

Einleitung

Die Biologie beschäftigt sich mit den lebenden Organismen und unterteilt diese in verschiedene Gruppen. Allgemein braucht jeder Organismus eine gewisse Form der Energie, die Organismen aus unterschiedlichen Energiespeichern gewinnen können. Aufgrund biochemischer Prozesse hat jeder Organismus eine bestimmte Lebensdauer, nach der der Organismus stirbt. Zur Erhaltung der Art kann sich aber fast jeder Organismus vermehren. Dazu ist eine Speicherung der spezifischen Eigenschaften des Organismus nötig. Dazu wird die DNS benutzt. Jeder komplexe Organismus hat und braucht DNS.

Unterteilung

Die Unterteilung der Organismen erfolgt anhand dem Aufbau der kleinsten Einheiten der Organismen, der Zelle, die gleichzeitig die kleinste Einheit des Lebens ist. Ein Organismus besteht aus mindestens einer Zelle, sind allerdings mehrere in einem Organismus vorhanden, so haben sie sich meistens spezialisiert und übernehmen verschiedene Eigenschaften. Vom Aufbau her kann man anhand zweier grundlegenden Strukturen eine Zelle unterscheiden: die prokaryotische und die eukaryotische Zelle.

Zelltypen	prokaryontische Zellen	eukaryontische Zellen
Organismen aus ... sind	Protocyten	Eucyten
Beispiele	Bakterien	mehrzellige Organismen, Pflanzen, Tiere,
Zellwand	ja	nur Pflanzen und manche anderen(z.Bsp.: Pilze)
Zellmembranen	ja	ja
Zellkern (unterscheidendes Merkmal)	nein	ja
Informationsspeicherung	meist ringförmige DNA-Struktur und Plasmide (kleinere Ringe)	Per DNA im Zellkern
Zellorganellen	nein	ja
Milieu	wässrig	wässrig
Lebensstrategie	Schnellkopien mit wenig Regelung, daher mehr Fehler	Komplexe Struktur, Funktionen und regulatorische Prozesse genauer, Reparatur durch Kontrollmechanismen =>viel seltener Fehler bei Kopien, 4 mal langsamere Kopien
Größe der Ribosomen	70S (30S, 50S)	80S (40S,60S)
Zellteilung → Fortpflanzung	Durch Septenbildung	Durch Mitose und Cytogenese (Trennung der Chromosomen in der Meiose)
Zellzyklus	nein	ja
Generationsdauer	mindestens 20 min.	z.T. mehrere Stunden
Normale Größe	0,3-2,5 µm	2-20 µm. (- 300 µm.)
Intron in Genen	nein	ja
Histone und damit Nucleosomenstruktur des	nein	ja

Chromatins		
Separate Polymerase für mRNA, rRNA, tRNA	nein	ja
Anaerobiose	häufig	selten (Hefe)
Nicht-codierende Sequenzen	kaum vorhanden	überwiegend (zum Teil nicht brauchbar (aktuell))
Cap-Struktur am 5' Ende der mRNA	nein	ja
Poly-A am 3'-Ende der mRNA	nein	ja
Genetische Rekombination	durch Konjugation	durch Meiose und Syngamie (Vorkernverschmelzung)

Der Aufbau der Zellbestandteile

Die Zelle ist abgegrenzt durch eine Membran. Die Summe aller Einzelteile ergänzt sich in der Funktion. In einer Zelle gibt es verschiedene durch Membranen abgegrenzte Räume mit unterschiedlichen Aufgaben.

Membranen

Die Zellmembranen umschließen alle Zellen und grenzen dadurch das Zellinnere vom extrazellulären Raum ab. In der eukaryontischen Zelle sind zudem im Zellinneren noch einige Organellen durch biologische Membranen vom Rest der Zelle abgegrenzt. Die Membran bietet der Zelle die Möglichkeit, den extrazellulären Raum abzugrenzen. Gleichzeitig zur Abgrenzung bietet die Zellmembran der Zelle eine Menge an Möglichkeiten:

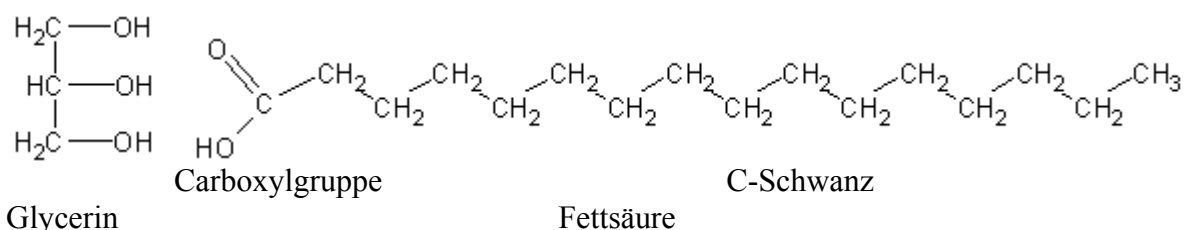
1. Das Zellinnere kann andere Konzentrationen, Ladungen und Strukturen beinhalten → Barrierenfunktion
2. Die Zelle kann genau kontrollieren welche Stoffe durch die Membran gelassen(passiv) oder aktiv transportiert werden → Regulation
3. Einige Membranbestandteile bilden Rezeptoren aus, die es der Zelle ermöglichen Informationen zu erhalten oder mit anderen Zellen zu interagieren → Kommunikation.

Chemische Bestandteile

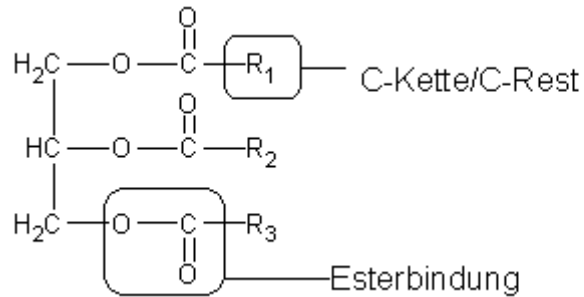
Untersucht man eine Zellmembran auf die biochemischen Bestandteile so findet man eigentlich drei verschiedene Strukturen in der Zellmembran. Die Zellmembran ist also aus den folgenden Bestandteilen aufgebaut:

Lipide

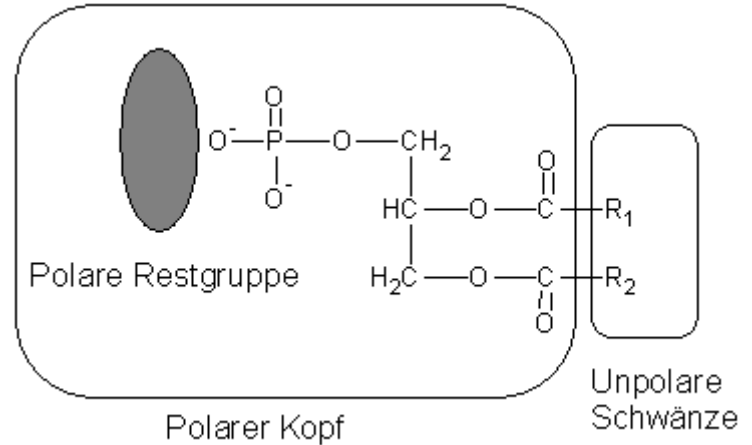
Lipide sind Fette. Chemisch entstehen sie durch die Veresterung des dreiwertigen Alkohols Glycerin mit einer drei Fettsäuren. Die Fettsäuren zeichnen sich durch eine Carboxylgruppe am „Kopf“ und einen sehr langen „Schwanz“ mit einfach oder doppelt gebunden Kohlenstoffatomen aus.



Durch die Reaktion einer organischen Säure, in dem Fall die Fettsäure, mit einem Alkohol entsteht eine Esterbindung. Werden vom Alkohol Glycerin alle Alkoholgruppen verestert, so entsteht ein neutrales Lipid (Neutralfett).

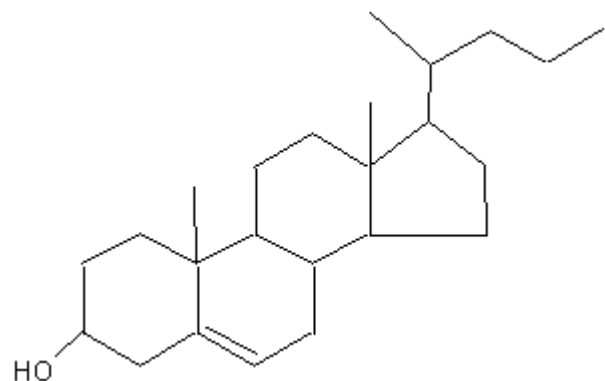


Diese Neutralfette kommen aber in den Zellmembranen nicht vor. In den Zellmembranen findet man nur die sogenannten Phosphorlipide. Dies sind Lipide, bei denen eine Esterbindung nicht mit ein Fettsäure, sondern mit der Phosphorsäure verestert wurde. Phosphorlipide haben einen stark polaren Kopf durch die gebundene Phosphorsäure und einen unpolaren Schwanz. Phosphorlipide ordnen sich in wässriger Lösung immer so an, dass die hydrophoben Schwänze zueinander zeigen. In der Zellmembran werden die Phosphorlipide immer mit dem hydrophilen Kopf in Richtung des wässrigem Raumes stehen. So bilden die Phosphorlipide in der Zellmembran die sogenannte Lipiddoppelschicht. Die Lipide werden mit den van-der-Waals Kräften der Schwänze und den elektrostatischen Kräften der polaren Restgruppen fixiert.



Steroide

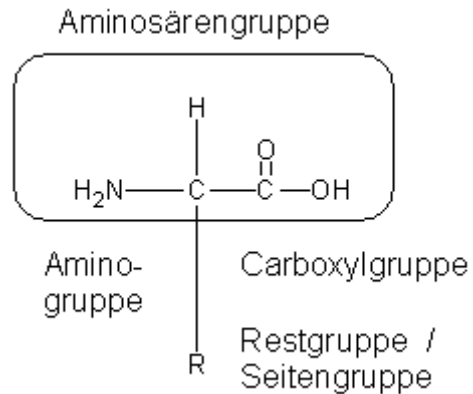
Die Steroide, speziell das Cholesterin, findet man in allen Zellmembranen. Sie sind verantwortlich für die dynamischen Eigenschaften der Membran. Speziell Cholesterin stabilisiert die Membran und sorgt in der richtigen Konzentration dafür, dass die Lipide untereinander so stabil verbunden sind, dass die Membran zerfällt. Bei Veränderungen der Temperatur würde die Lipiddoppelschicht sehr schnell brüchig. Diesen Effekt kann das in der Zellmembran vorhandene Cholesterin ausgleichen. (rechts: Struktur des Cholesterins)



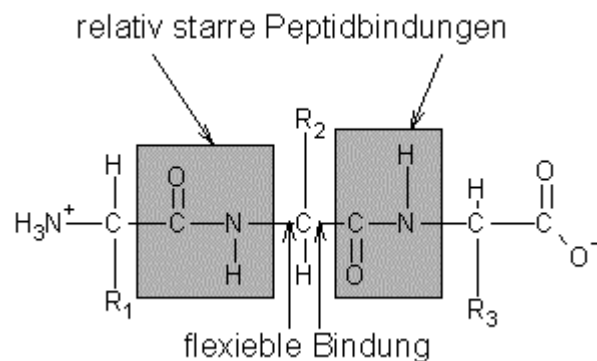
Proteine & Peptide

Proteine sind sogenannte, aus Aminosäuren zusammengesetzt Makromoleküle.

Aminosäuren sind organische Säuren, die sich durch eine Amino- und eine Carboxylgruppe, gebunden an einen von zwanzig verschiedenen Resten, der ebenfalls einen Säure- bzw. Basencharakter haben kann. Aminosäuren in Lösung mit pH 7 bilden immer Ionen an den Amino- – bzw. Carboxylgruppe.



Aminosäuren können sich in miteinander verbinden indem die Aminogruppe der einen Aminosäure und die Carboxylgruppe der zweiten Aminogruppe miteinander reagieren und eine sogenannte Peptidbindung bilden. Das Ende der Kette mit der freien Aminogruppe erhält den Namen N-Terminus, das mit der Carboxylgruppe den Namen C-Terminus. Die Notation einer Aminosäurenkette erfolgt immer vom N zum C Terminus. Der Name des entstanden



Makromoleküls ist abhängig von der Anzahl der verbundenen Aminosäuren. (Oligo-)Peptide setzen sich maximal aus 10 Aminosäuren zusammen. Die Polipeptide sind aus bis zu hundert Aminosäuren aufgebaut. Proteine haben meistens mehrere hundert Aminosäuren. Die Funktion der Oligo- oder Polypeptide und der Aminosäuren wird durch die räumliche Struktur bestimmt.

Die räumliche Struktur der Peptidketten kann in durch eine Unterteilung in verschiedene untergeordnete Strukturen erklärt werden:

- Primäre Struktur: die primäre Struktur einer Peptidkette ist die Aminosäuresequenz. Es sind zur Zeit zwanzig wichtige Aminosäuren, die sich nur in den Seitengruppen unterscheiden. Durch diese Anordnung werden die Möglichkeiten der Raumstruktur eingeschränkt sind aber je nach Anzahl der Aminosäuren nahezu unendlich groß.
- Sekundäre Struktur: die sekundäre Struktur einer Aminosäure teilt verschiedenen Abschnitten der Sequenz eine Raumstruktur zu. Die Raumstruktur kann entweder eine α -helikale oder eine β -Faltblatt Struktur sein. Die sekundäre Struktur ist teilweise bedingt durch die primäre. Jede Kette oder Kettenabschnitt kann entweder die α -helikale oder die β -Faltblatt Struktur annehmen, allerdings bestimmt die Primärstruktur ob die abgenommene Struktur stabil ist. In einem Molekül kommen oft beide Strukturen vor, allerdings kann entlang einer Kette die Struktur nicht einfach wechseln. Zwischen den Strukturen liegen einige Aminosäuren die keine Struktur annehmen. Die sekundäre Struktur wird von Wasserstoffbrücken fixiert. Dabei wird eine α -helikale Struktur von Wasserstoffbrücken nahe benachbarter Aminosäuren fixiert, die β -Faltblatt von einem anderen Teil der mit gleicher Struktur.
- Tertiäre Struktur: Die tertiäre Struktur ist die eigentliche räumliche Struktur einer langen Aminosäurenkette. Meistens ergeben sich kugelförmige Makromoleküle. Die tertiäre Struktur wird von Wasserstoffbrücken, van-der-Waals Kräften, von ionischen Bindungen und von Schwefeldoppelbindungen der Nebengruppen stabilisiert.
- Quartiere Struktur: Die quartiere Struktur gibt die Struktur der Einzeldomänen eines Proteins an.

Die räumliche Struktur von Aminosäureketten oder Proteinen wird neben der Anordnung der Aminosäuren auch von einer Vielzahl äußerer Faktoren bestimmt. Durch eine Änderung der Umgebung, damit ist Temperatur und pH-Wert gemeint, verändern sich die Proteine. Bei kleinen Veränderungen der Umgebung ist die räumliche Veränderung der Proteine reversibel. Wird die Veränderung zu groß, zerfallen die Proteine oder Polypeptidketten in einzelne kleinere Bestandteile, sie denaturieren. Dieser Vorgang ist nicht reversibel. Aufgrund der Änderung der räumlichen Strukturen haben alle Peptidketten einen pH-Bereich und einen Temperaturbereich in dem sie optimal ihre Aufgabe erfüllen können. Im Körper findet man nur selten große Abweichungen im Bezug auf den pH-Wert und die Temperatur. Proteine sind die eigentlichen aktiven Mitglieder in der Membran. Sie erfüllen alle spezifischen Aufgaben der Membranen, sind also für die Kommunikation und den kontrollierten Stofftransport zuständig. Proteine, die an der Membran zu finden sind, werden als Membranproteine bezeichnet. Dabei hat jedes Protein seine spezifische Aufgabe, die es entweder auf Anforderung (Botenstoffe oder Impulse), beim Eintreten eines Zustandes (Konzentration oder Ladungsabhängig) oder Dauerhaft ausführt. Proteine sind also der eigentliche aktive Teil der Membranen. Lipide und Steroide wirken lediglich passiv als Barriere zum Einsatz. Die genauen Funktionen der Membranproteine werden unten angesprochen.

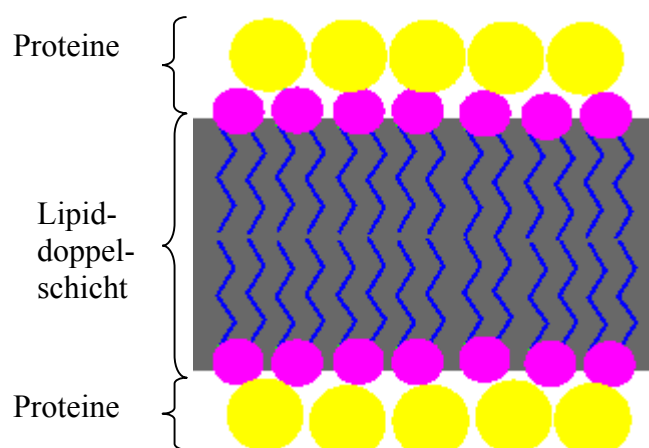
Die Membranmodelle

Nachdem mit biochemischen Methoden nachgewiesen wurde, dass biologische Membranen zum größten Teil aus Lipiden und Proteinen bestehen, wurde um die Anordnung der verschiedenen Bestandteile gerätselt. Das erste Membranmodell wurde 1935 aufgestellt und konnte den Aufbau und die physiologischen Eigenschaften erklären (=> Danielli und Davson), allerdings war die Erklärung für den geregelten Stofftransport nicht möglich. Einige Zeit später verfeinerte Robertson dieses Modell, dass immerhin den Transport von hydrophilen Molekülen erklären konnte. 1972 wurde das sog. Flüssig-Mosaik-Modell von Singer und Nicolson aufgestellt. Dieses Modell konnte alle Eigenschaften der Biomembranen erklären und ist heute noch gültig. Alle Eigenschaften der Zellmembranen und alle Transporteigenschaften werden durch das Flüssig-Mosaik-Modell ausreichend erklärt.

Danielli und Davson

Das Membranmodell von Dawson und Danielli geht, wie alle Membranmodelle, von einer Lipiddoppelschicht als eigentliche Barriere für hydrophile Stoffe aus. Die Lipide, oder besser die Phosphorlipide sind mit den relativ Polaren Köpfen in Richtung des wässrigen extra oder intrazellulären Raumes gerichtet. Die unpolare Fettsäurereste sind in das Membraninnere gerichtet. An der Oberfläche der Zellmembranen sind die Membranmoleküle angebracht. Sie werden mit Wasserstoffbrücken an die Restgruppen der Phosphorsäure gebunden.

Dieses Modell kann die physiologischen Eigenschaften der Membranen erklären. Allerdings kann dieses Modell nicht den Transport von größeren hydrophilen Molekülen erklären. Ein Transport ist aufgrund des Aufbaus nicht möglich.

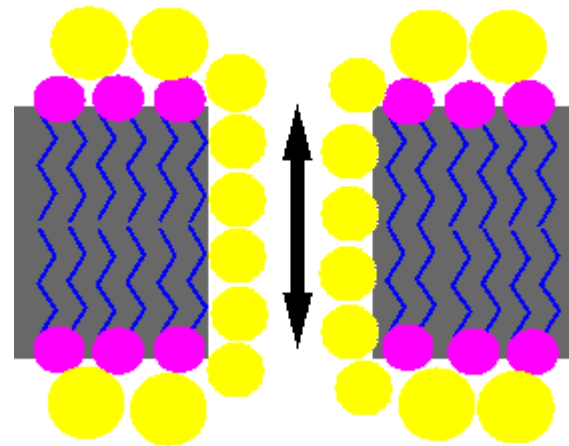


Robertsche Modell

Robertson ging vom Danielli und Davson Modell aus. Allerdings veränderte er den Aufbau ein wenig.

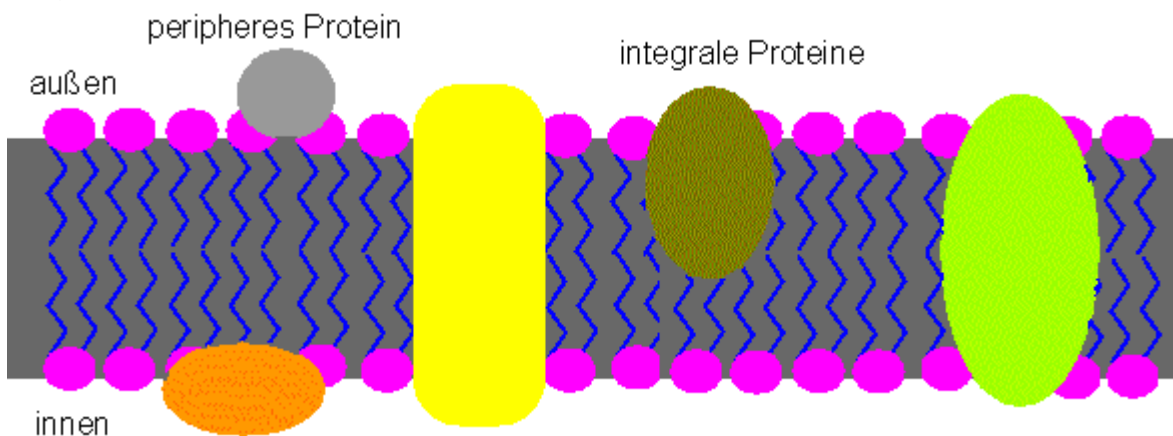
Anstatt einer durchgehenden Lipiddoppelschicht gibt es im Modell von Robertson verschieden Kanäle in der Membran, die von Proteinen ausgekleidet sind. Diese ermöglichen einen Stofftransport.

Der Begriff der Einheitsmembran kommt vom Robertschen Membranmodell. Jede Biologische Membran sei aus nahezu den gleichen Bestandteilen aufgebaut.



Robertson konnte im Vergleich zu Danielli und Davson den Transport von hydrophilen Molekülen durch die Membran erklären. Allerdings finden in der Membran wie man feststellte auch Transporte (aktive) statt, die mit diesem Membranmodell nicht zu erklären waren.

Singer und Nicolson



Das Fluid-Mosaik-Membranmodell geht, wie die anderen Modelle von einer Lipiddoppelschicht aus. Die Membran ist fluid, das heißt, die einzelnen Lipide der Membran sind nicht starr miteinander verbunden. So bildet die Lipiddoppelschicht ein visköses zweidimensionales Lösungsmittel, in das Proteine mehr oder weniger tief eingelassen und in dem sie verankert (integriert) sind.

Für jeden Bestandteil der Zellmembran sind verschiedene Bewegungen möglich. Laterale und rotations- Bewegung sind innerhalb einer Schicht möglich, allerdings ist ein Wechsel in die andere Schicht, eine sog. Flip-Flop Bewegung, nicht möglich.

Man unterscheidet drei Arten von Membranproteinen: die peripheren Membranproteine sind an der Oberfläche der Lipide befestigt; die integralen Proteine sind in die Membran eingelassen; als Untergruppe der integralen Proteine können die transmembranen Proteine angesehen werden. Sie sind mit beiden Schichten verbunden und erreichen den extrazellulären wie den intrazellulären Raum. Die transmembranen Protein sind hauptsächlich für die Transportfunktionen der Zellmembranen verantwortlich, spielen aber auch als Rezeptoren und bei der Verbindung von Zellen eine große Rolle.

Der Membrantransport

Eine der wichtigsten Aufgaben der Biologischen Membranen ist der Transport von verschiedenen Stoffen in und aus dem von der Membran begrenzten Gebiet. Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, haben die Membranen verschiedene Möglichkeiten. Zunächst sollen die Arten des Membrantransport der Zellmembranen besprochen werden.

Beim Transport der biologischen Membranen kann man im Prinzip zwei verschiedene Arten unterteilen: den spezifischen und den unspezifischen Transport.

Der unspezifische Transport ist ein Transport an dem keine der Membranbestandteile teilnimmt. Unspezifischer Transport findet bei Wasser und lipophilen Molekülen statt.

Spezifischer Transport ist ein Transport bei dem die Zellmembran (meistens die Membranproteine) aktiv mitwirken. Der spezifische Transport durch die Zellmembranen ist für die Zelle durch die Bestandteile der Membranen regelbar.

Ein weiteres Merkmal zur Unterscheidung der Transporte ist der energetische Gesichtspunkt: passive Transporte geschehen ohne einen Energieaufwand. Die für den Transport notwendige Energie wird durch ein Konzentrationsgefälle aufgebracht. Der aktive Transport braucht Energie, da ein Stoff entgegen den Konzentrationsgefällen transportiert wird. Aktiver Transport wird immer von Membranproteinen ausgeführt.

Alle Transportprozesse können in folgendes Schema eingeteilt werden. Man unterscheidet drei Hauptkriterien, die teilweise wiederum in Nebenkriterien eingeteilt werden.

Einfache Diffusion

Die einfache Diffusion ist ein unspezifischer passiver Transport durch die Zellmembran.

Kleine polare Stoffe und unpolare Stoffe können so anhand eines Konzentrationsgefälles in oder aus der Zelle transportiert werden. Die für den Transport nötige Energie wird durch den Ausgleich der Konzentrationen aufgebracht. Das wichtigste Molekül, das durch die einfache Diffusion in und aus der Zelle gebracht wird ist Wasser. Beim Transport von Wasser spricht man von der Osmose. Allgemein ist die Osmose die Diffusion des Lösungsmittels um einen Konzentrationsausgleich herbei zu führen.

Katalysierte Diffusion

Die katalysierte Diffusion ist ein passiver spezifischer Transport durch die Zellmembran. Für diese Art des Transportes gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten:

- Der Transport oder besser die Diffusion erfolgt durch sogenannte Ionenkanäle. Diese sind Transmembranproteine die auf einen Reiz hin einen Kanal bilden durch den größere polare Stoffe und Ionen sich anhand eines Konzentrationsgefälles bewegen können. Die Proteine können auf verschiedene Faktoren reagieren, z.Bsp.: Konzentrationsgefälle, Botenstoffe, elektrischer Impuls. Manche dieser Ionenkanäle sind offen und schließen sich auf einen Reiz, andere sind geschlossen und werden aufgrund eines Reizes geöffnet. Diese Art der katalysierten Diffusion findet oft statt.
- Sehr selten gibt es einen Transport mit Transportfaktoren. Diese sind Stoffe, die sich an den eigentlichen Stoff binden können und damit eine Diffusion durch die Membran ermöglichen. Diese Art der katalysierten Diffusion ist stoffspezifisch, das heißt nur die Stoffe werden durch die Membran transportiert, die sich an die Transportfaktoren binden können.

Aktiver Transport

Der aktive Transport dient zum Herstellen eines Konzentrationsgefälles zwischen dem extra und intrazellulären Raum. Der aktive Transport braucht Energie und ist ein spezifischer Transport. Der aktive Transport wird nochmals in zwei Arten eingeteilt. Allgemein kann bei beiden Arten eine Unterscheidung zwischen einem Uniport, bei dem nur ein Stoff in eine

Richtung transportiert wird, und Synport oder Antiport bei dem zwei verschiedene Stoff entweder in die gleiche Richtung oder in die entgegengesetzte Richtung transportiert werden.

Primärer Transport

Beim primären Aktiven Transport wird die Energie, die zum Transport nötig ist, direkt genutzt. Die Energie, die für den Transport nötig ist, wird entweder aus dem Aufspalten einer energiereichen Verbindung (ATP, Pyrophosphat), einer Redoxreaktion oder durch eine Lichtabsorption zugeführt.

Ein bekanntes Beispiel für den primären Transport bilden die sogenannten Innenpumpen, die in jeder menschlichen Zelle zu finden sind. Sie transportieren Na und K Ionen durch die Membran. Dieser Transport ist ebenfalls ein Beispiel für einen Synport.

Sekundärer Transport

Der sekundäre Transport ist ebenfalls mit einem Energieaufwand verbunden. Allerdings geschieht der eigentliche Transport durch sogenannte Carrier. Er erfolgt in zwei Schritten:

1. Ein Atom, Ion oder Molekül wird durch ein Protein unter der Anwendung von Energie entgegen einem Konzentrationsgefälles transportiert. Der Schritt entspricht einem primären Transport.
2. Das Konzentrationsgefälle des ersten Stoffes wird genutzt um einen anderen Stoff als Synport durch die Membran zu transportieren. Die Energie, die für den Transport des zweiten Stoffes nötig ist, wird aus dem vorher hergestellten Konzentrationsunterschied gewonnen.

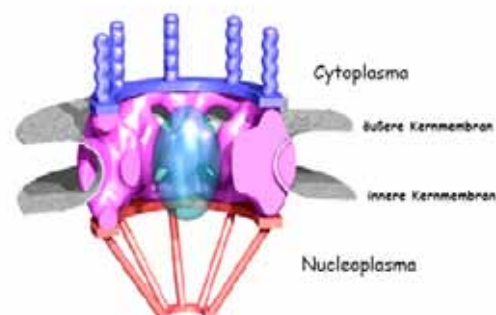
Der Zellkern

Der Zellkern (nukleus) ist eine von einer Membran abgegrenzte Zellorganelle der eukaryotischen Zelle. In ihm sind die Informationen des Lebewesens in Form von DNS gespeichert und geschützt. Auch die Replizierung der Erbinformationen und die Synthese der RNA findet im Zellkern statt. Außerdem sorgt der Zellkern für eine räumliche Organisation der DNS.

Die Kernmembran

Die Kernmembranen ähneln der bislang vorgestellten Membran. Allerdings bestehen aus zwei Lipiddoppelschichten, die einen Raum, den perinukleärer Raum einschließen.

Der Stoffaustausch mit dem Cytoplasma der Zelle findet durch sogenannte Kernporen statt. Die beiden Membranen der Kernmembran sind bei den Kernmpren also miteinander verknüpft. Der Stofftransport wird durch sich in den Poren befindlichen Proteinen geregelt. In jeder Kernpore sind jeweils 3 Ringe aus 8 Proteinen zu finden. In der Mitte ist nochmals ein Protein angebracht, das sogenannte ‚zentrale granulae‘. Diese Kernporen bedecken ca. 20% der Kernoberfläche und haben einen Durchmesser von ca. 40nm.



Quelle: www.wikipedia.de

Die wichtigste Aufgabe der Kernporen ist die Regulation des Imports und des Exports in und aus dem Zellkern. Die Porenproteine können den Transport von Makromolekülen entweder hemmen oder beschleunigen. Ein sogenanntes „nucleare location signal“ (NLS) entscheidet darüber ob ein Molekül durch die Membran transportiert wird. Ist ein Molekül mit einem solchen NLS versehen, bindet sich Importin- α an dieses Molekül. Ist ein Importin- α mit einem Molekül verbunden kann sich an diesen Komplex das Importin- β binden. Ist an ein Molekül

Importin-β gebunden, so wird dieses zu den Porenkomplexen transportiert und durch die Membran transportiert. Neben den NLS, der einen Einmaligen Transport durch die Membran garantiert gibt es eine N9 Signal, das dem Molekül einen mehrfachen Transport durch die Kernporen erlaubt.

Das Kerninnere

Im Kerninneren findet man direkt an der Kernmembran eine Kernlamina, die mit Integralproteinen an der Innenseite der Kernmembran verankert ist. An der nach innen gelegenen Seite der Lamina findet man das Heterochromatin (Speicherungsform für DNS). Der gesamte Kern ist mit einem Kernskelett versehen, das an manchen Stellen mit der Kernlamina verbunden ist. Es besteht aus einer Netzwerkstruktur aus Laminin A, B und C gebildet werden. Die Laminin B Moleküle sind die Integralkomplexe der Kernmembran. Im Kerninneren findet man neben dem Kernskelett das Euchromatin (aktive DNS). Die eigentlichen Aufgaben des Kerns werden im sog. Nukleolus bewältigt. Der Nukleolus ist das Gebiet im Kern an dem die Synthese von mRNA und der Zusammenbau der Ribosomen geschieht. Er besteht meistens aus DNA, rRNA und Proteinen.

Das Genom

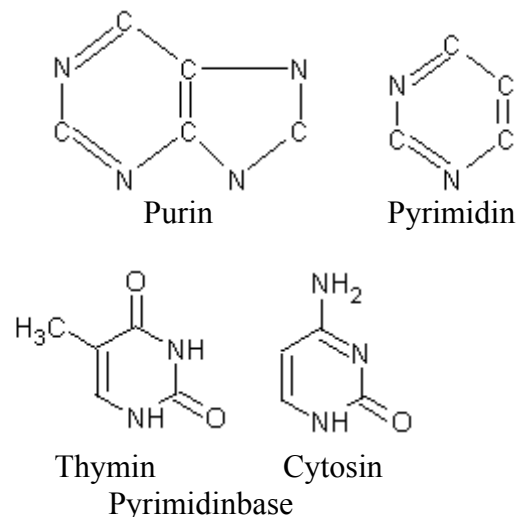
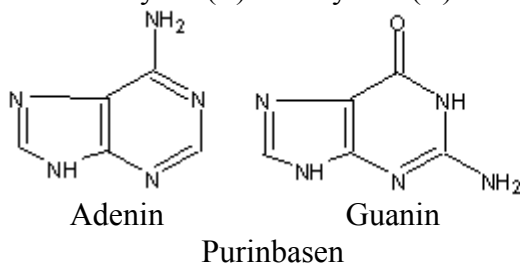
Das Genom ist ein zusammenfassender Begriff für alle genetischen Informationen, die in einem Lebewesen gespeichert sind. In mehrzelligen Lebewesen, die Eucarioten sind und über einen Zellkern verfügen, sind alle genetischen Informationen in jeder Zelle gespeichert. Die genetischen Informationen der Prokarioten liegen im Zytoplasma nicht durch einen eigenen Komplex geschützt vor.

Chemische Grundlagen

Zur Speicherung der genetischen Informationen benötigt die Zelle verschiedene Stoffe, die hier kurz erläutert werden.

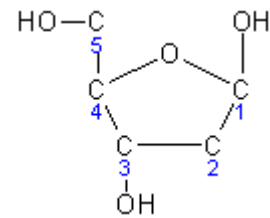
Purin- und Pyrimidin -Basen

Purin- und Pyrimidin- Basen sind Basen, die sich in Ihrer Struktur von Purin oder von Pyrimidin ableiten. Für die Speicherung der genetischen Informationen sind im Prinzip jeweils zwei der Basen nötig. Die Purinbasen sind Adenin(A) und Guanin(G), ihnen gegenüber stehen die Pyrimidinbasen Thymin(T) und Cytosin(C)



Pentose

Die Pentose ist ein Zucker, der fünf Kohlenstoffatome besitzt. Für die Speicherung der genetischen Informationen in der Zelle ist eine der Pentosen besonders wichtig, die Desoxyribose. An sie können die oben genannten Basen gebunden werden. Es ist auch möglich die Desoxyribose mit Hilfe von Phosphatsäuren miteinander zu verbinden und so eine Kette zu schaffen. Die Kohlenstoffatome der Desoxyribose sind durchnummeriert. Diese Nummerierung wird bei der vielen Vorgängen am Genom wichtig.



Histonproteine

Histone sind der Verpackung der genetischen Informationen wichtig. Histone bestehen aus zwei mal vier Proteinen, die wenn sie aneinander gebunden sind, die Fähigkeit haben eine DNS Kette an sich zu binden. Alles weitere unter der räumlichen Struktur.

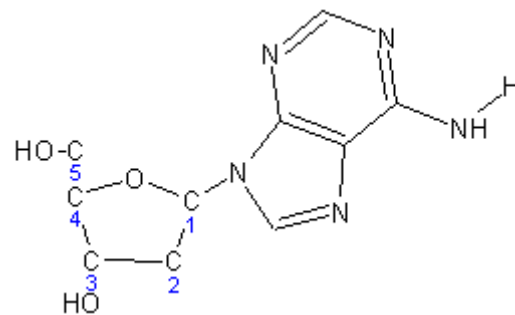
Nomenklatur

Um zu verstehen welche Teile des Genoms gemeint sind müssen einige Begriffe erklärt werden.

Nukleosid

Als Nukleosid, oder besser als Desoxyribonukleosid, wird ein Molekül bezeichnet, das aus einer Desoxyribose und einer der Basen Adenin, Guanin, Thymin oder Cytosin besteht. Je nach dem welche Base an die Desoxyribose gebunden ist erfolgt, die neue Nomenklatur der Nukleoside.

Aus Adenin→ Adenosin, Guanin→ Guanosin, Thymin→ Thymidin, Cytosin→ Cytidin. Die Base ist an das an das erste C Atom der Ribose gebunden.



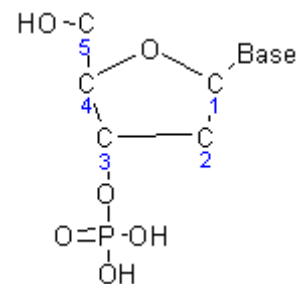
Adenosin

Nukleotid

Nukleotide sind Nukleoside mit einer Phosphorsäure an das fünfte C-Atom der Ribose gebundenen. Die Phosphorsäure ist eine dreiwertige Säure.

Ähnlich wie die Nukleoside werden die Nukleotide nach der an Sie gebundene Base benannt.

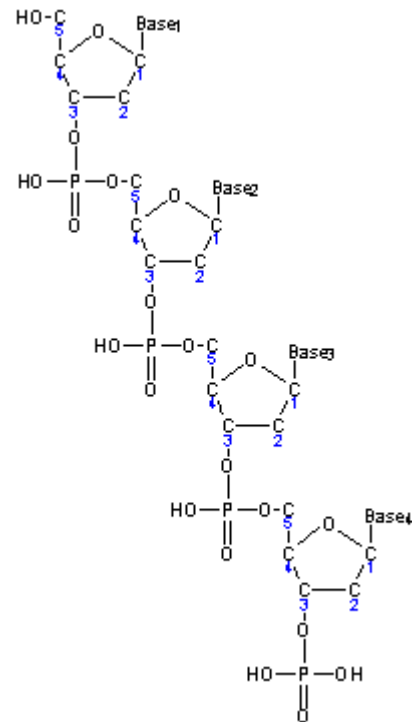
Base	Nukleosid	Nukleotid
Adenin	Adenosin	Adenosin-mono-phosphat (AMP)
Thymin	Thymidin	Thymidin-mono-phosphat (TMP)
Guanin	Guanosin	Guanosin-mono-phosphat (GMP)
Cytosin	Cytidin	Cytidin-mono-phosphat (CMP)



Die Phosphorsäure reagiert mit der OH Gruppe am dritten Kohlenstoffatom der Ribose.

DNS/DNA

DNS bzw. DNA sind die Abkürzungen für die Desoxyribonukleinsäure. Diese Säure ist der eigentliche Speicher der genetischen Informationen in jedem Lebewesen. Die Desoxyribonukleinsäure ist eine Verkettung von Nucleotiden. Dabei wird der Zweite Säurerest der Phosphorsäure mit dem fünften Kohlenstoff der Ribose verbunden. Eine Kette aus Nucleotiden ist ein sogenannter DNS-Einzelstrang(links). Die DNS beinhaltet immer Zwei von diesen Einzelsträngen, die mit Wasserstoffbrücken zwischen den gegenüberliegenden Basen fixiert werden. Das Ende eines DNS-Einzelstrangs, an dem keine Phosphorsäure am fünften Kohlenstoffatom der Ribose gebunden ist, wird das 5'- Ende genannt. Das entgegengesetzte Ende hat am dritten Kohlenstoffatom der Ribose eine Phosphorsäure gebunden, die außer der Bindung zu Ribose keine andere Verbindung hat. Es ist das 3'- Ende.



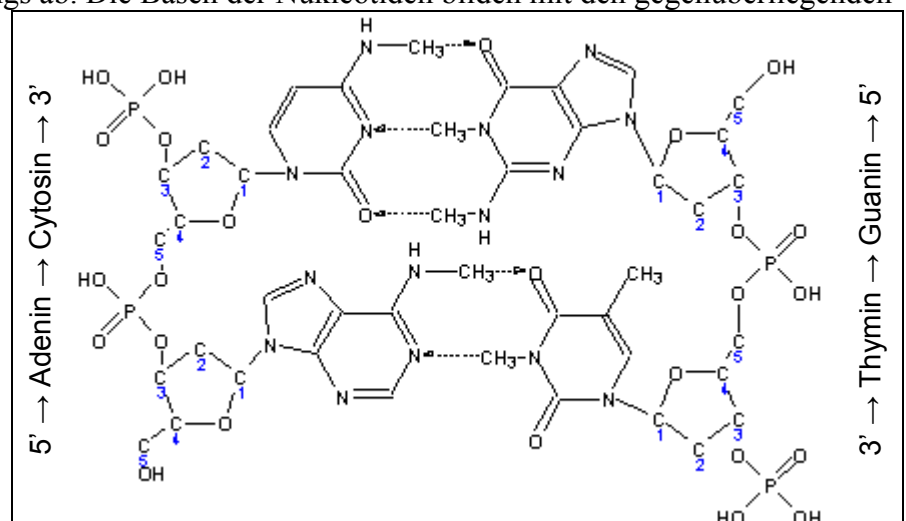
Räumliche Struktur

Die räumliche Struktur der genetischen Informationen in der Zelle ist eine Struktur mit der große Mengen an Informationen gezwungenermaßen Verpackt werden. Die folgenden Strukturen folgen der Reihenfolge der Verpackung.

DNS-Struktur

Die DNS liegt, wie schon erwähnt nicht als Einzelstrang, sondern als Doppelstrang vor. Die Doppelstrangstruktur kann durch die Fähigkeit der Basen Wasserstoffbrücken zu bilden erklärt werden. Die DNS wird aus vier verschiedenen Nucleotiden mit unterschiedlichen Basen aufgebaut. Die Anordnung der Nucleotiden auf dem zweiten Strang hängt von der Sequenz des ersten Strangs ab. Die Basen der Nucleotiden bilden mit den gegenüberliegenden

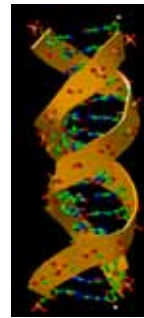
Wasserstoffbrücken aus. Man kann hierbei auch von Basenpaaren sprechen. Adenin und Thymin bilden, stehen sie gegenüber, zwei, Cytidin und Guanin drei Wasserstoffbrücken aus. Links ein Beispiel für die Anordnung der Basen; die gepunkteten Pfeile stehen für Wasserstoffbrücken. In der DNS sind die 5'



Enden eines Strangs immer am 3' Ende des anderen Stranges. Sie verlaufen antiparallel.

Die verbundenen Stränge bilden eine helikale Struktur mit 2nm Durchmesser. Da zwei Stränge beteiligt sind wird diese oft die Doppelhelix genannt. Die Pentose-Phosphorsäure Kette ist dabei jeweils um eine gedachte Achse gedreht.

Wenn alle DNS-Doppelstränge einer Zelle zusammengehängt würden, ergibt sich ein Strang von ca. 1,2m Länge. Die native DNS kommt in der Zelle normalerweise nicht vor. Pro Millimeter sind ca. 3Millionen Basenpaare zu finden.



aus MDL Chime

Nukleosome

Nukleosome sind die erste Stufe der Verpackung der DNS. Ein Nukleosom(Durchmesser 11nm) besteht aus einem DNS Doppelstrang mit ca. 200 Basenpaaren und einem Histonkern, der aus acht Histonproteinen besteht. Die Histonproteine sind jeweils zwei H2A, H2B, H3 und H4. Sie bilden eine zylindrische Form auf die 146 Nukleotidenpaare aufgerollt werden. Histone werden durch eine Linker-DNS miteinander verbunden.

Die Anordnung der DNS als Verkettung mehrere Nukleosomen mit der Linker DNS wird auch 10nm Faser oder Perlenkettenform genannt. Das Euchromatin liegt in dieser Form vor. Hier sind ca. 20 Millionen Basenpaare pro Millimeter verpackt.

Links: DNS Strang(blau) auf den Histonen(rot) aufgewickelt und mit dem Histonprotein H1(gelb) befestigt. Die Linker DNS ist zwischen den Histonen der freie Abschnitt der DNS.



Solenoid

Die nächste Form der Komprimierung ist die Solenoidbildung. Hier werden die Nukleosomen mit Hilfe des Histonprotein in einer helikalen Struktur aneinandergebunden. Eine Windung besteht in der Regel aus 6-8 Nukleosomen. Die daraus resultierende Faser ist die 30nm Chromatin Faser. Das Heterochromatin liegt in dieser Form vor. In der 30 nm Faser sind 120 Millionen Basenpaare pro Millimeter aufgewunden.



Quelle: www.wikipedia.de

Scaffold Schleifen

Die 30 nm Faser liegt im Zellkern nicht als ungeordnetes Knäuel vor, sondern ist noch weiter organisiert. Sie liegt in vielen tausenden definierten Schleifen vor. Eine Schleife kann 60-150 kb(kilo-Basen) umfassen. Dabei geht man davon aus, dass die Schleifen an die Kern-Matrix ("scaffold") assoziiert sind. Diese Assoziation erfolgt über die SAR ("scaffold attached region"). Das sind Bereiche, die viele Adenosin-Thymidin-Basenpaare enthalten und spezifisch an die Kern-Matrix binden.

Weitere Verpackung

In weiteren Verdichtungsschritten erhält man das Chromosom. Chromosomen sind je nach Phase des Zellzyklus unterschiedlich stark komprimiert.

Unterschiede

Die Genetische Informationen, also die DNS liegt in eukaryotische Zelle im Zellkern vor. Die DNS ist aus vielen Nukliden aufgebaut. Durch die räumliche Separierung finden alle Prozesse an der DNS in einem abgeschlossenen Zellkompartiment statt und sind deshalb leicht regelbar. In der prokariotischen Zelle findet man meist mengenmäßig weniger DNS. Die DNS der Prokarioten liegt nicht separiert, sondern als Ringstruktur im Protoplasma.

Der genetische Code

Das Genom dient der Zelle als Informationsspeicher. Eigentlich wird in der DNS nur eine Abfolge von Aminosäuren, die als Strang aneinander gebunden werden gespeichert. Die dadurch resultierende Protein- oder Polypeptid-Vielfalt bestimmt die Eigenschaften und die Funktionen der Zelle. Nur ein Strang der DNS ist der eigentlich kodierende Strang an dem die Informationen abgelesen werden. Der andere Strang, der nichtkodierende Strang, findet nur bei der Reparatur und der Verdopplung der genetischen Informationen eine Aufgabe.

Tribletts

Die Aminosäuresequenz wird in der DNS durch sogenannte Tribletts gespeichert. Ein Triblett besteht aus einer Folge von drei Nukleotiden. Da ein Strang aus vier verschiedenen Nukleotiden zusammengesetzt werden kann, könnten mit einem Triblett 64 verschiedene Aminosäuren unterschieden werden. In der normalen Zelle findet man aber nur 20 wichtige Aminosäuren und ein Tribletts, oder Codogen, das anzeigt, dass die Übersetzung an dieser Stelle begonnen werden soll, und drei Codogene, die anzeigen, dass die Übersetzung an dieser Stelle beendet werden soll.

Wegen der Mehrfachbelegung der verschiedenen Tribletts spricht man häufig über die Degenation des Genoms.

Sequenzen

Die Sequenz der DNS beschreibt die Aufeinanderfolge der verschiedener Tribletts. Viele aminosäuresequenzbestimmenden Sequenzen beginnen mit einem Startcodogen und enden mit einem der Stopcodogen. Die Sequenzen haben zwei wichtige Eigenschaften: sie sind nicht überlappend, das heißt eine zweite Sequenz fängt erst nach dem Ende der ersten Sequenz an. Da aber mehrere Sequenzen in einem Strang, wenn auch nacheinander, gespeichert werden können, spricht man von nicht separierten Strängen. Das ORF (Open Reading Frame) beschreibt diese Eigenschaft der DNS.

Neben den Start- und Stop-Codogenen kann man in den nicht codierenden Abschnitten der DNS noch andere Stellen finden die dem übersetzenden Enzym mitteilen wo es an der DNS ansetzen soll. In der prokariotischen DNS finden sich neben Start und Stop-Codogenen, die auch in RNA umgewandelt werden sogenannte Promotoren. In der eukariotischen DNS kann man neben den Promotoren noch „upstream enhancer“ und eine TATA Box finden.

Außerdem wird die kodierende Sequenz, bei Eucarioten Extrons genannt, durch nichtkodierende Sequenzen, sogenannte Introns, unterbrochen.

Universalität

Der genetische Code ist für alle Lebewesen universell. Die von der DNS durch die Codogene bestimmten Aminosäuren sind bei vielen Lebewesen die selben. Allerdings gibt es hier auf einige Ausnahmen. Zum Beispiel ist in den Mitochondrien der Zellen ein eigener genetische Code gespeichert, bei denen die Codogene andere Aminosäuren bestimmen.

Die Universalität des genetischen Codes ist ein Zeichen für den Ursprung aller Lebewesen die selbe Grundlage haben.

Proteinbiosynthese und DNS Prozessierung

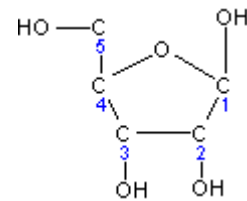
Die Proteinbiosynthese ist der Vorgang bei dem die in der DNS gespeicherten Aminosäuresequenzen in Proteine oder Polypeptide umgesetzt werden. Eine Umsetzung bedeutet auch die DNS Prozessierung. Allerdings werden die transkribierten Teile nicht weiter übersetzt. Die Proteinbiosynthese ist ein wesentlicher Teil der Genexpression. Die genauen Definitionen und Merkmale der einzelnen Schritte zusammengefasst.

Grundlagen

In der Proteinbiosynthese spielen eine Menge an chemischen Strukturen eine wichtige Rolle. Die für die Genexpression benötigten Grundlagen kurz zusammengefasst.

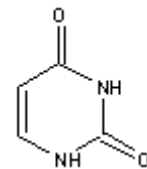
Ribose

Die Ribose ist ähnlich der Desoxyribose ein Fünffachzucker oder Pentose. Allerdings ist bei Ribose im Vergleich zur Desoxyribose am dritten Kohlenstoff eine Alkoholrestgruppe gebunden. Die Ribose kann ebenfalls wie die Desoxyribose die Purin und Pyrimidinbasen an der Alkoholgruppe des ersten Kohlenstoffatoms binden und sie kann ebenfalls durch Phosphorsäure mit anderen Ribosemolekülen verbunden werden.



Uracil

Uracil ist eine Pyrimidinbase, die in ihrer Struktur Thymin ähnelt. Gegenüber Thymin fehlt Uracil allerdings eine Methylgruppe. Wie auch Thymin kann sie zwei Wasserstoffbrücken mit Adenin ausbilden.



RNA

RNA ist die Abkürzung für Ribonukleinsäure. Die Ribonukleinsäure ähnelt in ihrer Struktur einem DNS Einzelstrang, ist aber meist nicht so lang. Die RNA hat anstatt der Desoxyribose die Ribose als „Rückrad“. Auch hier sind die Ribosemolekülen durch ein Phosphorsäuremolekül gebunden durch eine Reaktion an der Methylgruppe des fünften bzw. dritten Kohlenstoffatoms miteinander verbunden. Daraus ergeben sich, wie bei der DNS ein 5' und ein 3' Ende.

An das erste Kohlenstoffatom der Ribose wird eine der Basen Adenin, Guanin und Cytosin gebunden ist. Anstatt der Base Thymin wird in der RNA die Base Uracil an die Ribose gebunden. Also werden Thymin durch Uracil ersetzt. Die RNA kommt in der Zelle immer als Einzelstrang vor. Allerdings können sich verschiedene Abschnitte der RNA mit den Basen untereinander verbinden.

RNA-Polymerase

Als RNA-Polymerasen bezeichnet man Enzyme, die eine Synthetisierung von RNA anhand der DNS oder eines Anderen RNA Strangs katalysieren. Die prokaryotische Zellen besitzen nur eine Polymerase. Dagegen unterscheidet man bei den eukaryotischen Zellen Drei verschiedene Arten von RNA-Polymerase, je nach dem welche RNA-Synthetisierung sie katalysieren. Die RNA-Polymerasen sind abhängig von der DNS.

Codone und Codogene

In der DNS wird ein Basentriplett auch als Codogen bezeichnet werden. Die Codogene der DNS werden bei der Transskription in Codone übersetzt. Diese Codone bezeichnen ein Triplett einer RNS. Letztendlich bestimmen die Codone der mRNA die Sequenz der Aminosäuren in Poliopeptidketten und Proteinen.

Ribosomen

Ribosomen sind Protein-RNA-Komplexe, die im Cytoplasma jeder Zelle vorkommen. Ihre Aufgabe ist die Umwandlung der in der RNA gespeicherten Informationen in Aminosäureketten. Die Ribosomen setzen sich aus zwei Untereinheiten zusammen. Die große Untereinheit setzt die Informationen in Aminosäureketten um, während die kleine für die RNA Erkennung zuständig ist. Beide dieser Untereinheiten setzen sich aus Proteinen und rRNA zusammen.

Die Größe der Ribosomen wird durch ihr Sedimentationsverhalten (in S[Svedberg]) gemessen. Sowohl Eukaryoten als auch Prokaryoten besitzen Ribosomen, doch gibt es einige Unterschiede. Eukaryotische Zellen besitzen zwischen 10^5 und 10^7 Ribosomen mit einem Durchmesser von 25 nm. Es besteht aus einer kleinen Einheit mit 40S und einer großen Einheit mit 60S. Das gesamte Ribosom wird durch 80S ausgedrückt.

Prokaryoten besitzen weniger (ca. 10^4) und kleinere Ribosomen (Durchmesser 23 nm). Ihre Größe liegt bei 70 S, und sie bestehen aus einer 50 S- und einer 30 S-Untereinheit.

Genexpression

Die Genexpression bezeichnet den Vorgang der Verwirklichung der in der DNS gespeicherten Informationen. In diesem Zusammenhang betrachtet ist die Proteinbiosynthese ein Teil der Genexpression. Allerdings zählt man die Synthese von tRNA und rRNA auch zur Expression der Gene.

Das zentrale Dogma

Das zentrale Dogma der Biologie ist die Beschreibung des Informationsflusses. Der Informationsfluss geht immer in eine Richtung, nämlich von der DNS aus zu den verschiedenen Endprodukten.

Allerdings ist ein Informationsfluss auch in die andere Richtung möglich. Sogenannte DNS-Polymerasen können die DNS und damit die genetischen Informationen aus RNA neu synthetisieren. Damit können Informationen von außen in das Genom mit eingebaut werden.

Unterscheidung der RNA

Wie schon angedeutet kann die RNA zu unterschiedlichen Weiterverarbeitungen genutzt werden. Man kann die RNA nach ihrer Bestimmung einteilen.

mRNA

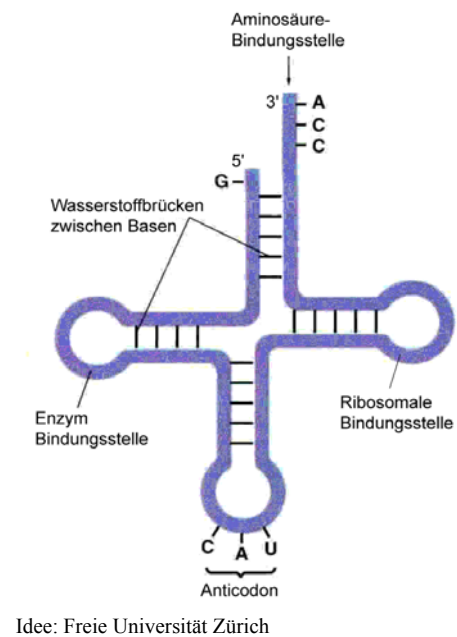
Die messenger-Ribonukleinsäure, kurz mRNA, ist die Art der RNA, die Informationen von der DNS zu den Ribosomen zur weiteren Prozessierung überträgt. Sie dient und fungiert als Informationsträger in der Zelle.

tRNA

Die Transfer-Ribonukleinsäure, kurz tRNA, dient als Transportbaustein der zur Proteinsynthese der Ribosomen benötigt wird.

Die tRNA kann eine bestimmte Aminosäure an sich binden. Die Bindung der Aminosäuren an die tRNA wird durch das Enzym Aminoacyl-tRNA Synthetase katalysiert. Sie erfolgt am 3'Ende der tRNA. Die für den spezifischen Transport geeigneten tRNA Moleküle können durch die Aminoacyl-tRNA Synthetase anhand einer spezifischen Enzymbindungsstelle erkannt werden. Diese befindet sich in der T-Schleife der tRNA.

Ein anderer Abschnitt der tRNA enthält einen Anti-Codon-Abschnitt, mit dem sich die tRNA an die RNA-Codone binden kann. Der Anti-Codon-Abschnitt findet sich an bei der Anti-Codon-Schleife. Um die Aminosäure in eine Kette einbauen zu können muss die tRNA an das Ribosom Spezifisch binden können. Die Bindung an das Ribosom erfolgt an der D-Schleife der tRNA. Wie schon besprochen ist der genetische Code degeneriert. In dem Fall heißt, dass die gleich Aminosäuren durch verschiedene Codogene und damit auch durch verschieden Codone dargestellt wird. In der Zelle findet man zwanzig verschiedene Arten von tRNA, die für die verschiedenen Aminosäuren zuständig sind. Um allerdings an die 60 verschiedenen Codone der mRNA binden zu können werden in der Anti-Codon-Schleife verschiedene Basen nach der Transkription der tRNA verändert. Diese Basen sind Pseudouridin und Dihydrouridin. Sie werden anstelle des Uracils an die Ribose gebunden.



rRNA

Die Ribosomale-Ribonukleinsäure, kurz rRNA, ist ein Bestandteil der Ribosomen. Sie können in Verbindung mit einigen anderen Enzymen die Informationen der mRNA in eine Aminosäurekette umwandeln.

Andere RNA

In der Zelle findet man noch andere Arten von RNA. Sie ist zum Beispiel an der mRNA Prozessierung der Eukarioten und an einigen Transportprozessen in der Zelle beteiligt.

Transkription

Die Transskription ist der Vorgang bei dem die Informationen der DNS abgelesen an einem Strang, dem codierendem Strang, in RNA. Der erzeugte Strang entspricht in der basensequenz dem anticodierendem Strang, wobei die Thyminbasen durch Uracil ersetzt werden. Die Übersetzung oder Transskription der DNS erfolgt immer vom 5' Ende zum 3' Ende des codierenden Strangs. Bei der Transskriptierung sind immer RNA-Polymerasen beteiligt. Die Transskription der eukarioten und prokaryoten unterscheidet sich in einigen Punkten. Die Transskription der Prokaryoten ist aber um einiges einfacher und schneller als die der Eukayoten, bietet aber weniger Möglichkeiten der Kontrolle.

Die prokayotische Transskription

Die bei der Transkription der Prokayoten beteiligte RNA Polymerase ist für die transskription aller RNA Arten zuständig. Die RNA Polymerase kann sich schwach an einen DNS Doppelstrang binden. Die Bindungsfähigkeit der Polymerase wird durch einen Sigma-Faktor hergestellt. Die RNA Polimerase gleitet auf dem Strang entlang bis sie in der DNS eine Promotorsequenz erreicht. Diese Promotoren können die RNA Polymerasen selbst in der doppelhelikalen Struktur der DNS gefunden werden. Die RNA Polymerase beginnt beim Erreichen der Promotoren sofort. Als nächster Schritt wird die doppelhelikale Struktur geöffnet und die beiden Stränge getrennt. Die RNA-Polimerase katalysiert dann unter der Abspaltung von einer Diphosphatverbindung die Verbindung der Riboseketten. Die

Information der DNS werden durch die Fähigkeit der Basen, Wasserstoffbrücken zu bilden, übertragen. Während der Transskription verlässt der Sigmafaktor die RNA-Polymerase. Er wird zur weiteren Transskription nicht mehr benötigt. Die Transskription der DNS wird bis zu einem Terminator in der DNS fortgesetzt. Erreicht die RNA-Polymerase den Terminator wird der entstandene RNA Strang freigesetzt und die RNA Polymerase verlässt den DNS Doppelstrang.

Im Prinzip kann man bei der Transskription drei Schritte unterscheiden:

Die Initiation: der Promoter wird durch den an die Polymerase gebundenen Sigmafaktor erkannt hier beginnt die Transskription.

Die Elongation: Die RNA Polymerase transskribiert den DNS Strang durch Verlängerung der RNA Kette und anhand des kodierenden Strangs. Die Richtung der Transskription ist durch den Promoter vorgegeben. Hierbei verlässt der Sigmafaktor die RNA Polymerase.

Die Termination: Die RNA Polymerase stößt auf einen Terminator. Dieser bewirkt das sofortige Ende der Transskription. Der DNS Doppelstrang wird wieder geschlossen und die Polymerase verlässt den Strang.

Die Regulation der Transskription eines prokaryotischen Gens, hierbei ist der Abschnitt zwischen Promoter und Terminator gemeint, hat nur wenige Möglichkeiten. Im Promoter der DNS findet man manchmal einen Operator an den sich ein Repressor binden kann. Die Bindung der Repressoren ist Liegantenabhängig. Der Repressor bindet sich bei An- oder Abwesenheit des Repressors an den Operator und behindert so die spezifische Bindung der Polymerase an den Promotor.

Eine Möglichkeit zur Beschleunigung einer Initiation sind Aktivatorproteine. Diese Proteine können sich an die DNS binden und beschleunigen den Bindungsprozess der Polymerase. Meistens ist die Katalyse durch die Aktivatorproteine abhängig von der Anwesenheit eines anderen Stoffs (z.B. cAMP).

Die eukaryotische Transskription

Obwohl sich bei der eukaryotischen Transskription ebenfalls in drei Schritten abläuft, sind hier viel mehr regulatorische Faktoren beteiligt. Auch gibt es im Gegensatz zur prokaryotischen Transskription nicht nur eine RNA Polymerase die für alle Gene zuständig ist, sondern eine drei verschiedenen RNA-Polymerasen. Die RNA-Polymerase I ist für die Transskription der meisten Gene, die rRNA codieren zuständig. Die Polymerase III ist hauptsächlich für die Gene zuständig, die tRNA codieren, transskribiert aber auch die 5S Untereinheiten der Ribosome und einige kleine strukturelle RNA. Die am häufigsten vorkommende Polymerase ist die Polymerase II. Sie transskribiert die mRNA und einige kleine strukturelle RNA Moleküle. Im Grunde sind die Arten der Transskription bei allen Polymerasen ähnlich. Die Transskription durch die Polymerase II soll näher begutachtet werden. Auch hier lassen sich drei Schritte unterscheiden:

- Initiation:
1. Die TATA Box wird von einem TBP (TATA-Binde-Protein) erkannt. Das TBP ist eine Untereinheit des TFIID (Transskriptionsfaktor-II-D).
 2. TBP biegt den DNS Strang
 3. TFIIA stabilisiert die Bindung zwischen TBP und TATA Box
 4. TFIIIB wird an den Komplex angefügt und bildet eine Struktur die von der Polymerase II erkannt wird.
 5. TFIIIF bindet sich an die Polymerase II und verhindert, dass sich die Polymerase an der falschen Stelle mit der DNS in Kontakt tritt.
 6. TFIIIE kann TFIIH an den Strang binden und sorgt für die Regelung der Tätigkeit der Helikase TFIIH, die den DNS Strang öffnet.
- Elongation:
7. Die Polymerase II beginnt mit der Transskription. Der Ablauf ist ähnlich wie der der Polymerase der Prokaryoten

- Termination: 8. Beim Erreichen des Terminators wird ein oder mehrere Transkriptionsfaktoren von der Polymerase abgespalten, so dass sich die Bindung zwischen Polymerase und DNS destabilisiert.
9. Die geöffnete DNS wird geschlossen und der RNA-Strang freigelassen.
10. Die Polymerase verlässt den DNS-Doppelstrang.

Die verschiedenen Polymerasen der Eukaryoten haben unterschiedliche Transkriptionsfaktoren und einige Unterschiede in der Regulation. So beginnt die Polymerase I und II die Transkription unmittelbar am Anfang (ca. 40 Basenpaare vorher) des Gens. Die Promotoren der Polymerase III liegen innerhalb des Gens, also beginnt die Polymerase III die Transkription vor dem Promotor.

Während bei der Polymerase II und III die Termination nahezu direkt hinter den codierenden Sequenzen liegt, hat die Polymerase I die Terminationsequenzen erst ca. 1000 Basenpaare nach dem eigentlich codierenden Abschnitt.

Die Regulation der Eukaryoten ist um einiges komplexer als die der Prokaryoten. So können in der eukaryotischen DNS Bindungsstellen für Genregulationsproteine „weit“ vor, also upstream, des eigentlichen Gens liegen. Auch können die verschiedenen Genregulationsproteine durch Bindungen untereinander die Transkription eines Gens stark oder schwach beschleunigen oder hemmen. Hierbei werden die allgemeinen Transkriptionsfaktoren, die bei jeder Transkription vorhanden sind, von den spezifischen Transkriptionsfaktoren, die Bindungsstellen vor einem bestimmten Gen haben und somit die Transkription dieses Gens beschleunigen können, unterschieden. Es können auch mehrere Transkriptionsfaktoren für die Regulation eines Gens zuständig sein. Außerdem bestimmt die Verpackung der DNS zum Teil darüber, Gene die im Heterochromatin gespeichert sind werden nicht transkribiert.

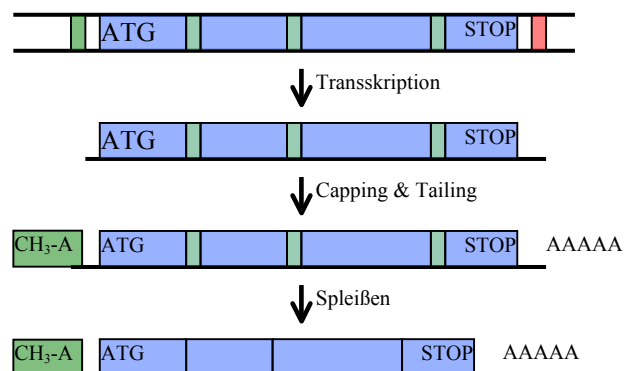
RNA Prozessierung

Die RNA Prozessierung findet in der eukaryotischen Zelle im Zellkern statt. Die Prokaryoten haben ebenfalls eine Art der Prozessierung, welche aber nur für die tRNA Weiterverarbeitung gebraucht wird.

In der eukaryontischen Zelle finden alle Prozesse im Zellkern statt. Da die Prozesse der Prokaryoten im Bezug auf die tRNA ähnlich wie die der Eukaryoten ist, wird sie hier vernachlässigt.

mRNA Prozessierung

Der durch die Übersetzung entstandene RNA-Strang wird, falls dieser Informationen zum Bau eines Proteins enthält, als prä-mRNA bezeichnet. Die prä-mRNA enthält noch alle Informationen als Basen die auf der DNS gespeichert waren. In den proteincodierenden Genen der Eukaryoten liegen allerdings nicht codierende Sequenzen, sogenannte Introne. Die proteincodierenden Bereiche werden Exone genannt. Die Introne werden vor dem Export aus dem Zellkern entfernt und es müssen bestimmte Signale an die RNA angehängt werden, die einen Export in das Cytoplasma (Ort der Translation) erlauben. Die mRNA Prozessierung findet in fünf Schritten statt:



1. Capping: Beim Capping wird die Phosphatkette am 5' Ende der RNA, die durch die Transkription entstanden ist, mit einem leicht abgeändertem Guanosin-Molekül,

den 7-methyl-Guanosin, verknüpft. Diese Verknüpfung ist für die Bindung der mRNA an die Ribosomen wichtig, stabilisiert das RNA Transskript und hilft vermutlich beim Export aus dem Kern mit.

2. Splicing: Das Slicing der RNA entfernt die nichtkodierenden Sequenzen (Intron) aus der RNA. Die für das Slicing notwendigen Enzyme, die Spleißosomen oder snRNP (small nuclear RiboNucleid Particles), können in Kombination zu den verschiedenen Sequenzen der RNA binden und die Introne entfernen. Dazu bindet eine Untereinheit (snRNP U1) an der 5' Spleißstelle und eine andere Untereinheit (snRNP U2) in der Intron Sequenz an einem Adeninnukleotid. Unter der Bindung von weiteren Untereinheiten (snRNP U4/6 & U5) kann das gebundene Adeninnukleotid die Verbindung der Ribosekette an der 5' Spleißstelle trennen. Die nun freie Ribose kann mit der 3' Spleißstelle reagieren und sich danach unter der Einwirkung von snRNP U5 mit dem Extonende der 3' Spleißstelle verbinden. Die durch das Spleißen anfallenden Intron-Sequenzen werden im Zellkern wieder abgebaut. Durch alternatives Spleißen können aus einem Gen der DNS verschiedene mRNA und somit verschiedene Proteine hergestellt werden. Diese Proteine sind sich aber in der Sequenz ähnlich und werden meistens gleich benannt, finden aber in den unterschiedlichen Zellen unterschiedliche Anwendungen.
3. Tailing: Beim tailing werden an die prä-mRNA am 3' Ende noch einige Adenin-Nukleotide angehängt. Das tailing ist von einer bestimmten Sequenz am Ende (3') der kodierenden Sequenz abhängig. Die Länge des Schwanzes, wegen der Länge auch Poly-A Schwanz genannt, ist hauptsächlich für die Lebenszeit der mRNA zuständig. Je länger der Poly-A Schwanz ist, desto länger ist die Lebenszeit der mRNA.
4. Editing: Beim editing werden einige Basen der Sequenz durch andere ersetzt. Dies bewirkt zum Beispiel, dass die Translation nicht am eigentlichen Ende, sondern in der „Mitte“ der codierenden Sequenz stoppt. Das editing wird bei der mRNA nur sehr selten vorgenommen.
5. Export: Der Export aus dem Zellkern ist der letzte Schritt der mRNA Prozessierung. Die nach den ersten Schritten aus prä-mRNA entstandene mRNA wird zu dem Kernporen gebracht und anschließend aus dem Kern befördert.

Die ersten beiden Schritte der mRNA Prozessierung finden oft schon während der Transskription statt. Auch das editing findet manchmal in dieser Zeit statt. Im Zellkern kann man keine nackte RNA finden, das heißt die RNA wird sofort von Proteinen „belagert“ und bearbeitet. Das capping und der Export kann allerdings nur nach Ende der Transskription stattfinden.

rRNA Prozessierung

Die RNA deren Basenfolge als Grundstein für die Ribosomen dient wird ebenfalls spezifisch weiterverarbeitet. Nach der Übersetzung durch die Polymerase I werden von dem entstandenem RNA Strang das 5' und das 3' Ende entfernt. In der DNS liegen in einem Gen die Informationen für alle Untereinheiten der Ribosome, das 18S Untereinheit, die 25S Untereinheit und die 5,8S Untereinheit. Die Untereinheiten werden nach der Transskription durch einen Vorgang ähnlich des Spleißens (ohne wiederverbinden) getrennt. Das Gen für die rRNA enthält ebenfalls nicht codierende Sequenzen. Allerdings werden hier alle nicht kodierenden Sequenzen such die an den Enden liegende entfernt. Diese nichtcodierenden Sequenzen werden in diesem Fall Spacer genannt.

tRNA Prozessierung

Die tRNA Prozessierung ähnelt beiden vorherigen Prozessierungen. Auch hier wird ein Intron durch Splicing entfernt und die Nichtgebrauchten Enden entfernt. Hierbei wird allerdings an das 3' Ende eine bestimmte Sequenz(CCA) angehängt, die später für die Bindung zur Aminosäure zuständig ist. Bei der Prozessierung werden auch verschiedene Basen ersetzt. Die Base Uracil kann in der tRNA durch Pseudouridin oder Dihydrouridin ersetzt werden.

mRNA Translation

Ein großer Teil der in der Zelle vorkommenden RNA ist die mRNA. Sie speichert die Informationen zur Proteinbiosynthese. Die eigentliche Synthese findet an den Ribosomen im Zytoplasma statt, da die dafür notwendigen Ribosome nur im Zytoplasma vorkommen. Im Zytoplasma gibt es sowohl membranassoziierte Ribosome, als auch freie Ribosome. Die Ribosome sorgen für die korrekte Aneinanderreihung der Aminosäuren, allerdings sind sie auf Aminosäuretransportmoleküle, die tRNA, angewiesen. Die tRNA kann jeweils nur eine spezielle Aminosäure binden. Bei 20 verschiedenen Aminosäuren gibt es also mindestens 20 verschiedene Arten von tRNA. Allerdings sind die tRNA Moleküle für die Erkennung der Codone am mRNA Strang verantwortlich. Da es insgesamt 61 verschiedene Aminosäureverschlüsselnde Codone gibt, müsste es eigentlich nicht nur 20 Arten tRNA geben sondern 61. Man findet aber weder 20 noch 61 Arten, denn manche tRNA Moleküle haben die Fähigkeit mit ihrem Anticodon an verschiedene Codone, die die gleiche Aminosäure meinen, zu binden. Für andere Aminosäuren gibt es mehrere tRNA. Vor dem Ablauf der Translation über die Beladung der tRNA Moleküle mit den entsprechenden Aminosäuren.

Aminoacyl-tRNA-Synthetasen

Die Ribosomen haben keinen Kontrollmechanismus um zu bestimmen ob eine tRNA auch die zu verwendende Aminosäure gebunden hat. Die tRNA muss also von anderen Enzymen spezifisch nur mit einer Aminosäure „beladen“ werden. Die „Beladung“ der tRNA wird mit einem Enzym, der Aminoacyl-tRNA-Synthetasen, unter der Aufwendung von Energie bewerkstelligt. Für jede der 20 Aminosäuren findet sich eine spezielle Aminoacyl-tRNA-Synthetase. Das Enzym kann einerseits eine Aminosäure und die dazugehörige tRNA binden und diese miteinander verknüpfen. Die Aminosäure wird am 3' Ende der tRNA befestigt. Die Erkennung der tRNA erfolgt an der Anticodonsequenz.

Eigentliche Translation

Die Eigentliche Translation findet immer in einem Ribosom statt. Nur Ribosomen haben die Fähigkeit einerseits die mRNA und die Aminoacyl-tRNA an sich zu binden und die an die tRNA gebundenen Aminosäuren miteinander zu verknüpfen. Ähnlich wie bei der Transskription kann man hier auch verschiedene Schritte bestimmen:

- Initiation:
1. Die Untereinheiten des Ribosoms liegen dissoziiert in der Zelle vor. An die kleinere 30S UE binden drei Initiationsfaktoren(IF1,2&3).
 2. Durch Bindung von ATP an IF2 kann die 30S UE an mRNA(5'cap) und die tMet-tRNA(Initiator-tRNA) binden.
 3. Die Initiator-tRNA bewegt sich nun an der tRNA entlang bis zum ersten Start Codon(AUG wird zur Aminosäure Methionin mit formylierter Aminogruppe). Am Startcodon wird der IF 3 abgespalten.
 4. Dadurch kann sich an den Komplex die große 50S UE anlagern.
 5. Durch Hydrolyse von GTP verlassen die IF1&2 den Komplex.
- Elongation:
6. Ein Ribosom hat drei verschiedenen Bindungsstellen für ein tRNA Molekül. Die A-Bindungsstelle(für Aminoacyl-tRNA), die P-Bindungsstelle(für Peptidyl-tRNA) und die E-Bindungsstelle(für Exit). Zunächst wird die tMet-tRNA an die P-BS gebunden.

7. An die A-BS kommen nun die Aminoacyl-tRNA, deren Anticodon zum Codon auf der mRNA passt. Die 50S-UE des Ribosoms katalysiert die Bildung einer Peptidbindung zwischen den Aminoacyl-Gruppen der an die A- und P-BS gebundenen Aminoacyl-tRNA. Hierbei wird die 50S-UE in Richtung des 3' Endes der mRNA bewegt, so dass die tRNA ohne Aminoacyl-Gruppe nun an der E-Stelle sitzt.
 8. Durch Nachrücken der 30S-UE wird die tRNA an der E-BS freigegeben. An der P-BS ist nun eine tRNA mit zwei Aminosäuren (Peptidkette) gebunden. Die A-BS ist frei. Hier können sich neue Aminoacyl-tRNA Moleküle binden. Der Vorgang wird wiederholt.
- Termination:
9. Wird ein Stop - Codon auf der mRNA erreicht, so bindet sich an die A-BS keine tRNA sondern ein Releasefaktor.
 10. Rückt der Releasefaktor nun an die P-BS so bewirkt er verschiedene Reaktionen. 1. die entstandene Polypeptidkette wird freigegeben. 2. Die 50S-UE spaltet sich von der 30S-UE ab, die 30S-UE kann sich nicht mehr an die mRNA binden. Erst nach der Trennung von der mRNA löst sich der Releasefaktor von der 30S-UE. Der Zyklus kann von neuem beginnen.

Die Translation der Eukaryonten und der Prokaryonten unterscheidet sich in mehreren Punkten. Bei der eukaryontischen Translation sind mehr Initiationsfaktoren beteiligt.

Allerdings bindet ein Ribosom immer an der Cap der mRNA und sucht das erste Startcodon. Da es in der prokaryontischen Zelle polyzystonische Gene (ein Gen der DNS kodiert mehrere Polypeptide) gibt, kommen in einer mRNA mehrere Start und Stopcodone und mehrere kodierende Sequenzen vor. Also können die Ribosomen der Prokaryonten auch in den RBS (Ribosomale-Bindungs-Stellen) innerhalb der mRNA binden.

In beiden Zellarten kommt eine Polyribosomale Translation statt. Das heißt dass zur gleichen Zeit mehrere Ribosomen eine Translation eines mRNA Strangs machen. Da die Translation immer vom 5' zum 3' Ende der mRNA erfolgt kommen sich die Ribosomen nicht in die Quere.

Die Translation einer mRNA erfolgt immer vom 5' in 3' Richtung. Das N-Terminale Ende der Polypeptide wird also als erstes Synthetisiert. Die Informationen der mRNA tragen also, wenn vom 5' zum 3' abgelesen die Aminosäuresequenz vom N-Terminale zum C-Terminale Ende.

Endoplasmatische Retikulum

Das endoplasmatische Retikulum ist ein membranumschlossenes Zellorganell, das hauptsächlich für die Nachbearbeitung von Proteinen und als Calciumspeicher dient.

Aufbau

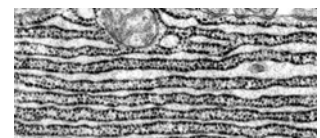
Grundlegend kann man anhand der Form das raue und das glatte endoplasmatische Retikulum unterscheiden. Diese Arten unterscheiden sich hauptsächlich durch Form und Oberfläche, stehen aber miteinander in Verbindung.

Allgemeiner Aufbau

Das ER wird von einer Membran, bestehend aus einer Lipiddoppelschicht, umgeben. Der so umschlossene Raum wird das ER-Lumen genannt. Die Lumen der beiden Arten des ER stehen miteinander und mit dem perinukleären Raum in Verbindung. In der Membran des ER findet man je nach Aufgabe verschiedene Membranproteine.

Raues ER

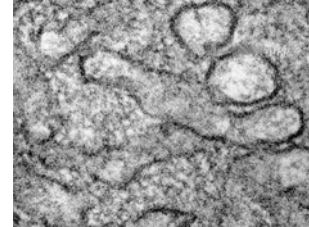
Das raue ER findet sich meistens in der Nähe des Zellkerns. Es steht direkt mit dem perinukleären Raum der Kernmembran in



Verbindung. Die äußere Membranschicht des Kern geht direkt in das rER über. An der Oberfläche Richtung Cytoplasma der Membran sind, wie auch an der äußeren Kernmembran, Ribosomen verankert. Das Lumen des rER bildet sackförmige Ausstülpungen, die Zisternen. In der Membran des rER findet man Integralproteine, die dort synthetisiert werden.

Glattes ER

Das glatte ER geht aus dem rER hervor. Es ist ein dreidimensionales plattenförmiges Netzwerksystem aus Kanälchen. Die Cytoplasmaseite der Membran ist nicht Ribosomen bedeckt. Im gER sind keine Zisternen zu finden.



Aufgaben

Die Aufgaben des ER sind, wie der Aufbau, unterschiedlich. Allgemein findet am ER für die Translation, die Modifikation und die Proteineinfaltung, sowie der Proteintransport von Membranproteinen und sekretorischen Proteinen für die Exocytose statt. Außerdem fungiert das ER als Calciumspeicher. Die Aufgaben sind zwischen den verschiedenen Teilen des ER verteilt.

Raues ER

Am rauen ER werden hauptsächlich transmembranen und Export- Proteine synthetisiert und gespeichert. Auch die posttranslatorische Proteinmodifikation findet im rER statt. Für die Erfüllung dieser Aufgabe findet man in der Membran des rER verschiedene integrale oder transmembrane Proteine. Einerseits findet man sogenannte SRP-Rezeptoren, deren Aufgabe später noch gezeigt wird, andererseits Translokationskanäle. Obwohl an der Oberfläche des rER die Ribosomen gebunden werden können, findet man keine integralen Ribosomen. Die Ribosomen werden an die Translokationskanäle gebunden. Ob ein Protein an in das Lumen oder die Membran des rER entlassen wird entscheidet ein Signalpeptid am Anfang der synthetisierten Peptidkette. Findet sich am Anfang der Peptidkette ein Signalpeptid können Signal-Erkennungs-Partikel(SRP) an den Anfang binden. Die an der Membran des rER befestigten SRP-Rezeptoren binden ein SRP, das mit einem Signalpeptid verbunden ist, und befördern diese zu einem Translokationskanal. In diesem Translokationskanal wird das Signalpeptid, und so auch das Ribosom, befestigt. Nach Abschluss der Translation dissoziiert das Ribosom von dem Translokationskanal und das entstandene Polypeptid wird in das Lumen des rER entlassen. Durch eine Signalpeptidase wird das Signalpeptid vom Rest der Kette getrennt und ist somit im Lumen. Auch Proteine, die nicht an der Membran des rER synthetisiert wurden, können, haben die ein Signalpeptid am Anfang der Kette, auf diese Weise in das rER Lumen gelangen. Alle hydrophoben Proteine werden ins Lumen des rER entlassen. Diese Proteine sind meist für andere Zellorganellen oder den extrazellulären Raum bestimmt. Alle Proteine, die für andere Zellorganellen oder den extrazellulären Raum bestimmt sind werden in das rER Lumen befördert. Transmembrane Proteine werden ebenfalls am rER synthetisiert, allerdings nicht vollständig ins Lumen des rER entlassen sondern in die Membran des rER entlassen. Diese Erreichen durch den vesikulären Transport den Bestimmungsort.

Manche Proteine sind nicht nur auf dem Durchgang durch das rER sondern haben dort eine Aufgabe. So werden im rER zum Teil Proteine durch die Enzyme in ihre arbeitsfähige Struktur gebracht. Falsch gefaltete Proteine erhalten ein Bindeprotein(BiP) als Anhang. Proteine mit BiP verbleiben im rER und werden inaktiviert. Wahrscheinlich helfen die BiP auch bei der korrekten Faltung der Proteine mit.

Eine der wichtigsten aufgaben des rER ist die Glykosylierung von Proteinen. Bei der Glykosylierung wird an die Polypeptidkette ein Oligosaccharidkomplex angeheftet. Die

meisten der aus dem rER exportierten Protein sind Glykoproteine. Die Oligosaccharyltransferase bewerkstelligt die Anheftung der Oligosaccharidkomplexe.

Glattes ER

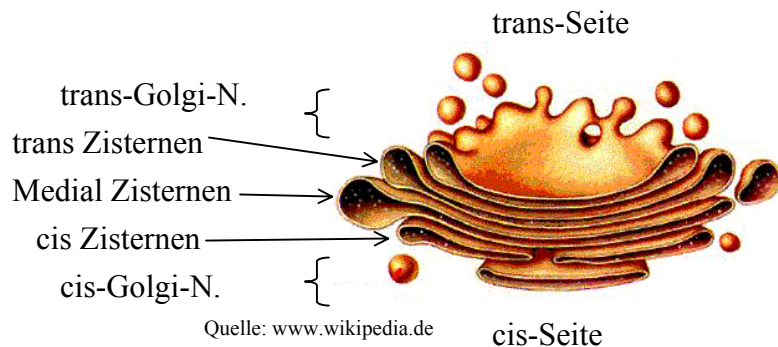
Am glatten ER findet man keine Translokationskanäle und keine SRP-Rezeptoren. Die Hauptaufgabe des gER ist die Lipid und Steroid Synthese. Diese werden durch Proteine an der Oberfläche des gER gebildet. Die gebildeten Lipide und Steroide werden dann in die äußere Schicht der Membran entlassen. Phospholipidtranslokatoren, oder auch Flippasen genannt, bringen die Phosphorlipide auf die luminal Seite der gER Membran. Im gER werden fast alle Lipide und Steroide gebildet, Auch die Steroidhormone werden im gER synthetisiert. Die neu gebildeten Membranbestandteile(Lipide) werden entweder durch Transportvehikel oder durch bestimmte Proteine verpackt an die anderen membranumschlossenen Zellorganellen oder der Zellmembran geliefert. Eine weitere Aufgabe des gER ist die Speicherung von Calcium. Hierzu findet man an der Membran des gER viele Calcium-ATP-Asen und Ionenkanäle. Die Calcium Ionen Konzentration im gER ist zum Teil 1000 mal höher als die des Cytoplasma. Im gER finden eine Reihe metabolischer Prozesse statt. Diese helfen zum Beispiel bei der Entgiftung des Körpers. Manche hydrophobe Giftstoffe werden im gER so umgewandelt, dass sie nun hydrophil sind und durch die Entgiftungsorgane ausgeschieden werden können.

Golgi-Apparat

Der Golgi-Apparat einer Zelle bezeichnet die Gesamtheit aller Dictyosomen in einer Zelle. Die Hauptaufgabe des Golgi-Apparates ist die Verteilung und Sortierung von Stoffen.

Aufbau

Ein Dictyosom besteht aus Stapeln von Membranzisternen und Transportvehikeln zwischen den einzelnen Zisternen. Man unterscheidet eine trans- und eine cis- Seite. Die cis-Seite ist dem Zellkern zugewandt. An dieser Seite findet man ein Netzwerk aus membranumschlossenen,



aber verbundenen Zisternen. Diesen Netzwerk wird cis-Golgi-Netzwerk genannt. Die Membran des cis-Golgi-Netzwerk ähnelt der des ER.

Weiter in Richtung der Zellmembran findet man eine oder mehrere Zisternen mit einer ähnlichen Membranstruktur und Zusammensetzung wie das cis-Golgi-Netzwerk, die Cis-Zisternen. Diese stehen mit dem cis-Golgi-Netzwerk nicht in Verbindung. Weiter sich vom Kern entfernend gibt es weitere, nicht miteinander verbundene Zisternen. Man unterscheidet die medialen Zisternen, deren Membranstrukturen weder der des ER noch der der Zellmembranen ähnelt und die trans-Zisternen, die in Ihrer Membranzusammensetzung ähnlich der Zellmembran sind. An der trans-Seite des Golgi-Apparates findet wieder verschiedene untereinander verbundene Zisternen, das trans-Golgi-Netzwerk.

Die verschiedenen Schichten oder Zisternen des Golgi-Apparates sind nicht miteinander Verbunden. Die Stoffe werden mit der Hilfe von Vesikeln transportiert. Diese Vesikel sind „Coated Vesikel“, das heißt sie haben einen Mantel von Proteinen an der Oberfläche. Man unterscheidet COP I und COP II Vesikel. Die COP I Vesikel sind für den Transport der trans-Seite zur cis-Seite innerhalb des Golgi-Apparates, aber auch für den Transport vom Golgi-

Apparat zum ER zuständig. COP II Vesikel dienen dem Transport in die entgegengesetzte Richtung.

Aufgaben

Neben der Sortierung und Auslieferung der im ER synthetisierten Proteine und anderer Stoffen, hat der Golgi-Apparat noch einige andere Aufgaben.

1. Die Sortierung der Proteine: Lysosomale Proteine bekommen an der cis-Seite ein Mannose-6-Phosphat(M6P) Signal. Dies macht das Enzym Phosphotransferase. Auf der Innenseite der Zisternen finden sich M6P-Rezeptoren, an die sich die Moleküle mit M6P-Signal binden. Der Weitertransport erfolgt mit einem „coated vesikel“. Anders als die Lysosomale Proteine werden Exportproteine erst ab den medialen Zisternen verändert. Bei diesen Molekülen wird die Monnose entfernt und mit einem AminoZucker, meist N-Acetyl-Glucosamine. Diese Proteine sind für die Exocytose bestimmt und werden an der trans-Golgi-Seite abgeschickt. Proteine die wichtig für die Bildung der Glycokalix sind, bekommen statt N-Acetyl-Glucosamine andere Gruppen, wie N-Acetyl-Neuroamin-Säure angehängt. Auch diese werden mit Vesikel an die Zellmembran verschickt, bleiben aber in der Membran.
2. O-Glycosilierung: Neben der N-Glycosilierung, die hauptsächlich für die Sortierung dient, werden im Golgi bestimmte Moleküle(meist die Serin und Threonin AS) mit Zuckern versehen. Der Prozess wird O-Glycosilierung genannt.
3. Reifung: Im Golgi-Apparat werden manche Proteine verändert und somit funktionsfähig gemacht. So entsteht im Golgi-Apparat aus Prä-Pro-Insulin zunächst Pro-Insulin und danach Insulin, was voll funktionsfähig ist. Die Veränderung wird zum Teil durch Neufaltung oder Veränderung der Seitenketten hervorgerufen. Auch Bindungen zwischen Schwefel-Seitengruppen in den AS sind möglich.
4. Membrantransformation: Bestimmte Membranproteine und andere Membranbestandteile werden an die Membran gebracht und entweder eingefügt oder verankert.
5. Sphingolipid-Synthese: Im Golgi-Apparat wird das im ER synthetisierte Ceramid weiter zu den Sphingolipiden(ähnlicher Aufbau wie GlucoPhosphoLipide) verarbeitet. Die Sphingolipide sind in fast jeder Zellmembran enthalten.

Zelluläre Stofftransport

Wasserlösliche Proteine werden in den Zellen entweder durch das Zytoplasma oder durch Vesikel verschickt. Manchmal ist auch ein Transport von wasserunlöslichen Proteinen(mit der Hilfe von Carrier) im Zytoplasma zu beobachten. Der Haupttransportweg von Proteinen, speziell von Integralen Membranproteinen sind Vesikel.

Vesikel

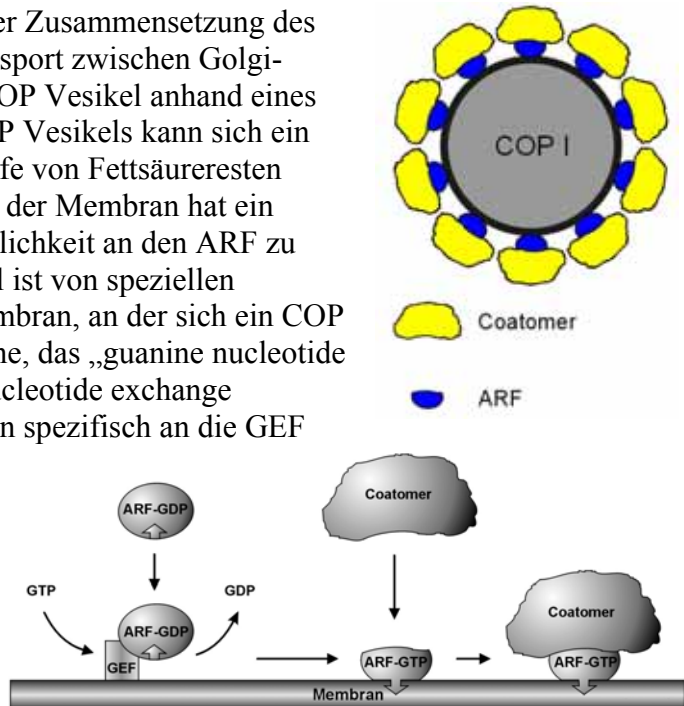
Vesikel sind kleine, von einer Membran umschlossene „Zellorganellen“ in deren Lumen oder Membran verschiedene Stoffe transportiert werden können. Das Ziel oder der Ursprung der meisten Vesikel ist der Golgi-Apparat. In der Membran der Vesikel sind immer Proteine zu finden. Diese übernehmen mindestens die Aufgabe der Vesikelerkennung können aber auch für das Schaffen von Konzentrationsunterschieden dienen.

“Coated” Vesikel

Coated Vesikel haben in Ihrer Membran spezielle Rezeptoren. Sind diese Rezeptoren besetzt, so können sich auf der Zytoplasmaseite verschiedene Proteine an die Rezeptoren binden und den Vesikel einhüllen. Man unterscheidet zwischen Clathrin-Coated Vesikeln und den Nonclathrin-Coated-Vesikeln(COP). Alle coated Vesikel haben immer eine spezielle Aufgabe.

COP I und COP II Vesikel, die sich in der Zusammensetzung des Mantels unterscheiden, dienen dem Transport zwischen Golgi-Apparat und dem ER. Der Aufbau der COP Vesikel anhand eines COPI Vesikels: In der Membran des COP Vesikels kann sich ein ADP-Ribolisierungsfaktor(ARF) mit Hilfe von Fettsäureresten binden. Durch die Bindung des ARF mit der Membran hat ein Proteinkomplex, das Coatomer, die Möglichkeit an den ARF zu binden. Die Entstehung der COP Vesikel ist von speziellen Membranproteinen abhängig. In der Membran, an der sich ein COP Vesikel bilden soll, sind spezielle Proteine, das „guanine nucleotide release protein“(GNRP), als „guanine nucleotide exchange factor“(GEF) gebunden. Die ARF können spezifisch an die GEF binden. Unter Bindung mit GTP können sich die ARF in der Membran verankern. Die Coatomere binden anschließend spezifisch an die in der Membran eingelassenen ARF.

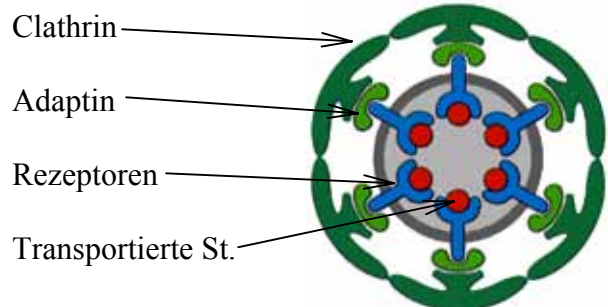
Quelle: Doktorarbeit zu COP Vesikeltransport



Die Clathrin-Coated Vesikel sind für den Stofftransport zu den Endosomen, entweder vom Golgi-Apparat oder von der Zellmembran aus, zuständig. Die anderen Transport-Vesikel sind nicht von Proteinen umgeben.

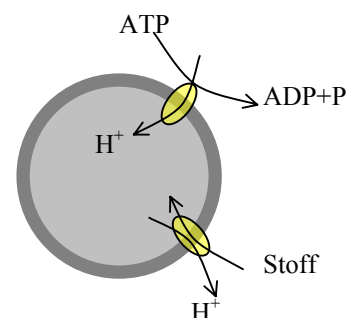
Quelle bzw. Idee: Alberts Molekulare Zellbiologie

Bild: Aufbau eines Clathrin-Coated Vesikel, die Stoffe sind an die Rezeptoren gebunden. Durch Verbindung zwischen Stoff und Rezeptor kann sich Adaptin an die Rezeptoren anlagern. An das angelagerte Adaptin kann sich Clathrin anlagern. Clathrin hat drei Vorsätze mit denen es sich mit anderen Clathrin-Molekülen verbinden kann. Durch die Verbindung von den Clathrin-Molekülen wird die Vesikelbildung beschleunigt. Die Clathrin-Adaptin Verbindung wird vor der Fusion der Vesikel mit Organellmembranen wieder entfernt. Die Entfernung von den Clathrin-Adaptin Verbindung geschieht mit Energieaufwand und wird von der Uncoated-ATP-ase erledigt.



Exozytose

Die Exozytose ist ein Stofftransport aus der Zelle heraus. Dabei verschmelzen die Zellmembran und die Membran eines Vesikel miteinander und die im Lumen des Vesikels befindlichen Stoffe werden an den extrazellulären Raum abgegeben. Die Stoffe im Vesikel können verschiedene Ursprünge haben. Die meisten exportierten Stoffe werden am rauen ER synthetisiert, im Golgi-Apparat modifiziert und durch die Exozytose an den extrazellulären Raum abgegeben. Allerdings können auch Stoffe, die im Zytoplasma synthetisiert werden durch den gleichen Mechanismus ausgeschüttet werden. Dazu muss der Transport-Vesikel die Stoffe aus dem Zytoplasma fangen. Das Prinzip hierfür ist sehr einfach: in der Vesikelmembran befinden sich Ionenpumpen, sogenannte H^+ -ATP-asen, die H^+ -Ionen in das Lumen des Vesikels pumpen. Es entsteht ein



Konzentrationsgefälle. Die Energie dieses „Potentials“ wird genutzt um per Antiport die zu exportierenden Stoffe aus dem Zytoplasma in das Lumen des Vesikels zu schleusen.

Bei der Exozytose kann man vom Ablauf zwei verschiedene Arten unterscheiden.

- Die kontinuierliche Sekretion ist ein unregelter Vorgang. Hierbei werden neben den sekretorischen Proteinen noch Integrale Membranproteine zur Zellmembran verbracht. Ungeregelt bezieht sich hier auf den zeitlichen Ablauf der Exozytose. Sie läuft ohne spezifische Signale ab, wenn ein Vesikel auf eine Membran trifft für die er bestimmt ist.
- Die regulierte Sekretion ist ein geregelter Vorgang. Die Transport-Vesikel verbleiben im Cytoplasma bis ein Signal, meistens von außerhalb der Zelle, eintrifft. Dadurch wird der eigentliche Vorgang der Exozytose beschleunigt. Die Ausschüttung der synthetisierten Stoffe erfolgt also nicht kontinuierlich sondern geregelt.

Endozytose

Die Endozytose ist der entgegengesetzte Vorgang der Exozytose. Hierbei werden Stoffe oder manchmal auch feste Partikel bis hin zu ganzen Zellen in das Lumen eines Vesikels verbracht und so in das Zytoplasma aufgenommen. Bei der Endozytose kann man zwei unterschiedliche Arten unterscheiden. Die Pinozytose dient hauptsächlich der Aufnahme von Flüssigkeiten und wasserlöslichen Makromolekülen. Die Phagozytose bezeichnet den Vorgang bei dem Zellen ganze Partikel aufnehmen um sie später in die grundlegenden Bestandteile zu zerlegen. Ein Besonderer Fall der Phagozytose ist die Autophagozytose. Hierbei werden beschädigte oder nicht mehr benötigte Zellorganellen in einen Vesikel eingeschlossen um ihn zu zerlegen und die Bausteine wiederzuverwerten.

Ein spezieller Fall der Endozytose ist die Potocytose. Hierbei spielen die Caveolae eine große Rolle. Caveolae sind kleine Membran-Einstülpungen, die auf der cytoplasmatischen Seite dicht von einem Protein-Mantel bedeckt, der aus sogenannten Caveolin-Einheiten besteht. An der extrazellulären Seite können membranassoziierte Moleküle für ein relatives Konzentrationsgefälle zwischen dem Caveola-Lumen und dem Zytoplasma sorgen, so dass ein passiver Transport in das Zytoplasma möglich wird. Stoffe die zu groß oder nicht geeignet für einen Transport sind werden teilweise im Lumen der Caveolae aufgespaltet, so dass ein Transport möglich wird. Auch ein Transport durch die Zelle ist durch die Caveolae bei Epithelzellen möglich. Sie bilden Vesikel an apikalen Seite und gelangen zur basalen Seite.

Vesikelentstehung

Vesikel entstehen an allen membranumschlossenen Zellorganellen und an der Zellmembran. Die entstehenden Vesikel kann man nach der Selektion der sich im Lumen befindlichen Stoffe charakterisieren. Selektive Vesikel sind nur die Clathrin-Coated Vesikel. COP und normale Transport-Vesikel sind nicht selektiv, das heißt es findet keine Stoffauswahl bezüglich des Vesikel-Lumens statt. Alle Vesikel werden mit Hilfe von Dynamin hergestellt. Dynamin bildet unter der Spaltung von ATP eine Ringstruktur, die sich zusammensieht und so den Vesikel von der Membran trennt. Die Einstülpungen in der Membran entstehen entweder durch die Anlagerung von Clathrin oder durch das Einwachsen von Partikeln.

Vesikelerkennung

Der Vesikuläre Transport in der Zelle ist immer ein sehr spezifischer Transport. Jedes Vesikel hat an seiner Oberfläche einige Moleküle, die ähnlich wie eine Adresse wirken. Nur wenn die Informationen in der Vesikelmembran zu denen der anderen Membran passen können die Membranen fusionieren.

Zur eigentlichen Erkennung zwischen den Membranen dienen Rezeptoren, „vesikular-SNAP-receptor“ (v-SNARE) auf dem Vesikel und „target-SNAP-receptor“ (t-SNARE) an der Zielmembran. Sie können spezifisch aneinander binden. Die hierzu notwendigen Proteine

SNAP sind „soluble NSF attachment protein“. NFS bedeutet n-Methylmalein-sesitive-factor. Zur eigentlichen Fusion der Membranen sind noch weitere spezielle Fusionsmoleküle nötig.

Endozytose, Lysosome und Endosome

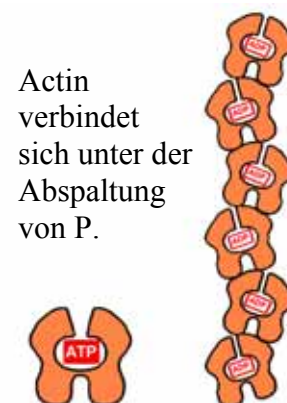
Der normale Weg der Stoffaufnahme geschieht über die rezeptorvermittelte Endozytose. Dabei entstehen Clathrin-Coated Vesikel. Nach dem Abspalten den Clathrinmantels durch die uncoating-ATP-asen werden diese Vesikel mit den primären Endosomen verschmelzen. Transport-Vesikel vom Golgi-Apparat bringen Wasserstoffionenpumpen(H^+ -ATP-asen). Durch den niedrigen PH Wert lösen sich die an die Rezeptoren gebunden aufgenommen Moleküle. Die freigewordenen Rezeptoren werden an die Zellmembran zurückgebracht. Es ist nicht ganz geklärt ob aus dem frühen Endosom ein spätes Endosom entsteht, diese in Verbindung stehen oder ein vesikulärer Transport stattfindet. Die späten Endosomen enthalten im Lumen die aufgenommenen Stoffe und keine integralen Rezeptorproteine. Die späten Endosomen verschmelzen mit primären Lysosomen, Vesikeln mit lysosomalen Enzymen vom Golgi-Apparat. Dadurch entstehen die sekundären Lysosome. Die lysosomalen Enzyme arbeiten bei niedrigem PH-Wert am besten und können die aufgenommenen Stoffe in die Grundbausteine verwandeln. Diese Stoffe werden durch einen facilitierten Transport ans Cytoplasma abgegeben. Die nicht verwertbaren Stoffe werden entweder durch Exozytose freigesetzt oder verbleiben in tertiären Lysosomen in der Zelle. Durch die rezeptorvermittelte Endozytose wird zum Beispiel LDL(Low-Densitiv-Lipid) aufgenommen, das in LDL gespeicherte Cholesterin freigesetzt und weiter verarbeitet. Transferin, ein Protein das für den Eisentransport zuständig ist, wird ebenfalls durch eine Rezeptorvermittelte Endozytose aufgenommen. Allerdings wird hier nicht das Transferin an sich aufgenommen sondern nur das Eisen aus Transferin entfernt. Die Entfernung von Transferin aus den Rezeptoren geschieht an der Zellmembran. Wieder anders erfolgt die Aufnahme von Wachstumsfaktoren. Nach dem Binden an die Rezeptoren und der eigentlichen Signalübermittlung werden die Rezeptoren und die Lieganten in Endosome aufgenommen und dort vollständig abgebaut.

Cytoskelett

Eukaryontische Zellen erhalten ihre Form durch ein Netzwerk aus Proteinfasern. Diese ermöglichen der Zelle auch eine Bewegung. Die einzelnen Fasern liegen direkt im Cytoplasma, sie sind also nicht abgegrenzte Zellbestandteile. Die Fasern des Cytoskeletts dienen aber nicht nur der Stabilisation sondern sind teilweise Bahnen an denen Verschiedene Stofftransporte stattfinden. Alle Bestandteile des Cytoskeletts sind aus Proteinen zusammengesetzt. Anhand der Faserzusammensetzung und der räumlichen Vorkommen kann man drei verschiedene Arten von Cytoskelett-Fasern unterscheiden.

Actin-Filamente

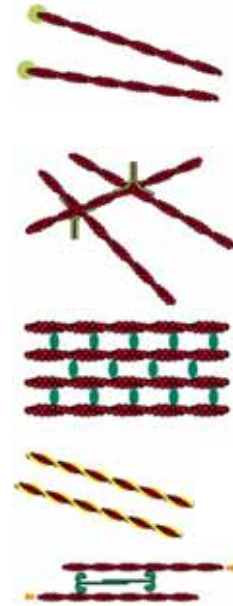
Actin-Filamente oder auch Mikrofilamente genannt sind immer aus dem Protein Actin aufgebaut. Sie sind mit einem Durchmesser von ca. $7\mu m$ die kleinsten Filamente in der Zelle. Actin-Filamente sind überall in der Zelle zu finden, aber häufig findet man Sie am Cortex der Zellen, direkt unter der Zellmembran. Die Hauptaufgabe der Actin-Filamente ist die koordinierte Bewegung der Zelle. Je nach dem mit welche Proteinen sie verknüpft sind können Actin Moleküle unterschiedliche Anordnungen und Aufgaben übernehmen. Actin-Proteine oder Actinmonomere sind mit ATP gebunden. Wird



der Phosphor abgespalten so gehen sie eine Bindung ein. Die Actin Filamente sind funktionell polarisiert, das heißt die Verlängerung eines Actin-Filaments ist nur an einer Seite möglich. Katalysiert durch keimbildende Proteine können Actin-Filamente in bestimmte Richtungen wachsen. Die einzelnen Actinmonomere können auch mit einem monomerbindenden Protein von der Bildung von Filamenten abgehalten werden.

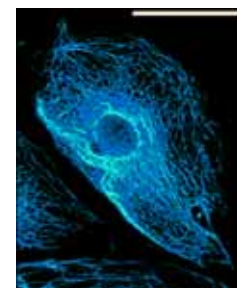
Für bereits Polymerisierte Actin Moleküle gibt es eine Vielzahl an Möglichkeiten:

- Capping Proteine setzen sich an das Ende der Actin-Filamente und verhindern so ein weiteres Wachstum. Andere Capping Proteine können sich an das andere Ende setzen und verhindern so den Abbau von den Filamenten
- Cross-Linking Proteine können sich an zwei Actin-Filamente binden und sie so untereinander stabilisieren.
- Parallell-Linking Proteine können zwei Actin-Filamente parallel aneinander fixieren. So können aus mehreren Actin Filamenten ein Filamentbündel werden.
- Stabilisierende Proteine binden sich seitlich an die Actin-Filamente und verleihen dem Actin Filament so eine stabilere Struktur.
- Motorproteine, so wie Myosin, können unter Energieaufwand an den Actin-Filamenten wandern und so zum Beispiel Vesikel bewegen. Aber auch eine Bewegung zwischen verschiedenen Fasern untereinander wird mit den Motorproteinen möglich.



Intermediäre Filamente

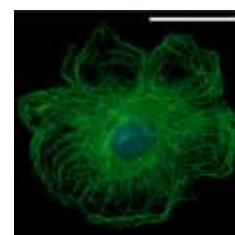
Intermediäre Filamente sind stabile Filamente, die die verschiedenen Zellkontakte miteinander verbinden. Sie sorgen für die mechanische Belastbarkeit der Zelle. Sie sind aus Intermediärfilamentproteinen aufgebaut und haben einen Durchmesser von ca. 10nm. Ein Coiled-coil Dimer setzt sich aus zwei dieser Proteine zusammen. Ein Dimer hat eine Länge von ca. 48nm. Zwei Dimere versetzt und verkehrt angeordnet bilden ein Tetramer. Acht Tetramere sind meist ähnlich einem Seil verdrillt und bilden die Intermediären Filamente. Aufgrund ihrer Struktur sind die intermediären Filamente nicht polarisierte Filamente. Die Intermediären Filamente können in unterschiedlichen Zellen aus verschiedenen Proteinen aufgebaut sein. So bestehen die intermediären Filamente der Epithelzellen hauptsächlich aus Keratin, in Bindegewebe- und Muskelzellen aus Vimentin und in Nervenzellen aus Neurofilamenten. Eine spezielle Art der intermediären Filamente sind die Filamente der Kernlamina, die an der inneren Membran des Kern zu finden ist.



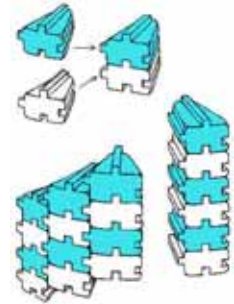
Intermediäre Filamente im Fluoreszenzmikroskop (Strich = 50nm)

Mikrotubuli

Die auffälligsten Zytoskelettanteile sind die Mikrotubuli. Sie sind kleine Röhren, die sich von einem Mikrotubuli-Organisations-Centrum(MTOC), dem Centrosom, aus durch die Interphasezellestrahlen. In der Metaphasezelle gibt es zwei Centrosome. Die Mikrotubuli dienen vielen Zellorganellen als Autobahnen, die die ganze Zelle durchziehen. Mikrotubuli bestehen hauptsächlich aus Tubulin. Als Dimere liegen die



α -Tubulin und β -(GTP)-Tubolin Moleküle miteinander verknüpft vor. Beim wachsen der Mikrotubuli verbinden sich immer zwei dieser Dimere miteinander, so dass das α -Tubulin an das β -(GTP)-Tubolin bindet. Ein einzelner Strang von Tubulindimeren wird Protofilament genannt. Ein Mikrotubuli setzt sich aus 13 Protofilamenten zusammen. Nach der Polymerisierung der Tubulindimere wird P aus der β -(GTP)-Tubolin-Einheit hydrolysiert. Der gesamte Mikrotubuli erhält seine Stabilität durch eine Kappe nicht hydrolysiertes Tubulindimere. Werden nun alle Dimere des Endes hydrolysiert so lösen sich die GDP-Dimere aus dem Mikrotubuli. Der Mikrotubuli schrumpft. Soll ein Mikrotubuli also längere Zeit bestehen muss er vor dem Zersetzten geschützt werden. Das Centrosom verhindert den Abbau von „hinten“, an den Plus-Enden, den wachsenden Enden, muss der Mikrotubuli von einem Capping Protein gestützt werden. Durch das Capping erhält der Mikrotubuli und so auch die Zelle eine Polarisierung. Diese Eigenschaft der Mikrotubuli nennt sich dynamische Instabilität.



Das Centrosom besteht aus einer Proteinmatrix in die γ -Tubulinringe eingebunden sind. An den γ -Tubulinringen beginnt das Mikrotubuliwachstum. In tierischen Zellen befinden sich im Centrosom ein Centriolenpaar. Diese Centriolen bestehen ebenfalls aus kurzen Mikrotubuli. Die Aufgabe und die Funktion der Centriolen ist noch nicht geklärt. Jedenfalls sind sie den Basalkörperchen der Cilien ähnlich.

Mikrotubuli-Assoziierte-Proteine(MAP) haben die Fähigkeit aufgrund der Mikrotubulipolarität an den Mikrotubuli zu wandern. Hierbei unterscheidet man Kinesin, das sich immer in Richtung des Plus Endes bewegt und Dynein, das sich in Richtung des minus Endes, also in Richtung des Centrosoms, bewegt. An den stabilen Schwänzen der MAP können sich Stoffe oder ganze Zellkompartimente anlagern und so transportiert werden. Mikrotubuli sind auch für die Bewegung der Cilien der Flimmerepithel verantwortlich. Mikrotubuli sind durch die MAP's wichtige Bestandteile des intrazellulären Stofftransportes.

Terminal Web

Das Terminal Web bezeichnet einen Abschnitt unter der Zelloberfläche das sich durch ein fibrilläres Netzwerk auszeichnet. Meistens besteht das Terminal Web aus Actin-Filamenten. Es dient zur Befestigung von den Basalkörperchen der Cilien und hilft bei der Zellstabilisierung.

Bewegung

Bestandteile des Cytoskeletts ermöglichen einer Zelle die Bewegung. Die Bewegung der Zellen, die eine äußere Positions-Veränderung zur Folge hat geschieht immer mit Hilfe von Myosin und Actin-Filamenten. Unterschiede findet man in den Myosin Unterfamilien. Myosin-I hat relativ kurze Schwänze und befördert hauptsächlich Membranen. Myosin-II bildet mit seinem langen Schwänzen die Grundlage für die Muskelkontraktion. Die Bewegung der Cilien wird nur von Mikrotubuli gesteuert. Dabei kommt Dynein zum Einsatz.

Bewegung von Zellen

Zellen bewegen sich mit der Hilfe der Polymerisation von Actin. Dabei wachsen die Actin-Filamente an einem keimbildenden Protein, das an der Zellmembran verankert ist. So bildet sich ein Zellfortsatz. Wachsen an einer Seite der Zelle mehrere solcher Fortsätze und findet an der entgegengesetzten Seite ein Abbau von Actin-Filamenten statt, so bewegt sich die Zelle aufgrund einer Spannung im Zellkortex. Dieser Vorgang findet laufend statt.

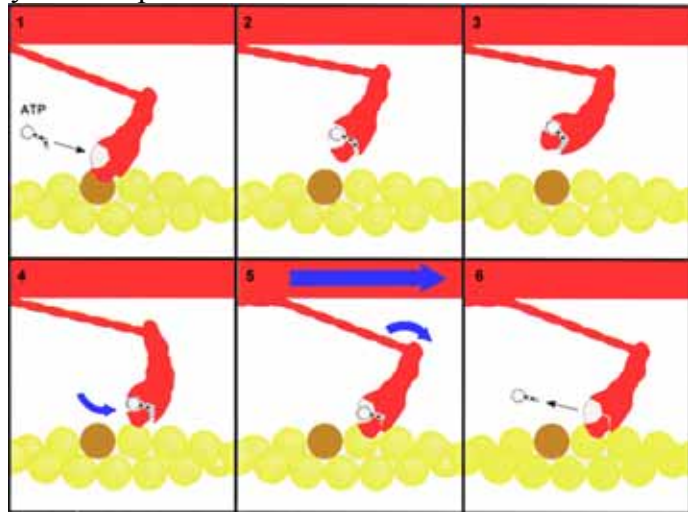
Muskelbewegung

Die Muskelbewegung ist für die Tiere wohl die wichtigste Fähigkeit von Actin in Verbindung von Myosin. Bei der Muskelbewegung kommt ausschließlich Myosin-II zum Einsatz. Mehrere Myosin-II-Dimere bilden ein Myosinfilament mit aktiven Myosin -Köpfen an beiden Enden des Filaments. Ein Myosinfilament bewegen sich zwischen Actin-Filamenten. Die Muskeln sind aus verschiedenen dieser Sarkomere aufgebaut.

Die Schritte der Myosin Bewegung

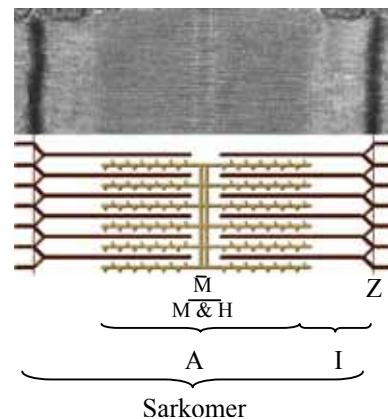
Die einzelnen Schritte der Bewegung von Myosin -Köpfen an Actin-Filamenten:

1. Myosin ist an Actin gebunden. ATP bindet sich an den Myosin-Kopf
2. Gebundenes ATP löst die Bindung von Actin und Myosin.
3. Die Hydrolyse von GTP beginnt.
4. Mit gebundenen GDP und P bewegt sich der Myosin-Kopf in Richtung des Plusendes (Actin) und bindet sich nach der P Abspaltung schwach an Actin.
5. Der Myosin-Kopf kehrt in die Ausgangslage zurück und übt eine Kraft aus indem das ADP den Komplex verlässt.
6. Nach dem Verlassen des GDP kann nun erneut ATP gebunden werden und der Vorgang findet erneut statt.



Sarkomere

Sarkomere sind die kleinsten Einheiten von der Muskulatur. Die einzelnen Actin-Filamente sind an den Z-Scheiben verankert. Die Myosin-Filamente sind in der Mitte, sichtbar durch den H-Streifens (im Lichtmikroskop) miteinander verbunden. Der H-Streifen teilt sich im EM in die H-Streifen (hell) und den M-Streifen (dunkel) auf. Im A-Streifen (anisotrope) sind Myosin- und Actin-Filamente zu sehen. Zwischen den A-Streifen und der Z-Scheibe, den I-Streifen (isotrope), sind nur Actinfilamente zu sehen. Dieser Streifen verkürzt sich bei der Kontraktion des Muskels. Die Sarkomere sind die Einheiten von Z- zu Z-Streifen.



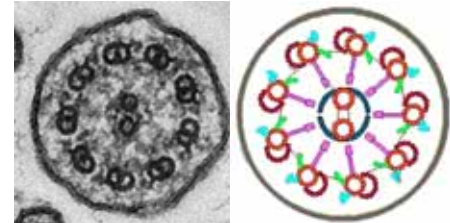
Kontrolle

Die Bewegung der Myosin-Köpfe an den Actin-Filamenten ist nicht regulierbar. Sobald Energie in Form von ATP Anwesend ist wird diese Reaktion stattfinden. In den Muskeln findet man zur Regulation weitere Hilfsproteine. Tropomyosin ist ein starres stabförmiges Protein, das sich an die Bindungsstellen für Myosin an den Actin-Filamenten binden kann. So macht Tropomyosin die Bindung zwischen den Myosin-Köpfen und Actin unmöglich. Das eigentlich regulierende Proteinkomplex ist ein Troponinkomplex. Er besteht aus drei Untereinheiten. Troponin-I ist für die Bindung an das Actin-Filament zuständig, Troponin-T für die Bindung von Tropomyosin und Troponin-C kann auf eine Calcium-Ionen Konzentrationserhöhung seine Struktur ändern. Die Calcium-Ionen werden im Muskel von sarkoplasmatischen Retikulum, einer Abwandlung des ER, gesammelt und gespeichert. Auf

ein Signal schüttet das sarkoplasmatische Retikulum die Calcium-Ionen ins Cytoplasma aus. Durch die erhöhte Calcium-Ionen-Konzentration verändert Troponin-C seine Raumstruktur und sorgt für die Freigabe der Myosinbindungsstellen am Actin-Filament. Soll der Muskel erschlaffen, so sorgen Ionenpumpen im sarkoplasmatischen Retikulum für den Abfall der Calcium-Ionen-Konzentration im Cytoplasma. Die Bindungsstellen werden dadurch wieder von Tropomyosin überlagert.

Cilien - Bewegung

Die Cilien der Flimmer-Epithelzellen enthalten stabile Mikrotubuli. Typischerweise enthalten die Cilien 9 Doppeltubuli im Kreis angeordnet und zwei in der Mitte. Die Doppeltubuli sind aus 13 bzw. 11 Protofilamenten zusammengesetzt. An der größeren Einheit kann man dem anderen Tubuli zugewandt Dynein finden. Die beiden Tubuli in der Mitte sind starr miteinander fixiert. Sie geben die Richtung der Ziliarbewegung vor. Die äußeren Doppeltubuli sind mit Nexin miteinander verbunden und stehen durch Speichen mit den medialen Tubuli in Verbindung. Die Cilien sind durch die Basalkörperchen mit dem Cytoskelett, besser gesagt dem Terminal Web, verbunden. Die Basalkörperchen sind Strukturen aus Mikrotubuli 9 mal 3. Allerdings findet man hier keine Medialen Tubuli und kein Dynein. Ein Schnitt durch die proximale Seite der Basalkörperchen ist ebenfalls charakteristisch. Es sind 9 mal 3 plus 1 Mikrotubuli. An der distalen Seite, dem Übergang zwischen dem Basalkörperchen und den Cilien, findet man 9 mal 3 plus 2 Mikrotubuli.



Die beiden Tubuli in der Mitte sind starr miteinander fixiert. Sie geben die Richtung der Ziliarbewegung vor. Die äußeren Doppeltubuli sind mit Nexin miteinander verbunden und stehen durch Speichen mit den medialen Tubuli in Verbindung. Die Cilien sind durch die Basalkörperchen mit dem Cytoskelett, besser gesagt dem Terminal Web, verbunden. Die Basalkörperchen sind Strukturen aus Mikrotubuli 9 mal 3. Allerdings findet man hier keine Medialen Tubuli und kein Dynein. Ein Schnitt durch die proximale Seite der Basalkörperchen ist ebenfalls charakteristisch. Es sind 9 mal 3 plus 1 Mikrotubuli. An der distalen Seite, dem Übergang zwischen dem Basalkörperchen und den Cilien, findet man 9 mal 3 plus 2 Mikrotubuli.

Zelladhäsion

Zellen können sich zu anderen Zellen, Gegenständen oder Stoffen binden. Somit kann ein mehrzelliges Lebewesen entstehen. Die Art der Bindungen hängt stark von der Funktion und der Aufgabe der Bindungen ab.

Glykokalix

Die Glykokalix ist der Kohlehydratsaum an der Außenfläche der Zellmembran bei Eukaryonten. Er besteht aus Kohlenhydraten der Glykolipide und Glykosaminoglykane. In der Glykokalix befinden sich spezielle Haftstellen für Antikörper Rezeptoren. Außerdem ist sie für den Zusammenhang von Zellen und der Zellerkennung verantwortlich.

Funktionen

Die Glykokalix hat mehrere Funktionen:

- Sie dient der Zell-Zell Erkennung und der Erkennung der extrazellulären Matrix. Nährstoffe können ebenfalls in der Glykokalix erkannt und gebunden werden. Außerdem spielt sie eine große Rolle bei der immunologischen Erkennung und in der Immunabwehr. Sie ist in den Schleimhäuten und den Drüsengeweben deshalb besonders ausgeprägt.
- Einige Anteile der Glykokalix spielen bei der Endozytose eine große Rolle. Gerade die Rezeptor vermittelte Endozytose ist ohne Glykokalix nicht möglich.
- In der Glykokalix werden alle möglichen Stoffe gelagert. Sie schützt die Zelle vor dem Austrocknen, speichert Ionen und Glukose.
- Die Glykokalix ist der Anfang bei vielen Signalketten. Alle Signale von extrazellulär werden in der Glykokalix registriert.
- Wie schon gesagt spielt sie eine große Rolle bei der immunologischen Reaktion. Antigene werden zum Teil schon in der Glykokalix erkannt.

- Die wohl wichtigste Aufgabe der Glykokalix ist der Schutz vor mechanischer Belastung. Man findet an den Schleimhautepithelien eine ausgeprägte Glykokalix. Sie schützt die Epitelzellen vor einer mechanischen Belastung.

Bestandteile der extrazellulären Matrix

Die Extrazelluläre Matrix setzt sich aus verschiedenen Stoffen zusammen.

- Glukos-Amino-Glykane(GAG) sind Zucker, die die Fähigkeit haben Wasser an sich zu ziehen. Gewebe mit einem großen Anteil von GAG sind sehr lockere Gewebe.
- Proteoglykane bestehen aus großen Proteinbrücken an die verschiedene GAG Moleküle gebunden sind. Durch die Fähigkeit von den GAG binden die Proteoglykane viel Wasser und halten dieses im Gewebe.
- In fast allen Geweben sind neben den GAG noch verschiedene Proteine zu finden. Das Protein, das am häufigsten im Körper vorkommt ist Kollagen. Kollagen bildet aus drei Untereinheiten Fasern. Die α -Untereinheiten bestehen hauptsächlich aus den Aminosäuren Glycin, Prolin und Leucin, die eine tripelhelikale Struktur bilden und fixieren.
- Ein wichtiger Bestandteil der extrazellulären Matrix bilden die Adhäsions-Moleküle (Bsp: Fibronectin und Laminin). Sie setzen sich aus zwei Seitenketten, verbunden durch Disulfidbrücken, zusammen. In jeweils einer Seitenkette findet man eine Bindungsstelle für Heparin, eine für Kollagenfasern und eine Stelle an die sich Proteine mit einer speziellen Aminosäuresequenz(RGD) binden können.

Bindungsstellen in der Membran

Verschiedene in der Membran verankerte Proteine geben Zellen die Möglichkeit Kontakte zu der Umgebung aufzunehmen. Bei diesen Membranproteinen unterscheidet man verschiedene Familien.

- Die Cadherine: Sie sind eine Superfamilie, die sich wiederum in zellspezifische Unterfamilien aufteilt. In unterschiedlichen Zelltypen sind also unterschiedliche Cadherine zu finden. Die unterschiedlichen Familien entstehen durch alternatives Spleißen. Die intrazelluläre Domäne der Cadherine ist bei fast allen Familien mit Catenin verbunden, das eine Bindung an die α -Actin erlaubt. Somit sind die Cadherine an die Actin-Filamente der Zellen gebunden. Alle Familien der Cadherine brauchen an der extrazellulären Domäne Calcium-Ionen um richtig zu funktionieren. Die Cadherine gehen homophile Bindungen, also Bindungen mit gleichen Cadherinfamilien ein.
- Die Integrine: Die Integrine sind Proteine die sich aufgrund einer spezifischen Sequenz in der extrazellulären Domäne an Adhäsionsmoleküle anlagern können. Die Integrine sind mit einem Capping Protein ausgestattet, das ihnen die Bindung an Actin-Filamente erlaubt. Die Bindung durch die Integrine wird fokale Adhäsion genannt.
- Die Selektine: Die Selektine ermöglichen eine heterophyle aber selektive Bindung von Zellen untereinander. Die extrazelluläre Domäne(Lektin) der Selektine kann die Konfiguration von Zuckern anderer Membranproteine erkennen.
- Die Adhäsionsmoleküle: Sie sind transmembrane Proteine mit einer großen extrazellulären Domäne, die sich entweder an andere Zellen bzw. deren Adhäsionsmoleküle oder mit einem Substrat binden kann. Daher unterscheidet man die sAM (Substrat Adhäsions-Moleküle) und die cAM(Zelluläre Adhäsions-Moleküle). Die Bindung erfolgt durch die Immoglobulin Gruppen der extrazellulären Domäne. Die Bindung der cAM ist Calcium-Ionen unabhängig.

Zell- Verbindungen

Es gibt eine Reihe von Zellverbindungen die sich zwischen den Zellen ausbilden können.

Tight Junctions

Die Tight Junctions oder die Zonula occludens kommt eigentlich nur in Epithelgeweben vor. Hierbei sind spezielle Membranproteine (Occludin) beteiligt. Die Zonula occludens ist direkt mit den Actin-Filamenten verbunden. Die gesamten Bindungen zwischen den Zellen im Bereich der Zonula occludens erstrecken sich um die Zellen und verhindern so eine Diffusion von der Apikalen zur basalen Seite der Epithelzellen. Die Tight Junctions halten nicht nur lösliche sondern auch Membranmoleküle zurück.

Zonula Adhaerentes

In der Zonula adhaerentes sorgen Cadherine für einen Zellkontakt. Auch die Cadherine sind mit den Actin-Filamenten der Zellen verbunden.

Desmosomen

Die Desmosomen oder die Macula adhaerentes sind auch Cadherin Verbindungen zwischen den Zellen. Allerdings sind hierbei keine Actin-Filamente sondern intermediale Filamente assoziiert. Ein spezieller Fall ist die Bindung von Zelle zu Basallamina. Diese Bindungsstellen werden Hemidesmosomen genannt. Sie sind ebenfalls mit den intermedialen Filamenten in Verbindung.

Fokale Adhäsion

Die fokale Adhäsion ermöglicht der Zelle die Anheftung an ein Substrat. Meistens sind Integrine an der fokalen Adhäsion beteiligt.

Gap Junctions

Gap junctions sind porenbildende Proteinkomplexe (Connexone), die die Plasmamembran zweier Zellen eng miteinander verbinden. Connexone bestehen aus sechs Untereinheiten, den sogenannten Connexinen. Die Connexone zweier Zellen liegen sich so gegenüber, dass ein Kanal entsteht, der beide Zellen miteinander verbindet und so den schnellen Austausch von Ionen und kleinen Molekülen ermöglicht. Gap junctions dienen nicht der Zelladhäsion, sondern der reinen Zellverbindung im Bezug auf die Signalübertragung.

Die Interdigitation

Sie bezeichnet das ineinander wachsen der benachbarten Zellmembranen. Woher diese Art der Bindung kommt ist noch nicht geklärt. Manchmal findet man innerhalb der Interdigitation vereinzelte Desmosomen, die die Bindung erhöhen.

Peroxisomen

Peroxisomen sind kleine Membransumgeschlossene Organellen, in denen hauptsächlich katalysierte oxidative Prozesse stattfinden, die würden sie im Cytoplasma stattfinden gefährlich für die Zelle würden. Die Peroxisomen sind für den Abbau von zum Beispiel Alkohol, der zu Acetyl-CoA oxidiert und verbrennt wird, zuständig. Unter den ca. 30 verschiedenen Enzymen in den Peroxisomen ist die Katalase für den Abbau von Wasserstoffperoxid und die Peroxidase für den Abbau von H_2O_2 zuständig. H_2O_2 entsteht bei der Redoxreaktion der meisten peroxisomalen Enzyme, aber auch im Mitochondrium. Die Peroxisomen entstehen nicht durch Vesikel sondern aus sich selbst durch Teilung. Peroxisomale Enzyme haben eine Signalpeptidsequenz am C-terminalen Ende, das für den Transport in die Peroxisomen ausschlaggebend ist und werden im Cytoplasma synthetisiert. Die Proteinkonzentration in den Peroxisomen ist so hoch, dass diese zum Teil kristalline Strukturen bilden.

Proteasomen

Proteasomen zählen, wie die Ribosomen auch, zu den Zellorganellen. Allerdings sind sie keine Vesikulären Einheiten sondern Polymere aus verschiedenen Enzymen, den Proteasen. Die Proteasomen setzen sich aus drei Untereinheiten zusammen. Ein 20S Untereinheit bildet einen zylindrischen Körper, zwei 19S Untereinheit die Deckel auf dem Zylinder. Die Proteasomen sind für den Abbau von Proteinen, die defekt sind oder nicht mehr benötigt werden zuständig. Die Proteasen wirken hauptsächlich im inneren der Proteasomen. Die Signalisierung zum Abbau erfolgt durch das Anhängen des kleinen Proteins Ubiquitin. Dieses wird vermutlich von den 19S Untereinheiten erkannt und in das Proteasom transportiert.

Mitochondrium

Das Mitochondrium, oft auch das Kraftwerk der Zelle genannt, spielt eine Rolle in der aeroben Atmungskette. Bei der oxidativen Zerlegung von Sacchariden, Fettsäuren und Aminosäuren wird die Energie für die Synthese von ATP, dem Hauptenergieträger der Zelle, benutzt. Außerdem spielt das Mitochondrium eine große Rolle bei den apoptotischen Prozessen in der Zelle.

Aufbau

Das Mitochondrium wird von zwei biologischen Membranen gebildet. Die äußere Membran trennt das Cytoplasma von dem Intermembranraum ab. Die innere Membran umschließt die mitochondriale Matrix und ist meist in gelappter oder tubulöser Form zu finden. Die äußere Membran ist im Vergleich zu anderen Membranen in der Zelle relativ Proteinarm. Allerdings findet man in ihr verschiedene Porenkomplexe, aufgebaut aus Porin, die einen uneingeschränkten Stoffaustausch kleiner Moleküle zwischen Zytoplasma und Intermembranraum erlaubt. Außerdem befinden sich spezifische Translokatoren an der äußeren Membran (TOM, Translokatoren der äußeren Membran), die für den Import von mitochondriale Proteinen zuständig sind.

Der Intermembranraum ähnelt bezüglich des Stoffgehaltes und Zusammensetzung dem Cytoplasma.

Die innere Membran ist in Cristae angeordnet. Dadurch erhöht sich die Oberfläche der Membran. In der Membran sind neben den Membranproteinen und den normalen Lipiden noch eine spezielle Lipid-Familie zu finden, die Cardiolipine. Die vielen Proteine der inneren Membran sind in verschiedene Gruppen einzuteilen. Als transmembrane Protein sind verschiedene Carrier enthalten, die Pyruvat und Phosphationen mit Wasserstoffionen vom Intermembranraum in die Matrix bringen. Andere spannungsabhängige Translokatoren sind Antiports für ATP und ADP. Als dritter Bestandteil der Membranproteine zählen die verschiedenen Anteile der Elektronentransportketten. Sie sind verantwortlich für den Transport von Wasserstoffionen in den Intermembranraum. Weiter findet man in der inneren Membran noch ATP-Synthetasen, die den elektrochemischen Gradienten von Wasserstoffionen nutzen um ATP aus ADP und Phosphationen zu synthetisieren. Die TIM Komplexe ähneln den TOM komplexen der äußeren Membran. Auch sie dienen dem Transport von Proteinen in die Matrix, allerdings durch die innere Membran.

In der Matrix findet man neben den Enzymen, die für den Citrat-Cyklus nötig sind noch eine plasmidenähnliche DNS, die Gene für die Synthese von eigenen Proteinen, tRNA und rRNA beinhaltet. Auch spezielle Ribosomen sind in der Matrix des Mitochondriums zu finden.

Aufgaben

Die wohl wichtigste Aufgabe der Mitochondrien ist die ATP Synthese. Die Oxidierung von Zuckern, Fetten und Aminosäuren stellt die Energie für die Synthese von ATP zu Verfügung. In der Matrix findet der Citrat-Cyclus statt. Hierbei wird Acetyl-CoA, eine Fettsäure mit einem

Coenzym verbunden, zuerst zu Citrat umgewandelt. Bei der Rückreaktion wird ein aus dem C-Kettenrest der Fettsäure ein C-Atom entfernt und erneut eine Acetylgruppe erzeugt. Die dabei freiwerdende Energie wird in ATP und NADH bzw. FADH gespeichert. Die in NADH gespeicherte Energie wird durch drei enzyatische Translokatoren für Wasserstoffionen in einen elektrochemischen Gradienten umgewandelt. Die Umwandlung der NADH Energie geschieht in drei Schritten. Der Transport der energiereichen Elektronenpaare erfolgt durch Ubiquin zwischen der NADH-Dehydrogenase und dem BC1-Komplex und durch Cytochrom zur Cytochromoxidase. Jeder dieser Komplexe nutzt die Energie der Elektronen, die durch eine Affinität zu Sauerstoff entsteht, um ein Wasserstoffion in den Intermembranen Raum der Mitochondrien zu transportieren. Die drei Schritte der Energiegewinnung werden als Chemisch-Osmotische Kopplung bezeichnet. Der so entstehende Elektrochemische Gradient für Wasserstoffionen wird von der ATP-Synthetase genutzt, die für jedes wieder in die Matrix eintretende Wasserstoffion die Synthese von einem ATP aus ADP und Phosphat katalysiert.

Neben der ATP Synthese spielt das Mitochondrium noch eine Rolle in der Apoptose. Es ist verantwortlich für die Bildung und Ausschüttung von den Apoptosomen, die verschiedene Mechanismen in Gang setzen, die die Apoptose unterstützen und vorantreiben.

Semiautonomes Organell

Das Mitochondrium besitzt eine eigene DNS, die einige Aminosäuren, tRNA und rRNA kodiert. Es könnte also theoretisch autonom arbeiten. Allerdings wird die Hauptsache der mitochondrialen Enzyme und Membranbestandteile im Zytoplasma synthetisiert und ein wichtiger Schritt im Bezug auf die Zuckerbearbeitung, die Glykolyse, findet ebenfalls im Cytoplasma statt. Das Mitochondrium wird also ein symbiotisches halbautonomes Organell. Viele der mitochondrialen Enzyme werden von der DNS im Zellkern gespeichert und im Cytoplasma synthetisiert. Diese Enzyme haben eine Signalsequenz am C-Terminale Ende der Polypeptidkette, die einen Transport ins Mitochondrium erlaubt. Ein Transportfaktor, das Protein MSF bindet sich an das zu importierende Protein, dessen Raumstruktur von einem Chaperon, dem HSP70, verändert wird. MSF sorgt für den Transport zu den TOM Komplexen der äußeren Membran, die das Protein in den Inneren Raum schleusen und an den TIM Komplex übergeben. Die Signalsequenz wird im Mitochondrium von einer Signalpeptidase abgespalten. Die Mitochondrien haben auch Integrale Membranproteine der inneren Membran. Diese Enthalten eine zweite Signalsequenz, durch die sie nach dem Import in die Membran eingebaut werden.

Entwicklung

Mitochondrien können von der Zelle nicht selbst gebildet werden. Sie teilen sich und vermehren sich so in der Zelle. Nach der Endosymbiose Theorie wurden die Mitochondrien, kleine Procyten mit einem aeroben Stoffwechsel, von den Eucyten durch einen Vorgang ähnlich der Phagozytose aufgenommen. Für diese Theorie findet man heute noch verschiedene Belege: das Mitochondrium hat eine eigene DNS und die nötigen Gene und Moleküle um selber Proteine zu Synthetisieren. Außerdem ist das in der Membran der Mitochondrien enthaltene Kardiopilin ein Lipid, das in vielen Membranen der Eucyten gefunden wird. Auch der Umstand, dass die Zelle nicht die Möglichkeit hat Mitochondrien selbst zu synthetisieren spricht dafür.

Signalübermittlung

Der Austausch und die Weitergabe von Informationen ist in einem mehrzelligen Lebewesen von großer Bedeutung. Zellen sind nur lebensfähig, wenn sie Signale erhalten, die Ihre Funktionen regelt.

Es gibt verschiedene Arten Informationen von einer Zelle zur nächsten weiterzugeben. Die schnellste sind die schon oben erwähnten Gap junctions. Allerdings können auch in der Membran verankerte Proteine und andere Stoffe Informationen direkt an eine andere Zelle übergeben. Allerdings muss dazu die andere Zelle in Reichweite sein.

Die einfachste und meistens vorkommende Art der Signalübertragung ist die Sekretion und die Aufnahme durch Rezeptoren in der anderen Zellmembran oder Zelle. Hierbei kann man verschiedene Unterarten unterscheiden:

- Die endokrine Regulation: Bei der endokrinen Regulation werden die Botenstoffe von einer Zelle in den Kreislauf ausgeschüttet und erreicht so, nach einer Diffusion in das Gewebe den eigentlichen Ort der Wirkung. Der Nachteil der Methode ist, dass sehr sensible Rezeptoren an der empfangenden Zelle gebraucht werden. Allerdings lassen sich so körperweit Nachrichten verschicken. Die Konzentration der Endokrinen Botenstoffe beträgt an der zu erreichenden Zelle nur ca. 10^{-8} M.
- Die parakrine Regulation: Bei der parakrinen Regulation werden die Botenstoffe nicht in das Blut abgegeben sondern von einer Zelle direkt in die Umgebung bzw. den Extrazellulärraum. Hierbei werden nicht so sensible Rezeptoren gebraucht, da die Konzentration an der Empfängerzelle ca. 10^{-6} M beträgt. Allerdings wirkt das Signal nur in der nächsten Umgebung. Ein Beispiel für die parakrine Regelung ist die Regelung mit Mastzellen.
- Die autokrine Regulation: Die Autokrine Regelung bedeutet, dass die Botenstoffe von der Zelle sezerniert werden und an der selben Zelle wirken.
- Die intragrine Regulation: bei der intragrinen Regulation werden die Botenstoffe, die von einer Zelle hergestellt wurden, durch Rezeptoren in der selben Zelle aufgenommen
- Die synaptische Regulation: Signale können in der Zelle an Fortsätzen der Zellen transportiert werden. Die Übertragung zu anderen Zellen erfolgt mit der Hilfe von freigesetzten Botenstoffen in den synaptischen Spalt. Die Konzentration der Botenstoffe beträgt bei der synaptischen Signalübertragung ca. 10^{-4} M.

Unterschiedliche Signale

Auf chemische Weise lassen sich die Signalmoleküle in zwei unterschiedliche Gruppen einteilen:

Hydrophobe Signalmoleküle, so wie Steroide, Vitamin D₃, Petinsäure und Thyroxin haben die Möglichkeit ungehindert die Membranen der Zellen zu durchdringen. Deshalb sind Rezeptoren für diese Art der Signalmoleküle im Cytoplasma gelegen.

Hydrophile Signalmoleküle, so wie Polypeptidhormone, Adrenalin und Dopmin, sind wasserlöslich. Für sie stellt die Zellmembran eine Barriere dar. Deshalb haben Zellen die Rezeptoren für diese Botenstoffe auf der extrazellulären Seite der Membran. Meistens sind die Rezeptoren Integrine Membranproteine.

Die Signalkaskade

Trifft ein Botenstoff an einer Zelle ein so wird er als erstes von einem Rezeptor aufgefangen und in ein Intrazelluläres Signal übertragen. Diese Signal löst andere chemische Vorgänge aus, die Signale werden durch Intrazelluläre Signalmoleküle weitergegeben und das Signal wird verwandelt. Meistens werden die Signale verstärkt. Die an dem intrazellulären Vorgang der Signalübertragung oder der Transduction beteiligten Stoffe werden in der Summe eines Übertragungswegs Übertragungsketten oder Signalkaskaden genannt. Innerhalb einer solchen Signalkaskade können die Signale noch verteilt werden, das heißt ein Botenstoff kann mehrere zum Teil vom Zustand der Zelle abhängige Reaktionen hervorrufen.

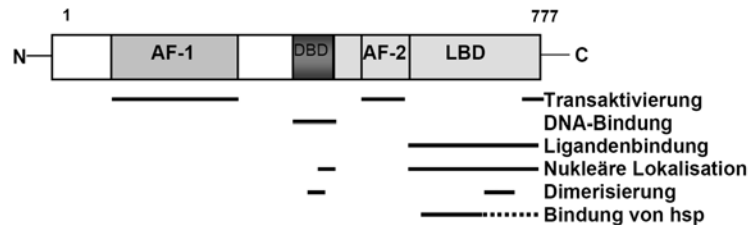
Unterschiedliche Rezeptoren

Verschiedene Botenstoffe haben unterschiedliche chemische Eigenschaften. Deshalb müssen auch die Rezeptoren verschiedene Eigenschaften haben.

Steroidrezeptoren

Steroide sind oft Signale, die die Genexpression beeinflussen. Der Aufbau der Steroidrezeptoren ist oft ein ähnlicher.

Am C-Terminale Ende der Kette befinden sich sowohl eine Bindungsstelle für das Signalmolekül, als auch eine Bindungsstelle für ein Hitzeschockprotein meistens HSP90, die aber



nur erreichbar ist, wenn keine Ligand gebunden ist. Ist ein HSP90 Molekül an den Rezeptor gebunden, so verdeckt dieses das NLS, das für den Transport in und aus dem Zellkern zuständig ist. Der Steroidrezeptor kann mit der mittleren Sequenz, mit dem sogenannten Zink-Finger spezifisch an die DNS, besser gesagt an eine HRE (Hormon Response Element)-Sequenz an der DNS binden. Gebunden an die DNS wirkt das N-Terminale Ende des Rezeptors als Transskriptionsfaktor.

Bei der Wirkung von Steroidrezeptoren auf die Transskription gibt es zwei Wirkungsweisen. Ist die Wirkung des Transskriptionsfaktors auf die Transskription eines mRNA kodierenden Gens, so spricht man von einem „short term“, wird dagegen die Transskription eines Regulierenden RNA-Moleküls beschleunigt spricht man von einem „long term“.

Membrangebundene Rezeptoren

Die membrangebundenen Rezeptoren dienen der Aufnahme von hydrophilen Botenstoffen. Die membrangebundenen Rezeptoren sind alle Integrale Proteine, die das Signal entweder an andere Proteine in der Zelle weiterleiten oder im Falle der Ionenkanäle eine katalysierte Diffusion zulassen. Von der Funktion und Struktur der Rezeptoren kann man drei Familien unterscheiden.

Ionenkanäle

Die Ionenkanäle sind der erste Schritt der einfachen Signalkaskaden. Die Stimulation der Ionenkanäle erfolgt entweder durch einen äußeren Botenstoff, wie zum Beispiel der Neurotransmitter Acetylcolin, oder durch eine elektrochemische Potentialdifferenz. Die Ionenkanäle sind die Grundlage für die Elektrische Weiterleitung der Signale in den Nervenzellen.

G-proteingekoppelte Rezeptoren

Die G-proteingekoppelten Rezeptoren sind eine Familie von Rezeptoren die verschiedene Signalkaskaden in den Zellen bewirken können. Obgleich sie zum Teil andere Proteine aktivieren, ist ihr Aufbau nahezu identisch. An der extrazellulären Domäne haben diese Rezeptoren die Bindungsstelle für die Botenstoffe, die Hormone. Alle Rezeptoren dieser Familie haben sieben transmembrane Domänen. Auf der cytoplasmatischen Seite der Membran sind Komplexe angebracht, die andere Moleküle, die G-Proteine, binden und aktivieren können. Die Bindungsstelle für die G-Proteine wird nur zugänglich, wenn sich ein Hormon an die extrazelluläre Domäne gebunden hat.

Katalytische Rezeptoren

Katalytische Rezeptoren gehören zur anderen Gruppe der transmembranen Membranproteine die eine Signalkaskade auslösen. Durch die Bindung eines Hormons an der extrazellulären Domäne dieser Rezeptoren findet eine Dimerisation statt. Als Dimer haben diese Rezeptoren auf der cytoplasmatischen Seite eine Kinaseaktivität. Die Autophosphatidase wurde aktiviert. Dadurch werden bestimmte Teile der intrazellulären Domäne phosphoryliert. An die phosphorylierten Teile des Proteins binden Adapterproteine, die wiederum andere Proteine. Diese Proteine haben die Fähigkeit entweder die Phospholipase C oder die RAS-Proteine zu aktivieren, die dann die Signalkette weiterführen.

Signalkaskaden unterschiedlicher Rezeptoren

Unter der Signalkaskade versteht man, wie schon gesagt, das Zusammenspiel von verschiedenen Proteinen und anderen Botenstoffen der intrazellulären Signalübertragung. Hier sollen die Signalkaskaden der beiden Familien der Membranrezeptoren aufgezeigt und besprochen werden. Dazu werden zuerst die Wirkenden Stoffe vorgestellt.

G-Proteine

G-Proteine sind membranassoziierte Proteine an der cytoplasmatischen Seite der Zellmembranen. Sie bestehen aus drei Peptidketten, die die verschiedenen Untereinheiten des Proteins bilden. Im nicht aktivierten Zustand sind alle Untereinheiten aneinander gebunden. Die größte Untereinheit, die α -Untereinheit, hat jetzt GDP gebunden und ist mit den kleinen Untereinheiten, der $\beta\gamma$ -Untereinheit, eigentlich zwei Untereinheiten, die aber immer zusammenwirken, verbunden. Die α -Untereinheit besitzt eine GTP-ase Aktivität. Die Aktivierung der G-Proteine erfolgt an den G-proteingekoppelten Rezeptoren. Bindet ein G-Protein an einen aktivierten Rezeptor, so findet ein Austausch des GDP zu GTP an der α -Untereinheit statt. Dadurch zerfällt das G-Protein in zwei aktivierte Komplexe, die α -Untereinheit und die $\beta\gamma$ -Untereinheit. Wegen der GTP-ase Aktivität der α -Untereinheit wird nach einiger Zeit das GTP zu GDP hydrolysiert. Die α - und die $\beta\gamma$ -Untereinheit verbinden sich wieder und sind wieder im inaktivierten Zustand.

Es gibt verschiedene Arten der G-Proteine, die sich hauptsächlich in der α -Untereinheit unterscheiden. So ergeben sich verschiedene Arten von den α -Untereinheiten. Die α_s -Untereinheit hat eine stimulierende Wirkung, die α_i -Untereinheit hat eine schwächende oder inhibitorische Wirkung. Spezielle α_q -Untereinheiten wirken auf die Phospholipasen C.

Ras-Proteine

Die Ras-Proteine gehören, wie auch die G-Proteine, zur Familie der Guanosin Nukleotid verknüpften Proteine. Sie ähneln im Aufbau den α -Untereinheiten der G-Proteine. Auch sie haben im nicht aktivierten Zustand GDP gebunden und sind mit der Membran assoziiert. Wird durch ein Ras-Aktivierendes Protein GTP gebunden sind sie aktiviert. Auch sie haben die Fähigkeit GTP zu hydrolysieren. Dadurch werden sie wieder inaktiviert.

Second Messenger Moleküle

Second Messenger Moleküle sind Stoffe, die die Aufgabe haben ein durch Rezeptoren aufgenommenes Signal in der Zelle weiterzutransportieren. Bei den second messengern handelt es sich um kleine Moleküle, die aber keine eigene katalytische Wirkungen haben. Ein Beispiel für second Messengern ist das Inositol-3-Phosphat, das Bestandteil der Signalkaskade bei den G-Proteingekoppelten Rezeptoren ist.

G-proteingekoppelte Rezeptoren

Die g-Proteingekoppelten Rezeptoren sind zum Beispiel Rezeptoren für den Neurotransmitter Acetylcholin. Wie auch die Wirkung der verschiedenen Botenstoffe unterscheiden sich die Signalkaskaden für die g-Proteingekoppelten Rezeptoren.

Die eine Möglichkeit ist die Stimulation von Adenylcyclasen durch die α -Untereinheiten der G-Proteine. Diese katalysieren die Bildung von zyklischen Adenosin-mono-phosphat(cAMP). cAMP wirkt auf die Proteinkinase A. Die Proteinkinase A hat meistens eine genregulatorische Funktion, kann aber auch auf andere Proteine wirken und diese aktivieren.

Die zweite Möglichkeit ist die Wirkung der $\beta\gamma$ -Untereinheit auf Ionenkanäle.

Die dritte Möglichkeit ist die Stimulation von Phospholipase C, die Phosphatidylyl-Inositol-2-Phosphat(PIP₂), ein Glycero-Phospholipid der inneren Membran, Inositol-3-Phosphat(IP₃) abspaltet. In der Membran bleibt Di-Acetyl-Glycerol(DAG) zurück. IP₃ wirkt auf Calcium-Ionen-Kanäle im ER. Durch die Stimulation der Kanäle erhöht sich die Calcium Konzentration im Cytoplasma. Jetzt kann einerseits die Proteinkinase C, die von Calcium und DAG abhängig aktiviert wird, ihre Arbeit beginnen oder über das Calcium-Bindende Protein Calmodulin die CAM-Kinase aktiviert werden.

Katalytische Rezeptoren

Katalytische Rezeptoren sind meist Tyrosinkinasen, die durch die Bindung des Liganden aktiviert werden können. Die Bindung bewirkt die Aktivierung der Tyrosinkinase und eine Autophosphorylierungs-Aktivität wirkt auf den Rezeptor. Hierbei wird Tyrosin phosphoryliert. Nun gibt es wieder eine Vielzahl an Möglichkeiten.

Einerseits kann eine aktivierte Tyrosinkinase die Phospholipase C aktivieren was die gleiche Kaskade wie bei den G-Rezeptoren auslöst.

Andererseits können sich an die Kinase verschiedene Bindeproteine anlagern. An die Bindeproteine lagert sich eine ras-aktivierendes Protein. Dadurch wird ras aktiviert und aktiviert seinerseits die MAP-Kinase(MAP-K). Nun beginnt die Phosphorylierungskaskade (MAP-K => MAP-KK => MAP-KKK). Diese hat den Vorteil, dass das Signal verstärkt wird. Als letztes stehen wieder die Aktionen der verschiedenen Kinasen

Der Zellzyklus bei Eucyten

Der Zellzyklus beschreibt die Zustände der Zelle, die zur einer Vermehrung(Proliferation) nötig sind. Im Grunde kann ein Zellzyklus in zwei große Phasen unterschieden werden. Die Interphase und die mitotische Phase. Eine normale Zelle macht diese Zyklen immer nacheinander durch. In mehrzelligen Lebewesen kann allerdings der Zellzyklus arretiert werden, was ein unkontrolliertes Wachstum einzelner Gewebe verhindert.

Interphase

In der Interphase findet ein vermehrtes Zellwachstum statt. Zellen in einem stationären Stadium werden am Anfang der Interphase arretiert. Die Zellen wachsen in der Interphase und sorgen so für die nötige Größe und Organellen um sie auf zwei gleichwertige Tochterzellen zu verteilen. In der Interphase unterscheidet man drei Phasen, die G₁, die S und die G₂ Phase. Die G₁ Phase dient hauptsächlich dem Zellwachstum. In der S-Phase werden die genetischen Informationen im Zellkern verdoppelt. Die G₂-Phase dient neben dem abschließendem Wachstum der Vorbereitung auf die Zellteilung.

Mitotische Phase

Die mitotische Phase oder M-Phase ist durch zwei Ereignisse charakterisiert. Die Mitose und die Cytokinese. Obwohl die verschiedenen Vorgänge fast zeitgleich passieren, teilt man die M-

Phase in verschiedene Unterphasen auf. Beim Abschluss der M-Phase befinden sich die beiden Tochterzellen wieder am Anfang des Zellzyklus.

Die Einzelnen Phasen der M-Phase mit den Vorgängen:

- Prophase: die Mitose beginnt mit der Prophase. Hierbei kondensieren die Chromosomen im Zellkern und der Aufbau des Spindelapparates beginnt durch das auseinander wandern der schon Duplizierten Centriolen zu den Zellpolen. Zwischen den Zentriolen bilden sich schon die ersten polaren Mikrotubuli.
- Die Prometaphase beginnt abrupt mit der Auflösung der Kernhülle. Die schon an die Zellpole gewanderten Centriolen bilden den Spindelapparat komplett aus. Die Kinetokortubuli heften sich an die schon vollständig kondensierten Chromosomen, die in der Centromerregion die Kinetokore ausgebildet haben. Die Polarem Mikrotubuli verbinden sich miteinander. In der Prometaphase werden die Doppelten Chromosomen von den Kinetortubuli jeweils in verschiedene Richtungen gezogen. Neben der Kernhülle verschwinden auch einige Organellen. Sie bilden ebenfalls kleine Vesikel. Damit ist gewährleistet, dass jeder der Tochterzellen nach der Cytokinese alle Bestandteile hat, die dann weiter aufgebaut werden.
- Die charakteristisch zentrale Ausrichtung der Chromosomen ist das Zeichen für die Metaphase. Die einzelnen Tochterchromosomen sind jeweils mit der anderen Spindelpolen durch die Kinetochortubuli verbunden.
- Der Anfang der Anaphase beginnt mit der Trennung der Schwesterchromosomen. Die Anaphase dient der Trennung der Chromosomensätze und dem auseinander wandern der Spindelpole. Die Anaphasenbewegung A ist die Bewegung durch die Verkürzung der Kinetochortubuli. Dadurch werden die Tochterchromosomen zu den Spindelpolen gezogen. Die Anaphasebewegung B ist die Bewegung der Centriolen von einander weg. Diese Bewegung wird durch die Verlängerung der polaren Mikrotubuli ausgelöst. Am Ende der Anaphase befinden sich die Tochterchromosomen an den Mikrotubuli.
- Die Telophase ist durch den neuen Aufbau der Kernhülle gekennzeichnet. Die phosporilierten Lamine des Kernskeletts werden hydrolysiert. Dadurch lagern sie sich an die Chromosomen an und verbinden sich zu einer Kernhülle. Auch manch der Zellorganellen fangen an sich aus den Vesikeln zu bilden. In der Äquatorebene bildet sich ein der Kontraktile Ring, der im Zellkortex aus Actin und assoziierten Myosin besteht aus. Am ende der Telophase ist die Kernhülle komplett neu gebildet und die Mitose, also die Kernteilung abgeschlossen.
- Die Cytokinese gehört mit zu der M-Phase des Zellzyklus. Der Kontraktile Ring bewirkt die Teilung des Zytoplasmas. Normalerweise ist die Teilung des Zytoplasmas sehr gerecht. Jede Tochterzelle bekommt einen Anteil der zytoplasmatischen Anteile, da die Zelle nicht in der Lage ist die Organellen neu zu synthetisieren sondern nur die Organellen neu aufbauen kann.

Regulation der Phasen

Die Regulation des Zellzyklus ist sehr komplex. Im Grunde kann man beim Zellzyklus zwei Kontrollpunkte finden, an denen die Zelle die Fähigkeit zur Fortsetzung des Zellzyklus überprüft und eventuell den Zellzyklus arretieren kann. Diese Kontrollpunkte befinden sich am Ende der G1-Phase und am Ende der G2-Phase. Die Kontrolle wird durch zwei verschiedene Komplexe vorgenommen. Am G1-Kontrollpunkt wird, wenn alle Bestandteile richtig sind der SPF(S-Phase Promoting Faktor) aktiviert. Am G2-Kontrollpunkt der MPF(M-Phase Promoting Faktor). Jeder dieser Faktoren ist eigentlich ein Dimer aus verschiedenen Proteinen. Einen wichtigen Bestandteil bilden die Cykline, die während des Zellzyklus immer wieder neu synthetisiert werden und nach dem Abschluss der Entsprechenden Phase wieder Abgebaut werden. Den zweiten Teil der Dimere bilden die CdK(Cyklin depending Kinase), die während des ganzen Zellzyklus immer vorhanden sind, aber nur durch die Verbindung mit

den Cyclinen und einer einfachen Phosphorylierung ihre Arbeit beginnen. Da die Regelkreise der Promoting Faktoren ähnlich aussehen kann man zur Funktion einen der beiden Regelkreise näher betrachten. Hier wird nun auf die Regelung der S-Phase mit dem SPF eingegangen:

Während der G1-Phase werden die Cycline der s-Phase neu synthetisiert und können sich mit den Cdk zu einem aktivierbaren SPF Komplex zusammensetzen. Dieser Komplex ist allerdings noch nicht aktiv. Nur mit einer einfachen Phosphorylierung beginnt er seine Wirkung. Schon während der G1-Phase werden die SPF phosphoryliert. Allerdings erhalten sie neben dem aktivierenden Phosphor noch einen deaktivierenden Phosphor an einer zweiten Stelle. Nachdem die G1-Phase abgeschlossen ist wird nur eines der SPF durch Hydrolyse mit einer aktivierenden Phosphatase aktiviert. Bei der Aktivierung der restlichen SPF gibt es eine Rückkopplung. Der aktivierte SPF kann seinerseits eine aktivierende Phosphatase aktivieren, die weitere SPF aktiviert. So kann sehr schnell der Übergang zwischen G1- und S-Phase eingeleitet werden. Die Aktivität der SPF steigt in am Anfang der S-Phase sehr schnell auf das Maximum an und fällt nach der S-Phase wieder sehr schnell ab. Die Cycline der S-Phase werden nach dem Abschluss der S-Phase von den SPF getrennt und mit Ubiquitin zum Abbau markiert. Der Abbau der Cycline findet in den Proteasomen statt. Durch die Trennung der Cdk und Cyclin wird der SPF deaktiviert.

Am S-Kontrollpunkt werden verschiedene Eigenschaften der Zelle kontrolliert. Neben der Größe der Zelle spielt die Unversehrtheit der DNS eine große Rolle. Ist die DNS beschädigt so wird mit einem noch unbekanntem Mechanismus die Expression des Proteins P52 stimuliert, das eine regulatorische Wirkung auf die Expression des Proteins P21 hat. P21 wirkt primär auf die SPF, bindet sich an den Cdk und verhindert die Aktivierung der SPF und damit auch die Einleitung der S-Phase. Nun wird versucht den Schaden in der DNS zu beheben. Scheitert dies so bekommt die Zelle ein Apoptosesignal oder geht über in die stationäre Phase.

Die stationäre Phase tritt eigentlich nur bei Zellen mehrzelliger Organismen auf. Hierbei wird der Zellzyklus in der G1-Phase durch äußere Signale arretiert. Dies geschieht primär ähnlich wie die von der Zelle ausgelöste Arretierung. Allerdings werden im Anschluss die für den Zellzyklus wichtigen Enzyme abgebaut, so dass kein Übergang in die S-Phase mehr möglich ist. Diesen arretierten Zustand der Zellen in der G1-Phase bezeichnet man auch als G0-Phase. Die Entstehung von einer unkontrollierten Proliferation, auch als Krebs bekannt, steht mit dem Zellzyklus sehr stark in Verbindung. Es gibt zwei Möglichkeiten wie Krebs entsteht. Die eine Möglichkeit ist die Veränderung der sogenannten Tumorsuppressorgene. Ein bekanntes Gen ist das für die Kodierung von P53, welches bei vielen Krebsarten verändert ist. Wenn beide Kopien dieses Gens in der Zelle nicht mehr funktionsfähig sind kann Krebs entstehen. Eine andere Möglichkeit ist die Veränderung von Protoonkogenen zu Onkogenen, krebsfördernden Genen. Hierbei wird meistens ein Bestandteil der Signalkaskaden so verändert, dass er ständig das Signal zur Zellteilung gibt. Wenn zum Beispiel das G-Protein ras seine hydrolytische Aktivität durch Transformation des Gens verliert so entsteht ein Protein, das der Zelle ständig signalisiert sie solle sich teilen. Das Problem dabei ist die Weitergabe der Gene an die Tochterzellen die daraufhin ebenfalls das transformierte Gen beinhalten und ebenfalls zur Teilung angeregt werden. Meistens wird die Entstehung von Krebs durch die Onkogene durch das Immunsystem des Organismus erkannt und die entsprechenden Zellen zur Apoptose geführt. Allerdings wird im höheren Alter die Immunantwort auf Krebs geringer, andererseits reagieren manche transformierte Zellen nicht mehr auf die Apoptosesignale von außen, so dass sich die Krebszellen vermehren können. Außerdem findet man bei Krebszellen eine spezielle Art der Transformation, die ihnen eine unendliche Alterung und Teilung ermöglicht.

Zellalterung

Die Alterung spielt in den mehrzelligen Organismen eine große Rolle. Schon ab der Befruchtung der Eizellen altern die Zellen und der Organismus. Allerdings findet man bei den Organismen mehrere Phasen während des Lebens. Die anabolische Phase oder die Wachstumsphase ist die Aufbauphase des Organismus. Hier überwiegen die Proliferationsraten. Ab dem 25 Lebensjahr beginnt der Abbau des Organismus, der anfänglich sehr langsam stattfindet, am Ende allerdings in eine katabolische Phase übergeht. Am Ende der katabolischen Phase stirbt der Organismus.

Alterungsstufen

Die Alterung des Organismus kann in mehrer Stufen eingeteilt werden. Hierbei bedingen allerdings die höheren Stufen die niederen. Die Stufen der Alterung:

1. Die molekulare Alterung: Sie betrifft alle Moleküle im Organismus. So werden zum Teil die Proteine nicht mehr richtig gefaltet und können nicht so effektiv arbeiten. Manche Veränderung von den Proteinen sind direkt auf eine Veränderung des Genoms zurückzuführen. So werden zum Beispiel die Collagenfilamente der extrazellulären Matrix verändert und führen zu einem Verlust der Rückstellkraft des Gewebes. Ein anderes Beispiel ist der Einbau verwandter Proteine. So wird in die Retina die L-Variante von Prolin eingefügt, anstatt der besser funktionierenden D-Variante. Folge ist der Verlust der Sehstärke.
2. Die Alterung der Organellen: Zum Teil arbeiten die Organellen der Zelle nicht mehr richtig. So kommt es im Alter zu einer verminderten Expressierung eines Faktors (Peroxisomen Assembly Factor) der für den Aufbau der Peroxisomen zuständig ist. Das Zellweger-Syndrom führt im Verlauf schnell zum Tod. Auch die Mitochondrien verlieren durch die Einlagerung von Lipofuscinen ihre volle Effektivität. Das Lipofuscin ist auch für die Bildung des Alterspigment, eigentlich tertiäre Lysosomen.
3. Die zelluläre Stufe der Alterung ist hauptsächlich durch die Alterung der Organellen in den Zellen bedingt. Allerdings findet man Unterschiede zwischen den stationären Zellen und den Zellen in der aktiven Interphase. Die arretierten Zellen können die Alterungserscheinungen nicht kompensieren. So bilden sich zum Beispiel im Myokard die Alterspigmente. Zellen in der aktiven Interphase können die Organellen oder Alterspigmente an nur eine Tochterzelle weitergeben. Dadurch entsteht eine gealterte Zelle und „frische“ Zelle. Die Teilung der Eizellen im Ovar benutzt diese Methode um sich von den gealterten Organellen zu befreien.
4. Die Alterung der extrazellulären Matrix ist hauptsächlich auf die Veränderungen der Proteinen der Matrix zurückzuführen. Die Rückstellkräfte von den Fasern gehen zum Teil verloren und das Gewebe kann nicht mehr so viel Wasser speichern. Im Knochen findet häufig eine Auslösung von Calcium statt, durch die der Knochen instabiler wird.
5. Die organische Alterung bezieht auf die Alterung einzelner Organe, bedingt durch die zelluläre und extrazelluläre Alterung. Dabei kann man in einem Organismus verschiedene Arten unterscheiden. Die synchrone Alterung bedeutet, dass verschiedene Organe gleich schnell altern, wobei die asynchrone Alterung bedeutet, dass einzelne Organe schneller altern. Ein Beispiel für eine asynchrone Alterung sind die Geschlechtsorgane, die Ihre Phasen viel schneller durchleben als die anderen Organe.
6. Die letzte Stufe der Alterung betrifft den ganzen Organismus. Für die Alterung sind alle vorher genannten Faktoren von Bedeutung und beinhaltet.

Alterungstheorien

Neben den Stufen der Alterung kann man verschiedene Theorien finden, die alle versuchen die Alterung des Organismus zu erklären und auf den Grund zu gehen. Jede dieser Theorien hat

eine Berechtigung, kann aber nicht alleine zur Erklärung der Alterung benutzt werden. Die wichtigsten Theorien der Alterung kurz vorgestellt:

- Hayflick-Regel: Die Hayflick-Regel besagt, dass jede Zelle im Organismus nur eine bestimmte Anzahl von Mitosen durchlaufen kann und danach in das stationäre Stadium eintritt. Laut Hayflick sind die möglichen Mitosen einer Zelle auf 60 beschränkt. Allerdings kann nach einer Behandlung der Zellen mit sogenannten Scarangern (Straßenkehrern) die Anzahl auf 120 erhöht werden. Eine andere Möglichkeit zur Berechnung der möglichen Mitose bietet die Martin-Formel ($n = 42 - (0,2 * \text{Lebensalter})$). Sie besagt, dass die Anzahl der Mitosen vom Lebensalter des Organismus abhängt.
- Orgel'sche Fehlerkatastrophen-Theorie: Diese Theorie besagt, dass die Mutation eines wichtigen Gens für ein wichtiges Enzym oder Protein zur Apoptose führt.
- Stoffwechselendprodukt-Theorie: Sie besagt, dass die Endprodukte des Stoffwechsels in einer Zelle, gespeichert in den Residualkörpern oder tertiären Lysosomen, letztendlich für die Alterung des Organismus zuständig sind.
- Gen-Redundanz-Theorie: Sie besagt, dass wichtige Proteine nicht nur einmal im Genom kodiert werden. Allerdings unterscheiden sich die verschiedenen Gene in der Sequenz und damit auch in der Effektivität der kodierten Proteine. Sind nun die besten Gene beschädigt kann man ohne Probleme auf die Kopien zurückgreifen, die aber nicht so effektiv arbeiten. Probleme treten dann auf, wenn alle Kopien der Gene zerstört sind.
- Freie Radikale Theorie: Freie Radikale, wie Wasserstoffperoxid oder Superoxid, die in die Zelle eindringen und nicht von den Peroxisomen abgebaut werden, können fatale Folgen haben. Die freien Radikale können neben anderen die Lipide der Membranen verändern, so dass sie ihre Aufgabe als Diffusionsbarriere nicht mehr nachkommen können. Auch können die freien Radikale auf die DNS wirken und Veränderungen in ihr hervorrufen. Die freien Radikale können durch Radikalfänger, wie Vitamin C&E, gebunden und unschädlich gemacht werden.
- Die Telomerase-Theorie: Die Enden der Chromosomen werden von den Telomeren gebildet. Diese einsträngigen Sequenzen sind repetitive Sequenzen. Da bei der Replikation die Telomere nicht kopiert werden können (durch die Primer und die Art der Replikation) verkürzen sich diese Telomerregionen bei jeder DNS-Replikation. Ist keine Telomerregion mehr vorhanden kann allerdings keine Replikation mehr durchgeführt werden. Telomerasen können durch Reverse Transkription die Telomere der Chromosomen wieder verlängern. Dies geschieht in den embryonalen Zellen und auch in den Krebszellen, allerdings nicht mehr in den differenzierten Zellen der Organe. Manche Zellen haben noch eine Telomeraseaktivität.

Der Zelltod

Für den Zelltod gibt es zwei verschiedene Möglichkeiten, die Apoptose und die Nekrose. Die beiden Arten unterscheiden sich stark voneinander. Die Nekrose tritt bei bereits verletzten Zellen auf und ist mit einer Anschwellung der Zelle, dem Platzen und durch die Zytoplasmatischen Elemente die in den Extrazellulären Raum ausgeschüttet werden oft mit einer Entzündung verbunden. Die Apoptose dagegen ist ein kontrollierter Zelltod, bei dem die Zellen sterben ohne eine Entzündung auszulösen.

Bedeutung

Auch wenn es komisch erscheint ist die Apoptose ein wichtiger Bestandteil der Entwicklung. Die Bildung der Amionhöhle in der frühen und die der Finger in der späteren embryonalen Entwicklung, die Metamorphose von Kaulquappen, die Umwandlung des Thymus, die Degeneration der Milchdrüsen in der Brust nach der Stillphase und die monatliche Blutung und die richtige Nervengewebe sind auf die Apoptose zurückzuführen.

Signalisierung

Jede Zelle im mehrzelligen Organismus hat eine fest eingebaute Todesroutine im Genom gespeichert. Dies ermöglicht dem Organismus gezielt Zellen die nicht benötigt werden oder deren Funktionen eingeschränkt sind zur Apoptose zu führen. Die Apoptose kann also durch ein externes Signal ausgelöst werden. Allerdings werden Zellen, denen alle äußeren Signale entzogen werden auch die Apoptose einleiten und sterben. Auf diese Art kann zum Beispiel die Degeneration von Nervengewebe bei der Entwicklung reguliert werden. Wie schon vorher gesagt kann ein nicht reparierbarer DNS Schaden ebenfalls zur Apoptose führen. Hierbei handelt sich um ein inneres Signal.

Einmal eingeleitet kann die Apoptose nicht mehr gestoppt werden. Verschiedne Gene, bei dem Plattewurm die ced(celluler Death)-Gene wirken zum teil Apoptose stimulierend oder inhibierend. Beim Menschen kennt man den Apof-1 der stimulierend auf die Apoptose wirkt und dessen Gegenspieler das Bcl2. Ein Defekt im Apof-1 Gen kann zu einer nicht sterbenden Zellkultur führen(Krebs). Wird Bcl2 inaktiviert gibt es ein vermehrtes Zellsterben.

Signale für die Einleitung Apoptose können von außen an die Zelle kommen. Die TNF- β (Tumor Nekrose Faktor, besser Tumor Apoptose Faktoren) haben eigene Rezeptoren in der Zellmembran. Ebenfalls in der Zellmembran befinden sich die FAS-Rezeptoren, deren Liganten membrangebunden an den Killerzellen befestigt sind. Beide Rezeptoren haben auf der cytoplasmatischen Domäne die Fähigkeit eine Todesdomäne(TRADD) zu aktivieren. Diese bewirken verschiedene Prozesse. Zum einen wird die CASPase 8 aktiviert, die zu einer Phosphorylierungskaskade führt, zum anderen das membran-assoziierte Enzym Spingomyelinase. Durch eine Bestrahlung von Tumoren wird versucht, diese Spingomyelinase zu aktivieren. Die Spingomyelinase kann das Membranlipid Spingomyelin spalten. Dadurch wird Ceramid ins Cytoplasma entlassen, das eine Signalkaskade der MAP-Kinasen aktiviert. Am ende stehen die Regulatorischen Onkogene c-fos, c-jun und c-myc. Diese aktivierten Gene bewirken eine Expression von verschiedenen Enzymen die nachher die Bestandteile der Zellen zersetzen und auflösen. Man kann die so verstärkt syntetisierten Protein in drei Gruppen einteilen. Zum einen die CASPase, spezifische Proteasen, die unter anderem für die Zerstörung der DNS-Polymerasen(Reparatur) und der Kernhülle zuständig sind, die Endonukleasen, die die DNS fragmentieren und so zerstören, und die Transglutaminasen, deren Aufgabe die Inaktivierung und Bindung der cytoplasmatischen Enzyme ist.

Die Mitochondrien spielen im Ablauf der Apoptose eine große Rolle. Sie sind für die Bildung der Apoptosomen zuständig. Apoptosomen sind komplexe aus Cytochrom C, zuständig für die Aktivierung von den CASPasen, Apaf-1 und der ProCASPasen die für den Abbau der Bcl2 Faktoren zuständig sind.

Andere Möglichkeiten zu Stimulation der Apoptose ist die Aktivierung der P53-Genen, die anfänglich das arretieren des Zellzyklus und später die Expression der Apoptose-Gene c-fos, c-jun und c-myc zur folge hat.

Zytotoxische Zellen haben andere Möglichkeiten zum Auslösen der Apoptose. Sie durchdringen die Zellmembranen der zu tötenden Zellen mit dem Protein Perforin. Dadurch ergibt sich eine Veränderung des Milieus im Cytoplasma. Durch diese Änderung werden die Apoptose-Gene verstärkt exprimiert, was wieder zur Apoptose führt.

Verlauf

Der Verlauf der Apoptose unterscheidet sich stark von dem nichtinduziertem Sterben der Zelle durch die Nekrose. Die ersten Anzeichen für die Einleitung der Apoptose ist die Kondensation des Chromatins im Kern. Die Zelle verliert an Volumen durch Wasserverlust. In der Plasmamembran finden gibt es Veränderungen bezüglich der Symmetrie. Das normalerweise auf der cytoplasmatischen Seite der Membran gelegene Phosphatidylcerin wird durch die Aktivität einer Flippase auf die extrazelluläre Seite der Membran gebracht.

Durch die Aktivierung der CASPasen zerfällt der Kern in kleinere vesikelähnliche Einheiten und die Reparaturmechanismen der DNS werden zerstört. Die Zelle bildet neben dem Schrumpfen verschiedene Pseudopodienartige Fortsätze aus, die sich im weiteren Verlauf abschnüren und dann als apoptotische Bodys bezeichnet werden. Die apoptotischen Bodys enthalten auf der Membran das Lipid Phosphatidylcerin an das sich Annexin binden kann. Durch die Bindung mit Annexin werden die apoptotischen Bodys für die Phagozytose durch Makrophagen oder auch durch die benachbarten Zellen markiert. Gegen Ende der Apoptose werden lysosomale Enzyme ins Cytoplasma gelangen und dort Teile der Zelle abbauen. Dieser Vorgang wird als Autolyse bezeichnet.

Erstmals wurde der Vorgang der Apoptose als kontrollierter Zelltod im Fadenwurm entdeckt. Hierbei sterben bei jedem Exemplar in der Entwicklungsphase eine genaue Anzahl von Zellen(131). Verantwortlich wurden die ced-Gene gemacht. Man fand heraus, dass die ced 3&4 die Apoptose stimulieren, während das ced 9 gegen die Apoptose wirkt. Die analogen Gene im Menschen sind die des Apof-1 und Bcl2.