alanin und Serin. Diese Aminosäuren besitzen kleine R-Gruppen, die dicht gepackt werden (siehe *Abbildung 3.2*). Das Ergebnis ist eine starke und relativ dehnbare Seidenfaser, denn die kovalent gebundenen Ketten sind fast bis auf ihre maximale Länge gestreckt.

Haar- und Wollfasern bestehen dagegen aus dem Protein α -Keratin, das fast vollständig α -helikal ist. Die einzelnen Keratinmoleküle sind sehr lang und liegen mit ihren Helixachsen fast parallel zur Faserachse. Daher ist Haar recht dehnbar, denn eine Dehnung der Faser wird nicht durch kovalente Bindungen der Polypeptidkette eingeschränkt, wie es bei den β -Faltblättern der Fall ist, sondern von Wasserstoffbrückenbindungen, welche die Struktur der α -Helix stabilisieren. Die einzelnen α -Helices in einem Haar umschlingen einander und bilden eine starke, einem Seil ähnliche Struktur, wie in der **Abbildung 3.10** dargestellt. Zuerst bilden zwei Keratin- α -Helices eine Spirale und zwei dieser spiralisierten Paare assoziieren zu einem Protofilament, das vier α -Helices enthält. Gruppen von acht Protofilamenten treten sodann in Wechselwirkung und bilden intermediäre Filamente, die sich zu einem Bündel verdichten und die eigentliche Haarfaser

bilden. Es überrascht keineswegs, dass die α -Keratinpolypeptide im Haar reich an hydrophoben Resten sind, die an den Stellen, an denen sich die Helix berührt, in Wechselwirkung treten, wodurch ein dichtes Packen der Filamente im Haar ermöglicht wird.

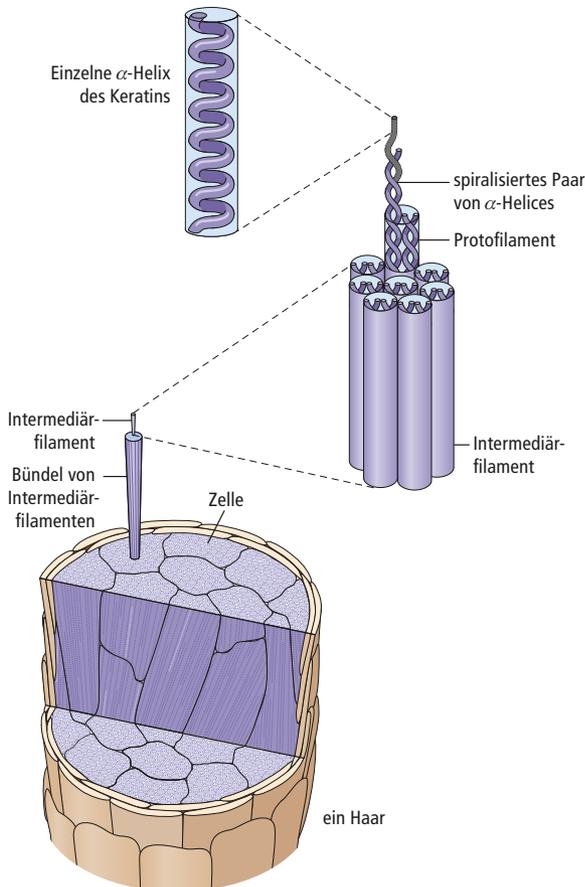


Abbildung 3.10: Die Struktur des Haars. Das wichtigste Strukturprotein eines Haars ist das α -Keratin, ein fibröses Protein mit α -helikaler Form. Die einzelnen α -Helices in einem Haar sind umeinander geschlungen, so dass sie eine starke, einem Seil ähnliche Struktur bilden. Zwei Keratin- α -Helices sind umeinander spiralisiert und zwei dieser spiralisierten Paare assoziieren und bilden ein Protofilament, das vier α -Helices enthält. Gruppen aus acht Protofilamenten treten dann in Wechselwirkung und bilden intermediäre Filamente, die sich zu Bündeln verdichten und die Haarfasern bilden.

So wichtig fibröse Proteine auch sein mögen, sie stellen nur einen kleinen Teil der Proteinarten dar, die in den meisten Zellen vorkommen. Die meisten Proteine, die an den zellulären Strukturen beteiligt sind, sind **globuläre Proteine**, die ihren Namen

ihren Polypeptidketten verdanken, die zu kompakten Strukturen gefaltet werden und nicht zu ausgedehnten Filamenten (siehe *Abbildung 2.19*). Die Polypeptidkette eines globulären Proteins ist häufig lokal zu Regionen mit α -Helix- oder β -Faltblattstrukturen gefaltet. Diese Regionen der Sekundärstruktur sind wiederum auf sich selber zurückgefaltet und verleihen dem Protein die typische kompakte runde Form. Diese Faltung ist möglich, weil Regionen einer α -Helix oder eines β -Faltblatts von zufälligen Spiralen durchsetzt sind, unregelmäßig strukturierten Regionen, die eine Schleifenbildung und Faltung der Polypeptidkette ermöglichen (*Abbildung 3.9*). Daher besitzt jedes globuläre Protein seine einzigartige Tertiärstruktur, die sich aus sekundären Strukturelementen (Helices und Faltblätter) zusammensetzt, die auf spezifische Weise gefaltet sind, sodass das Protein sich besonders für eine funktionale Aufgabe eignet.

Ob ein spezifisches Segment eines Polypeptids eine α -Helix, ein β -Faltblatt oder keines von beiden bildet, hängt von den in diesem Segment vorkommenden Aminosäuren ab. So sind beispielsweise Leucin, Methionin und Glutamat starke „ α -Helix-Bildner“, was bedeutet, dass sie häufig in α -helikalen Regionen vorkommen. Isoleucin, Valin und Phenylalanin sind starke „ β -Faltblatt-Bildner“, die häufig in den β -Faltblattregionen vorliegen. Prolin wird als „Helixspalter“ betrachtet und kommt niemals in einer α -Helix vor. Seine R-Gruppe ist kovalent an seinen Aminostickstoff gebunden und daher fehlt das für die Wasserstoffbrückenbindung erforderliche Wasserstoffatom.

In der *Abbildung 3.11* wird die native Tertiärstruktur der Ribonuclease dargestellt, eines typischen globulären Proteins. In der *Abbildung 2.18* sind Sie der Ribonuclease bereits begegnet, dort wurde sie beispielhaft für Denaturierung und Renaturierung eines Polypeptids und die Spontanität von dessen Faltung angeführt. In der *Abbildung 3.11* verwendet man zwei verschiedene Konformationen, um die Struktur der Ribonuclease darzustellen: das in *Abbildung 3.11a* verwendete Kugel-Stab-Modell und das Spirale-Band-Modell aus *Abbildung 3.11b*. Zur Übersichtlichkeit hat man die Seitenketten der Ribonuclease in beiden Modellen außer Acht gelassen. Die goldfarbenen unterlegten Gruppen in der *Abbildung 3.11a* stellen die vier Disulfidbindungen dar, die zur Stabilisierung der Struktur der Ribonuclease beitragen.

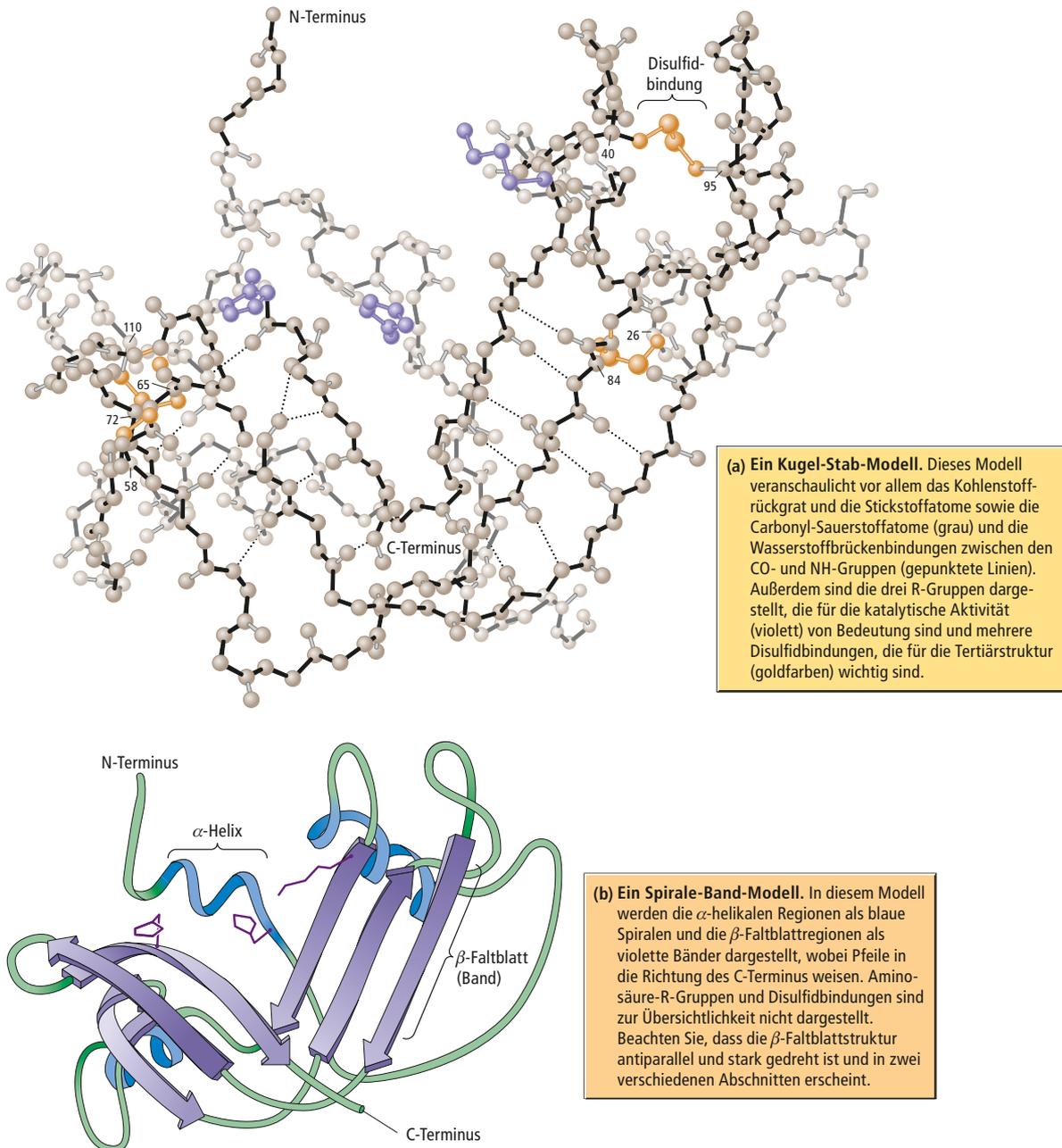


Abbildung 3.11: Die dreidimensionale Struktur der Ribonuclease. Die Ribonuclease ist ein monomeres, globuläres Protein mit wichtigen α -helikalen und β -Faltblattsegmenten, die durch zufällige Spiralen verbunden sind. Am besten kann man seine Tertiärstruktur entweder durch (a) ein Kugel-Stab-Modell oder durch (b) ein Spirale-Band-Modell darstellen.

Die Strukturen globulärer Proteine können vorrangig eine α -Helix sein, ein β -Faltblatt oder eine Mischung aus beiden Strukturen. Diese Kategorien werden in der **Abbildung 3.12** jeweils am Beispiel des Hüllproteins des Tabakmosaikvirus (TMV), eines Teils eines Immunglobulinmoleküls und eines Teils des Enzyms Hexokinase dargestellt. Die helikalen Seg-

mente globulärer Proteine bestehen häufig aus Bündeln von Helices, wie bei dem Hüllprotein des TMV in der **Abbildung 3.12a**. Segmente, in denen die β -Faltblattstruktur überwiegt, zeichnen sich im Allgemeinen durch eine fassähnliche Konfiguration aus (**Abbildung 3.12b**) oder durch ein spiralisiertes Blatt (**Abbildung 3.12c**).

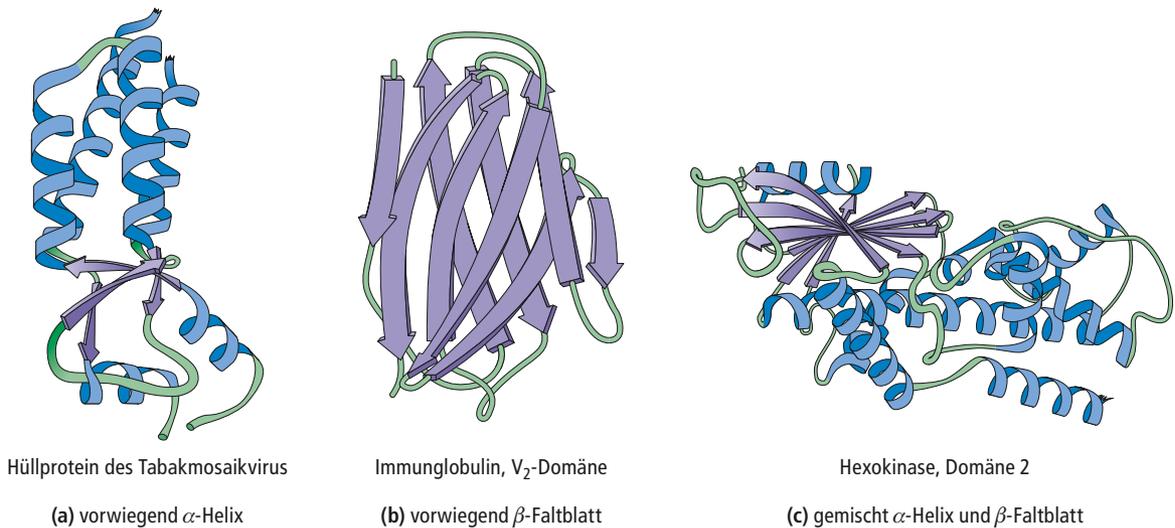


Abbildung 3.12: Die Struktur mehrerer globulärer Proteine. Hier sind Proteine mit verschiedenen Tertiärstrukturen dargestellt: (a) eine überwiegend α -helikale Struktur (blaue Spiralen), das Hüllprotein des Tabakmosaikvirus (TMV); (b) eine vorrangig durch β -Faltblätter gekennzeichnete Struktur (violette Bänder mit Pfeilen), die V₂-Domäne des Immunglobulins und (c) eine Struktur, in der α -Helices und β -Faltblätter gemischt auftreten, die Domäne 2 der Hexokinase. Die Immunglobulin-V₂-Domäne gibt ein Beispiel für eine antiparallele β -Fasstruktur, während die Hexokinase-2-Domäne als Beispiel für ein gedrehtes β -Faltblatt steht (die grünen Segmente sind zufällige Spiralisierungen).

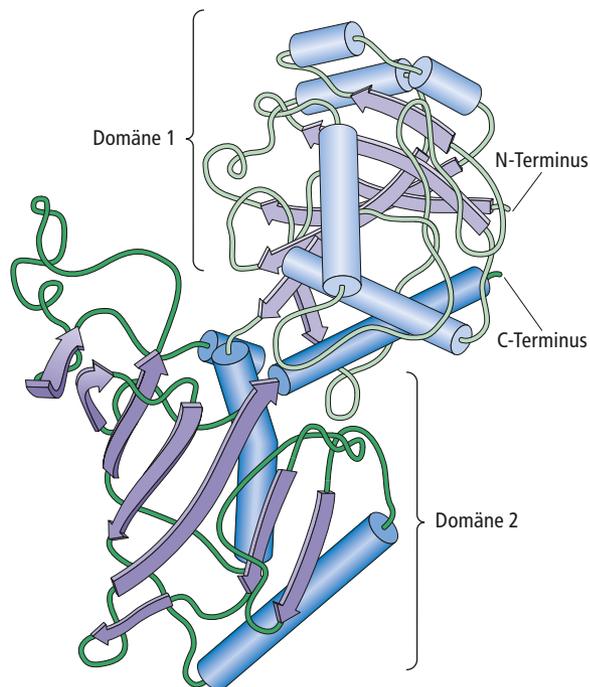


Abbildung 3.13: Beispiel für zwei funktionale, proteinhaltige Domänen. Dieses Modell des Enzyms Glycerinaldehydphosphatdehydrogenase weist eine einzelne Polypeptidkette auf, die in zwei Domänen gefaltet ist. Eine Domäne bindet das Substrat, das methyliert wird, während die andere Domäne an einen chemischen Cofaktor bindet, der für den Ablauf der Reaktion notwendig ist. Die beiden Domänen sind verschiedenfarbig unterlegt.

Viele globuläre Proteine bestehen aus einer Reihe von Segmenten, den sogenannten Domänen. Eine **Domäne** ist eine eigenständige, lokal gefaltete Einheit einer Tertiärstruktur, die im Allgemeinen eine spezifische Funktion ausübt. Normalerweise umfasst eine Domäne 50 – 350 Aminosäuren mit kompakt gepackten Regionen der α -Helices und der β -Faltblätter. Kleine globuläre Proteine sind zumeist in eine einzelne Domäne gefaltet (*Abbildung 3.11b*). Große globuläre Proteine besitzen im Allgemeinen mehrere Domänen. Bei den Abschnitten der Immunglobulin- und Hexokinasmoleküle, die in *Abbildung 3.12b* und *c* dargestellt sind, handelt es sich also um spezifische Domänen dieser Proteine. In *Abbildung 3.13* ist ein Protein dargestellt, das aus einem Polypeptid besteht, das zu zwei funktionalen Domänen gefaltet ist.

Proteine mit ähnlichen Funktionen (beispielsweise Bindung an ein spezifisches Ion oder Erkennen eines spezifischen Moleküls) haben im Allgemeinen eine gemeinsame Domäne, die eine Sequenz identischer oder sehr ähnlicher Aminosäurereste enthält. Des Weiteren weisen Proteine mit mehreren Funktionen normalerweise für jede Funktion eine eigene Domäne auf. Somit kann man sich Domänen als modulare Funktionseinheiten vorstellen, aus denen globuläre Proteine zusammengesetzt werden. Man hat in den Proteinen viele verschiedene Typen

von Domänen beschrieben und ihnen Namen verliehen wie beispielsweise Immunglobulin-domäne, Kringledomäne oder Todesdomäne. Jeder Typ besteht aus einer bestimmten Kombination von α -Helix- und β -Faltblattstrukturen, die der Domäne ihre spezifische Funktion zuteilen.

Bevor wir das Thema der Tertiärstruktur ver-lassen, möchten wir nochmals betonen, dass diese Strukturen höherer Organisationsstufen von der Primärstruktur des Polypeptids abhängig sind. Die Bedeutung der Primärstruktur lässt sich besonders gut am Beispiel der Sichelzellanämie darstellen. Die roten Blutkörperchen der Menschen mit diesem Merkmal liegen nicht als normale runde Scheiben vor, sondern weisen eine verzerrte „Sichelform“ auf. Dies führt dazu, dass die anormalen Zellen die Blutgefäße verstopfen und den Blutfluss hemmen, wodurch in den Geweben nicht ausreichend Sauerstoff zur Verfügung steht.

Dieser Zustand geht auf eine geringfügige Veränderung im Hämoglobinmolekül innerhalb der roten Blutkörperchen zurück. Bei Menschen, die an Sichelzellanämie leiden, haben die Hämoglobinmoleküle normale α -Polypeptidketten, aber die β -Ketten besitzen eine einzige andere Aminosäure. An einer spezifischen Position in der Kette (dem sechsten Aminosäurerest des N-Terminus) wird das normalerweise vorkommende Glutamat durch Valin ersetzt. Diese Substitution führt zu einer Veränderung in der Tertiärstruktur der β -Ketten, die genügt, um eine Kristallisation der Hämoglobinmoleküle herbeizuführen und die Zelle derart zu verformen, dass sie die Gestalt einer Sichel annimmt. Nicht alle Aminosäuresubstitutionen verursachen dramatische Veränderungen im Hinblick auf Struktur und Funktion, aber dieses Beispiel unterstreicht die entscheidende Beziehung zwischen der Aminosäuresequenz eines Polypeptids und der endgültigen Form und biologischen Aktivität des Moleküls.

Die Quartärstruktur Die Quartärstruktur eines Proteins ist die Organisationsstufe, auf der Wechselwirkungen zwischen Untereinheiten und Vorgänge der endgültigen Strukturfestlegung ablaufen (siehe *Abbildung 3.6d*). Daher werden bei der Quartärstruktur ausschließlich multimere Proteine eingesetzt. Viele Proteine gehören zu dieser Kategorie, vor allem Proteine, deren Molekulargewicht über 50.000 liegt. Hämoglobin ist beispielsweise ein multimeres Protein mit zwei α -Ketten und zwei β -Ketten (siehe

Abbildung 3.4). Einige multimere Proteine besitzen identische Polypeptiduntereinheiten, andere, zum Beispiel Hämoglobin, enthalten zwei oder mehrere verschiedene Arten von Polypeptiden.

Die Bindungen und Kräfte, durch die die Quartärstruktur aufrechterhalten wird, sind mit denen identisch, die für die Tertiärstruktur verantwortlich sind: Wasserstoffbrückenbindungen, elektrostatische Wechselwirkungen, Van-der-Waals-Kräfte, hydrophobe Wechselwirkungen und kovalente Disulfidbindungen. Wie bereits zuvor angemerkt, können Disulfidbindungen entweder innerhalb einer Polypeptidkette oder zwischen verschiedenen Ketten auftreten. Wenn sie in einem Polypeptid vorkommen, stabilisieren sie die Tertiärstruktur. Wenn sie zwischen Polypeptiden auftreten, unterstützen sie die Quartärstruktur und halten die einzelnen Polypeptide zusammen (siehe *Abbildung 3.7*). Ebenso wie bei der Polypeptidfaltung erfolgt die Zusammensetzung der Untereinheiten oftmals spontan, jedoch nicht immer. Meistens wird die benötigte Information, wenn nicht sogar die gesamte Information, von der Aminosäuresequenz der einzelnen Polypeptide zur Verfügung gestellt, aber häufig werden molekulare Chaperone hinzugezogen, um die korrekte Zusammensetzung sicherzustellen.

Es gibt Fälle, in denen eine noch höhere Stufe des Zusammenbaus möglich ist, was bedeutet, dass zwei oder mehr Proteine (häufig Enzyme) zu einem **Multiproteinkomplex** zusammengesetzt werden, wobei jedes Protein sequenziell an einem gemeinsamen Vorgang in mehreren Schritten mitwirkt. Ein Beispiel für einen solchen Komplex ist ein Enzym-system mit der Bezeichnung *Pyruvatdehydrogenase-komplex*. Dieser Komplex katalysiert das oxidative Entfernen eines Kohlenstoffatoms (als CO_2) aus der Kohlenstoffverbindung Pyruvat (oder Brenztraubensäure), eine Reaktion, die für uns interessant sein wird, wenn wir in *Kapitel 10* angelangt sein werden. Drei einzelne Enzyme und fünf verschiedene Moleküle, die sogenannten Coenzyme, bilden einen hoch organisierten *Multienzymkomplex*. Der Pyruvatdehydrogenasekomplex ist eines der am besten verstandenen Beispiele dafür, wie Zellen die Ökonomie ihrer Funktion bewerkstelligen, indem sie nämlich die Enzyme, die sequenziell Reaktionen katalysieren, in einem einzigen Multienzymkomplex anordnen. Weitere Multienzymkomplexe, denen wir im Laufe unserer Studien begegnen werden, sind unter anderem Ribosomen, Proteosomen, die Photosysteme und der DNA-Replikationskomplex.

Nucleinsäuren

3.2

Als nächstes kommen wir zu den Nucleinsäuren. Das sind Makromoleküle, die aufgrund ihrer Rolle bei der Speicherung, Übertragung und Expression genetischer Information von allerhöchster Bedeutung für die Zellen sind. Nucleinsäuren sind lineare Polymere aus Nucleotiden, die gemäß einer genetisch vorbestimmten Reihenfolge, die für ihre Rolle als informationstragende Makromoleküle von entscheidender Bedeutung ist, umeinander gewunden sind. Die beiden wichtigsten Typen der Nucleinsäuren sind die **DNA (Desoxyribonucleinsäure)** und die **RNA (Ribonucleinsäure)**. Die DNA und die RNA unterscheiden sich im Hinblick auf ihre Chemie und ihre Rolle in der Zelle. Wie die Namen bereits vermuten lassen, enthält die RNA in jedem ihrer Nucleotide den Zucker **Ribose** mit fünf Kohlenstoffatomen, während die DNA den nah verwandten Zucker **Desoxyribose** enthält. Im Hinblick auf ihre Funktion dient die DNA in erster Linie als Speicher der genetischen Information, während RNA-Moleküle mehrere verschiedene Aufgaben bei der Expression dieser Information übernehmen – das heißt, bei der Proteinsynthese.

In der ►*Abbildung 3.14* werden die wichtigsten Aufgaben der DNA und der RNA in einer typischen Pflanzenzelle und einer tierischen Zelle aufgeführt. Der größte Teil der DNA ist im Zellkern lokalisiert, dem wichtigsten Ort der RNA-Synthese in der Zelle. **1 Transkription:** Ein spezifisches Segment eines DNA-Moleküls, das man als Gen bezeichnet, steuert die Synthese eines komplementären Moleküls der *Messenger-RNA (mRNA)* in einem Vorgang mit der Bezeichnung *Transkription*. Jedes Gen enthält die Information, die es mit Hilfe dieser mRNA zur Bildung eines spezifischen Polypeptids benötigt. **2 mRNA-Export:** Die mRNA verlässt den Zellkern durch *Kernporen* – winzige Kanäle in der Zellkernmembran – und gelangt in das Cytoplasma. **3 Translation (Polypeptidsynthese):** Im Cytoplasma dient die Nucleotidsequenz der mRNA dazu, die Synthese des spezifischen Polypeptids, das von dem Gen kodiert wird, zu steuern. Ein Ribosom, ein Komplex ribosomaler Proteine und *ribosomaler RNA-Moleküle (rRNA)*, heftet sich an die mRNA, um die kodierte Information abzulesen. Während sich das Ribosom entlang der mRNA bewegt, bringen Moleküle der *Transfer-RNA (tRNA)* die richtigen Aminosäuren, die an die wachsende Polypeptidkette angefügt werden sollen.

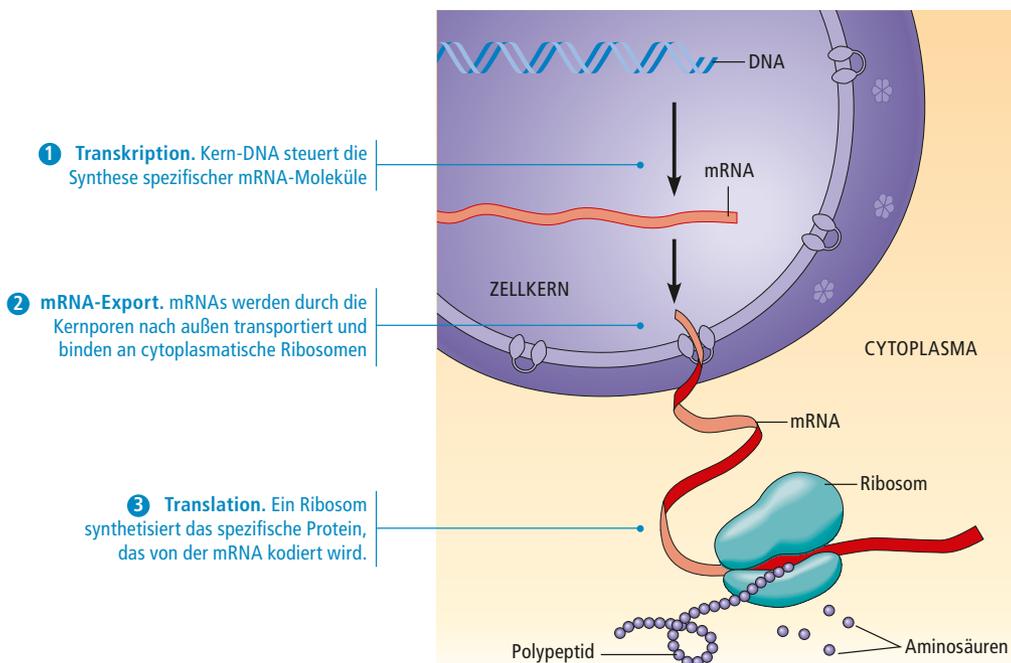


Abbildung 3.14: Die genetische Information wird in den Nucleotidsequenzen der DNA-Moleküle gespeichert. Bei den Eukaryoten liegt der größte Teil der DNA im Zellkern vor. Diese DNA enthält Anweisungen für **1** die Synthese einer komplementären Messenger-RNA (mRNA), die anschließend **2** zum Cytoplasma transportiert wird, wo sie **3** vom Ribosom zur Synthese eines Proteins verwendet wird.

Die Rollen der DNA und der RNA bei der Speicherung, Übertragung und Expression von genetischer Information werden wir in den *Kapiteln 18 bis 22* noch genauer betrachten. Dieser kurze Abschnitt soll als Hintergrundwissen dienen, denn jetzt werden wir uns auf die Chemie der Nucleinsäuren und der Nucleotide, aus denen die Nucleinsäuren bestehen, konzentrieren.

3.2.1 Nucleotide sind die Monomere

Nucleinsäuren sind informationstragende Makromoleküle und enthalten in einer spezifischen Sequenz nichtidentische, monomere Einheiten. Die mono-

meren Einheiten der Nucleinsäuren werden als **Nucleotide** bezeichnet. Nucleotide weisen weniger Vielfalt auf als Aminosäuren; DNA und RNA enthalten jeweils nur vier verschiedene Arten von Nucleotiden. (Tatsächlich gibt es eine größere Vielfalt, vor allem in einigen RNA-Molekülen, in denen einige Nucleotide nach Insertion in die Kette modifiziert werden.)

Wie in der **Abbildung 3.15** dargestellt, besteht jedes Nucleotid aus einem Pentosezucker, an den eine Phosphatgruppe und eine stickstoffhaltige aromatische Base geknüpft sind. Bei dem Zucker handelt es sich entweder um D-Ribose (in der RNA) oder um D-Desoxyribose (in der DNA). Das Phosphat wird durch eine Phosphoesterbindung an

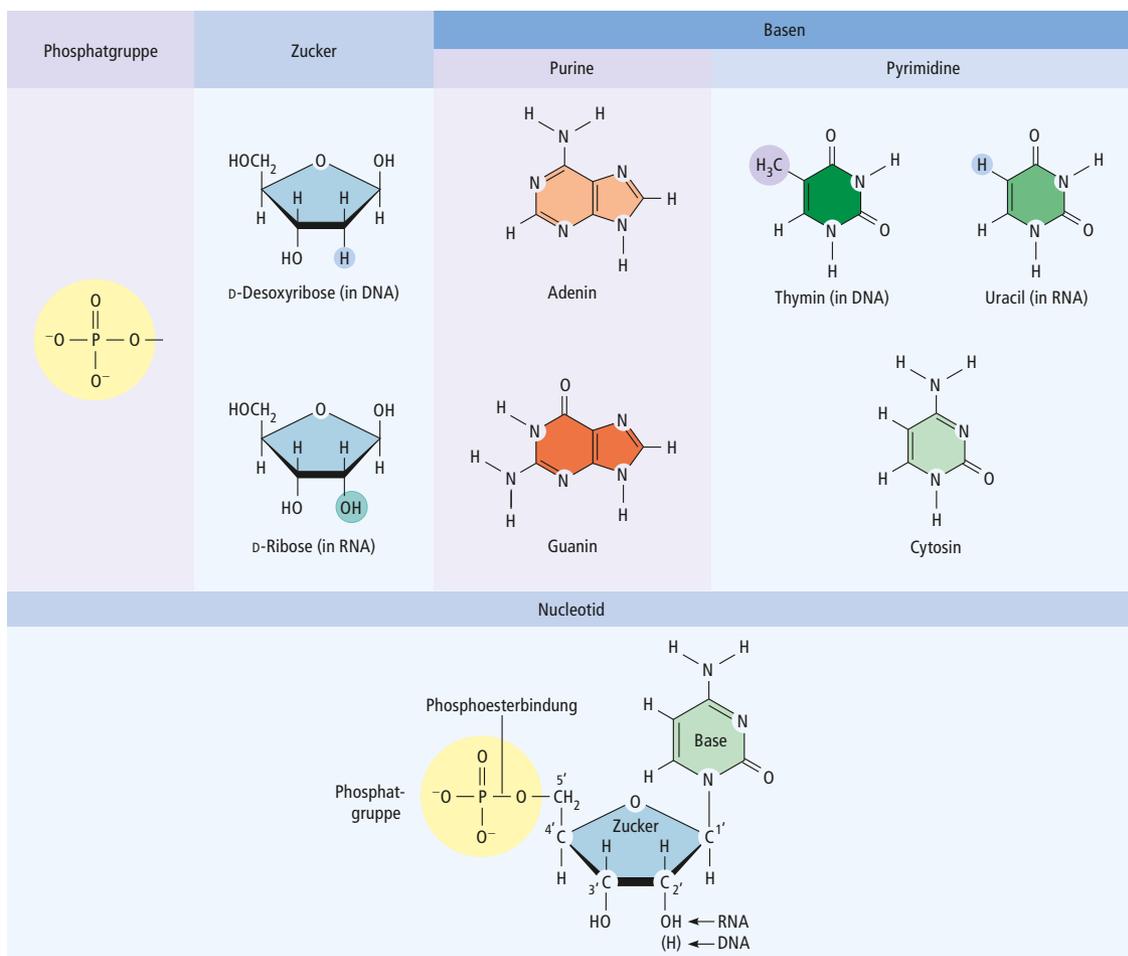


Abbildung 3.15: Die Struktur eines Nucleotids. Bei der RNA besteht ein Nucleotid aus der Pentose D-Ribose und einer aromatischen, stickstoffhaltigen Base, die an das 1'-Kohlenstoffatom und eine Phosphatgruppe geknüpft ist, die über eine Phosphoesterbindung an das 5'-Kohlenstoffatom gebunden sind. (Kohlenstoffatome im Zucker eines Nucleotids werden von 1' bis 5' nummeriert, um sie von denen in der Base zu unterscheiden, die ohne Strich nummeriert werden.) Bei der DNA wird die Hydroxylgruppe am 2'-Kohlenstoffatom durch ein Wasserstoffatom ersetzt, sodass man den Zucker als D-Desoxyribose bezeichnet. Die Basen in der DNA sind die Purine Adenin (A) und Guanin (G) und die Pyrimidine Thymin (T) und Cytosin (C). In der RNA wird Thymin durch das Pyrimidin Uracil (U) ersetzt.

das 5'-Kohlenstoffatom des Zuckers gebunden und die Base wird mit dem 1'-Kohlenstoffatom verknüpft. Die Base kann entweder ein Purin oder ein Pyrimidin sein. Die DNA enthält die Purine Adenin (A) und Guanin (G) und die Pyrimidine Cytosin (C) und Thymin (T). Die RNA enthält auch Adenin, Guanin und Cytosin, aber an Stelle von Thymin enthält sie Uracil (U). Ebenso wie die 20 Aminosäuren der Proteine, gehören auch diese fünf aromatischen Basen zu den am häufigsten in Zellen vorkommenden kleinen Molekülen (siehe *Tabelle 3.2*).

Ohne das Phosphat bezeichnet man die verbleibende Base-Zucker-Einheit als **Nucleosid**. Jedes Pyrimidin und Purin kann daher als freie Base auftreten, als Nucleosid oder als Nucleotid. Die korrekten Bezeichnungen für die Verbindungen entnehmen Sie bitte der *►Tabelle 3.5*. Beachten Sie, dass die Nucleotide und Nucleoside, die Desoxyribose enthalten, durch einen Kleinbuchstaben gekennzeichnet werden, der vor den Buchstaben steht, die zur Bezeichnung der Base dienen.

Wie Sie der Nomenklatur entnehmen können, kann man sich ein Nucleotid als Nucleosidmonophosphat vorstellen, denn es ist ein Nucleosid, an das eine einzige Phosphatgruppe geknüpft ist. Diese Terminologie kann man gut auf Moleküle übertragen, die an zwei oder drei Phosphatgruppen des 5'-Kohlenstoffatoms geknüpft sind. So kann zum Beispiel das Nucleosid Adenosin (Adenin plus

Ribose) mit ein, zwei oder drei Phosphaten verknüpft sein und wird entsprechend als **Adenosinmonophosphat (AMP)**, **Adenosindiphosphat (ADP)** oder **Adenosintriphosphat (ATP)** bezeichnet. In der *►Abbildung 3.16* werden die Beziehungen zwischen diesen Verbindungen dargestellt.

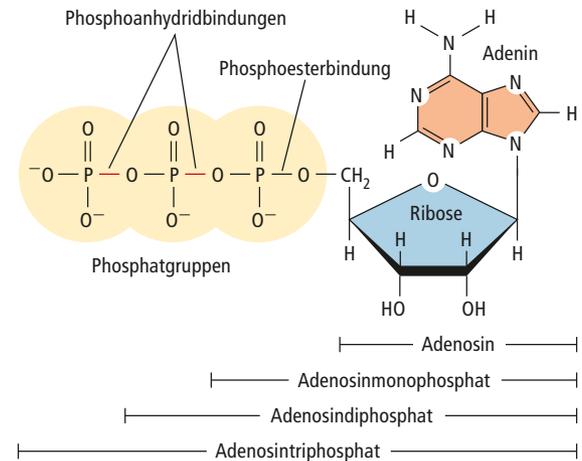


Abbildung 3.16: Die phosphorylierten Formen von Adenosin. Adenosin kommt als freies Nucleosid vor und kann auch Teil der drei folgenden Nucleotide sein: Adenosinmonophosphat (AMP), Adenosindiphosphat (ADP) und Adenosintriphosphat (ATP). Die Bindung zwischen dem ersten Phosphat und der Ribose des Adenosins ist eine Phosphoesterbindung, während es sich bei den Bindungen mit der zweiten und der dritten Phosphatgruppe und dem Molekül um Phosphoanhydridbindungen handelt. In *Kapitel 9* werden wir sehen, dass die Hydrolyse einer Phosphoanhydridbindung normalerweise zwei oder drei Mal so viel Energie freisetzt wie die Hydrolyse einer Phosphoesterbindung.

Tabelle 3.5

Die Basen, Nucleoside und Nucleotide der RNA und der DNA

Basen	RNA		DNA	
	Nucleosid	Nucleotid	Desoxynucleosid	Desoxynucleotid
Purine				
Adenin (A)	Adenosin	Adenosinmonophosphat (AMP)	Desoxyadenosin	Desoxyadenosinmonophosphat (dAMP)
Guanin (G)	Guanosin	Guanosinmonophosphat (GMP)	Desoxyguanosin	Desoxyguanosinmonophosphat (dGMP)
Pyrimidine				
Cytosin (C)	Cytidin	Cytidinmonophosphat (CMP)	Desoxycytidin	Desoxycytidinmonophosphat (dCMP)
Uracil (U)	Uridin	Uridinmonophosphat (UMP)	—	—
Thymin (T)	—	—	Desoxythymidin	Desoxythymidinmonophosphat (dTMP)

Gewiss werden Sie ATP als die energiereiche Verbindung wiedererkennen, die verschiedene Reaktionen in der Zelle antreibt, unter anderem die Aktivierung von Monomeren zur Bildung von Polymeren, mit der wir uns im vorherigen Kapitel beschäftigt haben (siehe *Abbildung 2.17*). Das Beispiel lässt vermuten, dass Nucleotide zwei Rollen in Zellen übernehmen: Sie sind monomere Einheiten von Nucleinsäuren und einige von ihnen – vor allem ATP – dienen bei mehreren Energie übertragenden Reaktionen als Zwischenprodukte.

3.2.2 DNA und RNA sind die Polymere

Nucleinsäuren sind lineare Polymere aus Nucleotiden, die durch eine Phosphatgruppe ein Nucleotid mit dem nächsten verknüpfen, wie in der *Abbildung 3.17* dargestellt. Die Phosphatgruppe, die bereits über eine Phosphoesterbindung an das 5'-Kohlenstoffatom eines Nucleotids geknüpft wurde, wird spezifisch mit einer zweiten Phosphoesterbindung an das 3'-Kohlenstoffatom des nächsten Nucleotids gebunden. Hierbei handelt es sich um eine Kondensationsreaktion, bei der die H- und OH-Gruppen jeweils vom Zucker und den Phosphatgruppen beigetragen werden. Die daraus hervorgehende Verknüpfung bezeichnet man als **3',5'-Phosphodiesterbindung**. Das bei diesem Vorgang gebildete **Polynucleotid** besitzt eine intrinsische Ausrichtung: Eine 5'-Phosphatgruppe liegt an einem Ende und eine 3'-Hydroxylgruppe an dem anderen Ende. Vereinbarungsgemäß schreibt man die Nucleotidsequenzen immer vom 5'-Ende zum 3'-Ende des Polynucleotids, denn, wie wir in *Kapitel 19* sehen werden, verläuft in dieser Richtung die Nucleinsäuresynthese in Zellen.

Für die Nucleinsäuresynthese wird sowohl Energie als auch Information benötigt. Jedes nachfolgende Nucleotid tritt als hochenergetisches Nucleosidtriphosphat ein, um die Energie zur Verfügung zu stellen, die für die Bildung einer jeden neuen Phosphodiesterbindung benötigt wird. Daher sind die Vorläufer der DNA-Synthese dATP, dCTP, dGTP und dTTP. Für die RNA-Synthese werden ATP, CTP, GTP und UTP benötigt. Des Weiteren wird Information für die Nucleinsäuresynthese benötigt, denn die nachfolgend ankommenden Nucleotide müssen in

einer spezifischen, genetisch bestimmten Sequenz angefügt werden. Zu diesem Zweck wird eine bereits existierende **Matrize** verwendet, um die Reihenfolge der Nucleotide zu spezifizieren. Sowohl für die DNA- als auch für die RNA-Synthese wird im Allgemeinen die DNA genommen. Die matrizingestützte Nucleinsäuresynthese beruht auf einer exakten und vorhersagbaren Basenpaarung zwischen einem Matrizen-nucleotid und dem spezifischen, ankommenden Nucleotid, das mit dem Matrizen-nucleotid eine Paarung eingehen kann.

Dieser Erkennungsprozess hängt von einem wichtigen chemischen Merkmal der Purin- und Pyrimidinbasen ab, die in der *Abbildung 3.18* dargestellt werden. Diese Basen besitzen Carbonylgruppen und Stickstoffatome, die unter geeigneten Bedingungen Wasserstoffbrückenbindungen aufbauen können. Aufgrund komplementärer Beziehungen zwischen Purinen und Pyrimidinen kann A zwei Wasserstoffbrückenbindungen mit T (oder U) und G kann drei Wasserstoffbindungen mit C bilden, wie Sie der *Abbildung 3.18* entnehmen können. Diese Paarung von A mit T (oder U) und G mit C ist eine grundlegende Eigenschaft der Nucleinsäuren. Im Hinblick auf die Genetik liefert die **Basenpaarung** den Nucleinsäuren einen Mechanismus zur gegenseitigen Erkennung, worauf wir in *Kapitel 18* zurückkommen werden. Jetzt werden wir uns allerdings auf die Bedeutung dieses Sachverhalts für die Struktur konzentrieren.

3.2.3 Ein DNA-Molekül ist eine Doppelstrang-Helix

Eine der wichtigsten biologischen Erkenntnisse des 20. Jahrhunderts wurde der Öffentlichkeit 1953 in einem zweiseitigen Artikel in der Zeitschrift *Nature* vorgestellt. In diesem Artikel postulierten Francis Crick und James Watson eine doppelsträngige, helikale Struktur für die DNA – die heute berühmte **Doppelhelix** –, die nicht allein die bekannten physikalischen und chemischen Eigenschaften der DNA erklärte, sondern auch den Vorschlag für einen Mechanismus zur Replikation der Struktur erlaubte. Im *Exkurs 3A* erzählen wir von einigen Höhepunkten dieses aufregenden Kapitels der Geschichte zeitgenössischer Biologie.

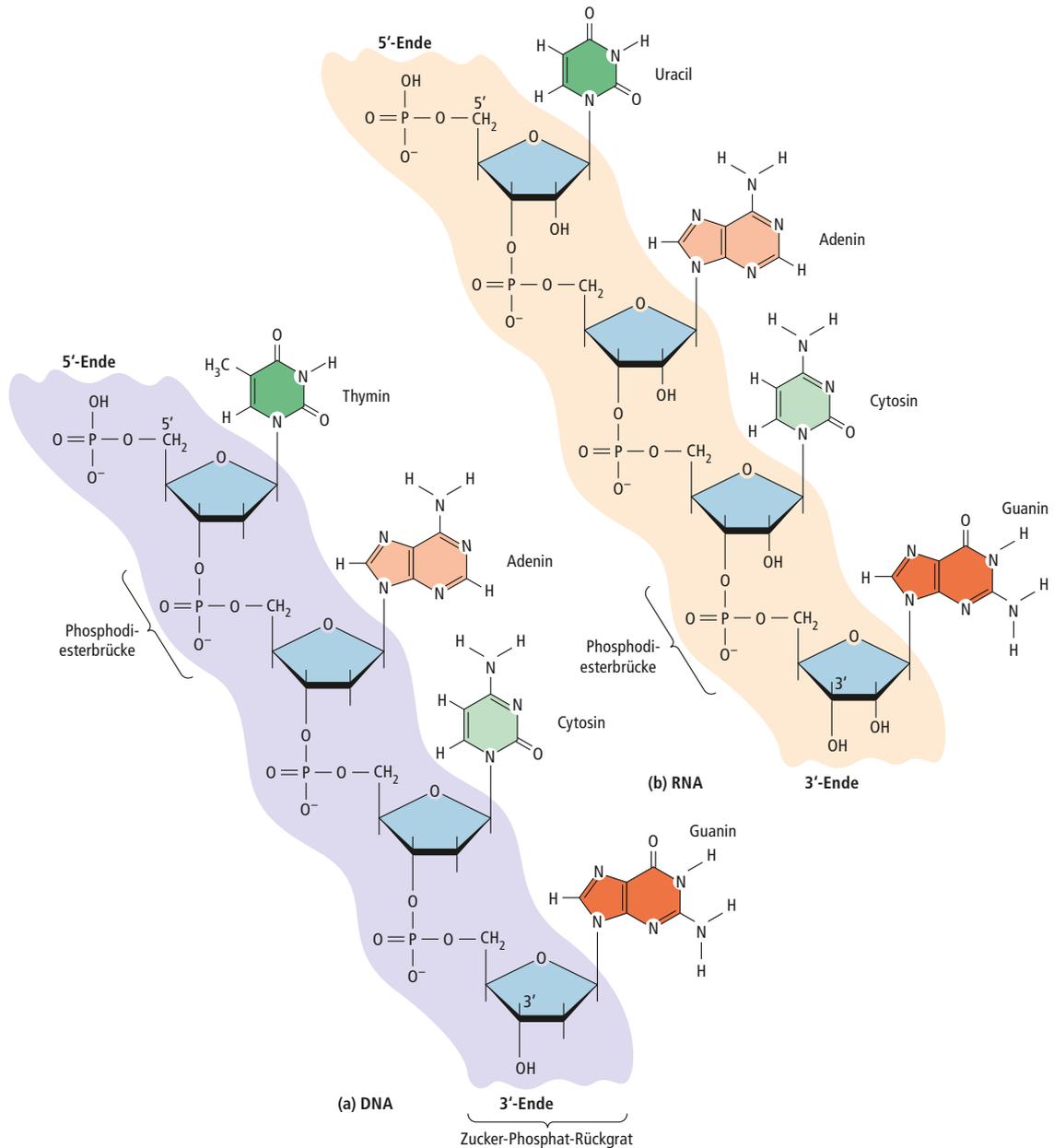


Abbildung 3.17: Die Struktur der Nucleinsäuren. Nucleinsäuren bestehen aus linearen Ketten von Nucleotiden, wobei jedes einen Zucker, ein Phosphat und eine Base enthält. Der Zucker ist (a) Desoxyribose bei der DNA und (b) Ribose bei der RNA. Nacheinander werden Nucleotide über 3',5'-Phosphodiesterbindungen an die Kette angefügt. Das entstandene Polynucleotid hat eine Ausrichtung mit einem 5'- und einem 3'-Ende. Sowohl bei der DNA als auch bei der RNA bildet eine alternierende Zucker-Phosphat-Sequenz das Rückgrat, von dem die Basen abstehen.

Die Doppelhelix besteht aus zwei komplementären DNA-Ketten, die um eine gemeinsame Achse gewunden sind und eine rechtsgängige helikale Struktur bilden, die einer sich spiralförmig nach oben windenden Wendeltreppe ähnelt. Die beiden Ketten sind

auf der Helix in entgegengesetzter Richtung ausgerichtet, eine verläuft in der Richtung 5' → 3' und die andere in Richtung 3' → 5'. Das Rückgrat jeder Kette besteht aus Zuckermolekülen, die sich mit Phosphatgruppen abwechseln (siehe *Abbildung*

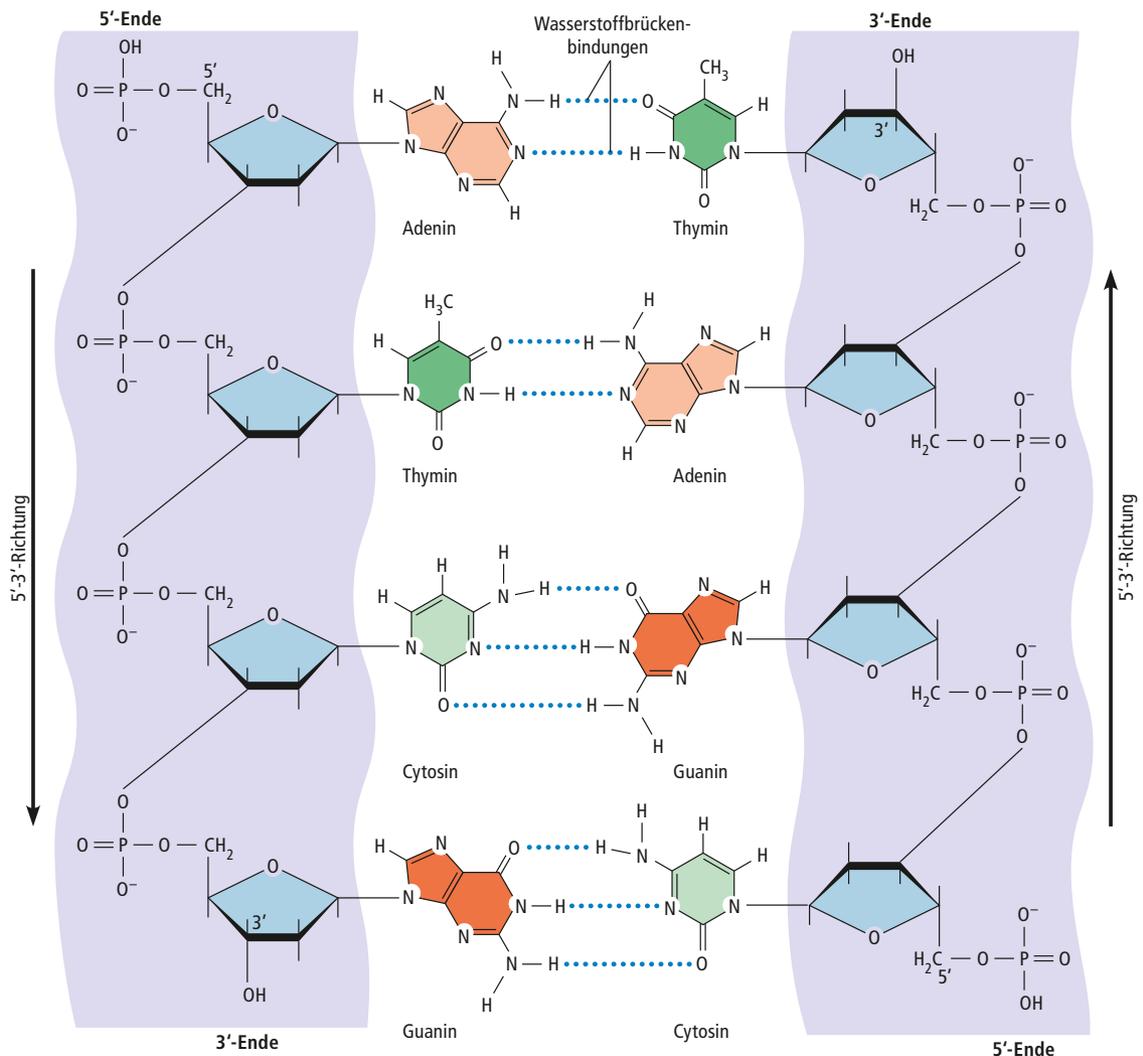


Abbildung 3.18: Wasserstoffbrückenbindung in der Nucleinsäurestruktur. Die Wasserstoffbrückenbindungen (blaue Punkte) zwischen Adenin und Thymin und zwischen Cytosin und Guanin sind für die AT- und CG-Basenpaarung der DNA verantwortlich. Beachten Sie, dass das AT-Paar von zwei Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten wird, während das CG-Paar drei Wasserstoffbrückenbindungen aufweist. Wenn einer (oder zwei) der Stränge RNA wäre, dann wäre Uracil (U) der Paarungspartner von Adenin.

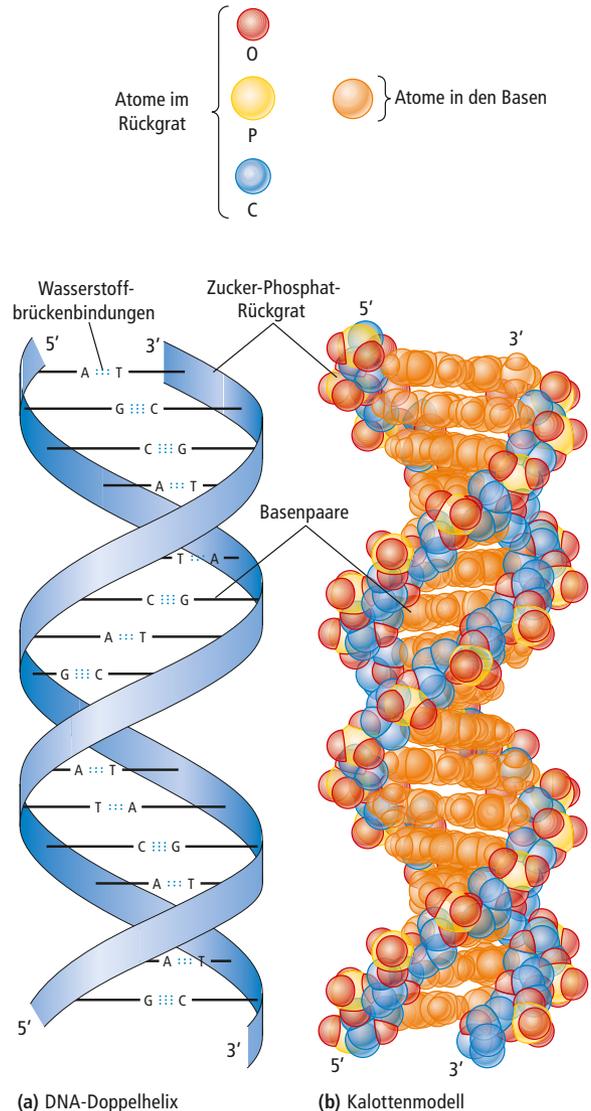
3.18). Die Phosphatgruppen sind geladen und die Zuckermoleküle enthalten polare Hydroxylgruppen. Daher ist es keineswegs überraschend, dass die Zucker-Phosphat-Rückgrate der beiden Stränge auf der Außenseite der DNA-Helix liegen, wo ihre Wechselwirkung mit der wässrigen Umgebung maximiert werden kann. Die Pyrimidin- und Purinbasen sind wiederum aromatische Verbindungen, die weniger Affinität für Wasser aufweisen. Entsprechend sind sie nach innen ausgerichtet und bilden Basenpaare, die die beiden Ketten zusammenhalten.

Damit eine stabile Doppelhelix entstehen kann, müssen die beiden Teilstränge sowohl *antiparallel* (in entgegengesetzter Richtung) als auch *komplementär* verlaufen. Unter komplementär verstehen wir, dass jede Base in einem Strang mit der direkt gegenüberliegenden Base des anderen Strangs spezifische Wasserstoffbrückenbindungen eingehen kann. Ausgehend von den Paarungsmöglichkeiten, die in der *Abbildung 3.18* dargestellt werden, bedeutet dies, dass jedes A mit einem T und jedes G mit einem C ein Paar bilden muss. In beiden Fällen

ist ein Partner des Paares ein Pyrimidin (T oder C) und der andere Partner ein Purin (A oder G). Die Entfernung zwischen den beiden Zucker-Phosphat-Rückgraten in der Doppelhelix reicht gerade aus, um jeweils eine Base mit einer anderen zu versorgen. Wenn wir uns die Zucker-Phosphat-Rückgrate der beiden Stränge als Seiten einer runden Wendeltreppe vorstellen, dann entspricht jeder Schritt oder jede Stufe der Treppe einem Basenpaar, das von einer Wasserstoffbindung an Ort und Stelle gehalten wird (► *Abbildung 3.19*).

Bei der in *Abbildung 3.19* dargestellten rechtsgängigen Helix von Watson und Crick handelt es sich um eine idealisierte Version der sogenannten B-DNA. Die B-DNA ist die Hauptform von DNA in Zellen, aber es gibt noch zwei weitere, die vielleicht in kurzen, verstreut liegenden Segmenten innerhalb von Molekülen, die vor allem aus B-DNA bestehen, vorliegen. Die A-DNA ist rechtsgängig und hat eine helikale, kürzere und dickere Konformation als die B-DNA. Die Z-DNA ist wiederum eine linksgängige Helix, deren Name sich von dem Zick-Zack-Muster des längeren und dünneren Zucker-Phosphat-Rückgrats ableitet. (Zum Vergleich der Strukturen von B-DNA und Z-DNA schauen Sie sich bitte die *Abbildung 18.5* an.)

Die RNA-Struktur hängt außerdem zum Teil von der Basenpaarung ab, aber diese Paarung liegt im Allgemeinen zwischen komplementären Regionen innerhalb des gleichen Strangs vor und ist wesentlich weniger ausgedehnt als die Paarung zwischen den Strängen eines DNA-Doppelstrangs. Bei den verschiedenen RNA-Typen treten die Sekundär- und Tertiärstrukturen vor allem in der rRNA und der tRNA auf, worauf wir in *Kapitel 21* zurückkommen werden. Desweiteren bestehen einige infektiöse Viren aus doppelsträngiger RNA, die durch Wasserstoffbrückenbindungen zwischen komplementären Basenpaaren zusammengehalten wird.



(a) DNA-Doppelhelix

(b) Kalottenmodell

Abbildung 3.19: Die Struktur der DNA-Doppelhelix. (a) Schematische Darstellung der Doppelhelixstruktur der DNA. Die sich kontinuierlich drehenden Streifen stellen die Zucker-Phosphat-Rückgrate des Moleküls dar, während die horizontalen Bänder die gepaarten Basen der beiden Stränge darstellen. (b) Ein Kalottenmodell der DNA-Doppelhelix mit farbig markierten H-, O-, C-, N- und P-Atomen.

3A ► Näher betrachtet

Der Doppelhelix auf der Spur

„Ich habe Francis Crick niemals als zurückhaltenden Menschen erlebt. Vielleicht zeigt er diese Seite seines Wesens in Gesellschaft anderer, aber ich habe niemals Grund gehabt, ihn dafür zu halten.“ Mit dieser als Einleitung gedachten Beobachtung setzt James Watson auf sehr persönliche und höchst unterhaltsame Weise seine Beschreibung der Ereignisse fort, die schließlich zur Entdeckung der DNA-Struktur führten. Der 1968 unter dem Titel „Die Doppel-Helix“ veröffentlichte Bericht ist noch heute eine faszinierende Lektüre, denn er bietet einen persönlichen und ehrlichen Einblick in die Vorgänge, die zu einer großartigen wissenschaftlichen Entdeckung führten. Im Vorwort kommentiert Watson die Gründe, warum er das Buch schrieb:

„Im Allgemeinen wissen die wenigsten, wie man Wissenschaft „betreibt“. Das soll nicht heißen, dass alle wissenschaftliche Arbeit auf die hier beschriebene Weise gemacht wird. Das trifft überhaupt nicht zu, denn die Vorgehensweisen bei der wissenschaftlichen Forschung sind fast so verschieden wie die Persönlichkeiten der Menschen. Andererseits bin ich nicht der Auffassung, dass die Vorgehensweise, die zur Entdeckung der DNA führte, eine seltsame Ausnahme in der wissenschaftlichen Welt darstellt, die durch den Gegensatz zwischen Ehrgeiz und dem Sinn für Ehrlichkeit kompliziert wird.“

Wie in Watsons Bericht dargestellt, waren Watson und Crick ungefähr so unterschiedlich wie nur zwei Menschen im Hinblick auf ihren Charakter und ihren Hintergrund sein können. Allerdings hatten sie eines gemeinsam und das war ihre unkonventionelle aber höchst effektive Art, Wissenschaft zu „betreiben“. Sie machten selbst nur wenige Experimente zur Aufklärung der DNA-Struktur, sondern entschieden sich stattdessen dafür, die wissenschaftlichen Arbeiten anderer auszuwerten, um ihre eigene, brillante Auffassungsgabe zum Bau von Modellen zu nutzen und scharfsinnige Erkenntnisse zu gewinnen (► *Abbildung 3A-1*). In relativ kurzer Zeit erwuchs aus diesem Vorgehen die Erkenntnis, dass die DNA eine doppel-helikale Struktur

hatte, und diese Erkenntnis steht für eines der wichtigsten wissenschaftlichen Ereignisse des 20. Jahrhunderts.

Wenn wir ihre Erkenntnisse sowie ihre Brillanz würdigen möchten, so müssen wir zuerst die Rahmenbedingungen verstehen, unter denen Watson und Crick arbeiteten. Die frühen 1950er Jahre waren eine aufregende Zeit in der Biologie. Nur wenige Jahre zuvor hatten Avery, MacLeod und McCarty mit ihren Artikeln den Nachweis der genetischen Transformation von Bakterien veröffentlicht, aber die Arbeit von Hershey und Chase, die bestätigte, dass die DNA als genetisches Material zu betrachten war, war noch nicht veröffentlicht worden. In der Zwischenzeit hatten die sorgfältig durchgeführten chemischen Untersuchungen von Erwin Chargaff an der Columbia University aufgedeckt, dass zwar die relativen Anteile der vier Basen A, T, C und G sich erheblich bei den verschiedenen Spezies unterschieden, aber bei allen Mitgliedern einer Spezies immer gleich waren. Noch überraschender und weitreichender war allerdings Chargaffs zweite Entdeckung: Bei einer bestimmten Spezies traten A und T immer im gleichen Verhältnis auf, ebenso G und C (das heißt $\%A = \%T$ und $\%C = \%G$).

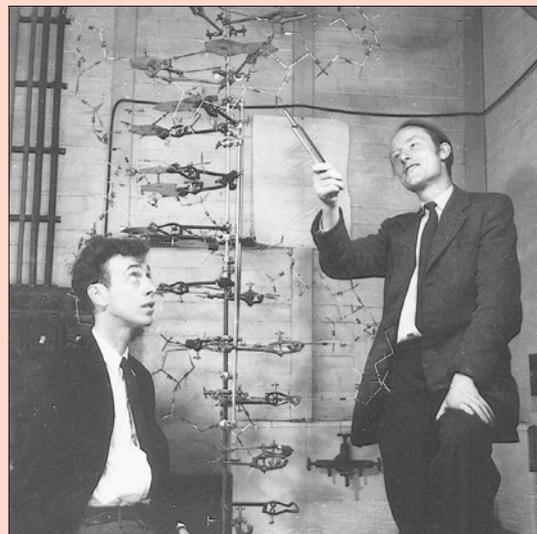


Abbildung 3A-1: James Watson (links) und Francis Crick (rechts) bei der Arbeit mit ihrem DNA-Modell.

Wichtige Hinweise entnahmen sie der Arbeit von Maurice Wilkins und Rosalind Franklin vom King's College in London. Wilkins und Franklin arbeiteten mit der Röntgenstrahlbeugung, um die DNA-Struktur zu untersuchen und standen dem Vorhaben von Watson und Crick, ein Modell zu bauen, mit Misstrauen gegenüber. Die Röntgenstrahlbeugung ist eine hilfreiche Technik, wenn es um den Nachweis regelmäßig auftretender Strukturelemente in einer kristallinen Substanz geht, denn jedes Strukturmerkmal, das sich in einem bestimmten Intervall in dem Kristall wiederholt, trägt zu dem charakteristischen Brechungsmuster bei, das man durch diese Technik sichtbar macht. Aus der sorgfältigen Untersuchung des Beugungsmusters der DNA ging eindeutig hervor, dass es sich um ein langes und dünnes Molekül handelte, das ein strukturelles Element barg, das sich alle 0,34 nm wiederholte sowie ein zweites Element, das alle 3,4 nm wiederholt wurde. Noch faszinierender war die Entdeckung, dass das Molekül irgendwie die Form einer Helix hatte.

Dies beflügelte die Vorstellungskraft von Watson und Crick, denn kurz zuvor hatten sie von der Entdeckung der α -helikalen Struktur der Proteine durch Pauling und Corey erfahren. Aufgrund ihrer Arbeit mit Modellen der Basen, die sie aus Pappe gefertigt hatten, gelangten Watson und Crick zu der weitreichenden Erkenntnis, dass auch die DNA eine Helix war, aber mit einem alles entscheidenden Unterschied: die DNA war eine Doppelhelix mit Paarungen von Purinen und Pyrimidinen, die über Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft waren. Die tatsächliche Entdeckung gibt Watson am besten mit seinen eigenen Worten wieder:

„Als ich am nächsten Morgen in unserem immer noch leerstehenden Büro ankam, räumte ich schnell die Papiere von meinem Schreibtisch, um eine große, saubere Oberfläche zu haben, auf der ich Basenpaare anordnete, die durch Wasserstoffbindungen verbunden waren. Obwohl ich zuerst zu meiner vorurteilsbehafteten Paarung von Gleiches mit Gleichem zurückkehrte, so erkannte ich doch nur allzu gut, dass dies zu nichts führte. Als Jerry (Donohue, ein amerikanischer Kristallograph, der im gleichen Labor arbeitete) hereinkam, sah ich auf, merkte,

dass es nicht Francis war und begann, die verschiedenen Paarungen hin und her zu schieben. Plötzlich wurde mir klar, dass ein Adenin-Thymin-Paar, das durch zwei Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft war, die gleiche Form hatte wie ein Guanin-Cytosin-Paar, das durch mindestens zwei Wasserstoffbrückenbindungen verknüpft war. All die Wasserstoffbrückenbindungen schienen sich von selbst zu bilden; kein herumfrisieren war nötig, um die beiden Typen identischer Basenpaare zu bilden. Schnell rief ich Jerry herbei, um ihn zu fragen, ob er dieses Mal irgendwelche Einwände gegen meine neuen Basenpaare vorzubringen hätte.

Als er verneinte, schoss meine Stimmung wie eine Rakete in die Höhe, denn ich ahnte, dass wir jetzt die Antwort auf das Rätsel gefunden hatten, warum die Anzahl der Purinreste genau der Anzahl der Pyrimidinreste entsprach. Zwei unregelmäßige Sequenzen von Basen konnten regelmäßig im Zentrum einer Helix gepackt vorliegen, wenn ein Purin immer mit einem Pyrimidin über eine Wasserstoffbrückenbindung verknüpft war. Des Weiteren bedeutete die stets vorliegende Wasserstoffbrückenbindung, dass Adenin immer mit Thymin ein Paar bildete, während Guanin nur mit Cytosin paaren konnte.

Chargaffs Regeln ergaben sich als Folge der doppelhelikalen DNA-Struktur. Noch aufregender aber war, dass dieser Typ der Doppelhelix ein Replikationsschema nahelegte, das wesentlich zufriedenstellender war als meine kurzzeitige Annahme der Paarung Gleicher mit Gleichen. Die grundsätzliche Paarung von Adenin mit Thymin und Guanin mit Cytosin bedeutete, dass die Basensequenzen der verschlungenen Ketten zueinander komplementär waren. Durch die Basensequenz einer Kette war die Basensequenz der anderen Kette automatisch vorherbestimmt. Vom Verstand her war es somit sehr leicht, sich vorzustellen, wie eine einzelne Kette die Matrize für die Synthese einer Kette mit komplementärer Sequenz sein konnte.

Francis war nicht einmal halb durch die Tür als ich ihm auch schon gesagt hatte, dass die Antwort zu allen Fragen in unseren Händen lag. Obwohl er erst einmal aus Prinzip einige Minuten skeptisch blieb, erzielten die ähnlich geformten AT- und GC-Paare den zu erwarteten Eindruck.

Schnell setzte er die Basen in verschiedenen Konstellationen zusammen, aber es gab keine andere Möglichkeit, Chargaffs Regeln zu beweisen. Einige Minuten später entdeckte er, dass die beiden glykosidischen Bindungen (die Base und Zucker verbinden) eines jeden Basenpaares systematisch durch eine Achse verbunden waren, die senkrecht zur Helixachse verlief. Somit konnten beide Paare umgedreht werden und ihre glykosidischen Bindungen zeigten immer noch in die gleiche Richtung. Diese Tatsache hatte die bedeutende Folge, dass eine bestimmte Kette sowohl Purine als auch Pyrimidine enthalten konnte. Zugleich musste man vermuten, dass die Rückgrate der beiden Ketten in entgegengesetzte Richtungen verliefen.

Es stellte sich dann die Frage, ob die AT- und GC-Basenpaare gut in die Rückgratkonfiguration passen würden, die wir im Laufe der vergangenen zwei Wochen entwickelt hatten. Auf den ersten Blick schienen unsere Chancen nicht schlecht zu stehen, denn ich hatte in der Mitte einen großen Raum für die Basen freigelassen. Allerdings wussten wir beide, dass wir nicht eher

nach Hause gehen würden, bis wir ein vollständiges Modell gebaut hätten, in dem alle stereochemischen Kontakte zufriedenstellend dargestellt waren. Außerdem war uns klar, dass dies viel zu wichtig war, um blinden Alarm zu schlagen. Daher fühlte ich mich ein bisschen unwohl als Francis in den Eagle eilte, um jedem in Hörweite zu erzählen, dass wir das Geheimnis des Lebens entdeckt hätten.“*

Der Rest ist Geschichte. Kurze Zeit später erschien in der angesehenen Zeitschrift *Nature* ein unspektakulärer zweiseitiger Artikel mit dem schlichten Titel „Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid“ von James Watson und Francis Crick. Obwohl der Artikel recht kurz war, hatte er weitreichende Folgen. Das Doppelstrangmodell, das Watson und Crick 1953 entwickelt hatten, hat sich in allen Einzelheiten als richtig erwiesen und entfesselte eine Revolution auf dem Gebiet der Biologie.

*Ausschnitt aus *The Double Helix*, S. 194 – 197. Copyright © 1968 James D. Watson. Abgedruckt mit Genehmigung des Autors und Atheneum Publishers, Inc.

Polysaccharide

3.3

Die nächsten Makromoleküle, mit denen wir uns beschäftigen, sind die Polysaccharide. Polysaccharide sind lange Ketten von Polymeren aus Zuckern und Zuckerderivaten. Polysaccharide bestehen im Allgemeinen aus einer einzigen, sich wiederholenden Einheit oder manchmal aus dem alternierenden Muster von zwei Wiederholungseinheiten, und diese Moleküle tragen keine Information.

In *Kapitel 7* werden wir sehen, dass kürzere Polymere, die sogenannten Oligosaccharide, wichtige Aufgaben bei der Zellerkennung extrazellulärer Signalmoleküle und bei der Erkennung anderer Zellen übernehmen, wenn sie an Proteine auf der Zelloberfläche angeheftet sind. Wie bereits angemerkt, gehören zu den Polysacchariden die Speicherpolysaccharide Stärke und Glykogen sowie das Strukturpolysaccharid Cellulose. Jedes dieser Polymere besteht aus dem Zucker Glucose, der aus sechs Kohlenstoffatomen besteht, der einzigen Wiederholungseinheit, aber sie unterscheiden sich

im Hinblick auf die Bindung zwischen den Glucoseeinheiten sowie durch das Vorhandensein und die Größe der Verzweigungen auf den Ketten.

3.3.1 Monosaccharide sind die Monomere

Die Wiederholungseinheiten der Polysaccharide sind einfache Zucker, sogenannte Monosaccharide (vom Griechischen *mono*, was „einzeln“ bedeutet, und *sakkharon*, „Zucker“). Ein Zucker kann als Aldehyd oder Keton definiert werden, die zwei oder mehr Hydroxylgruppen besitzen. Somit gibt es zwei Kategorien von Zuckern: die *Aldozucker* mit einer terminalen Carbonylgruppe (► *Abbildung 3.20a*) und die *Ketozucker*, mit einer internen Carbonylgruppe (► *Abbildung 3.20b*). Innerhalb dieser Kategorien werden die Zucker gattungsmäßig benannt, entsprechend der Anzahl von Kohlenstoffatomen, die sie enthalten. Die meisten Zucker haben zwischen drei und sieben Kohlenstoffatomen und werden daher als Triosen (drei Kohlenstoffatome), Tetrosen (vier Koh-

der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 1. Diese alternativen Formen der Glucose werden mit α und β bezeichnet. Wie in der ►Abbildung 3.22 dargestellt, liegt bei der α -D-Glucose die Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 1 und zeigt in der Haworth-Projektion nach unten und bei der β -D-Glucose liegt die Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 1 und zeigt nach oben. Bei Stärke und Glykogen liegt die α -D-Glucose als Wiederholungseinheit vor, während Cellulose aus Strängen von β -D-Glucose besteht.

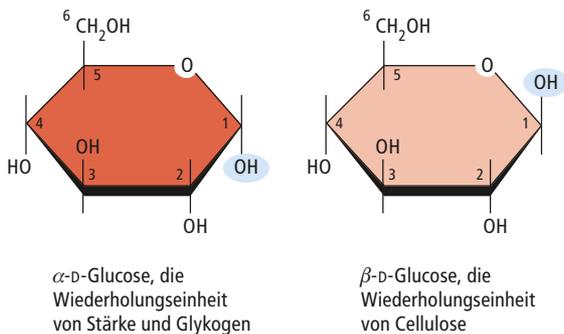


Abbildung 3.22: Die Ringformen der D-Glucose. Die Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 1 (blaues Oval) zeigt nach unten in der α -Form und nach oben in der β -Form.

Abgesehen von dem freien Monosaccharid und den langkettigen Polysacchariden kommt Glucose auch in den **Disacchariden** vor, die aus zwei kovalent verknüpften Monosaccharid-Einheiten bestehen. In der ►Abbildung 3.23 sind drei häufig vorkommende Disaccharide dargestellt. Maltose (Malzzucker) besteht aus zwei miteinander verknüpften Glucoseeinheiten, während Lactose (Milchzucker) eine Glucose enthält, die mit Galactose verbunden ist und Saccharose (haushaltsüblicher weißer Zucker) besitzt eine Glucose, die mit einer Fructose verbunden ist. In Kapitel 9, in dem wir uns mit Chemie und Metabolismus mehrerer Zucker beschäftigen, werden wir genauer auf Galactose und Fructose eingehen.

Jedes dieser Disaccharide entsteht durch eine Kondensationsreaktion, bei der zwei Monosaccharide durch Entfernen eines Wassermoleküls verknüpft werden. Die daraus hervorgehende **glykosidische Bindung** ist typisch für Verknüpfungen zwischen Zuckern. Im Fall von Maltose liegen beide Glucosemoleküle in der α -Form vor und die glykosidische Bindung entsteht zwischen dem Kohlenstoffatom 1 des einen Glucosemoleküls und dem Kohlenstoffatom 4 des anderen Glucosemoleküls. Dies bezeich-

net man als α -glykosidische Bindung, denn es ist ein Kohlenstoffatom 1 mit seiner Hydroxylgruppe an der α -Konfiguration beteiligt. Lactose wiederum zeichnet sich durch eine β -glykosidische Bindung aus, denn die Hydroxylgruppe auf dem Kohlenstoffatom 1 des Galactosemoleküls liegt in der β -Konfiguration vor. Einigen Menschen fehlt das Enzym zur Hydrolyse dieser β -glykosidischen Bindung und daher spricht man von einer Lactoseunverträglichkeit, da sie dieses Disaccharid nicht metabolisieren können. Die Unterscheidung zwischen α und β ist wieder bei unserer Beschäftigung mit den Polysacchariden von großer Bedeutung, denn sowohl die dreidimensionale Konfiguration als auch die biologische Rolle des Polymers hängen entscheidend von der Beschaffenheit der Bindung zwischen den sich wiederholenden Monosaccharid-Einheiten ab.

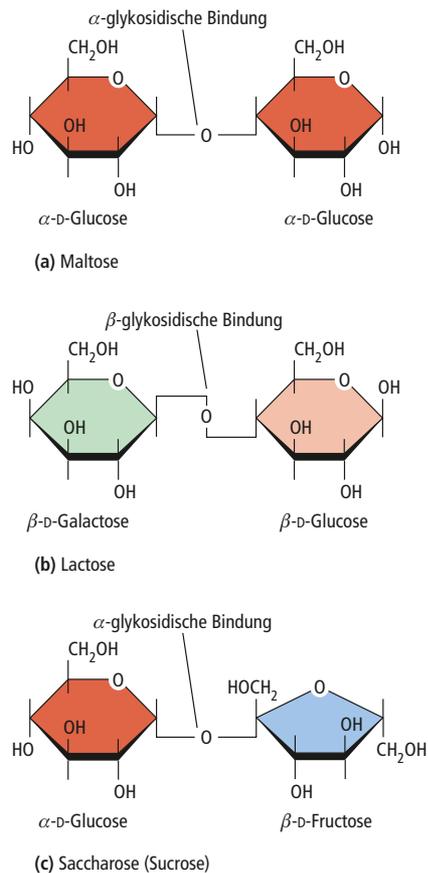


Abbildung 3.23: Einige häufig vorkommende Disaccharide. (a) Maltose (Malzzucker) besteht aus zwei Molekülen α -D-Glucose, die über eine α -glykosidische Bindung verknüpft sind. (b) Lactose (Milchzucker) besteht aus einem Molekül β -D-Galactose, das über eine β -glykosidische Bindung mit einem Molekül β -D-Glucose verknüpft ist. (c) Saccharose (weißer Zucker) besteht aus einem Molekül α -D-Glucose, das über eine α -glykosidische Bindung mit einem Molekül β -D-Fructose verknüpft ist.

3.3.2 Speicher- und Strukturpolysaccharide sind die Polysaccharide

Typischerweise erfüllen Polysaccharide in den Zellen entweder Funktionen zur Speicherung oder zur Struktur. Die bekanntesten Speicherpolysaccharide sind Stärke, die in Pflanzenzellen enthalten ist (► *Abbildung 3.24a*) und Glykogen, das in tierischen Zellen und Bakterien vorkommt (► *Abbildung 1.24b*). Beide Polymere bestehen aus α -D-Glucoseeinheiten, die über α -glykosidische Bindungen verknüpft sind. Außer den α -(1,4)-Bindungen, die die Kohlenstoffatome 1 und 4 benachbarter Glucoseeinheiten verknüpfen, können diese Polysaccharide gelegentlich auch auf dem Rückgrat α -(1,6)-Verknüpfungen haben, aus denen Seitenketten hervorgehen (► *Abbildung 3.24c*). Speicherpolysaccharide können daher als verzweigte oder nicht verzweigte Polymere vorliegen, je nachdem ob α -(1,6)-Verknüpfungen vorliegen oder nicht.

Glykogen ist stark verzweigt mit α -(1,6)-Verknüpfungen, die als acht bis zehn Glucoseeinheiten auf dem Rückgrat vorliegen und aus denen kurze Seitenketten mit ungefähr acht bis zwölf Glucoseeinheiten entspringen (*Abbildung 3.24b*). In unseren Körpern wird Glykogen vorrangig in der Leber und im Muskelgewebe gespeichert. In der Leber dient die Glucosequelle zur Aufrechterhaltung des Blutzuckerspiegels. Im Muskel dient Glucose als Energiequelle zur Erzeugung von ATP für die Muskelkontraktion. Im Allgemeinen speichern Bakterien Glykogen als Glucosereserve.

Stärke, die Glucosereserve der Pflanzenzellen, kommt sowohl als unverzweigte **Amylose** als auch verzweigt als **Amylopektin** vor. Ebenso wie Glykogen hat Amylopektin α -(1,6)-Verknüpfungen, aber diese sind in geringerer Anzahl auf dem Rückgrat angesiedelt (nur alle 12 bis 25 Glucoseeinheiten) und von ihnen zweigen längere Seitenketten ab (üblicherweise Längen von 20 bis 25 Glucoseeinheiten; siehe *Abbildung 3.24a*). Stärkespeicher bestehen im Allgemeinen zu 10 bis 30 % aus Amylose und 70 – 90 % aus Amylopektin. Stärke wird in pflanzlichen Zellen in Form von *Stärkekörnern* innerhalb der Plastiden gespeichert – entweder innerhalb der *Chloroplasten*, den Orten der Kohlenstoffixierung und der Zuckersynthese im photosynthetischen Gewebe oder in den *Amyloplasten* – Plastiden, die auf die Speicherung von Stärke spezialisiert sind. Beispielsweise ist die

Kartoffelknolle mit Amyloplasten, die sehr viel Stärke enthalten, gefüllt.

Das bekannteste Beispiel eines Strukturpolysaccharids ist die Cellulose der pflanzlichen Zellwände (► *Abbildung 3.25*). Cellulose ist quantitativ ein wichtiges Polymer; in vielen Pflanzen liegt mehr als die Hälfte des Kohlenstoffs in Form von Cellulose vor. Ebenso wie Stärke und Glykogen ist Cellulose ein Polymer von Glucose, aber das sich wiederholende Monomer ist β -D-Glucose und daher liegt eine β -(1,4)-Verknüpfung vor. Diese Verknüpfung hat Folgen für die Struktur, auf die wir bald eingehen werden, aber sie wirkt sich auch auf die Nährstoffversorgung aus. Säugetiere besitzen kein Enzym zur Hydrolyse von β -(1,4)-Verknüpfungen; deshalb können Säugetiere Cellulose nicht als Nahrungsquelle nutzen. Daraus folgt, dass Sie zwar Kartoffeln (Stärke) verdauen können, nicht aber Gras und Wolle (Cellulose).

Tiere wie Kühe und Schafe scheinen eine Ausnahme zu bilden, denn sie fressen Gras und ähnliche Pflanzen. Allerdings sind auch sie nicht in der Lage, β -glykosidische Bindungen zu spalten; sie sind von Mikroorganismen in ihrem Verdauungssystem abhängig (Bakterien und Protozoen), die diese Aufgabe für sie übernehmen. Die Mikroorganismen bauen die Cellulose ab und das Wirtstier erhält die Endprodukte des mikrobiellen Verdauungsvorgangs, die dann in einer für das Tier verwertbaren Form (Glucose) vorliegen. Sogar Termiten können nicht wirklich Holz verdauen. Sie zerkaue einfach das Holz zu kleinen Stückchen, es wird anschließend von Mikroorganismen in ihrem Verdauungstrakt zu Glucosemonomeren hydrolysiert.

Obwohl β -(1,4)-verknüpfte Cellulose das am häufigsten vorkommende Polysaccharid ist, sind noch weitere bekannt. Die Cellulosen der Zellwände der Pilze, zum Beispiel, enthalten je nach Spezies entweder β -(1,4)- oder β -(1,3)-Verknüpfungen. Die Zellwand der meisten Bakterien ist ein wenig komplexer und enthält zwei Zucker, *N-Acetylglucosamin* (*GlcNAc*) und *N-Acetylmuraminsäure* (*MurNAc*). Wie in der ► *Abbildung 3.26a* dargestellt, handelt es sich bei *GlcNAc* und *MurNAc* um Derivate von *D-Glucosamin*, einem Glucosemolekül, bei dem die Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 2 durch eine Aminogruppe ersetzt wurde. *GlcNAc* wird durch Acetylierung der Aminogruppe gebildet und *MurNAc* erfordert das Anfügen einer Lactylgruppe mit drei Kohlenstoffatomen an das Kohlen-

stoffatom 3. Das Zellwandpolysaccharid wird dann durch Verknüpfung von GlcNAc und MurNAc in einer streng alternierenden Abfolge von β -(1,4)-Bindungen gebildet (► *Abbildung 3.26b*). In ► *Abbildung 3.26c* ist die Struktur eines weiteren Polysaccharids

dargestellt, dem Chitin, das in den Exoskeletten der Insekten, den Schalen der Krustentiere und den Zellwänden der Pilze enthalten ist. Chitin besteht ausschließlich aus GlcNAc-Einheiten, die über β -(1,4)-Bindungen verknüpft sind.

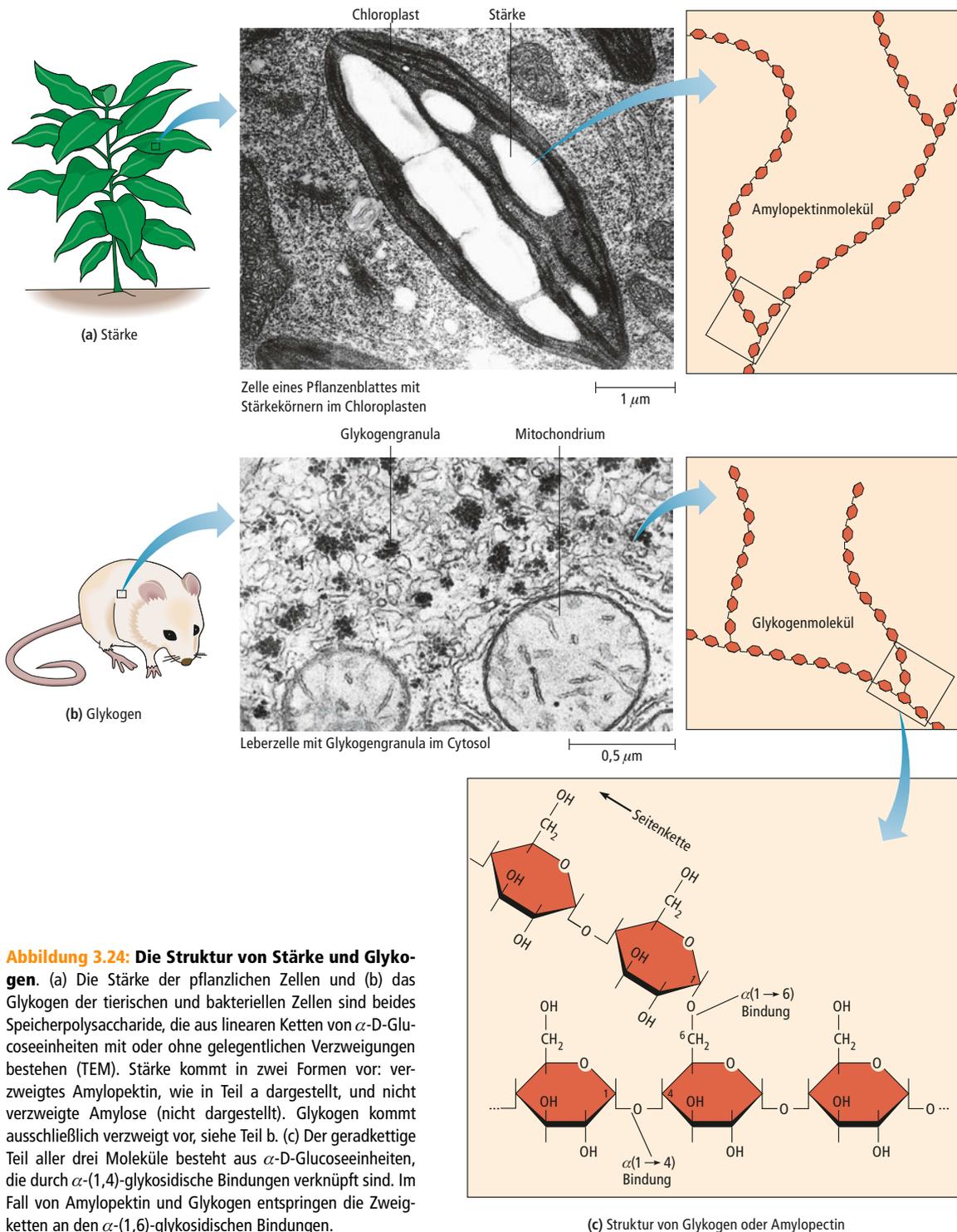


Abbildung 3.24: Die Struktur von Stärke und Glykogen. (a) Die Stärke der pflanzlichen Zellen und (b) das Glykogen der tierischen und bakteriellen Zellen sind beides Speicherpolysaccharide, die aus linearen Ketten von α -D-Glucoseeinheiten mit oder ohne gelegentlichen Verzweigungen bestehen (TEM). Stärke kommt in zwei Formen vor: verzweigtes Amylopektin, wie in Teil a dargestellt, und nicht verzweigte Amylose (nicht dargestellt). Glykogen kommt ausschließlich verzweigt vor, siehe Teil b. (c) Der geradkettige Teil aller drei Moleküle besteht aus α -D-Glucoseeinheiten, die durch α -(1,4)-glykosidische Bindungen verknüpft sind. Im Fall von Amylopektin und Glykogen entspringen die Seitenketten an den α -(1,6)-glykosidischen Bindungen.

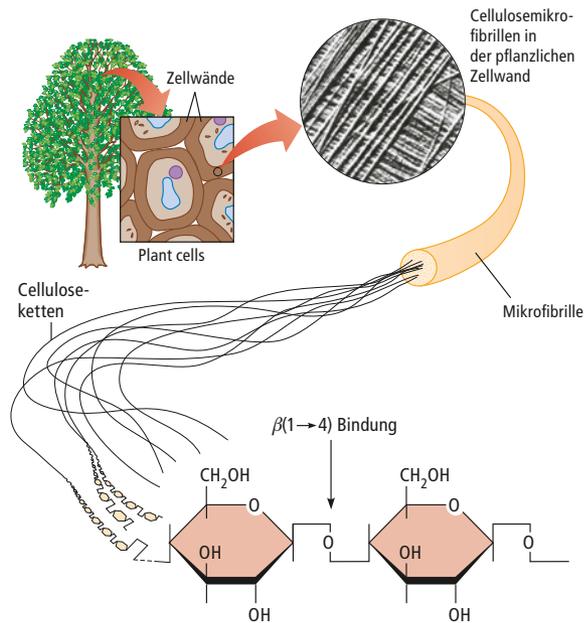


Abbildung 3.25: Die Struktur von Cellulose. Cellulose besteht aus langen, nicht verzweigten Ketten aus β -D-Glucoseeinheiten, die durch β -(1,4)-glykosidischen Bindungen zusammengehalten werden. Viele dieser Ketten assoziieren seitlich, werden durch Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten und bilden Mikrofibrillen. Einzelne Mikrofibrillen kann man hier in der mikroskopischen Aufnahme einer primären Pflanzenzellwand sehen (TEM). Die β -(1,4)-glykosidischen Bindungen können von den meisten höheren Tieren nicht hydrolysiert werden.

3.3.3 Die Struktur des Polysaccharids hängt von den jeweiligen glykosidischen Bindungen ab

Die Unterscheidung zwischen den α - und den β -glykosidischen Bindungen der Speicher- und der Strukturpolysaccharide ist nicht allein für die Nährstoffaufnahme von Bedeutung. Aufgrund der unterschiedlichen Verknüpfungen und damit der räumlichen Beziehung zwischen aufeinanderfolgenden Glucoseeinheiten weisen die zwei Klassen der Polysaccharide ganz erhebliche Unterschiede in der Sekundärstruktur auf. Die helikale Form, die wir bereits als Charakteristikum sowohl der Proteine als auch der Nucleinsäuren kennenlernten, findet sich auch bei den Polysacchariden. Stärke und Glykogen spiralisieren spontan zu einer lockeren Helix, aber oftmals liegt die Struktur aufgrund der zahlreichen Seitenketten von Amylopektin und Glykogen nicht höher geordnet vor.

Im Gegensatz dazu bildet Cellulose starre lineare Stäbchen. Diese aggregieren wiederum seitlich zu

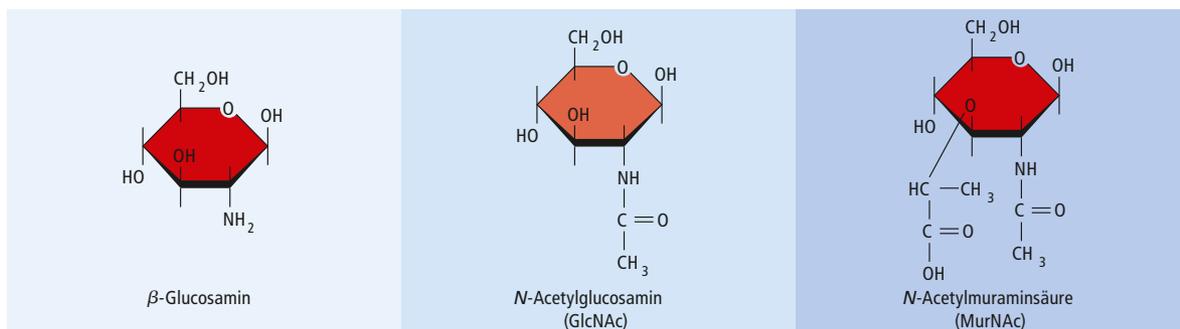
Mikrofibrillen (Abbildung 3.25). Mikrofibrillen haben einen Durchmesser von ungefähr 25 nm und setzen sich aus ungefähr 2.000 Celluloseketten zusammen. Die Wände der Pflanzen- und Pilzzellen bestehen aus festen Cellulose-Mikrofibrillen, die in die *nicht-cellulosehaltige Matrix* eingebettet sind und eine recht variable Mischung aus mehreren anderen Polymeren enthält (überwiegend *Hemicellulose* und *Pektin*) sowie ein Protein mit der Bezeichnung *Extensin*, das nur in der Zellwand vorkommt. Zellwände hat man mit verstärktem Beton verglichen, bei dem man vor der Härtung des Zements Stahlstäbe einsetzt, um ihm größere Stärke zu verleihen. Bei den Zellwänden entsprechen die Cellulose-Mikrofibrillen den „Stahlstäben“ und die nicht-cellulosehaltige Matrix ist der „Beton“.

Lipide

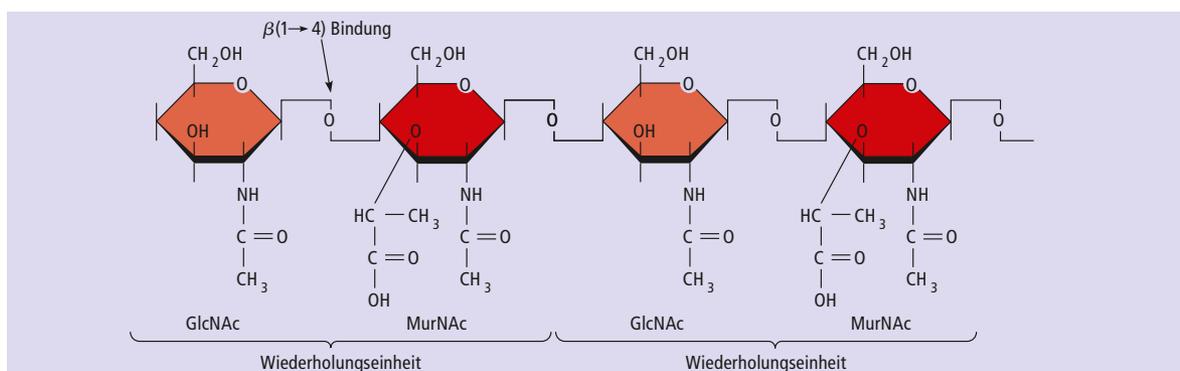
3.4

Streng genommen unterscheiden sich die Lipide von den bisher in diesem Kapitel besprochenen Makromolekülen, weil sie nicht durch lineare Polymerisation entstehen wie Proteine, Nucleinsäuren und Polysaccharide. Allerdings werden sie im Allgemeinen als Makromoleküle angesehen, denn sie besitzen ein höheres Molekulargewicht und ihr Vorkommen ist für Zellstrukturen, vor allem für Membranen, von zentraler Bedeutung. Außerdem sind an den letzten Schritten der Synthese von Triglyceriden, Phospholipiden und anderen großen Lipidmolekülen Kondensationsreaktionen beteiligt, die denen der Polymer-synthese ähneln.

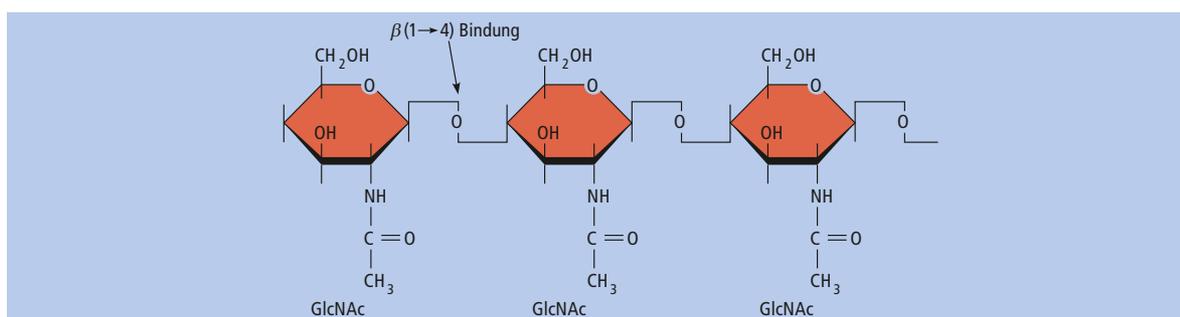
Lipide bilden eine eher heterogene Kategorie von Zellbausteinen, die einander stärker im Hinblick auf die Löslichkeitseigenschaften als in ihren chemischen Strukturen ähneln. *Das Unterscheidungsmerkmal der Lipide ist ihre hydrophobe Natur.* Obwohl sie nur eine geringe, wenn überhaupt, Affinität für Wasser besitzen, sind sie leichter als nicht-polare lösliche Stoffe löslich, beispielsweise Chloroform oder Ether. Daher können wir erwarten, dass sie reich an nicht-polaren Kohlenwasserstoffregionen sind und relativ wenige polare Gruppen besitzen. Einige Lipide sind allerdings *amphipatisch*, denn sie besitzen eine polare und eine nicht-polare Region. Aus der Betrachtung der *Abbildungen 2.11* und *2.12* wissen wir, dass dieses Merkmal von großer Bedeutung für die Membranstruktur ist.



(a) Polysacchariduntereinheiten



(b) ein Polysaccharid der bakteriellen Zellwand



(c) das Polysaccharid Chitin

Abbildung 3.26: Die Polysaccharide der bakteriellen Zellwände und der Insektenexoskelette. (a) Die chemischen Strukturen der Monosacchariduntereinheiten Glucosamin, *N*-Acetylglucosamin (GlcNAc) und *N*-Acetylmuraminsäure (MurNAc). (b) Eine bakterielles Zellwandpolysaccharid, das aus alternierenden GlcNAc- und MurNAc-Einheiten besteht, die durch $\beta(1,4)$ -Bindungen verknüpft sind. (c) Das Polysaccharid Chitin im Exoskelett der Insekten und den Schalen der Krustentiere mit GlcNAc als einziger Wiederholungseinheit und aufeinanderfolgenden GlcNAc-Einheiten, die durch $\beta(1,4)$ -Bindungen verknüpft sind.

Da man die Lipide entsprechend ihrer Löslichkeitseigenschaften und nicht ihrer chemischen Struktur charakterisiert, sollte es uns nicht überraschen, dass zur Gruppe der Lipide auch Moleküle zählen, die sich im Hinblick auf Funktion und Chemie stark unterscheiden. In Bezug auf die Funktion üben die Lipide mindestens drei Hauptrollen aus. Einige dienen als Formen zur *Energiespeicherung*, andere sind an der *Membranstruktur* beteiligt und wieder andere übernehmen *spezifische biologische Funktionen* wie die

Übertragung chemischer Signale in die Zelle hinein oder aus der Zelle heraus. Was die chemische Struktur betrifft, bilden die *Fettsäuren*, die *Triacylglycerine*, die *Phospholipide*, die *Glykolipide*, die *Steroide* und die *Terpene* die sechs Hauptklassen der Lipide. In **Abbildung 3.27** sind diese Klassen dargestellt, wobei stets die repräsentativsten Beispiele einer Klasse aufgeführt werden. Wir werden uns kurz mit jeder dieser sechs Klassen von Lipiden beschäftigen und auf ihre Funktionen in dem jeweiligen Vorgang hinweisen.

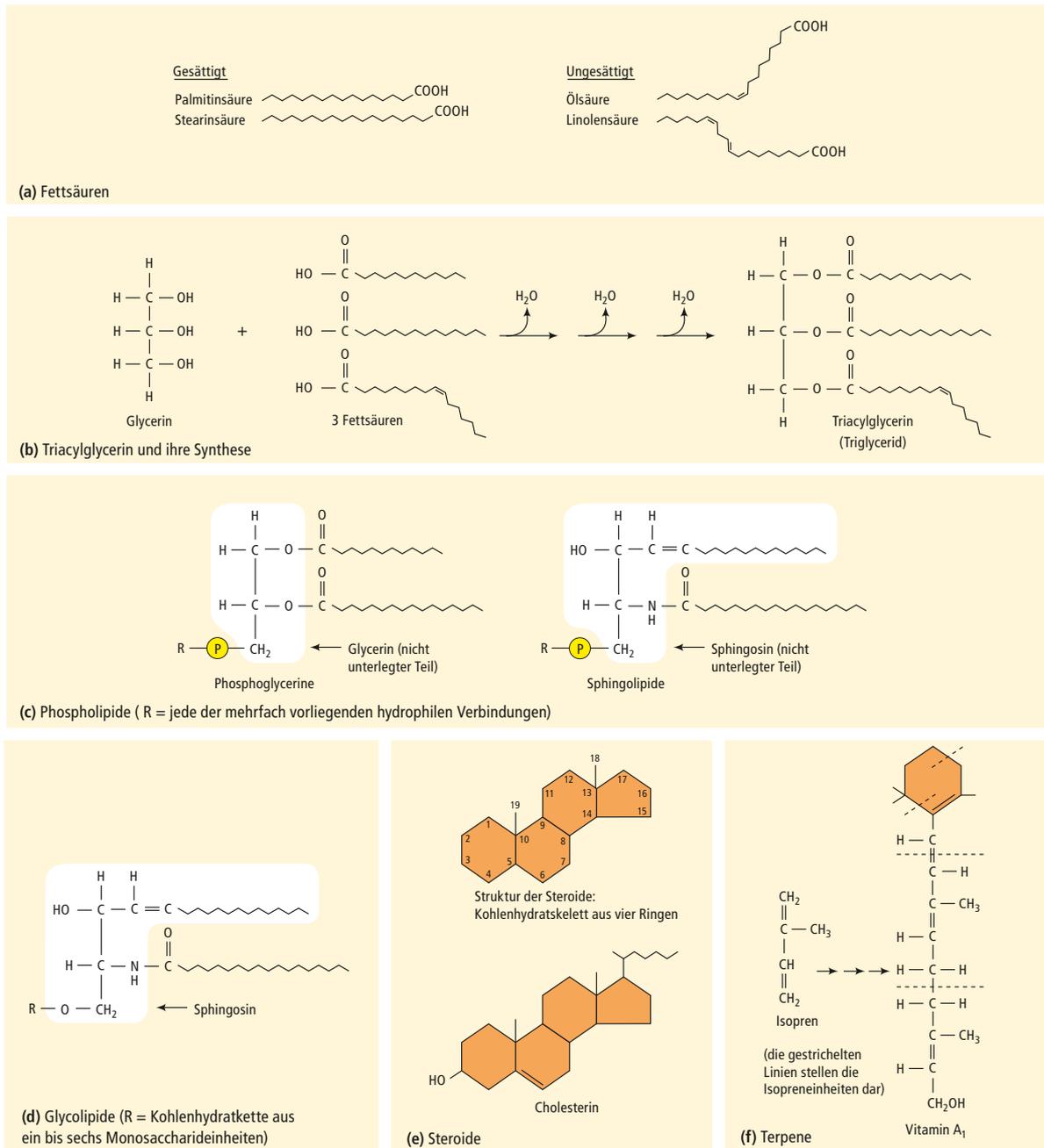


Abbildung 3.27: Die Hauptklassen der Lipide. Die Zickzacklinien in den Abschnitten a – d stehen für die langen Kohlenwasserstoffketten der Fettsäuren. Jeder Scheitelpunkt oder jede „Zickzackspitze“ steht für eine Methylene-Gruppe ($-\text{CH}_2$).

3.4.1 Fettsäuren sind die Bausteine der verschiedenen Klassen von Lipiden

Wir beginnen unsere Darstellung mit den **Fettsäuren**, denn sie sind Bausteine der anderen Lipidklassen. Eine Fettsäure ist eine lange, nichtverzweigte Kohlenstoffkette mit einer Carboxylgruppe an einem Ende

(► *Abbildung 3.27a*). Daher ist das Fettsäuremolekül amphipatisch; die Carboxylgruppe bewirkt, dass ein Ende (das oftmals als „Kopf“ bezeichnet wird) polar ist, während der Kohlenwasserstoff-„schwanz“ nicht-polar ist. Fettsäuren enthalten eine variable, aber im Allgemeinen gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen. Üblicherweise kommen 12 bis 20 Kohlenstoffatome