

Zusammenfassung Biologie I

Teil 3 – Entwicklungsbiologie und Genetik

1. Wachstum und Teilung	4
1.1 Wachstum als Bestandteil des Lebens	4
1.2 Teilung bei Bakterien	4
1.3 Zellzyklus bei Eukaryontenzellen	6
1.3.1 Zellzyklus-Kontrollsystem – wesentliche Vorgänge	6
1.3.2 Zellzyklus-Kontrollsystem – molekulare Grundlagen	7
1.4 Teilung der Eukaryonten, Mitose	8
1.4.1 Bedingungen für erfolgreiche Teilung	8
1.4.2 Mitose	8
1.4.3 Cytokinese	10
2. Zytogenetik und Sexualität	11
2.1 Genomorganisation bei Pro- und Eukaryonten	11
2.1.1 Die Replikation der DNA	12
2.2 Sichtbare und aktive Strukturen der Chromosomen	14
2.2.1 Telomere	14
2.2.2 Chromatinstruktur, Interphase- und Metaphasechromosomen	14
2.2.3 Polytäanchrosomen	15
2.2.4 Nucleolus	16
2.3 Transkription und RNA-Processing	16
2.3.1 Der genetische Code	16
2.3.2 Transkription	16
2.3.3 Molekularer Genaufbau von Pro- und Eukaryonten	19
2.3.4 RNA-Processing	19
2.4 Regulation der Genexpression	21
2.4.1 Transkriptionskontrolle	21
2.4.2 Kontrolle bei der RNA-Prozessierung	22
2.4.3 Translationskontrolle	23
2.5 Sexualität und Meiose	23
2.5.1 Sexualität in der Evolution	23
2.5.2 Die Meiose	25
2.5.3 Keimbahnzellen	28
2.5.4 Befruchtung	31
2.5.5 Sexuelle Fortpflanzung bei Einzellern (am Beispiel der Ciliaten)	31
2.6 Diploidie, Haploidie	32
2.6.1 Generationswechsel	32
3. Formalgenetik und Mutationen	33
3.1 Mendel und der Genbegriff	33
3.1.1 Die Mendel'schen Regeln	34
3.1.2 Abweichungen von der Mendel'schen Genetik	34
3.2 Mutation und Selektion	36
3.2.1 Genommutationen	36
3.2.2 Chromosomenmutationen	38
3.2.3 Spontane Mutationen	39
3.2.4 Drosophila als Modellobjekt der Genetik	40
3.3 Genkartierung	41
4. Entwicklung	41
4.1 Die Zygote	41
4.1.1 Befruchtung	41
4.2 Entwicklungstheorien	42
4.3 Entwicklungsschritte - makroskopisch	42
4.3.1 Eiorganisation	42
4.3.2 Furchung	43

4.3.3 Gastrulation und Keimblattbildung.....	43
4.4 Entwicklung und Differenzierung – Mechanismen und Prinzipien.....	44
4.4.1 Prinzipien der Metazoenentwicklung.....	44
4.4.2 Mechanismen der Differenzierung.....	45
4.4.3 Kommunikation als Teil des Differenzierungsprozesses.....	47
4.4.4 Homeotische Gene	48
4.5 Entwicklungsgene und Entwicklungskaskade bei Drosophila.....	48
4.6 Stammzellkonzept.....	49

1. Wachstum und Teilung

Wachstum und Teilung gehören neben Bewegung und Stoffwechsel zu den wichtigsten Merkmalen lebender Systeme.

1.1 Wachstum als Bestandteil des Lebens

- ⇒ Alle Lebewesen wachsen, anfangs zur Vergrößerung, später nur noch zur Erneuerung
- ⇒ Einzelne Zellen wachsen nicht ewig
- ⇒ Die Wachstumsgrenze der Zelle wird durch Transportprozesse vorgegeben: ist die Zelle zu groß, kann sie sich nicht mehr ausreichend versorgen
- ⇒ Grundlage der Transportprozesse in der Zelle ist dabei die Diffusion:

Diffusionszeiten für kleine Proteine 1 nm → 0,001 ms

1 µm → 1 s

10 µm → 1,6 min

1 mm → 11,6 Tage

Diffusionszeiten für ATP 1 µm → 0,002 ms

10 µm → 0,2 s

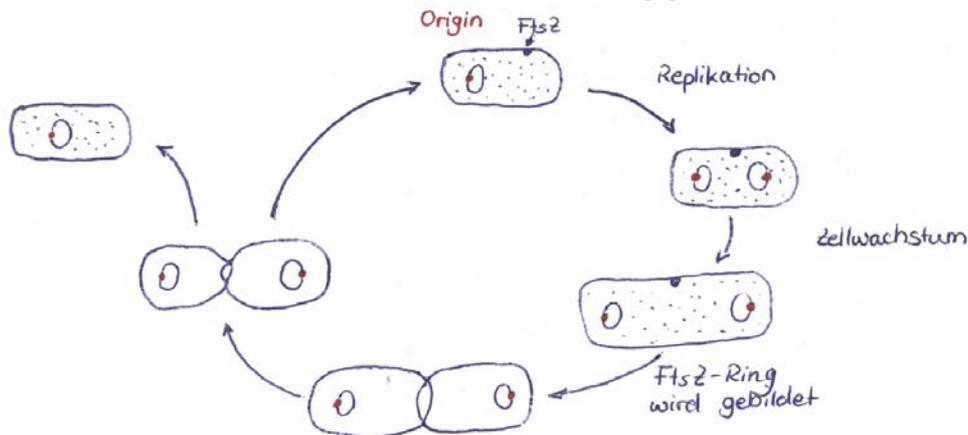
100 µm → 3,3 min

- Diffusion als Transportweg ist ziemlich langsam, es gilt die Formel: $Weg\ s \sim \sqrt[3]{t} \cdot C$, dabei ist C eine Konstante, über die Größe und Form des Moleküls, Viskosität und Temperatur in die Formel einfließen
- ⇒ dieser Transportweg ermöglicht eine maximale Zellgröße von 10µm (= Zellgröße von Bakterien) → Zellen von Eukaryonten und Cyanobakterien sind größer, da sie kompartimentiert sind
- ⇒ Das Kern-Plasma-Verhältnis von Zellen ist normalerweise konstant und beträgt bei Eukaryonten zwischen 1:50 und 1:100 bzw. bei Prokaryonten etwa 1:5
- ⇒ Auch bei großem Wachstum muss das Kern-Plasma-Verhältnis gewahrt bleiben
- ⇒ Als Lösung des Problems gibt es zwei Möglichkeiten: die Zellteilung oder die Vervielfältigung des Kerns (→ Bildung eines Plasmodiums, z.B. beim Echten Schleimpilz *Physarum polycephalum*, bei dem das zum Zellzyklus gehört)
- ⇒ Plasmodium (Einzelzelle bildet beim Wachstum mehrere Kerne aus) sollte nicht mit dem Syncytium (mehrere Einzelzellen fließen zusammen und bilden ein gemeinsames Zytoplasma) verwechselt werden

1.2 Teilung bei Bakterien

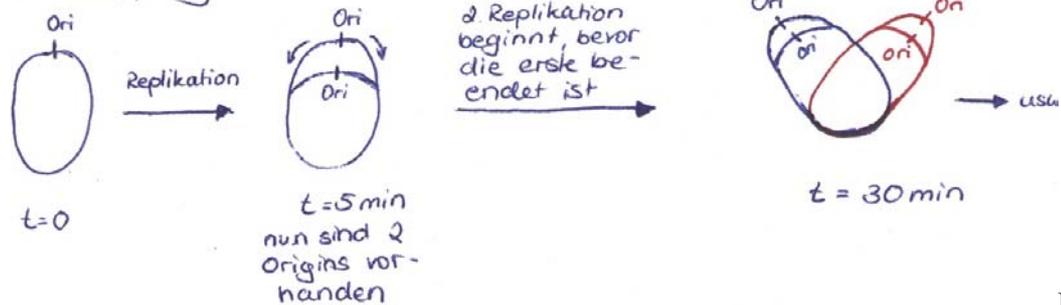
- ⇒ Theorie der Teilung nach Donachi (Ende der 60er): Bakterien teilen sich nur, wenn sie eine bestimmte Größe erreicht haben, Minimum: 2- oder Vielfaches der kritischen Masse
- ⇒ Das Bakteriengenom hat einen besonderen Aufbau: ringförmig, mit einem Origin of Replication (Anheftungspunkt für DNA-Polymerase)
- ⇒ Wichtig für die Teilung sind FtsZ-Moleküle (Fts = filament temperature sensitive; Z = Nomenklatur aus dem Labor) → Protein, das mit den Mikrotubuli-Bestandteilen nah verwandt ist
- ⇒ Ablauf einer Bakterienteilung:
 1. Teilung des Genoms
 2. Wanderung des Origins zum Zellpol (Mechanismus unbekannt)
 3. Wachstum, bis ein genomfreier Raum zwischen den Genomen entsteht
 4. FtsZ polymerisiert in der Mitte der Bakterienzelle zu einem Ring, der auch an der Zytoplasmamembran gekoppelt ist

- 5. Der Ring zieht sich zusammen und sorgt so für die Teilung der Zellen, an der Teilungsstelle wird die Zellwand neu synthetisiert
- 6. Bakterium fertig geteilt



- ⇒ Problem: Die Genomverdopplung bei E.coli dauert 40 min, unter guten Bedingungen teilt sich das Bakterium aber schon nach 20 min! Diese 20 min entspricht derjenigen Zeit, die für die „Assembly“ (z.B. die Bildung der Bestandteile der neuen Zellmembran) benötigt werden
- ⇒ Lösung des Problems: Verdopplung beginnt am Origin und wird in zwei Richtungen ausgeführt → noch bevor das Genom das erste mal verdoppelt ist, kann an den nun vorhandenen 2 Origins eine zweite Verdopplung einsetzen usw.

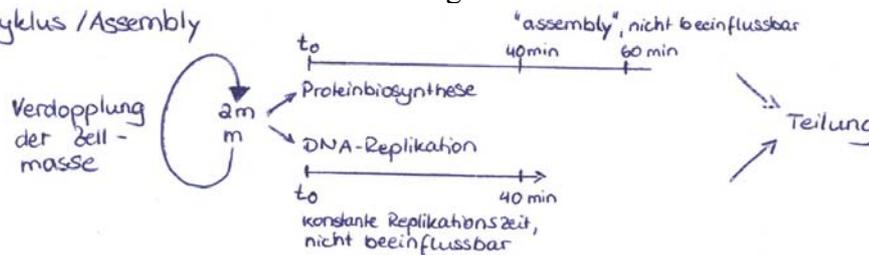
Genomverdopplung



- ⇒ Fazit: es wird bei der Teilung nicht ein vollständiges Genom auf die Tochterzellen übertragen, sondern 1 vollständiges Genom +

Im besten Fall wird dadurch die Teilungsrate schneller:

Zellzyklus / Assembly



1. Teilung → 60 min

2. bis n-te Teilung → 20 min

Die 20 min Assembly-Zeit sind nicht beeinflussbar, die Teilungsrate kann darüber hinaus nicht erhöht werden.

- ⇒ Die schnellere Teilungsrate heißt aber nicht, dass die Zeit für eine Teilung verkürzt wurde, für eine vollständige Teilung werden immer noch 60 min benötigt!
- ⇒ Im sog. steady state wird nicht der Fall der ersten Teilung betrachtet, sondern die Zeit zur nächsten Initiierung; je kürzer die Teilungszeit, desto mehr Genomäquivalente sind in der Zelle vorhanden

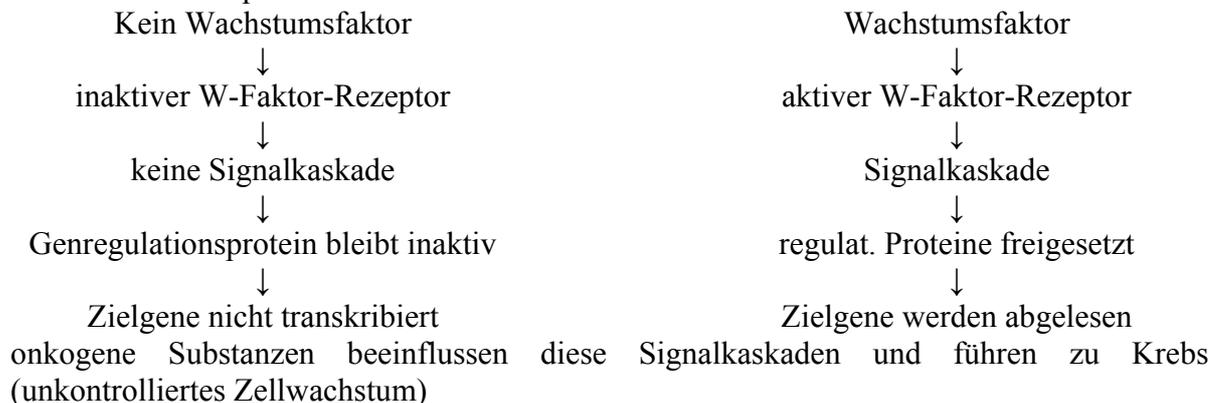
1.3 Zellzyklus bei Eukaryontenzellen

- ⇒ Zellzyklus = bei der Vermehrung in einer bestimmten Reihenfolge ablaufende Vorgänge, umfasst eine Verdopplung des genetischen Materials und eine Teilung
- ⇒ Verlauf / Dauer des Zellzyklus abhängig von Organismus und Entwicklungsstadium:

Zellen im frühen Froschembryo	30 min
Hefezellen	1,5 – 3 Stunden
Zellen des Dünndarmepithels	ca. 12 Stunden
Leberzellen des Menschen	ca. 1 Jahr
- ⇒ Eukaryontischer Zellzyklus wird in vier Phasen eingeteilt: M-Phase (Mitose)
 G₁-Phase (Interphase)
 S-Phase (Interphase)
 G₂-Phase (Interphase)
- ⇒ Interphase = Phase intensiven Zellwachstums, größter Genexpression und Proteinsynthese
- ⇒ S-Phase (Synthese-Phase): die Zelle repliziert die Kern-DNA
- ⇒ G-Phasen (gap-Phasen): zw. Mitose und S-Phase bzw. zw. S-Phase und Mitose
 in diesen Phasen findet das Zellwachstum statt
 zu bestimmten Zeitpunkten in diesen Phasen entscheidet sich die Zelle, ob sie in die nächste Phase übergeht, oder eine Pause einlegt, um bessere Bedingungen zu schaffen bzw. abzuwarten

1.3.1 Zellzyklus-Kontrollsystem – wesentliche Vorgänge

- ⇒ Der Zellzyklus wird durch ein zentrales Kontrollsystem reguliert, um zu gewährleisten, dass alle Prozesse in der richtigen Reihenfolge ablaufen und die externen und internen Bedingungen für die Teilung erfüllt sind
- ⇒ Für die Mitose muss eine verdoppelte DNA vorhanden sein, d.h. vor der M-Phase muss eine komplette S-Phase liegen. Außerdem müssen die meisten Zellen ihre Größe vor der Teilung erst verdoppeln, da sie sonst mit jeder Teilung kleiner werden. Um dies sicherzustellen, besitzt das Kontrollsystem „molekulare Bremsen“, die den Zellzyklus an verschiedenen Kontrollpunkten anhalten können.
- ⇒ Einer der Kontrollpunkte ist im G₁-Stadium vor Eintritt in die S-Phase; hier wird kontrolliert, ob die Zelle die nötige Größe für den Eintritt besitzt (Kern-Plasma-Relation) und ob die Umgebung für eine Proliferation günstig (Versorgung mit Nährstoffen etc.) ist
- ⇒ Ein zweiter Kontrollpunkt in der G₂-Phase überprüft noch einmal die Zellgröße bevor die Zelle in die Mitose eintritt.
- ⇒ An den Kontrollpunkten kann der Zellzyklus durch Signale von anderen Zellen reguliert werden, z.B. durch Wachstumsfaktoren oder Signalmoleküle, die die Zellproliferation fördern sollen. Bsp.:



- ⇒ In vielzelligen Organismen müssen einige Zellen, z.B. Nerven- und Skelettmuskelzellen, das ganze Leben erhalten bleiben und dürfen sich nicht teilen. Sie treten in eine modifizierte G₁-Phase ein, die G₀-Phase, in der das Zellzykluskontrollsystem teilweise außer Kontrolle gesetzt ist.
- ⇒ Säugerzellen scheinen sich nur dann zu teilen, wenn sie von Signalen von anderen Zellen dazu angeregt werden. Fehlen diese Signale, bleibt der Zellzyklus am G₁-Kontrollpunkt stehen und die Zelle tritt in die G₀-Phase ein.
- ⇒ Die unterschiedlichen Zellzyklusraten (s.obige Beispiele) beruhen auf unterschiedlicher Verweildauer in der G₀-Phase.
- ⇒ Hat eine Zelle dagegen den G₁-Kontrollpunkt passiert, durchläuft sie den restlichen Zellzyklus normalerweise in 12 bis 24 Stunden (bei Säugetieren).

1.3.2 Zellzyklus-Kontrollsystem – molekulare Grundlagen

- ⇒ Auf molekularer Ebene wird der Zellzyklus durch bestimmte Proteine gesteuert, deren Aktivität durch eine bestimmte Gruppe von Proteinkinasen und Proteinphosphatasen gesteuert wird. Die Kinasen phosphorylieren und die Phosphatasen dephosphorylieren diese Proteine, so dass sie aktiviert bzw. deaktiviert werden.
- ⇒ Während des gesamten Zellzyklus sind diese Kinasen/Phosphatasen vorhanden, sie werden aber nur zum passenden Zeitpunkt aktiviert und danach schnell wieder inaktiviert. Ihre Aktivität wird durch die Cycline kontrolliert, Proteinkomponenten, die selbst nicht enzymatisch aktiv sind, aber durch Bindung an die Kinasen/Phosphatasen diese aktivieren → die Kinasen/Phosphatasen werden als Cdks (cyclin dependent protein kinases) bezeichnet
- ⇒ Die Konzentration der Cycline ändert sich periodisch im Lauf des Zellzyklus, die Konz. der Cdks bleibt dagegen konstant
- ⇒ Der Cyclin-Cdk-Komplex, der für den Übergang in die M-Phase benötigt wird, heißt MPF (M-Phase-Förderfaktor); seine Aktivität steigt und fällt periodisch mit der Konzentration des MPF-Cyclins

- ⇒ MPF phosphoryliert:
 - Lamine → führt zur Auflösung der Kernlamina und Zerfall der Kernhülle
 - Mikrotubuli-assoziierte Proteine → verändert die Eigenschaften der Mikrotubuli, so dass die Ausbildung der Mitosespindel initiiert wird
- ⇒ Die Regulation der MPF-Aktivität geschieht über die (periodisch wechselnde) Konzentration des Cyclins. Die Synthese der Cyclinbestandteile beginnt direkt nach der Zellteilung, Cyclin wird allmählich in der Zelle akkumuliert → Konzentration bestimmt über Beginn der Mitose; in der Mitose plötzlicher Konzentrationsabfall (schneller Abbau durch Proteolyse-System) → wichtig für das Ende der Mitose
- ⇒ Anscheinend hilft die Bindung von Cyclin an die Kinase auch, um sie zu den Proteine zu lenken, die phosphoryliert werden sollen.
- ⇒ Störungen im Zellzyklus beruhen oft auf Mutationen in den Genen, die für Cdks oder Cycline codieren. Diese Gene sind evolutionär so stark konserviert, dass eine menschliche Kopie davon ohne weiteres in einer Hefezelle funktionieren würde.
- ⇒ Neben MPF gibt es auch noch andere Cyclin-Cdk-Komplexe, die in anderen Stadien des Zellzyklus regulierend wirken, z.B.
 - S-Phase-Cycline → spät in G₁-Phase, veranlassen Eintritt in die S-Phase
 - G₁-Cycline → Vorbereitung auf S-Phase: binden an Cdk-Moleküle um die Bildung und Aktivierung der Cyclin-Cdk-Komplexe der S-Phase zu fördern

- ⇒ Der Zyklus aus Akkumulation und Abbau, Phosphorylierung und Dephosphorylierung findet sich für alle Cycline.
- ⇒ Die molekularen Mechanismen, die für das Anhalten des Zellzyklus an den Kontrollpunkten verantwortlich sind, sind größtenteils nicht genau bekannt; in einigen Fällen wirken bestimmte Cdk-Inhibitorproteine, die den Aufbau oder die Aktivität von einem oder mehreren Cyclin-Cdk-Komplexen blockieren.
- ⇒ Beispiel dafür: Genregulationsprotein p53, das im Falle einer Schädigung der DNA in den Zellzyklus eingreift:
Über einen unbekanntem Mechanismus verursacht die Schädigung der DNA einen Anstieg in Aktivität und Konzentration des Proteins p53 → p53 stimuliert Transkription des p21-Gens → p21-Gen codiert für Cdk-Inhibitorprotein → Inhibitorprotein bindet und hemmt S-Phase-Cyclin-Cdk-Komplexe, die für den Eintritt in die S-Phase verantwortlich sind → Zellzyklus wird in der G₁-Phase angehalten → Zelle hat Zeit, die DNA zu reparieren, bevor sie repliziert wird
Hohe Mutationsrate, wenn das p53-Protein fehlt oder defekt ist → solche Zellen können sich leicht in Krebszellen umwandeln

1.4 Teilung der Eukaryonten, Mitose

- ⇒ in der M-Phase erfolgt die Kernteilung (Mitose) und die Teilung des Zytoplasmas (Cytokinese)
- ⇒ an beiden Vorgängen ist das Cytoskelett beteiligt
- ⇒ Organellen wie Golgi-Apparat und ER zerfallen während der Mitose in kleine Fragmente, um die Wahrscheinlichkeit zu erhöhen, dass sie bei der Teilung ± gleichmäßig auf die Tochterzellen verteilt werden (Neusynthese dieser Organellen nicht / nur schwer möglich)

1.4.1 Bedingungen für erfolgreiche Teilung

- ⇒ vor Beginn der Mitose muss jedes Chromosom repliziert werden bzw. sein (geschieht in der S-Phase); es besteht dann aus zwei identischen Chromatiden, die noch am Centromer zusammenhängen
- ⇒ es wird i.d.R. ein äußeres Signal benötigt, das der Zelle sagt, dass sie sich teilen soll
- ⇒ Kontrollpunkte des Zellzyklus überschritten → wichtige Faktoren der Zelle (Größe, verdoppelte DNA, Zellzyklus-Regulationsfaktoren) und der Umgebung (Versorgung mit Nährstoffen, Zellverband, extrazelluläre Matrix etc.) erfüllt

1.4.2 Mitose

- ⇒ Übersicht über die Mitose:
 - Prophase (Chrosomenkondensation, Aufbau Mitosespindel)
 - Prometaphase (Auflösung d. Kernhülle; Spindelfasern binden an Chromosomen)
 - Metaphase (Chromosomen im Zentrum der Zelle)
 - Anaphase (Trennung der Schwesterchromatiden, Bewegung zu den Polen)
 - Telophase (neue Kernhülle)
- ⇒ In der S-Phase wurde das Genom repliziert, jedes Chromosom besteht nun aus 2 identischen Chromatiden, die durch das Centromer zusammengehalten werden gleichzeitig wurde das Centrosom der Zelle verdoppelt zu zwei Tochtercentrosomen
- ⇒ Prophase: Tochtercentrosomen trennen sich und wandern zu entgegenges. Zellpolen
dadurch legen sie die Teilungsrichtung der Zelle fest

die Wanderung der Centrosomen wird durch ATP-verbrauchende Motorproteine, die sich an Mikrotubuli entlang bewegen, angetrieben von den Centrosomen gehen Mikrotubuli aus (im Vergleich zur sich nicht teilenden Zelle werden sehr viel mehr Mikrotubuli pro Centromer gebildet, die auch schneller polymerisieren und wieder zerfallen; der Unterschied wird wahrscheinlich durch bestimmte centrosomale Proteine verursacht, die in der Prophase phosphoryliert / aktiviert werden)

die Mikrotubuli erkunden das Innere der Zelle, einige dieser Mikrotubuli werden gegen Abbau stabilisiert, um die Mitosespindel zu bilden, dabei wechselwirken einige Mikrotubuli der entgegengesetzten Centrosomen über maPs (mikrotubuli-assoziierte Proteine) miteinander → diese Mikrotubuli werden polare Mikrotubuli genannt, die dazugehörigen Centrosomen sind die Spindelpole

⇒ Prometaphase: Abbau der Kernhülle, diese zerfällt in kleine Membranvesikel (MPF!)

Die Spindelmikrotubuli, die außerhalb des Zellkerns warten, bekommen nun Zugang zu den Chromosomen

An den Chromosomen befinden sich spezialisierte Proteinkomplexe, die sog. Kinetochore, die in der späten Prophase gebildet wurden (2 Kinetochore pro Chromosom!), der Zusammenbau des Kinetochors kann nur erfolgen, wenn die DNA-Sequenz des Centromers vorhanden ist

die Spindelmikrotubuli „tasten“ nach Zerfall der Kernhülle die Chromosomen ab, trifft ein Mikrotubulus (+Ende) auf ein Kinetochor, bindet es daran und wird ein sog. Kinetochormikrotubulus

die Zahl der Mikrotubuli, die an das Kinetochor binden, ist artabhängig (z.B. 1 bei Hefe, 20-40 beim Mensch)

⇒ Metaphase: Chromosomen beginnen Bewegung (gezogen von den Mikrotubuli)
Umherwanderung hört auf, ordnen sich in der Äquatorebene an

Äquator = Mitte zwischen den beiden Spindelpolen

Anordnung der Chromosomen führt zur Bildung der Metaphaseplatte

Bewegung der Mikrotubuli wahrscheinlich durch Wachsen und Schrumpfen der Mikrotubuli und Wirkung von Motorproteinen

Jedes Chromosom ist mit beiden Spindelpolen verbunden, die Zugkräfte der Fasern halten sich die Waage, sobald die Chromosomen angeordnet sind (Experimente dazu: ein Kinetochorfaser per Laser getrennt → Chromosom schon in der Metaphase zum entgegengesetzten Pol gezogen; Chromosom an Centromer in seine Chromatiden getrennt → Chromatiden schon in Metaphase zu den Polen gezogen)

⇒ Anaphase: Bewegungsphase

zu Beginn der Anaphase werden die Verbindungen zwischen den Schwesterchromatiden durch proteolytische Enzyme zerschnitten
jedes Chromatid wird nun zu dem Spindelpol hingezogen, mit dem es verbunden ist

alle Chromosomen bewegen sich mit der gleichen Geschwindigkeit

zwei unabhängige Prozesse sind für die Bewegung der Chromosomen verantwortlich, sie werden als Anaphase A und Anaphase B bezeichnet

- Anaphase A Chromosomen werden durch verkürzende Kinetochorfasern gezogen
Die Verkürzung wird teilweise vermittelt durch Verlust von Tubulinuntereinheiten, z.T. durch Wirkung von Mikrotubulimotorproteinen (warum die Bewegung/Verkürzung trotz Fixierung der Enden möglich ist, ist noch nicht geklärt, evtl. schieben die Motorproteine die Chromosomen an den Kinetochormikrotubuli entlang, auf diese Weise könnte das +Ende des Mikrotubulus abgebaut werden, sobald es freigesetzt ist)
- Anaphase B die Spindelpole weichen auseinander und fördern so die Trennung der beiden Chromosomengruppen
verursacht wird das Auseinanderweichen durch Verlängerung der freien +Enden der polaren Mikrotubuli, vermutlich sind zwei verschiedene Motorproteine daran beteiligt
diese Motorproteine befinden sich zum einen auf den langen polaren Mikrotubuli in der Zellmitte, sie schieben die polaren Mikrotubuli aneinander vorbei, so dass die Spindelpole auseinander gedrückt werden
die anderen Motorproteine befinden sich an den Mikrotubuli, die sich in den Zellkörper erstrecken und sind wahrscheinlich auch mit diesem verbunden; diese Motorproteine ziehen jeden Pol zum benachbarten Cortextbereich → Zellpole werden voneinander wegbewegt

⇒ Telophase: gegen Ende der Anaphase erreichen die Chromosomen die Spindelpole
telos (griech.) = Ziel

um die Chromosomengruppen an den zwei Spindelpolen wird jeweils eine neue Kernhülle gebildet → es entstehen zwei Tochterkerne mit vollständigem Genom
dies geschieht durch Anordnung der Kernmembranvesikel um die Chromosomen und deren Fusionierung zur neuen Kernmembran; Kernlamine werden dephosphoryliert (Absinkende Aktivität von MPF) und lagern sich wieder zur Kernlamina zusammen
ist die Kernhülle erst einmal gebildet, werden Kernproteine durch die Poren in den Kern transportiert, Kern dehnt sich aus, Chromosomen dekondensieren wieder und die Transkription kann wieder beginnen
Ende der Mitose, Zelle muss nur noch die Teilung des Cytoplasmas durchführen

1.4.3 Cytokinese

- ⇒ Bei der Cytokinese werden alle Zellbestandteile – Membranen, Cytoskelett, Organellen, ... – auf die Tochterzellen verteilt
- ⇒ Die Cytokinese beginnt schon in der Anaphase, ist aber nach Bildung der Tochterkerne noch nicht abgeschlossen
- ⇒ Die Cytokinese unterscheidet sich bei Tieren und Pflanzen wesentlich, was darauf zurückzuführen ist, dass pflanzliche Zellen zusätzlich zur neuen Zellmembran auch noch die Zellwand ausbilden müssen
- ⇒ bei Tieren: sichtbar in Anaphase, wenn sich die Membran einzufurchen beginnt

Furchung erfolgt immer zur Längsachse der Mitosespindel, um sicherzustellen, dass die Teilungsfurche zwischen den beiden Chromosomensätzen liegt

wie die Mitosespindel die Lage der Furche bestimmt, ist nicht bekannt (verschiebt man die Spindel mechanisch zu Beginn der Furchung, verschwindet die Furche und wird entsprechend der neuen Lage neu ausgebildet)

die Furchung wird durch einen unter der Membran liegenden kontraktilen Ring aus Actin- und Myosinfilamenten bewirkt

dieser Ring wird in der Anaphase aufgebaut und ist mit membranassoziierten Proteinen verknüpft

der Ring kann starke Kräfte ausüben (Bewegung ähnlich wie bei Muskelkontraktion), wird während des Verlaufs der Cytokinese schrittweise kleiner und löst sich auf, sobald die beiden Tochterzellen gebildet sind

während der Mitose und Cytokinese werden Integrine (Membranproteine, die für die Haftung am Substrat / im Gewebeverband verantwortlich sind) phosphoryliert, so dass sie nicht mehr so gut eingebunden sind

nach der Teilung werden diese Proteine wieder aktiv und die Bindungen neu geknüpft; wahrscheinlich werden dadurch die durch Teilung neu entstandenen Zellen in den Gewebeverband eingepasst

⇒ bei Pflanzen: Mechanismus komplett anders

die beiden Tochterzellen werden nicht mit Hilfe eines kontraktilen Rings an der Zelloberfläche getrennt, sondern durch die Ausbildung einer neuen Zellwand innerhalb der Zelle

die wachsende neue Zellwand ist von einer Membran umgeben, durch die Lokalisation der neuen Zellwand wird die Lage der neuen Zelle relativ zu den Nachbarzellen bestimmt → endgültige Form wird durch Zellteilungsebene und Zellvergrößerung bestimmt

Zellwandbildung setzt schon am Anfang der Telophase ein

Aufbauprozess wird durch eine Struktur, den sog. Phragmoplast, gelenkt; dabei handelt es sich um Überreste der polaren Mikrotubuli am Äquator

Vesikel mit dem Material für die neue Zellwand werden entlang dieser Mikrotubuli zum Äquator des Phragmoplasten geführt, wo sie fusionieren

durch Fusion weiterer Vesikel breitet sich die Zellwand aus, bis sie sich mit der ursprünglichen Zellwand verbindet

2. Zytogenetik und Sexualität

2.1 Genomorganisation bei Pro- und Eukaryonten

⇒ DNA-Eigenschaften: i.d.R. doppelsträngig, komplementäre Basenpaarung

Stränge antiparallel zueinander

Doppelhelix

5' → 3'-Polarität

jeder Strang kann als Matrize für den Synthese des jeweils anderen Strangs genutzt werden

⇒ Prokaryontische DNA: ringförmig (Nucleoid)

besitzt nur einen Origin of Replication

nicht mit Proteinen assoziiert

kürzer als Eukaryonten-DNA (keine Introns in den Genen vorhanden)

- DNA frei im Cytoplasma → Translation kann fast sofort nach der Transkription beginnen, keine Zeit um RNA zu verändern, da sich die Ribosomen sofort an den RNA-Strang setzen und Synthese beginnen
- ⇒ Eukaryontische DNA: organisiert in Chromosomen (linear, kondensierte DNA)
Assoziation mit Proteinen notwendig für Verpackung
Unterschiedlicher Kondensationsgrad möglich (Interphase / Metaphase)
Verschiedene „Origins“, Replikation bidirektional
Gene mit Introns und Exons → längere DNA als Prokaryonten
RNA muss prozessiert werden → geschieht im Kern, wo die Ribosomen nicht hinkönnen

2.1.1 Die Replikation der DNA

- ⇒ Komplementarität der beiden Stränge wird für die Replikation genutzt: die beiden Stränge werden voneinander getrennt und jeder einzelne als Matrize (Vorlage) für die Synthese des jeweils anderen verwendet
- ⇒ jeder neue DNA-Doppelstrang besteht aus einem originalen und einem neusynthetisierten Strang (semikonservative Replikation, bestätigt durch Experiment von Meselson und Stahl):
- ⇒ Anspruch an die Replikationsmaschinerie: muss schnell und präzise sein
- ⇒ DNA-Doppelhelix ist ziemlich stabil → muss für die Replikation geöffnet und offen gehalten werden (die Stellen, an denen das zuerst geschieht heißen Replikationsursprung oder Origin) → es entstehen Y-förmige Replikationsgabeln
- ⇒ DNA-Sequenzen der Origins enthalten häufig A-T-Paarungen, da diese nur 2 H-Brücken haben und somit weniger Energie für das Aufbrechen der Basenpaarung verbraucht wird
- ⇒ Probleme bereitet dabei: Windung der DNA
 → Enzym, das die DNA öffnet, entwindet sie auch gleichzeitig
 → Helicase
 Spiralisation des DNA-Moleküls (bei ringförmigen DNAs)
 → Topoisomerasen lösen die Spannung durch Aufschneiden und neu verknüpfen des Strangs, stabilisieren so während der Replikation
 Einzelstrang tendiert dazu, wieder mit dem anderen Einzelstrang zum Doppelstrang zu paaren
 → wird durch einzelstrangbindende Proteine verhindert, die stabilisieren
- ⇒ Replikationsmaschinerie bewegt sich an den Replikationsgabeln auf der DNA entlang
- ⇒ zur Replikationsmaschinerie gehören: DNA-Polymerase
 → synthetisiert neue Nukleotide an die Matrize
 → verbraucht Energie aus Hydrolyse von Nucleosidtriphosphaten
 → bleibt während der Polymerisation an der DNA, dissoziiert nicht nach jedem Nukleotid
 → Genauigkeit: 1 Fehler pro 10^7 Nukleotide, wird durch Proofreading-Aktivität der Polymerase erreicht: vor Anhängen eines neuen Nukleotides wird überprüft, ob das vorhergehende korrekt gepaart ist; wenn nicht, ausschneiden und Neusynthese
 RNA-Primase

- DNA-Polymerase kann nur an bereits bestehendes Kettenende anknüpfen, aber keinen Strang neu starten
 - erzeugt an den Replikationsursprüngen komplementäre RNA-Stücke (Primer) als Anfangspunkt für die DNA-Polymerase
 - am Leitstrang wird nur ein Primer gebildet, am Folgestrang viele hintereinander
 - keine Fähigkeit zum Proofreading
 - Nuklease
 - entfernt nach DNA-Synthese die RNA-Primer wieder
 - (Reparatur-)DNA-Polymerase
 - synthetisiert DNA an den Stellen der RNA-Primer
 - DNA-Ligase
 - verbindet die Enden der einzelnen DNA-Fragmente miteinander
- ⇒ Replikationsgabeln sind asymmetrisch: beide Stränge sind antiparallel und besitzen eine eigene Polarität → auch der Polymerase-Komplex für die Replikation muss polar sein → dadurch ist die kontinuierliche Synthese nur in eine Richtung möglich (5'-3' Richtung): die kontinuierliche Synthese erfolgt an dem Strang, der in 3'-5'-Richtung verläuft, der andere Strang wird diskontinuierlich synthetisiert
- ⇒ Die Polymerase kann nur in 5'-3'- Richtung synthetisieren, da sie umgekehrt beim Proofreading durch Entfernen eines Nukleotids ein Kettenende erzeugen würde:
- ⇒ Der kontinuierlich synthetisierte Strang heißt Leitstrang, der diskontinuierlich synthetisierte Folgestrang
- ⇒ Ablauf der Replikation : drei Abschnitte: Initiation, Elongation, Termination
- Zur Initiation sind neben dem Origin bestimmte Proteinfaktoren nötig, die mit dem Replikationsursprung wechselwirken
- Doppelhelix wird durch die Wechselwirkung am ori lokal geöffnet und die RNA-Primase kann die Primer an die DNA synthetisieren
- Polymerase-Komplex besitzt am Kopf eine Helicase, die unter ATP-Verbrauch die DNA entlangleitet, sie entwindet und öffnet
- Das Einzelstrangbindeprotein klammert sich an die einzelsträngige DNA und verhindert so, dass sich die Basen wieder paaren
- Der Leitstrang kann von den Primern aus kontinuierlich von der DNA-Polymerase synthetisiert werden, die Polymerase wird dabei von einem Protein, dem sog. Gleitring, auf der DNA festgehalten
- am Folgestrang befinden sich in unregelmäßigen Abständen Primer, von diesen aus synthetisiert die DNA-Polymerase in 5'-3'-Richtung bis zum nächsten Primer; die entstehenden „fertigen“ Abschnitte heißen Okazaki-Fragmente
- nach Fertigstellung jedes Okazaki-Fragmentes gibt der Gleitring die Polymerase frei

um die Replikation am Folgestrang zu vervollständigen, werden die RNA-Primer durch eine Nuklease entfernt und die Polymerase synthetisiert den komplementären Strang
zuletzt werden die noch vorhandenen Lücken zwischen den Okazaki-Fragmenten und den primer-komplementären DNA-Stücken durch eine Ligase verknüpft

- ⇒ Man nimmt an, dass die meisten Proteine/Enzyme, die an der Replikation beteiligt sind, in einem großen Multienzymkomplex zusammengehalten werden. Obwohl die detaillierte Struktur des Komplexes nicht bekannt ist, gibt es Vorstellungen über ein mögliches Aussehen:
- ⇒ Nicht genau verstanden ist dabei z.B. wie genau die Polymerase am Leitstrang mit der am Folgestrang verbunden ist, um eine synchrone Replikation zu ermöglichen
- ⇒ Nur bei Prokaryoten kann eine neue Replikation beginnen noch bevor eine laufende Replikation endet
- ⇒ Bei ringförmigen Chromosomen kann die Replikation verschiedene Formen annehmen. Verläuft die Replikation bidirektional vom Origin, entsteht die sog. Theta-Struktur, verläuft sie nur in eine Richtung, bildet sich die sog. D-Schleife. Eine besondere Form ist der „Rollende-Kreis“-Modus, der z.B. bei der Amplifikation ribosomaler DNA des Krallenfroschs *Xenopus*

2.2 Sichtbare und aktive Strukturen der Chromosomen

- ⇒ Eukaryontische DNA ist zu Chromosomen verpackt, die in den verschiedenen Stadien des Lebenszyklus der Zelle in verschiedenen Kondensationsstufen vorliegen
- ⇒ ein Chromosom agiert als strukturelle Einheit
- ⇒ spezielle DNA-Sequenzen sorgen für eine effiziente Replikation; dazu gehören: der Replikationsursprung, das Centromer und die Telomere

2.2.1 Telomere

- ⇒ befinden sich an den beiden Enden des Chromosoms
- ⇒ enthalten Sequenzwiederholungen, die eine Replikation der Chromosomenenden ermöglichen
- ⇒ dies ist nötig, da die DNA-Polymerase nur in 5'-3'-Richtung agiert: am diskontinuierlich replizierten Strang kann die Polymerase nur von vielen verschiedenen RNA-Primern aus stückchenweise replizieren; am Anfang des linearen Moleküls ist aber kein Platz für einen Primer, d.h. bei jeder Replikation könnte ein Stück DNA verlorengehen
- ⇒ das Problem wird mit dem Enzym Telomerase gelöst: das Enzym fügt mehrere Kopien der Telomerasequenz an das Ende des Chromosoms an und erzeugen so eine Matrize für den Folgestrang
- ⇒ Zweite Funktion der Telomere ist es, Strukturen auszubilden, die die DNA vor dem Angriff von Nukleasen schützen
- ⇒ Möglicherweise haben die Telomere etwas mit dem Alterungsprozeß der Zelle zu tun, je älter die Zelle, desto weniger Kopien der Wiederholungssequenz befinden sich an ihrem Ende

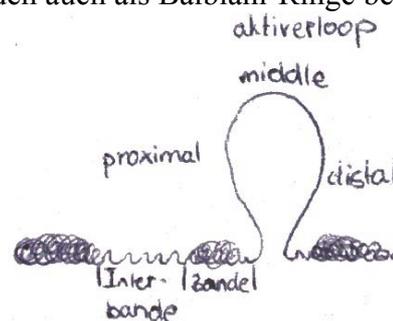
2.2.2 Chromatinstruktur, Interphase- und Metaphasechromosomen

- ⇒ Aufklärung der Chromatinstruktur und des Chromosomenaufbaus war besonders wichtig für das Verständnis der Vererbungsvorgänge und Lebensprozesse der Zelle

- ⇒ Die DNA (von Eukaryonten) ist auf Chromosomen verteilt, die aber nur in der Metaphase der Mitose sichtbar werden, in der Interphase ist die Erbinformation diffus im Kern verteilt (Verpackung der DNA zu Chromosomen siehe Bio I Teil Biochemie)
- ⇒ Heterochromatin → mit basischem Farbstoff stark anfärbbar, dicht gepackte DNA, vermutlich transkriptionell inaktiv
- ⇒ Euchromatin → weniger stark anfärbbares Chromatin („normales Färbverhalten“), weniger dicht gepackt, transkriptionell aktiv
- ⇒ Im Vergleich zur Interphase sind Metaphasechromosomen noch dichter gepackt (höchster Kondensationsgrad, 10^4 fach kondensiert) → DNA-Schleifen sind an einem Proteingrundgerüst verankert, durch die hohe Kondensation kann keine Transkription stattfinden
- ⇒ eine Sonderform der Chromosomen finden sich im Verlauf der Meiose, die sog. Lampenbürstenchromosomen, die besonders in Oocyten auftreten; mehr dazu siehe Meiose

2.2.3 Polytänchromosomen

- ⇒ Polytäne Riesenchromosomen sind nicht nur während der Metaphase, sondern des gesamten Zellzyklus im LM gut erkennbar
- ⇒ Treten in bestimmten Geweben von Dipteren sowie bei einigen Protozoen und Pflanzen auf
- ⇒ ca. 100mal größer als Metaphasechromosomen → strukturelle Einzelheiten besser erkennbar
- ⇒ dienen der Bedarfsanpassung in synthetisch hochaktiven Zellen (Genregulation auf DNA-Niveau)
- ⇒ Zellen mit Polytänchromosomen können sich nicht weiter teilen, ihnen steht ein programmierter Zelltod bevor
- ⇒ entstehen durch schrittweise Verdoppelung der DNA, ohne dass sich dabei der Kern teilt (sog. Endomitose) → es entstehen polyploide Kerne (ist nichts neues, findet man auch bei vielen Körperzellen, z.B. in der Leber); Besonderheit: die homologen Chromatiden (und die homologen Chromosomen von Vater und Mutter → scheinbar nur haploider Chromosomensatz erkennbar!) lagern sich zu einem vielsträngigen (polytänen) Riesenchromosom zusammen, in dem tausende von DNA-Molekülen parallel angeordnet sind (bis 16000 n)
- ⇒ artspezifisches Bänderungsmuster (auch ohne Anfärben) der Polytänchromosomen zeigt die Anordnung der Gene in den Chromosomen (→ Bänderungsmuster auch bei Metaphasechromosomen sichtbar!)
- ⇒ enge Korrelation zwischen Aktivitätszustand der Gene und Chromosomenkondensation: stark kondensiert = inaktiv; Transkription ist auf die Interbanden und die sog. Puffs beschränkt → Struktur des Chromosoms ist äußerst dynamisch und kann nach Belieben an die Anforderungen der Zelle angepasst werden (Bildung eines Puffs bzw. einer Interbande, wenn ein Gen aktiviert wird; bei Inaktivierung Bildung einer Bande)
- ⇒ Puff = aufgequollene Chromosomenregion, in der die DNA dekontensiert ist und intensive Transkription stattfindet; werden auch als Balbiani-Ringe bezeichnet



2.2.4 Nucleolus

- ⇒ wird gebildet von NOR-Stellen (= Nucleolus Organisator Region) einzelner Chromosomen, die zu globulären Strukturen fusionieren
- ⇒ an den NOR-Stellen befinden sich besonders viele Gene für ribosomale RNA → am Nucleolus wird stark transkribiert (Ort der rRNA-Synthese), man könnte ihn als einen besonders großen Puff bezeichnen
- ⇒ die gebildete RNA ist noch „unreif“ → wird ins Cytoplasma geschleust und erst dort fertig zusammengesetzt
- ⇒ Nucleolus + Euchromatin + Heterochromatin + Kernlamina → Kompartimentierung des Zellkerns

2.3 Transkription und RNA-Processing

- ⇒ die genetische Information, die in der DNA gespeichert ist, muss auch irgendwie in für die Zelle nutzbare Substanzen umgesetzt werden → Transkription + Translation bilden die Proteinbiosynthese

2.3.1 Der genetische Code

- ⇒ es gibt vier verschiedene Nukleotide, aber zwanzig mögliche Aminosäuren, die ein Protein aufbauen können → keine 1-zu-1-Übersetzung möglich
- ⇒ die Regeln, nach denen eine Gensequenz über den Vermittler RNA in die Aminosäuresequenz übersetzt wird, sind als genetischer Code bekannt
- ⇒ bei der Translation wird die Sequenz der RNA in Dreiergruppen (Triplets) abgelesen
- ⇒ die RNA besteht, wie die DNA, aus vier verschiedenen möglichen Nukleotiden → es gibt $4^3 = 64$ mögliche Kombinationen für die 20 AS → der genetische Code ist redundant (degeneriert), d.h. die meisten AS werden von mehr als einem Triplet codiert.
- ⇒ dieser genetische Code wird universell von allen heutigen Lebewesen verwendet; geringfügige Unterschiede finden sich aber bei der DNA von Mitochondrien
- ⇒ grundsätzlich kann eine Sequenz in drei verschiedene Leseraster übersetzt werden, je nachdem, wo angefangen wird → bei der mRNA wird das richtige Leseraster z.B. durch die Startsequenz AUG (Methionin) bestimmt
- ⇒ Wobbling: Codons, die für die gleiche AS codieren, unterscheiden sich meist nur in der letzten Base des Triplets („Wobbling“) → manche tRNAs reagieren nicht ganz spezifisch für die dritte Base und können verschiedene Triplets „erkennen“ (die richtige Position der AS wird durch die ersten beiden Basen bestimmt)

2.3.2 Transkription

- ⇒ bei der Transkription wird die Information, die in der DNA gespeichert ist, in RNA übersetzt
- ⇒ da es von einem bestimmten Gen in der Zelle meist nur eine Kopie gibt, können durch die schrittweise Amplifikation über die RNA benötigte Proteinmengen viel schneller hergestellt werden, als wenn die DNA selbst als Matrize für die Proteinbiosynthese herhalten würde
- ⇒ über die Häufigkeit, mit der ein Gen transkribiert (und translatiert) wird, kann die Zelle die Genexpression an ihre aktuellen Bedürfnisse anpassen
- ⇒ Besonderheiten der RNA: Uracil statt Thymin, Ribose statt Desoxyribose
RNA ist v.a. durch intramolekulare Basenpaarung viel stärker strukturiert als die DNA
es können sogar Taschen o.ä. Strukturen ausgebildet werden
→ RNA kann Enzymfunktion übernehmen (sog. Ribozyme)
verschiedene Typen der RNA (RNA-Klassen):

ribosomale RNA (rRNA) wird von rDNA codiert
transferRNA (tRNA)
messengerRNA (mRNA)

- ⇒ RNA-Polymerasen drei verschiedene nukleäre (I, II und III) bei Eukaryonten bekannt die drei Polymerasen synthetisieren unterschiedliche RNA-Arten:
- | | |
|--------------------|------------------------------------|
| RNA-Polymerase I | rRNA (45S) |
| RNA-Polymerase II | mRNA und snRNA (small nuclear RNA) |
| RNA-Polymerase III | tRNA, rRNA (5S, 7S), manche snRNA |
- alle benutzen unterschiedliche Promotoren, die für I und II liegen vor dem Transkriptionsstartpunkt, die der Polymerase III liegt hinter dem Startpunkt
sind große, komplexe Enzyme aus RNA und bis zu zehn Polypeptiduntereinheiten (sog. RNPs, größtes bekanntes RNP ist das Ribosom), besitzen im Gegensatz zur DNA-Polymerase keine zusätzlichen Enzymaktivitäten (z.B. Proofreading)
- ⇒ die Transkription unterscheidet sich in einigen Punkten von der Replikation der DNA:
- ❖ RNA bleibt mit der DNA nicht gepaart, sondern wird von der komplementären DNA verdrängt, RNA ist einzelsträngig
 - ❖ Transkripte umfassen immer nur ein kurzes Stück, RNA ist viel kürzer als die DNA
 - ❖ Synthese der nächsten RNA vom gleichen DNA-Stück kann beginnen, bevor die erste RNA fertig ist; so können bis zu 15 Polymerasen gleichzeitig dasselbe Gen transkribieren:
 - ❖ Transkription muss nicht so genau sein wie die Replikation (kürzere Lebenszeit der RNA) → fehlende Proofreading-Aktivität, 1 Fehler pro 10^4 Nukleotide
 - ❖ Es wird nur die Sequenz eines Stranges (des sog. codogenen Strangs) transkribiert, da die Synthese in 5'-3'-Richtung abläuft, ist der codogene Strang der in 3'-5'-Richtung laufende
- ⇒ drei verschiedene Phasen : Initiation, Elongation und Termination
- ⇒ Initiation (bei Prokaryonten):
- ❖ braucht im Gegensatz zur Replikation keinen Primer
 - ❖ ist der Regulationspunkt, an dem die Zelle festlegt, welche Polypeptide wie schnell produziert werden
 - ❖ es sind bestimmte Promotor-Sequenzen nötig, die die Polymerase an einen bestimmten Punkt der zu kopierenden Sequenz lenken
 - ❖ die Promotoren bestehen zur korrekten Initiation meist aus drei verschiedenen Sequenzelementen:
 - Initiationsstelle → Startpunkt der Transkription, normalerweise Purin als Startbase
 - Pribnow-Box → DNA-Sequenz ca. 9-18 bp vorm Startpunkt, meist TATAAT oder ähnlich
 - Sequenz 35 → 35 bp vor dem Startpunkt, meist TTGACA oder ähnlich
 - ❖ Die Promotoren von RNA-Polymerase I und II der Eukaryonten sind ähnlich aufgebaut, völlig unterschiedlich dagegen ist der Promotor der Polymerase III, der 50-70 bp nach dem Startpunkt zu finden ist und damit einen Teil des transkribierten Gens darstellt
 - ❖ zur Erhöhung der Transkriptionsgeschwindigkeit gibt es sog. Enhancer

- ❖ bei Prokaryonten wird nur ein einziger Initiationsfaktor, der σ -Faktor, eine Untereinheit der RNA-Polymerase, benötigt; der σ -Faktor ermöglicht es dem Polymerase-Enzymkomplex, die Promotorsequenz zu erkennen und an sie zu binden
- ❖ Ablauf der Transkriptionsinitiation: Bindung der Polymerase an den Promotor \rightarrow σ -Faktor erleichtert das Öffnen der DNA-Doppelhelix \rightarrow Polymerase synthetisiert unter Hydrolyse energiereicher Phosphatbindungen der Nukleosidtriphosphate den Anfang der RNA-Kette \rightarrow nach Anheftung von etwa 10 Nukleotiden dissoziiert der σ -Faktor von der Polymerase ab \rightarrow Elongation
- ❖ Der freigesetzte Faktor kann sich mit einer anderen Polymerase verbinden oder am Ende der Transkription wieder mit derselben assoziieren

- ❖ die Details der Transkriptionsinitiation sind für Eukaryonten noch nicht so genau bekannt, da deren Gene komplexer und Promotoren vielgestaltiger sind als bei Prokaryonten; es ist z.B. bekannt, dass die Polymerase II mindestens vier Initiationsfaktoren benötigt um die Transkription von TATA-Box-Promotoren zu beginnen
- ❖ Theoretisch könnten von jedem Strang in beide Richtungen Gene abgelesen werden, der Promotor ist jedoch asymmetrisch und kann die Polymerase nur so binden, dass die Transkription in 5'-3'-Richtung erfolgt; betrachtet man das Chromosom als Ganzes, kann die Transkriptionsrichtung von Gen zu Gen variieren

- ❖ da die Polymerase für die Transkription immer erst über einen Promotor fest an die DNA binden muss, ist sichergestellt, dass nur solche Bereiche der DNA transkribiert werden, die auch tatsächlich ein Gen enthalten

\Rightarrow Termination:

- ❖ trotz der großen Gemeinsamkeiten bei der Initiation scheint die Termination der Transkription bei Eu- und Prokaryonten ziemlich verschieden zu sein
- ❖ über den Terminationsvorgang bei Eukaryonten ist nur sehr wenig bekannt, anscheinend gibt es keine spezifischen Terminationssequenzen (es wurden jedenfalls keine gefunden), bei vielen eukaryontischen Genen wird die Transkription sogar mehrere tausend bp über den späteren Polyadenylierungspunkt hinaus fortgesetzt
- ❖ bei der Termination der Prokaryonten sind zwei grundsätzliche Mechanismen bekannt: die faktorenunabhängige und die faktorenabhängige Termination
- ❖ faktorenunabhängige Termination: best. DNA-Sequenz verursacht die Termination diese Sequenzen haben gemeinsame Merkmale: 15 bis 20 Nukleotide vor Ende der zu transkribierenden Sequenz befindet sich das Zentrum einer GC-reichen palindromischen Sequenz (inverted repeat) und dahinter eine etwa sechs Nucleotide umfassende Poly-A-Sequenz

wird der inverted repeat transkribiert, bildet er durch intramolekulare Basenpaarung der RNA einen hair-loop aus

durch die Stabilität der GC-reichen Sequenz und die Ausbildung der Schleife wird die Synthesegeschwindigkeit herabgesetzt, der loop selbst destabilisiert das RNA-DNA-Hybrid für eine leichte Dissoziation

- ❖ faktorenabhängige Termination: Terminationsfaktor ρ wird benötigt nur durch die Wirkung des Terminationsfaktors werden bestimmte Sequenzen (von denen noch keine gemeinsamen strukturellen Merkmale bekannt sind) zu Terminationssequenzen ρ besitzt ATPase-Aktivität und bindet in Form eines Hexamers an das entstehende Transkript → unter ATP-Hydrolyse wird es wahrscheinlich zur Polymerase gezogen → ρ zieht die RNA aus dem DNA/RNA-Polymerase-Komplex und die Polymerase dissoziiert von der DNA

2.3.3 Molekularer Genaufbau von Pro- und Eukaryonten

- ⇒ aus den Unterschieden von pro- und eukaryontischen Genen ergeben sich auch die Unterschiede in der Behandlung von DNA und RNA
- ⇒ prokaryontische Gene sind relativ einfach aufgebaut, sie bestehen aus der gencodierenden Sequenz und ihrem dazugehörigen Promotor
- ⇒ eukaryontische Gene dagegen bestehen neben dem Promotor nicht nur aus den reinen gencodierenden Sequenzen, sondern sind zerstückelt in codierende (Exons) und nichtcodierende (Introns) Bereiche
- ⇒ auf diese zusätzlichen DNA-Abschnitte ist (z.T.) auch die Größe eukaryontischer Genome zurückzuführen, die i.d.R. größer als prokaryontische sind (→ mehr DNA → anderes Kern-Plasma-Verhältnis eukaryontischer Zellen → Eukaryonten-Zellen sind größer als Prokaryonten-Zellen)

- ⇒ die Zerstückelung eukaryontischer Gene macht es nötig, die aus der DNA entstehende mRNA zu modifizieren → RNA-Processing
- ⇒ auch die mRNAs, die aus den Genen entstehen, unterscheiden sich grundlegend
- ⇒ prokaryontische mRNA ist meist polycistronisch, d.h. mehrere nebeneinander liegende und durch spacer getrennte Gene werden in eine einzige mRNA transkribiert, bei der Translation werden die drei Gene dann getrennt abgelesen

- ⇒ eukaryontische DNA dagegen ist normalerweise monocistronisch, eine fertige mRNA codiert nur ein einziges Polypeptid (durch unterschiedliche Prozessierung der mRNAs desselben Abschnitts können aber auch verschiedene fertige mRNAs entstehen!)
- ⇒ es ist zu beachten, dass spacer und Intron nichtgleichzusetzen sind: als spacer bezeichnet man die nichtcodierenden Bereiche zwischen zwei Genen, Introns dagegen sind die nichtcodierenden Bereiche innerhalb eines einzigen Gens

2.3.4 RNA-Processing

- ⇒ die von eukaryontischen Genen abgelesenen mRNAs unterliegen einer Prozessierung, die einerseits deren Lebensdauer bestimmt, andererseits die Introns entfernt und u.U. verschiedene mRNAs für unterschiedliche Genprodukte bildet.
- ⇒ Erst nach Abschluß der Prozessierung darf die mRNA den Zellkern verlassen und im Cytoplasma translatiert werden
- ⇒ die unfertige mRNA wird häufig auch als Primärtranskript bezeichnet
- ⇒ zum RNA-Processing gehören die Vorgänge des RNA-Capping und der Polyadenylierung, beides erhöht vermutlich die Stabilität der mRNA, unterstützt den Transport ins Cytoplasma und dient wahrscheinlich der Proteinbiosynthesemaschinerie als Signal, dass die mRNA vollständig ist
- ⇒ RNA-Capping: Modifizierung des 5'-Endes (entstand bei Synthese als erstes)

- 5'-Ende wird durch Anhängen eines ungewöhnlichen Nukleotids als Kappe (eines methylierten Guanins) geschützt
geschieht normalerweise sofort, nachdem das 5'-Ende von der Polymerase synthetisiert worden ist und noch bevor die Transkription des gesamten Gens abgeschlossen ist
- ⇒ Polyadenylierung: Modifizierung des 3'-Endes
Das 3'-Ende der RNA wird durch ein Enzym an einer speziellen Sequenz geschnitten, durch ein zweites Enzym werden an das Ende eine Reihe von Adeninnukleotiden (Poly-A-Schwanz) angehängt
Dieses Anhängsel ist durchschnittlich mehrere hundert Nukleotide lang
- ⇒ das Splicing (Ausschneiden der Introns) der RNA ist eigentlich kein Processing-Schritt, aber eine höchstwichtige Modifikation bevor die mRNA verwendet werden kann; dabei werden die Intronabschnitte aus der mRNA entfernt, um die Funktionsfähigkeit des späteren Polypeptids zu gewährleisten, muss dies basengenau erfolgen
- ⇒ Jedes Intron scheint über Sequenzbereiche zu verfügen, die als Erkennungssignal für die Entfernung dienen; diese Sequenzen liegen an jedem Ende des Introns und sind sich in allen Introns sehr ähnlich (ansonsten haben die Introns aber nicht viel gemeinsam)
- ⇒ die Entfernung der Introns wird von einem RNA-Proteinkomplex übernommen, die Spleißenzyme darin werden small nuclear ribonucleoprotein particles (snRNPs) genannt
- ⇒ die RNA in den snRNPs erkennt und bindet über komplementäre Basenpaarung die Signalsequenzen der Introns, danach sorgen die snRNPs dafür, dass die beiden Enden des Introns einander angenähert werden
- ⇒ sind alle snRNPs assembliert, wird das 5'-Ende des Introns geschnitten und mit einem bestimmten Adeninnukleotid innerhalb der Intronsequenz kovalent verbunden, so dass eine RNA-Schleife entsteht
- ⇒ anschließend wird das 3'-Ende des Introns geschnitten und gleichzeitig die beiden freigewordenen Enden der Exons miteinander verbunden; es entsteht eine durchgehende codierende Sequenz
- ⇒ die Schleife (sog. Lariat) mit der Intronsequenz wird freigesetzt und anschließend abgebaut; die vollständige RNA verlässt den Zellkern
- ⇒ das Spleißen bringt den Eukaryonten Vorteile:
- ❖ die Primärtranskripte können, je nach Bedarf der Zelle, unterschiedlich gespleißt werden, so dass aus einem Gen verschiedene Proteine produziert werden können
 - ❖ die Anwesenheit von Introns hat in der Evolution wahrscheinlich die Entstehung neuer und nützlicher Proteine vorangetrieben, z.B. scheinen viele funktionelle Proteine aus einem Patchworkmuster unterschiedlicher Domänen zusammengesetzt zu sein; Faserproteine oder Immunglobuline werden von Genen codiert, die sich aus sich wiederholenden Duplikationen einer einzigen DNA-Sequenz innerhalb des Gens entwickelt haben (zurückzuführen auf Rekombinationsaustausch zwischen homologen Chromosomen, was durch Introns erleichtert wird)
- ⇒ das Spleißen erlaubt den Eukaryonten, das Codierungspotential ihrer Gene zu vergrößern
- ⇒ die ersten Zellen hatten vermutlich schon Introns in ihren Genen, die aber bei den Prokaryonten verloren gingen zugunsten eines kleineren Genoms und einer schnelleren Replikation (→ schnellere Vermehrung möglich!), übereinstimmend damit wurden bei Eukaryonten mit kurzer Reproduktionszeit relativ wenige und kurze Introns gefunden

2.4 Regulation der Genexpression

- ⇒ im Laufe der Differenzierung muss die Zelle entscheiden, welche Gene exprimiert werden sollen und welchen nicht; dabei darf die genetische Information an sich aber nicht verändert werden, da sonst sich sonst die Zelle nicht weiter teilen kann (siehe Polytänychrosomen)
- ⇒ Proteine des Zytoskeletts und der Chromosomen, Strukturproteine, Proteine der Membranen von ER und Golgi-Apparat, ribosomale Proteine und Proteine der wichtigsten Stoffwechselwege werden als universelle Proteine (auch: Haushaltsproteine) in allen Zellen exprimiert
- ⇒ Jede Zelle produziert spezielle Proteine, die für ihre individuellen Eigenschaften verantwortlich sind, manchmal in so geringen Mengen, dass sie ohne hochempfindliche Techniken nicht nachweisbar sind
- ⇒ Eine typische ausdifferenzierte Säugetierzelle exprimiert ca 10000 Proteine aus einem Repertoire von 60000 Genen
- ⇒ Eine Zelle kann die Synthese ihrer Proteine auf verschiedenen Wegen kontrollieren:
 - ❖ wann und wie oft ein bestimmtes Gen transkribiert wird (Transkriptionskontrolle)
 - ❖ Art und Weise des Spleiß- und Prozessierungsvorgangs
 - ❖ welche mRNAs an den Ribosomen translatiert werden (Translationskontrolle)
 - ❖ selektive Aktivierung oder Inaktivierung der Proteine nach ihrer Synthese

2.4.1 Transkriptionskontrolle

- ⇒ die Transkriptionskontrolle kann sich bereits auf der DNA-Ebene abspielen, durch Amplifikation bestimmter Gene (Sonderform der Polyploidie):
 - ❖ intrachromosomale DNA-Amplifikation, z.B. bei Polytänychrosomen in verschiedenen Insektengeweben, bei Protozoen und einigen Zellen, deren Entwicklung/Differenzierung beendet ist (→ Veränderung der genetischen Information!)
 - ❖ extrachromosomale DNA-Amplifikation, z.B. rDNA in Oocyten mancher Tiergruppen, die als extrachromosomaler Ring vorliegt und so leichter/öfter transkribiert werden kann
 - ❖ Veränderungen auf DNA-Ebene sind immer eine Anpassung an den Bedarf an Transkripten (mehr Kopien = mehr abgelesen)
- ⇒ Die eigentliche Transkriptionskontrolle findet aber bei der Initiierung der Transkription statt, über die Geschwindigkeit der Transkription und Anzahl der Transkripte festgelegt werden
- ⇒ die Promotoren fast aller Gene (pro- und eukaryontisch) besitzen regulatorische DNA-Sequenzen, die für An- und Abschaltung der Gene benötigt werden; die regulatorischen Sequenzen können aber nicht ohne Genregulatorproteine wirken, die an die DNA binden (schwache Wechselwirkungen über die große Furche der DNA-Helix)
- ⇒ bestes und einfachstes Beispiel ist das Operon-Modell von Bakterien und Viren:
Gene, die über einen einzigen Promotor in eine polycistronische mRNA transkribiert werden, fasst man als Operon zusammen. Operons findet man nicht in Eukaryonten, da dort jedes Gen individuell reguliert wird
Beispiel: Tryptophanrepressor bei E.coli
Befindet sich in einem Medium kein Tryptophan, so muss das Bakterium die Aminosäure selbst synthetisieren
dazu braucht es fünf Enzyme, deren Gene hintereinander auf der DNA als Operon vorliegen
fehlt also Tryptophan, werden diese Gene normal transkribiert und translatiert
wird dem Medium Tryptophan zugegeben, benötigt das Bakterium die Enzyme nicht mehr und kann die Gene abschalten

dies funktioniert folgendermaßen: innerhalb des Promotors befindet sich eine kurze DNA-Sequenz, die von einem Genregulatorprotein (in diesem Fall der sog. Tryptophanrepressor) erkannt und gebunden werden kann → ist der Repressor an die DNA gebunden, blockiert er den Zugang zum Promotor und die RNA-Polymerase kann das Gen nicht transkribieren → der Tryptophanrezeptor ist ein allosterisches Protein, die Bindung an Tryptophan (so vorhanden) bewirkt eine Veränderung seiner Struktur → nur wenn der Repressor Tryptophan gebunden hat (es also genug Tryptophan im Medium gibt bzw. die Zelle ausreichend hergestellt hat) ist er in der Lage, an die DNA zu binden und die Transkription der Tryptophan-Syntheseenzyme zu beenden → wird Tryptophan Mangelware in der Zelle, kann der Repressor es nicht mehr binden, seine Struktur ändert sich und er dissoziiert von der DNA → die Tryptophan-Syntheseenzyme können wieder abgelesen werden

auf diese Weise entsteht ein einfacher „Genschalter“, der gleichzeitig ein Rückkopplungsmechanismus ist

Neben den Repressoren gibt auch Aktivatorproteine, die an Promotoren wirken, die sonst die RNA-Polymerase nur schlecht binden können, hier binden die Aktivatoren an einer nahegelegenen Stelle an die DNA und wechselwirken mit der RNA-Polymerase um die Initiation der Transkription zu erleichtern; auch beim Aktivator wird meist die DNA-Bindfähigkeit durch die Wechselwirkung mit einem zweiten Molekül beeinflusst (Beispiel: Aktivatorprotein CAP muss cAMP gebunden haben um an die DNA binden zu können → viel intrazelluläres cAMP zeigt Mangel an Glucose im Medium → CAP aktiviert Transkription von Genen, die Enzyme zum Abbau anderer Zucker codieren)

⇒ Die Transkriptionskontrolle bei Eukaryonten ist wesentlich komplizierter als bei Prokaryonten, da

- ❖ Prokaryonten haben eine RNA-Polymerase, Eukaryonten haben drei (RNA-Polymerase II transkribiert die meisten eukaryontischen Gene)
- ❖ Eukaryontische RNA-Polymerasen brauchen zur Initiierung der Transkription allgemeine Transkriptionsfaktoren (verschieden Proteine, die sich mit der Polymerase am Promotor einfinden müssen)
- ❖ Genregulatorproteine (Aktivatoren, Repressoren) können die Initiation der Transkription sogar dann beeinflussen, wenn sie einige tausend Nukleotide vom Promotor entfernt an die DNA gebunden haben (bei Prokaryonten funktioniert das nicht); dadurch kann der Promotor durch eine große Anzahl verschiedener regulatorischer Gensequenzen kontrolliert werden (bei Prokaryonten normalerweise nur eine genregulatorische Sequenz, in der Nähe des Promotors)
- ❖ Bei der Initiation der Transkription muss die Packung der DNA in Nukleosomen und andere Chromatinstrukturen beachtet werden

2.4.2 Kontrolle bei der RNA-Prozessierung

- ⇒ Bei der RNA-Prozessierung kann auf drei Ebenen für Regulation gesorgt werden: beim Anknüpfen des Poly-A-Schwanzes, beim Capping und beim Splicing
- ⇒ Polyadenylierung: Länge des Poly-A-Schwanzes reguliert Stabilität der mRNA
Anscheinend besteht ein Zusammenhang zwischen Länge des Anhängsels und Lebensdauer der RNA (Poly-A scheint vor Abbau durch Nuklease zu schützen → je länger, desto längere Lebenszeit)
Lebensdauer der mRNA bestimmt deren Translationsdauer
- ⇒ Capping: an die mRNA wird ein Guanosintriphosphat angehängt
anschließend wird das neue Ende methyliert (manchmal auch mehrfach)

die verschiedenen Cap-Strukturen spielen eine Rolle beim Splicing und schützen die mRNA vor Abbau durch Phosphatasen und Nukleasen (→ Lebensdauer der mRNA)

⇒ Splicing:

durch Proteine und kleine RNAs (snRNAs) katalysiert diese sind im sog. Spliceosom organisiert unterschiedliches Spleißen der gleichen mRNA ergibt verschiedene reife RNAs → unterschiedliche Proteine

2.4.3 Translationskontrolle

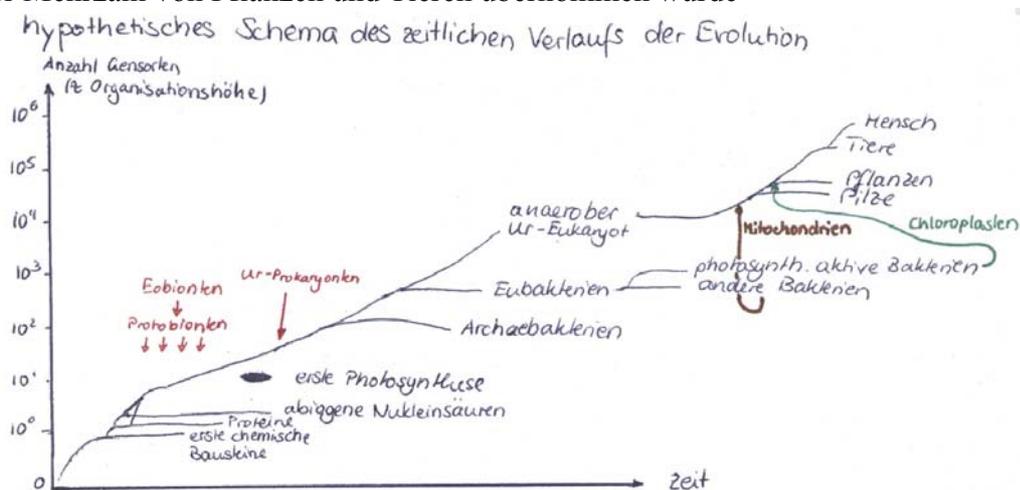
- ⇒ Der Translationskontrolle sind bereits die beiden anderen Stufen der Expressionskontrolle vorangegangen, d.h. Ausgangspunkt ist hier eine reife mRNA
- ⇒ für die Translation unbedingt nötig sind: „Adaptermoleküle“ (tRNA)
 - die Zuordnung der richtigen AS zum passenden Anticodon (an der tRNA) wird durch Enzym Aminoacyl-tRNA-Synthetase übernommen
 - Ribosom → P-Stelle (P = Peptidyl) und A-Stelle (A = Aminoacyl)
- ⇒ zur Translationskontrolle gehört die Selektion von Kern- bzw. Cytosolproteinen (synthetisiert im Zytoplasma) und ER- bzw. Membranproteinen (am rauhen ER synthetisiert); zur Unterscheidung besitzen Membranproteine besondere Signalsequenzen (eigentlich haben fast alle Proteine einen „Adressaufkleber“...)
- ⇒ die Signalsequenzen befinden sich meist am Anfang des Proteins und werden zuerst translatiert → SRPs (Signal Recognition Particles) erkennen diese Sequenz → das Ribosom mit der mRNA wird an einen sog. Translokationskomplex an der ER-Membran gebunden → von dort aus wird das Protein direkt in das Lumen bzw. die Membran des ER synthetisiert → die Signalsequenz wird vom fertigen Protein abgeschnitten und im ER-Lumen aufgelöst
- ⇒ selbst für fertige Proteine verfügt die Zelle in den meisten Fällen noch über Aktivierungs-/Inaktivierungsmechanismen, die die Funktion regulieren

2.5 Sexualität und Meiose

- ⇒ Viele Organismen vermehren sich asexuell, z.B. Bakterien (einfache Teilung), es entstehen so Nachkommen, die genetisch völlig identisch mit dem elterlichen Organismus sind
- ⇒ Die sexuelle Fortpflanzung dagegen involviert die Vermischung der Genome zweier Individuen zu Nachkommen, die sich untereinander und von ihren Eltern unterscheiden

2.5.1 Sexualität in der Evolution

- ⇒ Anscheinend war die sexuelle Fortpflanzung in der Evolution ein so großer Vorteil, dass sie von der Mehrzahl von Pflanzen und Tieren übernommen wurde



⇒ Kurz noch ein paar Begriffe:

Population = Ansammlung von Individuen einer Art (an einem Ort) zu einem bestimmten Zeitpunkt bzw. Zeitabschnitt

panmiktische Population = in der Population bestehen keine Sexualitätsschranken, jedes Individuum kann sich (theoretisch) mit jedem paaren

Art (Definition nach E. Mayr, 1975) = Arten sind Gruppen sich miteinander kreuzender natürlicher Populationen, die hinsichtlich ihrer Fortpflanzung von anderen derartigen Gruppen isoliert sind (→ Löwe in Afrika und Löwe in Asien sind demnach keine Art, da sich ihre Populationen weit voneinander entfernt befinden und sie sich daher nicht kreuzen können → Lösung: aufgrund der gleichen äußeren Merkmale (und der Tatsache, dass sie sich mit Hilfe des Menschen doch vermehren können, z.B. in Zoos) spricht man von einer Morphospezies)

Subpopulation = können sich im Laufe der Zeit bilden, verschwimmende Artgrenzen

Genpool = Gesamtheit der Gene (= aller Allele; Allel = Zustandsform eines Gens) einer Population

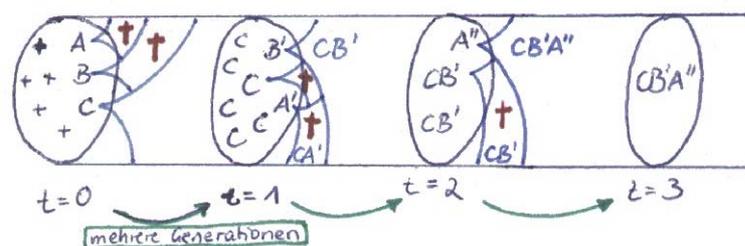
Horizontaler Gentransfer = Übertragung von Genen von einer Spezies auf eine andere

Vertikaler Gentransfer = Übertragung von Genen von Generation zu Generation

⇒ ein kleines Gedankenexperiment zur Rolle der sexuellen Fortpflanzung in der Evolution:

- ❖ stellen wir uns eine Population vor, in der neben den Wildtyp-Individuen (+) noch Individuen mit der (dominanten) Mutation A oder B oder C existieren, die besonders gut an ihre Umwelt angepasst sind und dadurch einen Selektionsvorteil gegenüber den anderen Individuen besitzen
- ❖ die Reihenfolge der Selektionsvorteile sei dabei: (+) schlechter als (A) schlechter als (B) schlechter als (C) schlechter als (AB) schlechter als (AC) schlechter als (CB) schlechter als (ABC)
- ❖ nun betrachten wir die Entwicklung einer Population, die sich asexuell fortpflanzt:

Mutation + Selektion ohne Sexualität
Population



Am Anfang existieren alle vier Varianten nebeneinander, durch den Selektionsvorteil wird jedoch schon bald der Wildtyp ganz verdrängt; (B) und (C) verdrängen zuerst (A), bevor (B) von (C) verdrängt wird; zum Zeitpunkt $t = 1$ besteht die Population also ausschließlich aus Individuen mit der Mutation (C)

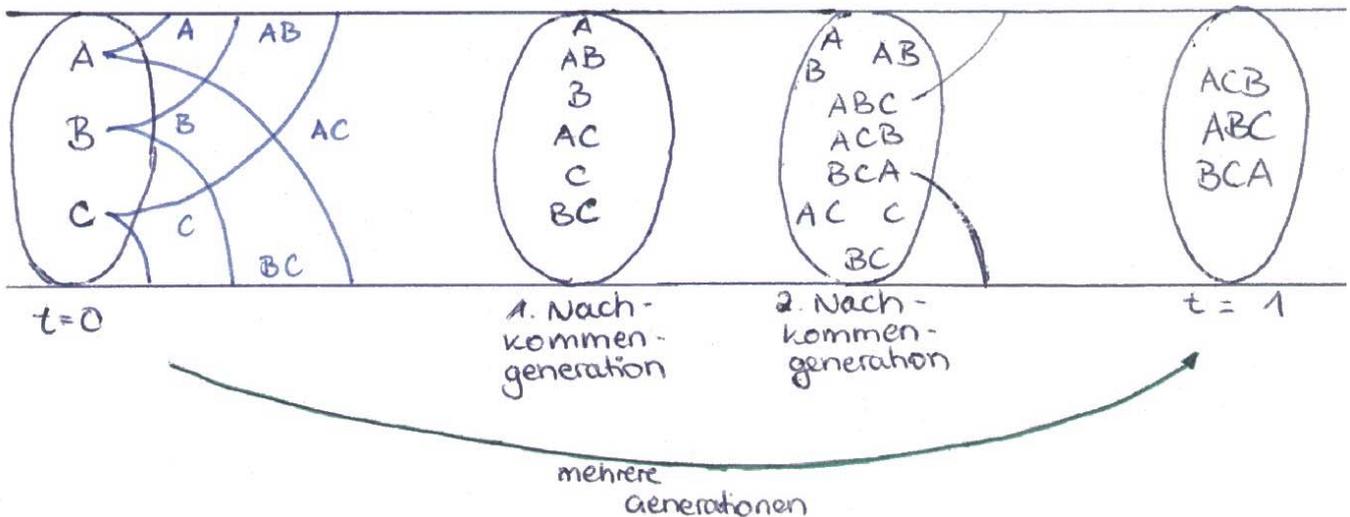
In dieser Population treten nun wieder die beiden Mutationen (A) und (B) auf (der Strich oben dient nur der zeitlichen Unterscheidung!!), es entstehen Individuen mit den Genotypen (CA) und (CB), die nach und nach die (C)-Individuen verdrängen; (CB) hat einen Selektionsvorteil gegenüber (CA) und setzt sich durch, die Population zum Zeitpunkt $t = 2$ besteht nur aus Individuen mit den Mutationen (CB)

In der Population zum Zeitpunkt $t = 2$ tritt nun noch die Mutation (A) auf, es entstehen Mutanten mit dem Genotyp (ABC), die schließlich (CB) verdrängen; zum Zeitpunkt $t = 3$ sind alle günstigen Mutationen in der Population akkumuliert

→ die evolutionäre Selektion dauert bei asexueller Vermehrung ziemlich lang!!

❖ und nun das gleiche „Experiment“ in einer Population, die sich sexuell vermehrt:

Mutation + Selektion mit Sexualität



Durch die sexuelle Vermehrung können schon in der ersten Generation Doppelmutanten mit (AB), (AC) und (CB) im Genotyp entstehen, sie existieren neben den Mutationen (A), (B) und (C) [aus Gründen der Übersichtlichkeit hab ich den Wildtyp und daraus resultierende Kombinationen weggelassen]; in der nachfolgenden 2. Nachkommengeneration treten schon neben Wildtyp, Einfach- und Zweifachmutanten auch Dreifachmutanten auf; die Dreifachmutanten setzen sich mit der Zeit gegen alle anderen durch, zum Zeitpunkt $t = 1$ besteht die gesamte Population bereits aus Individuen, die Träger der drei günstigen Mutationen sind

→ die sexuelle Vermehrung beschleunigt den evolutionären Selektionsvorgang!!

- ⇒ Die sexuelle Vermehrung ist für die Organismen sehr aufwändig und die Möglichkeit, dass durch die Kombination der Gene eine Veränderung zum Schlechten eintritt ist genau wahrscheinlich wie eine Veränderung zum Besseren
- ⇒ Trotzdem scheint die sexuelle Vermehrung für das Überleben in einer Umwelt, die sich ständig in unvorhersehbarer Weise ändert, von Vorteil zu sein; wenn zwei Eltern Nachkommen mit verschiedenen Genkombinationen erzeugen besteht eine größere Chance, dass wenigstens einer der Nachkommen durch seine Genausstattung die optimale Kombination von Eigenschaften besitzt

2.5.2 Die Meiose

- ⇒ die sexuelle Vermehrung stellt die Organismen vor ein Problem: wie kann bei der Vermischung elterlicher Gene der arttypische Chromosomensatz erhalten werden?
- ⇒ Lösung des Problems: Organismen bilden Keimzellen durch Meiose
- ⇒ Die Meiose wurde 1883 entdeckt, als man erkannte, dass Keimzellen haploid und Körperzellen diploid sind; die spezielle Art der Zellteilung, die zu den haploiden Gameten führt wurde Meiose (griech.: Verkleinerung, Verminderung) genannt
- ⇒ mit Ausnahme der Geschlechtschromosomen sind in einem diploiden Zellkern von jedem Chromosom zwei Kopien, eine maternale und eine paternale, vorhanden, die genetisch nicht identisch sind, sondern i.d.R. verschiedene Allele tragen (sog. homologe Chromosomen)
- ⇒ in der Mitose erhalten die Tochterzellen jeweils eine Kopie des maternalen und des paternalen Chromosoms; in der Meiose dagegen erhalten die Tochterzellen nur ein einziges Chromosom, kein Homologenpaar; dies ist nötig, damit bei der Fusion der Gameten wieder ein diploider Chromosomensatz entsteht

- ⇒ die Zuteilung der maternalen und paternalen Chromosomen erfolgt zufällig, so dass neue Kombinationen entstehen
- ⇒ die Meiose könnte durch eine einfach Abänderung der Mitose die Reduktion des Chromosomensatzes erreichen, indem einfach die Replikation der Chromosomen ausgelassen wird; aus unbekanntem Gründen ist die Meiose aber komplizierter und erfolgt in zwei getrennten Teilungen

⇒ Phasen der Meiose:	Teilung I	Prophase I	Leptotän
			Zygotän
			Pachytän
			Diplo-tän
			Diakinese
		Metaphase I	
		Anaphase I	
		Telophase I	
	Cytokinese		
	Teilung II	Prophase II	
		Metaphase II	
		Anaphase II	
		Telophase II	
	Cytokinese		

- ⇒ Prophase I: besonders langes Stadium, kann bis zu mehrere Jahre dauern

Leptotän Replikation der DNA ist bereits erfolgt (vorhergehende Interphase)

Chromosomen werden erstmals als dünne Fäden sichtbar, sind mit ihren Telomeren an der inneren Kernmembran verankert und zeigen ein charakteristisches Muster von Chromomeren (= Abschnitten mit erhöhtem Kondensationsgrad); die beiden Chromatiden eines jeden Chromosoms sind noch nicht auflösbar

Zygotän Beginnende Chromosomenpaarung (Synapsis)

dabei bildet sich an den Chromosomenenden eine besondere Struktur, der Synaptonemalkomplex; in diesem Komplex liegen die Chromosomenachsen ca. 100nm auseinander, zwischen ihnen befindet sich ein zentrales Element, dessen Struktur und Zusammensetzung noch nicht genau bekannt ist die Synapsis verläuft reißverschlußartig bis die beiden Homologen vollständig gepaart sind und einen sog. Bivalenten bilden; es paaren sich nur homologe DNA-Abschnitte (funktioniert als z.B. bei invertierten Abschnitten nicht)

Pachytän Synapsis abgeschlossen, die je vier Chromatiden der beiden Homologen sind eng gepaart

In diesem Stadium findet die genetische Rekombination statt, bei der homologe Chromosomen brechen und über Kreuz wieder verknüpft werden (crossing over, meist 1 bis 5 pro Homologenpaar); dabei treten lichtmikroskopisch erkennbare sog. Rekombinationsnodule an den Bruchstellen auf

über die Proteine, die diese Strukturen ausbilden, weiß man bis jetzt nur sehr wenig

Diplotän die homologen Chromosomen beginnen sich wieder zu trennen (Desynapsis)

an den Überkreuzungsstellen (Chiasmata) der crossing over werden sie noch zusammengehalten
 bei vielen Zellen kann man in dieser Phase die vier Chromatiden deutlich erkennen: sie bilden eine Achse, von der nach beiden Seiten Schleifen ausgehen; aufgrund dieser Struktur werden Diplotänchromosomen auch als Lampenbürstenchromosomen bezeichnet

Diakinese die Schleifen sind Orte intensiver RNA-Synthese
 RNA-Synthese hört auf, Chromosomen beginnen zu kondensieren

Chiasmata und Chromatiden deutlich sichtbar

- ⇒ Metaphase I: die Bivalenten ordnen sich in der Äquatorialebene der Zelle an
 Es werden Kinetochoren ausgebildet, aber nur auf einer Seite der beiden Schwesterchromatiden, so dass sich die Kinetochorfasern nur gegen einen Spindelpol richten
- ⇒ Anaphase I: die noch ungetrennten Centromeren eines jeden Bivalenten trennen sich von den beiden Schwesterchromosomen werden je zwei Chromatiden zu den verschiedenen Polen gezogen (wichtiger Unterschied zu Mitose!!)
 dabei werden väterliche und mütterliche Chromosomen unabhängig voneinander auf die Tochterzellen verteilt

⇒ Telophase I und Cytokinese: Teilung in zwei Tochterzellen
 Übersicht über die erste Teilung der Meiose:

die beiden Tochterzellen unterscheiden sich genetisch voneinander und von der Vorgängerzelle

- ⇒ Die sich anschließende zweite Teilung der Meiose unterscheidet sich im Mechanismus kaum von einer normalen Mitose; in der kurzen Interphase zwischen Teilung I und Teilung II findet jedoch keine DNA-Synthese statt
- ⇒ Prophase II: Chromosomen bestehen noch aus 2 Chromatiden, am Centromer verbunden
- ⇒ Metaphase II: Anordnung der Chromosomen in der Äquatorialebene
 an beiden Seiten des Centromers werden Kinetochoren ausgebildet, an denen die Kinetochorfasern ansetzen
- ⇒ Anaphase II: Spindelverkürzung zieht die Chromosomen auseinander
 Durch die Zugkräfte reißen die Centromere auseinander und die Chromatiden werden in entgegengesetzter Richtung zu den Polen gezogen
- ⇒ Am Ende dieser Teilung liegen vier haploide Zellen vor, die sich dann zu Gameten differenzieren
- ⇒ kurzer Vergleich von Meiose und Mitose:

Meiose	Mitose
2 Teilungen	1 Teilung
aus einer diploiden Zelle entstehen vier haploide Tochterzellen	aus einer diploiden Zelle entstehen zwei diploide Tochterzellen
genetische Rekombination durch crossing over der Chromosomen in der Prophase I und durch unabhängige Verteilung der	keine Rekombination

väterlichen und mütterlichen Chromosomen	
Tochterzellen sind genetisch nicht identisch	Tochterzellen genetisch identisch

2.5.3 Keimbahnzellen

- ⇒ Bei der Befruchtung verschmelzen zwei durch Meiose gebildete haploide Gameten zu einer diploiden Zygote; die Gameten werden in speziellen Organen gebildet, die mit höherer Organisation auch komplizierter aufgebaut sind; auch in der Ausbildung der Gameten setzt mit zunehmender Entwicklungshöhe eine Differenzierung ein (Größenzunahme des weiblichen Gameten, Verlust der Beweglichkeit, ...) → Formen der sexuellen Vermehrung:
- ❖ Isogamie Gameten versch. Sexualpotenz morphologisch gleich
Lassen sich nur anhand ihres Paarungsverhaltens in + und – unterscheiden (physiologische Anisogamie)
 - ❖ Anisogamie Gameten unterschiedlicher Sexualpotenz sind morphologisch ähnlich
Unterscheidung in Makrogameten („weiblich“) und Mikrogameten („männlich“)
 - ❖ Oogamie weibliche Gameten (Eizellen) geißellos, unbeweglich, riesig groß
männliche Gameten (Spermien) klein, geißellos, beweglich
→ unterscheiden sich morphologisch sehr stark voneinander
- ⇒ Mammalia-Embryonen entwickeln sich intrauterin → die Eizelle muss keinen Dotter zur Ernährung enthalten (Embryo durch Plazenta versorgt), frühe Entwicklungsstadien müssen nicht so schnell durchlaufen werden (Schutz durch Uterus)
- ⇒ Bei allen Wirbeltierembryonen werden schon früh in der Entwicklung bestimmte Zellen beiseitegestellt, die die Vorläufer der Gameten werden. Diese Zellen nennt man promordiale Keimzellen (auch Urkeimzellen oder Keimbahnzellen).
- ⇒ die Keimbahnzellen entstehen im extraembryonalen mesodermalen Gewebe und wandern von dort in die Gonadenanlagen ein
- ⇒ Eigenschaften der Keimbahnzellen: sind Stammzellen
Bleiben rund, wenig Umweltkontakt → nicht von anderen Zellen/Geweben beeinflusst → bleiben totipotent
- ⇒ Bei Mammalia findet zunächst keine Geschlechtsspezifizierung statt, es werden beide Geschlechter angelegt (sexually indifferent); erst das Soma bestimmt durch Hormone die weitere Entwicklung → da Ovar und Hoden sich anfangs gleich entwickeln, müssen nur noch die „überflüssigen“ Dinge zurückgebildet werden
- Männliche Entwicklung ← indifferentes Stadium → weibliche Entwicklung
Bild dazu findet man im Internet wenn man nach Müllerschen Gängen oder Wolffschen Gängen sucht
- ⇒ Bekannte Geschlechtssysteme sind:
- | | | |
|------------------------|-------------------------------|--|
| XY-System | XX = ♀ | |
| | XY = ♂ | |
| X0-System | Bsp: Locusta | |
| | XX = ♀ | |
| | X0 = ♂ | |
| ZW-System | Bsp.: Haushuhn | |
| | ZZ = ♂ | |
| | ZW = ♀ | |
| Haplo-diploides System | Bsp.: Bienen | |
| | ♀ diploid | |
| | ♂ haploid | |
| phänotypisch | Bsp: Reptilien | |
| | tiefe Temperaturen → ♂ | |
| | hohe Temperaturen → ♀ | |
| | oder andersherum, artabhängig | |
| | Bsp: Bonellia (ein Wurm) | |

Dichte Besiedlung → (Zwerg-)♂

Wenig Besiedlung → ♀

⇒ Die meisten Spezies haben nur zwei Typen von Gameten, die Eizellen (Oocyten) und die Spermien (Spermatozoen). Diese sind i.d.R. völlig unterschiedlich in Bau und Aufgaben (→ „Arbeitsteilung“)

Oocyten gehören zu den größten Zellen des Organismus
unbeweglich

helfen mütterlichen Genen beim Überleben → große Vorräte an Ausgangsstoffen für Wachstum und Entwicklung; wirksame Schutzhülle

Spermatozoen gehören zu den kleinsten Zellen des Organismus

Hochbeweglich, schnell, optimiert auf Effizienz bei der Befruchtung

Einziges Ziel: Weitergabe der väterlichen DNA

⇒ Bau der Spermatozoen:

Spermien sind „abgespeckte“ Zellen

Sie besitzen eine starke Geißel und Mitochondrien zur Bereitstellung der erforderlichen Energie; Organellen wie Ribosomen, ER, Golgi-Apparat fehlen

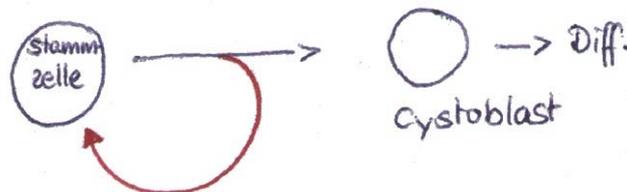
Funktionell unterscheidbare Regionen sind Kopf (enthält haploides Genom, extrem dicht gepackt) und Schwanz (Antrieb, hilft auch beim Durchbohren der Eihülle)

Im Kopf der meisten Spermien befindet sich ein spezialisiertes Sekretions-Vesikel (sog. Akrosomen-Vesikel), das hydrolysierende Enzyme zum Durchdringen der äußeren Eihülle enthält

Die Mitochondrien im Schwanz liegen im vorderen Teil des Schwanzstücks, genau dort wo das von ihnen gebildete ATP zum Antrieb der Geißel verbraucht wird

⇒ Spermiogonese – der Weg vom Cystoblast zum Spermium

- ❖ Die Spermatogenese beginnt bei ♂ erst mit Einsetzen der Geschlechtsreife
- ❖ Ursprung aller Spermien sind die primordialen Keimzellen, die in die Gonadenanlagen eingewandert sind
- ❖ In den Gonaden befinden sich die Keimzellen in aufgerollten Röhren, den Samenkanälchen, in denen auch die Spermatogenese kontinuierlich stattfindet; die noch unreifen Keimzellen werden nun Spermatogonien genannt und fungieren als Stammzellen
- ❖ Durch mitotische Teilungen entstehen kontinuierlich (diploide) Tochterzellen; diese differenzieren sich entweder weiter (werden Cystoblast genannt) oder werden selbst zur Stammzelle



- ❖ Im Laufe der Differenzierung bewegen sich die Zellen, die zu Spermien werden, von der Basallamina der Samenkanälchen zu deren Lumen:
- ❖ Die Cystoblasten heißen auch primäre Spermatocyten. Sie durchlaufen die erste Teilung der Meiose und werden zu sekundären Spermatocyten mit haploidem Chromosomensatz aus Chromosomen mit jeweils 2 Chromatiden
- ❖ Aus den sekundären Spermatocyten werden in der zweiten Teilung der Meiose haploide Spermatisden mit 1-Chromatid-Chromosomen

- ❖ Die Spermatiden machen anschließend eine morphologische Differenzierung durch, werden in das Lumen der Samenkanälchen entlassen und bewegen sich zu den Nebenhoden, wo sie gespeichert werden und noch weiter reifen
- ❖ Während der gesamten Spermatogenese sind die Teilungen des Cytoplasmas nicht vollständig, es bleibt immer eine Cytoplasmabrücke zwischen den Einzelzellen. Es entsteht ein Zellcluster (Syncytium), das sicherstellt, dass die für die Differenzierung nötigen RNA-Produkte (wären nur in einem diploiden Genom vollständig, die Zellen sind aber haploid) auch gleichmäßig über alle Zellen verteilt ist; so kann die Entwicklung der Spermien durch die Produkte beider elterlicher Chromosomen gelenkt werden

⇒ Bau der Eizelle: die meisten tierischen Eier sind riesengroße Zellen
Oocyten sind noch keine reifen Eizellen, sondern unterliegen mehreren Differenzierungsschritten, bevor sie dazu zu werden
Ei-Cytoplasma enthält Nahrungsreserven in Form von Dotter (reich an Lipid und Protein, als Dotterkörner); bei Eiern, die sich außerhalb des Mutterleibs entwickeln, kann der Dotter bis zu 95% des Zellvolumens ausmachen; bei der intrauterinen Entwicklung der Säugetiere ist der Anteil, wenn überhaupt vorhanden, sehr gering
Besitzen eine spezialisierte Art der extrazellulären Matrix als Eihülle, besteht überwiegend aus Glykoproteinen; wird bei Nicht-Säuger-Eiern Vitellinschicht, bei Säugetieren Zona pellucida genannt; für Schutz vor mechanischer Verletzung und als artspezifische Barriere für Spermien
Vitellinschicht erhält oft zusätzliche Auflagerungen, z.B. harte Chorionschicht bei Insekten, Gallerthülle bei Froscheiern, Eiweiß und Schale bei Vogeleiern
Viele Eier enthalten im äußeren Cytoplasma-Bereich (Cortex = Rinde) spezielle sekretorische Vesikel; wird das Ei durch ein Spermium befruchtet und damit aktiviert, geben die Rindenvesikel ihren Inhalt ab; dieser bewirkt, dass die Eihülle sich verändert und das Verschmelzen mit anderen Spermien verhindert wird

⇒ Oogenese bei Mammaliern:

- ❖ Ein sich entwickelndes Ei heißt Oozyte; um zum reifen Ei zu werden, bedarf es einiger spezieller Veränderungen des normalen Zellzyklus → Oocyten haben einen Mechanismus entwickelt, um die Meiose anzuhalten
- ❖ Die Oogenese verläuft zwar in einigen Einzelheiten bei verschiedenen Organismen unterschiedlich, die grundsätzlichen Stadien sind aber gleich:
- ❖ Urkeimzellen wandern zu den sich bildenden Gonaden und werden Oogonien
- ❖ Nach mitotischer Teilung entsteht aus dem Oogonium weitere Stammzellen und Zellen, die sich zu primären Oocyten weiterdifferenzieren (siehe Stammzellkonzept oben)
- ❖ Beginn der ersten meiotischen Teilung: Replikation der DNA, Paarung der homologen Chromosomen, crossing over... anschließend wird der Zellzyklus in der Prophase I (entspricht G₂-Phase im Zellzyklus, intensive Transkription an Lampenbürstenchromosomen) für Tage, Monate, sogar Jahre (Mensch) angehalten
- ❖ In dieser „Wartephase“ werden die Eihülle und die Ringengranula synthetisiert, Zellen von Nicht-Säugetieren akkumulieren Eidotter, Ribosomen, Glykogen, Lipide und mRNA
- ❖ Die weitere „Oocyten-Reifung“ beginnt erst nach der Geschlechtsreife und wird von Hormonen stimuliert (→ weiblicher Zyklus), die die Fortsetzung der ersten meiotischen Teilung einleiten; am Ende der Teilung I der Meiose wird das

Cytoplasma asymmetrisch geteilt: es entstehen ein kleines Polkörperchen und eine große sekundäre Oocyte

- ❖ Durch die Teilung II der Meiose entsteht ein reifes Ei und ein weiteres Polkörperchen; bei den meisten Wirbeltieren wird jedoch die Teilung II in der Metaphase angehalten und erst bei der Befruchtung, vor dem Verschmelzen von Ei- und Spermienkern, vollendet.

- ❖ Um ihre enorme Größe zu erreichen, gibt es für Eizellen verschiedene Strategien: viele zusätzliche Genkopien und größere Anzahl an Ribosomen für intensive Synthesetätigkeit oder spezielle Nährzellen, die mit der Eizelle über Cytoplasmabrücken verbunden sind und ihre Syntheseprodukte direkt ins Eicytoplasma abgeben können
Bsp: Drosophila-Ei (1 Oogonium → 16-Cell-Cluster durch Mitose → 1 Zelle wird Eizelle, die anderen werden Nährzellen)

- ❖ Zusätzlich wird die Eizelle von Follikelzellen mit kleinen Synthesevorläufermolekülen versorgt; diese Zellen sezernieren häufig auch Makromoleküle für die Eihülle und Stoffe, die über die Zelloberflächenrezeptoren der Eizelle deren räumliche Musterbildung und axiale Asymmetrie kontrollieren

2.5.4 Befruchtung

- ⇒ Erste Untersuchungen der Befruchtung an Meeres-Invertebraten (Seeigeln) → äußere Befruchtung, leichter zugänglich als innere Befruchtung im weiblichen Geschlechtstrakt
- ⇒ Durchbruch in den 1950ern durch erstmalige in vitro-Befruchtung → molekulare Vorgänge bei Säugetieren konnten erstmals untersucht werden
- ⇒ Verschmelzen die Gameten (Befruchtung) nicht innerhalb weniger Stunden nach Abgabe miteinander, so gehen sie zugrunde.
- ⇒ Molekulare Mechanismen der Befruchtung → siehe Entwicklungsbiologie

2.5.5 Sexuelle Fortpflanzung bei Einzellern (am Beispiel der Ciliaten)

- ⇒ Die häufigste Form der Fortpflanzung bei Einzellern ist die einfache asexuelle Vermehrung durch Teilung; einige, wie die Gruppe der Ciliaten, sind jedoch auch zu sexueller Vorgängen fähig (→ besitzen vegetativen Makronukleus und generativen Mikronukleus)
- ⇒ Normalerweise vermehren sich Ciliaten durch Querteilung (asexuell), treffen jedoch zwei artgleiche Individuen verschiedener Paarungstypen aufeinander, können sie durch Konjugation ihre genetische Information austauschen
- ⇒ Paarungstyp = versch. Zelltypen, die bei Sexualvorgängen genetisches Material untereinander austauschen; nur Zellen versch. Paarungstyps können sich paaren; artabhängig kann es nur zwei Paarungstypen (Paramecium aurelia) oder 4, 6, 8, ...
- ⇒ Es dauert ungefähr 400 Generationen vegetativ vermehrter Individuen ehe wieder eine sexuelle Vermehrung auftritt
- ⇒ Die Konjugation läuft folgendermaßen ab (Bsp: Paramecium aurelia, 2 Mikrokerne, 1 Makrokern):
 - 1 zwei Zellen verschiedenen Paarungstyps legen sich in der Mundregion aneinander und bilden eine Plasmabrücke aus
 - 2 die Micronuclei durchlaufen die Meiose I → je vier haploide Kerne mit 2-Chromatid-Chromosomen
 - 3 Meiose II → je 8 haploide Kerne mit 1-Chromatid-Chromosomen; der Makronukleus beginnt sich aufzulösen
 - 4 Je 7 von den 8 haploiden Kernen generieren

- 5 Die haploiden Kerne teilen sich in einen stationären Kern (Sk; „♀“) und einen Wanderkern (Wk; „♂“), der über die Plasmabrücke in die Partnerzelle gelangt
 - 6 Fusion der haploiden Kerne
 - 7 1. Mitose des Zygotenkerns
 - 8 Trennung der Partnerzellen und 2. Mitose des Zygotenkerns
 - 9 Durch mehrfache Replikation der DNA entstehen aus 2 der 4 Kerne die polyploiden Makrokerne
 - 10 Zusätzliche Teilung der Micronuclei und anschließende Zellteilung
- ⇒ Paramecium kann neben der Konjugation auch noch einen anderen Sexualprozeß, die Autogamie, durchführen; dabei kommt es zu einer Reduktion der genetischen Variabilität

Die Autogamie beginnt ähnlich wie die Konjugation (1 – 4), jedoch ohne Partnerzelle. Der meiotisch gebildete haploide Kern teilt sich (5) in stationären und Wanderkern; diese beiden fusionieren anschließend zum diploiden Kern (6), aus dem wieder Makro- und Mikronukleus entstehen.

Da die beiden haploiden Kerne genetisch identisch sind, ist das diploide Individuum anschließend homozygot für alle Gene (isozygot).

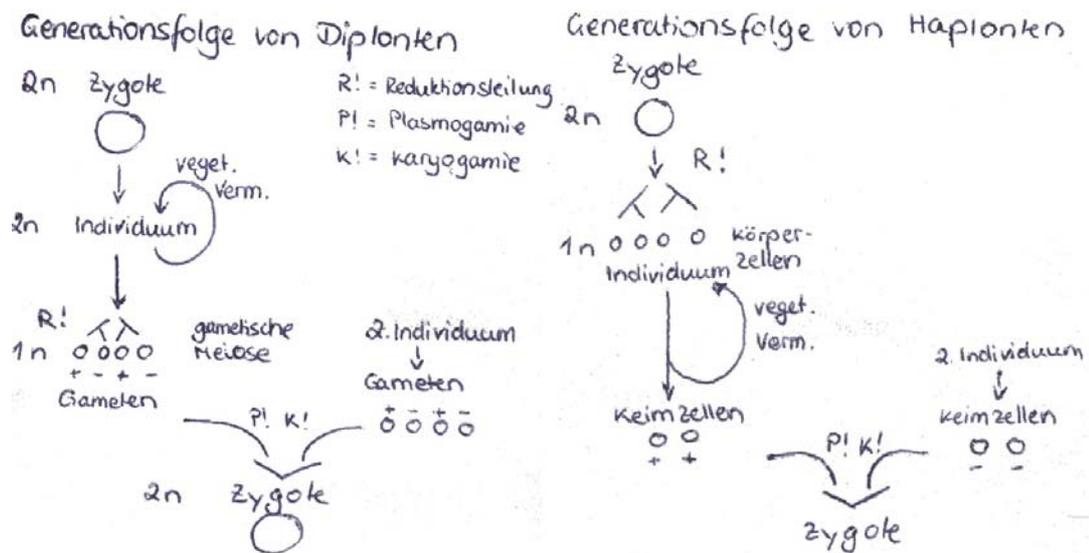
Die Autogamie führt zur Eliminierung von rezessiven Letalmutationen, die ohne diesen Vorgang im Organismus akkumulieren könnten; bei der normalen mitotischen Vermehrung ist Paramecium durch die Polyploidie des Makronukleus gegen die Auswirkung einzelner Mutationen „gepuffert“.

2.6 Diploidie, Haploidie

- ⇒ Bei der Befruchtung verschmelzen haploide Gameten zur diploiden Zygote; die Meiose muss also einen festen Platz in der Generationsfolge einer Art haben
- ⇒ Das heißt aber nicht, dass die Meiose nur bei der Gametenbildung stattfindet, vielmehr gibt es verschiedene Möglichkeiten:
- ❖ Diplonten Organismus (alle Körperzellen) ist diploid
die haploide Phase im Entwicklungszyklus ist auf die Gameten beschränkt (Meiose zur Gametenbildung)
 - ❖ Haplonten Organismus (alle Körperzellen) ist haploid
die diploide Phase ist auf die Zygote beschränkt (Meiose zur Herstellung der haploiden Körperzellen aus der Zygote)
 - ❖ Diplo-Haplonten Mittelding zwischen den beiden
Regelmäßiger Wechsel zwischen haploider und diploider Generation

2.6.1 Generationswechsel

- ⇒ Als Ontogenie bezeichnet man den vollständigen Entwicklungsgang eines Lebewesens, eine Generation ist davon nur ein Teilabschnitt
- ⇒ In einer einfachen Generationenfolge umfasst die Ontogenie nur eine Generation, die mit den Keimzellen beginnt, verschiedene mitotische Teilungen umfasst und mit der Bildung des gleichen Typs von Keimzellen aufhört usw.
- ⇒ In eine solche Generationsfolge ist die Meiose bei Diplonten und Haplonten eingebettet:



(man könnte auch von einem homophasischen Generationswechsel sprechen)

- ⇒ Bei Diplo-Haplonten ist es etwas komplizierter, durch den Wechsel zwischen diploider und haploider Generation handelt es sich nicht mehr um eine Generationsfolge, sondern um einen heterophasischen Generationswechsel:
- ⇒ In einem Generationswechsel kann es zudem noch zur Metagenese (= Wechsel zwischen geschlechtlich und ungeschlechtlich vermehrender Generation) oder zur Heterogonie (Wechsel zwischen eingeschlechtlicher Fortpflanzung [Parthenogenese] und zweigeschlechtlicher Fortpflanzung) kommen
- ⇒ Nach dem Aussehen der beiden Generationen kann man auch noch einmal isomorphen, heteromorphen und anisomorphen, sowie zwei- und dreigliedrigen GW unterscheiden...
- ⇒ Anhand der GW verschiedenen Spezies erkennt man die evolutionäre Entwicklung hin zum diploiden Organismus → diploid zu sein bringt Vorteile: ausgleich von rezessiven Mutationen möglich; mehrere Allele desselben Gens ermöglicht größeres Reaktionsspektrum (z.B. Heterosis-Effekt: F₁-Nachkommen homozygoter Eltern sind besonders leistungsfähig)
- ⇒ Viel mehr über Generationswechsel erfahren wir in Bio II!!

3. Formalgenetik und Mutationen

Die Formalgenetik befasst sich mit den biologischen Methoden, um Gene zu identifizieren, lokalisieren und charakterisieren. Damit schafft sie Voraussetzungen für weitere molekular-, entwicklungs- und verhaltensbiologische Untersuchungen.

3.1 Mendel und der Genbegriff

- ⇒ Wissen um die biologische Vererbung schon um 600 v.Chr., alles übergreifende Theorie aber bis ins 19.Jh. nicht entwickelt
- ⇒ Erster Ansatz kam von Gregor Mendel: In Züchtungsexperimenten ermittelte er Zahlenwerte von Nachkommen der Gartenerbse, die er mosaikartig bezüglich einzelner Eigenschaften betrachtete.
- ⇒ Fand heraus: Mendel'sche Regeln
die „Elemente der Vererbung“ (= Gene) sind paarweise vorhanden (von Vater und Mutter), trennen sich bei der Bildung der Geschlechtszellen voneinander und sind nach der Befruchtung wieder als Paar vorhanden → freie Kombinierbarkeit der Gene
- ⇒ Einige Begriffe:

Genotyp	Gesamtbild der durch die Erbanlagen geg. Merkmale
Phänotyp	Individuelle Ausprägung, Erscheinungsbild eines Individuums oder einer Art; durch Umweltfaktoren

	bestimmte besondere Ausprägung oder Modifikation der Erbanlagen
Gen	DNA-Abschnitt, der für ein funktionelles Produkt codiert
Allel	alternative Formen von Genen, die denselben Locus im Chromosom einnehmen; die verschiedenen Allele unterscheiden sich voneinander durch eine oder mehrere mutative Veränderungen → Allele sind Mutanten eines Gens
Modifikation	umweltbedingte, nichterbliche Unterschiede im Erscheinungsbild

3.1.1 Die Mendel'schen Regeln

- ⇒ Seine Kreuzungsexperimente, mit denen er diese Regel entdeckte, führte Mendel an der Gartenerbse, monözische Pflanzen mit zwittrigen Blüten, die sich ohne große Probleme halten und vermehren lassen; die untersuchten Merkmalspaare waren u.a.:

Samen	rund oder kantig
Kotyledonen	gelb oder grün
Blüten	violett oder weiß
Hülsen	glatt oder eingeschnürt
- ⇒ Erste Erkenntnis: alle Kreuzungen mit homozygoter Parentalgeneration, auch reziprok durchgeführte, ergeben stets einheitliche F₁-Nachkommen; Merkmale, die bei den heterozygoten Nachkommen auftraten, wurden als dominant und solche, die nur homozygot auftraten als rezessiv bezeichnet.
- ⇒ 1. Mendel'sche Regel (Uniformitätsregel):
Kreuzt man zwei homozygote Linien miteinander, die sich in einem oder mehreren Allelpaaaren unterscheiden, so erhält man eine heterozygote Filialgeneration mit einem einheitlichen Phänotyp.
- ⇒ Die Uniformitätsregel erlaubt einen Umkehrschluss: Ist die F₁ für das betrachtete Merkmal nicht uniform, kann einer der beiden Eltern nicht homozygot gewesen sein.
- ⇒ 2. Mendel'sche Regel (Spaltungsregel)
Kreuzt man F₁-Hybriden, die in einem Merkmal heterozygot sind, so ist die F₂-Generation nicht uniform, sondern spaltet phänotypisch (und genotypisch) in bestimmte Zahlenverhältnisse auf.
- ⇒ bei dominant-rezessivem Erbgang erfolgt die Aufspaltung phänotypisch 1:3 (rezessiv:dominant) und genotypisch 1:2:1 (homozygot dominant:heterozygot:homozygot rezessiv)
- ⇒ 3. Mendel'sche Regel (Unabhängigkeitsregel):
Kreuzt man zwei homozygote Linien miteinander, die sich in zwei oder mehreren Allelpaaaren voneinander unterscheiden (Dihybride), so werden die einzelnen Allele bei der Weitergabe durch die Generationen unabhängig voneinander, entsprechend den ersten beiden Mendel'schen Regeln vererbt. Es können dabei in der F₂-Generation neue Merkmalskombinationen auftreten.
- ⇒ Rückkreuzungsexperimente konnten dann Aufschluss geben, ob die Individuen homo- oder heterozygot für das Merkmal waren.

3.1.2 Abweichungen von der Mendel'schen Genetik

- ⇒ Die Wahl der Gartenerbse und die Betrachtung ihrer leicht überprüfbaren Merkmale wie Blütenfarbe, Form der Früchte etc. war Segen und Fluch zugleich. Einerseits ermöglichte sie

erstmal, die Vererbung zahlenmäßig zu erfassen und ein allgemeines Konzept zu entwickeln. Andererseits konnten zahlreiche Phänomene daran nicht entdeckt werden.

⇒ Dazu gehören beispielsweise:

- ❖ Unvollständige Dominanz Bsp: Gartenlöwenmäulchen, Nelke
Ausprägung des Phänotyps dem Phänotyp des einen oder anderen Elternteil angenähert, aber nicht vollständig gleich (muss nicht wie beim intermediären direkt in der Mitte liegen)
Oft eine Frage der Meßmethode, z.B. sind Augenfarbmutanten von Drosophila bekannt, die sich äußerlich nicht unterscheiden (alle haben rote Augen), die aber unterschiedlich Pigmentkonzentrationen aufweisen
- ❖ Superdominanz auch monogene Heterosis genannt
Phänotyp der heterozygoten Tochtergeneration liegt außerhalb der von den Eltern vorgegebenen Grenzen nicht häufig und schwer zu unterscheiden, ob es wirklich von nur einem Gen kommt, oder von der „absoluten Kopplung“ zweier Genpaare (→ molekulare Untersuchung nötig)
- ❖ Kodominanz Bsp: MN-Blutgruppenfaktoren
in heterozygoten Individuen werden beide Allele ausgeprägt, z.B. besitzen heterozygote Träger der Sichelzellenanämie neben den mutierten Erythrozyten auch normale
besonders gut auf Protein-Ebene untersucht
- ❖ Multiple Allelie Bsp: AB0-Blutgruppensystem
Von einem Gen existieren mehrere mögliche Allele, in einem Organismus finden sich aber immer höchstens zwei (homo- oder heterozygot)
- ❖ Epistase Gegenseitige Beeinflussung von Genen
Bsp: bei Mäusen ist das Gen für die Farbe abhängig vom Gen für die Farbausbildung, d.h. ist das Gen für die Farbausbildung rezessiv, kann kein Pigment in das Fell eingelagert werden → die Maus wird ein Albino, auch wenn Gene für braune / schwarze etc. Farbe vorhanden sind
- ❖ Polygenie ein Merkmal wird durch verschiedene Gene geprägt
Bsp: Hautfarbe des Menschen
- ❖ Polyphänie Bsp: Marfan-Syndrom
Ein Gen sorgt für viele verschiedene phänotypische Merkmale; ersichtlich am Marfan-Syndrom: Mutation im Fibrillin-Gen führt zu krankhaftem Bindegewebe → hat Einfluss auf alle Bereiche des Körpers, überdehnbare Gelenke, Schwäche des Herzmuskels, extrem lange Finger/Arme/Beine...
- ❖ Modifikationen nicht-vererbare phänotypische Veränderungen
Verursacht durch bestimmte Umweltbedingungen, z.B. Änderung der Blütenfarbe der Hortensie bei pH-Änderung im Boden

3.2 Mutation und Selektion

- ⇒ Spontane oder induzierte Veränderungen des Erbgutes werden als Mutationen bezeichnet.
- ⇒ Man unterscheidet Genommutationen, Chromosomenmutationen und Genmutationen
- ⇒ Folgen/Arten von Mutationen können sein:
 - ❖ Letale Mutationen → tödlich
 - ❖ Loss-of-function → meist rezessiv, sehr häufig
→ reduziert oder blockiert Genaktivität
 - ❖ Nullmutation → Spezialfall der Loss-of-function
→ kompletter Ausfall einer Genfunktion
 - ❖ Konditionale Mutation → phänotypische Ausbildung unter best. Bedingungen
→ erkennbar unter restriktiven Bedingungen (keine Ausprägung unter permissiven Bedingungen)
→ Bsp: temperatursensitive Hefemutanten, wachsen normal 25 °C, wachsen nicht bei 37 °C
 - ❖ Gain-of-function → ziemlich selten
→ Erwerb einer neuen Genfunktion
 - ❖ Suppressormutation → Zweitmutation
→ kompensiert die Auswirkung einer Mutation in einem anderen Genlocus
 - ❖ dominante neg. Mutation → häufig bei Rezeptoren u. Transkriptionsfaktoren
→ das vom defekten Allel gebildete Protein blockiert die Funktion, auch wenn vom anderen Allel ein intaktes Protein hergestellt werden kann
- ⇒ Manche Mutationen zeigen den gleichen Phänotyp → mit einem Komplementationstest kann festgestellt werden, ob die Mutation im gleichen Gen oder in unterschiedlichen Genen erfolgt ist
- ⇒ Komplementation = Aufhebung eines genetischen Defekts einer Zelle durch Einbringen intakter Gene
- ⇒ Fortgesetzte Mutationen allein ändern nur wenig in einer Population, sofern nicht andere evolutionär wirksame Kräfte (Isolation, Selektion) dazukommen.
- ⇒ Diploide Organismen haben gegenüber haploiden einen Selektionsvorteil, da sie bei Mutation eines Gens auf dem dazu homologen Chromosom noch eine intakte Genkopie besitzen; Zweiter Vorteil ist die Sexualität, ohne die sich im Genom negative Mutationen anhäufen könnten

3.2.1 Genommutationen

- ⇒ Genommutationen sind Aberrationen in der Anzahl des Chromosomensatzes (Euploidie) oder der Zahl einzelner Chromosomen (Aneuploidie).
- ⇒ Man unterscheidet bei der Euploidie die Haploidie und die Polyploidie; letztere kann somatisch sein oder in der Keimbahn auftreten;
- ⇒ Haploidie: nur ein halber Chromosomensatz
bei den meisten tierischen Organismen letal (Ausnahme: einige Insekten mit haplo-diploidem Geschlechtsdeterminationmechanismus, z.B. Bienen, im Soma des haploiden Geschlechts wird die Chromosomenzahl meist aufreguliert)
haploide Pflanzen dagegen sind häufig lebensfähig
haploide Individuen sind i.d.R. zierlicher und weniger vital als ihre diploiden Artgenossen, beide Geschlechter steril, da Meiose nicht durchführbar
- ⇒ Somatische Polyploidie Folge mitotischer Störungen

in der Mitose fallen Kernteilungsprozesse nach der Replikation aus und es entstehen Zellkerne mit verdoppelter Anzahl an Chromosomensätzen (tetraploid, kann bei Wiederholung oktaploid werden)

mit Mitosegift Colchizin einfach herbeizuführen

bei zahlreichen Eukaryonten als normaler Mechanismus der Zelldifferenzierung (z.B. Endomitose in bestimmten Drüsenzellen → Bereitstellung größerer Mengen Matrize für die Transkription)

Sonderform: Polytänisierung (Dipteren, Suspensorzellen von Blütenpflanzen, Macronuclei von Ciliaten) → endomitotische Reduplikation ohne Trennung der Chromatiden, die Anzahl der Chromosomen wird nicht größer, aber die Chromosomen werden vielsträngig

⇒ Keimbahnpolyploidie

durch Ausfall der Reduktion in der Meiose

es entstehen diploide Gameten, die nach der Befruchtung triploide (Anorthoploide = ungerade Zahl Chromosomensätze) oder sogar tetraploide Zygoten (Verschmelzen mit einem anderen diploiden Gameten) ergeben

bei Tieren praktisch immer letal

polyploide Pflanzen sind im Vergleich zu den diploiden ihrer Art meist vitaler und an extremes Klima besser angepasst

beide Geschlechter meist steril, da Probleme in der Paarung der Chromosomen bei der Meiose; Arten mit vegetativer Fortpflanzung sind davon nicht betroffen → in Obstbau / Landwirtschaft gern eingesetzt wegen des größeren Ertrags

⇒ Aneuploidie Hypoploidie oder Hyperploidie

Hypoploidie = Unterzahl einzelner Chromosomen, Monosomie

Hyperploidie = Überzahl einzelner Chromosomen, z.B. Trisomie

Ursache: meistens Segregationsfehler in der Meiose (non-disjunction); manchmal auch durch triploide Parentalzellen: bei der Meiose segregieren zwei der drei homologen normal, die Elemente des dritten Chromosomensatzes werden zufällig in die Gameten verteilt; in Körperzellen können sie durch Segregationsstörungen bei der Mitose entstehen → Zellklone mit unterschiedlichem Karyotyp bilden dann genetische Mosaik

Monosomien sind letal und führen zum Tod in der Embryonalphase, die meisten Trisomien sind ebenfalls letal (Ausnahmen: Trisomie 21 → Down Syndrom; Trisomie 13 → Patau-Syndrom; Trisomie 18 → Edwards-Syndrom)

Ursache für die drastischen Auswirkungen: in der Zelle wird die Menge eines bestimmten Genprodukts durch die Anzahl der Genkopien bestimmt (Dosiseffekt), die Expressionsrate ist jeweils auf die Erfordernisse des Zellstoffwechsels abgestimmt → bei Genommutationen (und Chromosomenmutationen) wird die Gendosis für eine größere Anzahl von Genen verändert → Störung der Genbalance führt zu den Schädigungen

⇒ Aneuploidie der Heterosomen

Heterosomen = Geschlechtschromosomen

Hier gibt es von vornherein einen Mechanismus zur Dosiskompensation, da i.d.R. ein Geschlecht zwei X Chromosomen hat und das andere nur eines

Möglichkeiten: homogametisches Geschlecht inaktiviert ein Heterosom oder heterogametisches

Geschlecht verdoppelt die Expression seiner Gene, beide Mechanismen kommen vor
Dadurch sind Individuen mit Aneuploidien der Geschlechtschromosomen eher lebensfähig als die Träger autosomaler Aneuploidien

Beispiel: Turner-Syndrom (45 X0)
nur 1% der Zygoten überleben bis zur Geburt, zeigen dann das Turner-Syndrom (weiblich, steril, kleine Statur, verschiedene anatomische Defekte...)
Klinefelter-Syndrom (47 XXY)
Männlich, verschiedene Störungen in der Entwicklung, meist steril

⇒ Für die Dosiskompensation gibt es einen Steuermechanismus, der jedoch noch nicht vollständig geklärt ist

3.2.2 Chromosomenmutationen

⇒ Unter Chromosomenmutationen versteht man strukturelle Umlagerungen innerhalb eines Chromosoms.
⇒ Sie werden verursacht durch spontane Brüche der Chromosomen, die durch effektive Reparaturmechanismen auch wieder geschlossen werden können; nur in wenigen Fällen kommt es dabei zu den erwähnten strukturellen Umlagerungen
⇒ die Art der Mutation ist abhängig von der Anzahl und Verteilung der Chromosomenbrüche sowie der Heilung der Fragmente
⇒ Zu den Chromosomenmutationen zählt man: Deletion, Duplikation, Inversion und Translokation

⇒ Deletion: Verlust eines Chromosomenstücks durch einzelnen Bruch ohne Reparatur kann z.B. bei unequal cross over stattfinden
das centromerlose Teilstück geht während der Mitose im Cytoplasma verloren
Nachweis von Deletionen: können nicht rückmutieren
Deletionsheterozygoten manifestieren rezessive Gene, die auf dem zum deletierten Segment homologen Chromosomenabschnitt liegen
Punktmutationen innerhalb des homologen Chromosoms können mit der Deletion nicht rekombinieren

⇒ Duplikation Verdoppelung eines Chromosomenabschnitts
dupliziertes Fragment kann in gleicher Richtung (Tandemduplikation) oder invertiert eingebaut sein
Tandemduplikationen genetisch nachweisbar durch hohe Anzahl unequal cross over
Evolutionär sehr wichtig, da nach der Duplikation der duplizierte Teil eine neue Funktion übernehmen kann, während das ursprüngliche Gen seine Funktion behält
Mögliche Entstehungswege: über Translokation oder Transposition
über reverse Transkriptase: DNA → gespleißte mRNA → rev. Transkriptase → DNA → Einbau (Unterscheidung der beiden Gene und zu den anderen Entstehungsmöglichkeiten, da DNA ohne Introns)

über unequal cross over

- ⇒ Inversion Folge verschiedener Mutations- und Rekombinationsvorgänge
Chromosom bricht an zwei Stellen und wird in umgekehrter Anordnung wieder verknüpft → Reihenfolge der Gene verändert

Inversionshomozygote Chromosomen zeigen charakteristische Schleifen an den Stellen, an denen sie sich nicht paaren können
Man unterscheidet paracentrische (Centromer bleibt an derselben Stelle) und pericentrische (Centromer befindet sich im invertierten Fragment) Inversion; oft treten in den invertierten Bereichen zusätzlich crossover auf, so dass verschieden Rekombinanten entstehen → daraus entstehende Zygoten sterben normalerweise zu Beginn der Embryonalentwicklung ab

- ⇒ Translokation Voraussetzung: Bruchereignisse in unterschiedlichen Chromosomen
Einfachster Fall: reziproke Translokation zwischen nichthomologen Chromosomen → häufig heterozygot lebensfähig, genetisch nachweisbar durch veränderte Kopplungsverhältnisse; typischerweise bildet sich zwischen den beiden Normalchromosomen und den beiden Chromosomen mit der Translokation ein kreuzförmiger Viererverband aus

Verschiedene Formen der Translokation sind letal, da sie entweder zu einer Störung der Genbalance führen oder zu di- und acentrischen Fragmenten führen, die bei der Mitose verlorengehen

- ⇒ Umlagerungen können zu genetischen Positionseffekten führen, das sind reversible Änderungen der Genexpression in Abhängigkeit von einer benachbarten Chromosomen- oder Genmutation
- ⇒ Der Effekt kann nach Wiederherstellung der ursprünglichen Lage oder durch weitere Umlagerung (Verlagerung der Nachbarschaftswirkung in einen anderen Abschnitt des Chromosoms) wieder aufgehoben werden
- ⇒ Man unterscheidet somatisch stabile Positionseffekte, die wie eine normale Mutation ausgeprägt werden und instabile Effekte, bei denen die Mutaten Mosaik aus normalem und mutiertem Phänotyp aufweisen.

3.2.3 Spontane Mutationen

- ⇒ Neben den Mutationen im Genom und in den Chromosomen treten viel häufiger Mutationen einzelner Gene auf; diese Genmutationen sind zum größten Teil Ursache für die erbliche Variabilität einer Population (größter Antreiber der Evolution)
- ⇒ Für die spontane Veränderung des Erbgutes sind verschiedene Mechanismen verantwortlich; allen gemein ist, dass die Veränderungen ohne erkennbare äußere Ursache auftreten.
- ⇒ Genmutationen können schon durch Veränderungen an einer einzigen Base des Gens (Punktmutation) ausgelöst werden; daneben sind auch transponierende Elemente für Genmutationen verantwortlich

⇒ Punktmutationen

- ❖ Im Mikroskop auch an Metaphase- oder Riesenchromosomen nicht sichtbar
- ❖ Durch Insertion, Deletion oder Austausch einzelner Basen
- ❖ Treten zufällig auf, Häufigkeit 10^{-6} pro Gen und Generation (abhängig von Gen und Organismus) Wert kann durch äußere Einwirkung (Umwelt, Experimentator) stark beeinflusst werden
- ❖ Verschiedene Auswirkungen:

Mutationsart	Molekularer Vorgang	Wirkung
Transition	Austausch von C durch T oder umgekehrt bzw. Austausch von A	Abhängig von der Position der Mutation

	durch G oder umgekehrt	
Transversion	Austausch von C durch A oder G und T durch A oder G bzw. Austausch von A durch T oder C und G durch C oder T	Abhängig von der Position der Mutation
Rastermutation	Deletion oder Insertion eines Nucleotids	Verschiebung des Leserasters
Stille Mutation	Transition oder Transversion	Kein Aminosäureaustausch
Fehlsinn-Mutation	Transition oder Transversion	Aminosäureaustausch
Unsinn-Mutation	Basenaustausch führt zu Stoppcodons	Abbruch der Polypeptidsynthese
Nullmutation	Alle Mechanismen möglich, häufig Deletion	Völlige Zerstörung der Genfunktion

- ❖ Basenaustausch → hat aufgrund des degenerierten Codes potentiell die geringste Wirkung
Möglich sind Transition (Austausch einer Purinbase durch die andere bzw. einer Pyrimidinbase durch eine andere) und Transversion (seltener, Austausch einer Purinbase durch eine Pyrimidinbase oder umgekehrt)
- sind umkehrbare Mutationen
- ❖ Leserastermutationen → Mechanismus der Entstehung von Deletionen bzw. Insertionen noch nicht geklärt, tritt aber anscheinend bei uniformen Basensequenzen häufiger auf
- ❖ Mutationsrate ist nicht nur abhängig von Gen und Organismus, sondern ist auch innerhalb von Genen unterschiedlich; manche Positionen, sog. hot spots, sind besonders anfällig für Mutationen
- ⇒ Die spontane Mutationsrate spiegelt die Genauigkeit der Replikationsmaschinerie und die Effektivität der Reparatursysteme. Gene, die die Mutationsrate beeinflussen, heißen Mutatorgene. Dazu gehören neben den Genen für die Replikationsmaschinerie und die Reparatursysteme auch springende Gene, sog. Transposone
- ⇒ Transposons bewegliche genetische Elemente („hüpfende Gene“)
Genauer: sich autonom vermehrende parasitische DNA-Sequenzen ohne festen Platz im Genom
Können beim „Springen“ in ein Gen inseriert werden und dessen Funktion völlig zerstören („gene disruption“) oder in der Kontrollregion eines Gens dessen Expressionsmuster beeinflussen

3.2.4 Drosophila als Modellobjekt der Genetik

- ⇒ Erst T.H. Morgan (1866-1945) hat Drosophila zum Modellorganismus erhoben (an Drosophila hatte er entdeckt, dass Gene auf demselben Chromosom gemeinsam, d.h. „gekoppelt“ vererbt werden, also eine Kopplungsgruppe bilden)
- ⇒ Eigenschaften, die Drosophila zum idealen Studienobjekt machen:
 - ❖ klein, wenig Platz- und Fütteransprüche, einfach und kostengünstig zu halten
 - ❖ große Nachkommenschaft (Statistik!)
 - ❖ kurze Generationszeit, bei 25°C nur 8-9 Tage
 - ❖ geringe Anzahl von Chromosomen (4 im haploiden Genom); Polytäanchrosomen in den Speicheldrüsen der Larven → durch Restriktionskartierung gute Auflösung der einzelnen Chromosomen möglich
 - ❖ kleines Genom, nur 160.000 kb

- ❖ Rekombination ausschließlich auf die weibliche Keimbahn beschränkt

3.3 Genkartierung

- ⇒ Bei Eukaryonten werden die Gene, die sich auf einem Chromosom befinden, gemeinsam als Kopplungsgruppe vererbt. Durch Rekombinationsereignisse in der Meiose kann es jedoch zu Brüchen von Kopplungsgruppen kommen, so dass Rekombinanten entstehen
- ⇒ Über die Häufigkeit der Rekombinationsereignisse können Genkarten für einzelne Kopplungsgruppen erstellt werden, die aber nur die Lage der Gene relativ zueinander angeben
- ⇒ Einfachste Untersuchung zur Genkartierung ist die sog. 2-Faktor-Kreuzung, bei der zwei Genpaare aus einer Reihe Gene derselben Kopplungsgruppe untersucht werden; Beispielsweise werden drei Gene einer Kopplungsgruppe ausgewählt und bei Kreuzungen immer zwei Genpaare betrachtet (also drei Kreuzungen, da drei mögliche 2er Kombinationen betrachtet werden können) → man erhält drei Rekombinationsfrequenzen, mit denen man die Genkarte erstellen kann
- ⇒ Bei der sog. 3-Faktor-Kreuzungen werden drei Genpaare gleichzeitig analysiert, was den Nachweis von Doppel-crossing overs und die Untersuchung der Unabhängigkeit von crossover-Ereignissen erlaubt (anscheinend macht ein vorhandenes crossover das Auftreten eines zweiten in der Nähe wahrscheinlicher)
- ⇒ Genkarten sind solange nicht präzise (und endgültig) wie noch weitere Gene zwischen den bereits untersuchten angenommen werden müssen

4. Entwicklung

Das Bild der Entwicklungsbiologie ist stark von den am besten untersuchten Organismen geprägt – Seeigel, *Caenorhabditis elegans*, *Drosophila*, *Xenopus*, Huhn und verschiedene Nagetiere. Im Prinzip entwickeln sich alle diese Organismen nach dem gleichen Schema:

4.1 Die Zygote

- ⇒ Die sexuelle Vermehrung brachte den Organismen einen entscheidenden Selektionsvorteil, machte aber auch einen Rückschritt nötig: die aus den Sexualvorgängen hervorgehenden Nachkommen sind am Anfang ihrer Entwicklung immer einzellig (sonst würde die ganze Sache auch nicht funktionieren...)
- ⇒ Da sich aus der Zygote ein vollständiges neues Individuum entwickeln kann, darf man sie auch als totipotente Einzeller betrachten.
- ⇒ Schritte auf dem Weg zur Zygote: Begattung → Besamung → Befruchtung

4.1.1. Befruchtung

- ⇒ Bei der Befruchtung verschmelzen die haploide Eizelle und das haploide Spermium miteinander und bilden die diploide Zygote.
- ⇒ So einfach wie sich's anhört, ist es aber nicht:
 - ❖ Nach der Ejakulation durchläuft das Spermium im weiblichen Fortpflanzungstrakt die sog. Kapazitation (Fähigmachung) – genauer Mechanismus unklar, führt aber zu höherer Stoffwechselaktivität und Beweglichkeit
 - ❖ nach Durchdringung der Follikelzellen bindet das Spermium an die Zona pellucida
 - ❖ diese Bindung löst die Akrosomen-Reaktion aus: durch Exozytose wird der Inhalt des Akrosoms, Proteasen und Hyaluronidasen, freigesetzt; mit deren Hilfe wird die äußere Hülle des Eis durchdrungen
 - ❖ an der Oberfläche der Eizelle befinden sich Mikrovilli, die bei der Verschmelzung helfen

- ❖ nach der Verschmelzung der Membranen injiziert der Spermienkopf seinen Kern und andere Organellen (u.a. ein Centriol) in die Eizelle
- ❖ Bei der Befruchtung sollte Polyspermie (Eindringen mehrerer Spermien) möglichst vermieden werden, daher hat die Eizelle zwei Abwehrmechanismen entwickelt
- ❖ Durch die Verschmelzung mit der Membran des Spermiums kommt es zu einer raschen Depolarisierung der Eizell-Membran, was vermutlich das weitere Verschmelzen mit anderen Spermien verhindert und so als primärer Block gegen Polyspermie dient
- ❖ Da sich später das Membranpotential wieder normalisiert, gibt es einen zweiten länger wirkenden Mechanismus, die sog. Rinden-Reaktion (sekundärer Block). Dabei werden im Cortex der Eizelle befindliche Granula exocytiert; ihr Inhalt sorgt für eine Verhärtung der Zona pellucida und es können keine weiteren Spermien eindringen

⇒ Durch die Befruchtung wird bei den meisten Organismen das Ei aktiviert, der Eikern vollendet seine Meiose und verschmilzt mit dem Spermienkern; erst danach ist die Befruchtung beendet

4.2 Entwicklungstheorien

- ⇒ Die Frage, wie ein differenzierter Organismus entsteht, beschäftigt den Menschen schon lange; erste Theorien dazu waren die Präformations- und die Epigenese-Hypothese
- ⇒ Präformation: die Theorie besagt, dass bereits bei der Befruchtung alles vorgebildet ist und im Laufe der Zeit nur noch vergrößert werden muss
- ⇒ Epigenese: postuliert, dass noch nichts vorgebildet ist, sondern sich alles erst entwickeln muss
- ⇒ Die heutigen Modellvorstellungen zur Entwicklung sind natürlich etwas ausgereifter...
- ⇒ Mosaikentwicklung → Entwicklung, bei der jede Zelle einen genau vorbestimmten Teil des Organismus bildet
- ⇒ Regulationsentwicklung → Entwicklung, bei der die Zellen sich gemäß ihrer Umgebung entwickeln, nicht gemäß ihrer (genetischen) Herkunft; dadurch sind auch Furchungszellen totipotent

4.3 Entwicklungsschritte - makroskopisch

- ⇒ Die Epigenese hat gesiegt: in vielen Schritten entwickelt sich aus der vorher noch undifferenzierten, totipotenten Zygote ein eine riesige Anzahl differenzierter Zellen
- ⇒ Grundlagen dieser Differenzierung sind:
 - cell proliferation (Vermehrung)
 - Zellspezialisierung
 - Zell-Interaktion
 - Zellbewegung

4.3.1 Eiorganisation

- ⇒ Frage, wo und wie die Komplexität entsteht beschäftigt die Menschheit seit Jahrtausenden. Fest steht: eine befruchtete Eizelle besitzt ein vollständiges Genom. Aber: Wieviel Information enthält das Plasma?
- ⇒ Eizellen gehören zu den größten Zellen überhaupt, bei ihnen ist das Kern-Plasma-Verhältnis zugunsten des Plasmas verschoben
- ⇒ Das Cytoplasma enthält Dotter (Proteine für Aufbau von Körpersubstanzen; Glycogen und Fett als Energiespeicher) und andere Reservestoffe, die z.T. in somatischen Zellen gebildet und in die Eizelle eingeschleust werden
- Beispiel: Nährzellen der Drosophila-Eizelle

Bei der Oogenese entstehen 16 Zellen, eine wird Eizelle, die anderen werden Nährzellen; welche zur Eizelle wird, bestimmt das Cytoplasma (besitzt Polarität!)

- ⇒ Menge des Dotters abhängig vom Entwicklungsmodus: wenig Dotter, wenn früh Stadium der Selbstversorgung liegt, viel Dotter wenn der Embryo lange ernährt werden muss; Sonderstellung der Säuger, da Nahrung über Plazenta kommt, ist der Dotter nicht nötig
- ⇒ meiste Tiere: Eier mit animal-vegetativer Polarität; Kern meist nahe am animalen, Dotter u.a. meist am vegetativen Pol
- ⇒ animal-vegetative Achse entspricht: antero-posteriorer Achse (Amphibien, Invertebraten)
dorso-ventraler Achse (Fische)
- ⇒ Achsen evtl. auch schon im unbefruchteten Ei vorhanden, Polarität übertragen von mütterlichen Genen → selbst bei hochentwickelten Eiern beschränkt sich die Info des Zytoplasmas auf Polarität und Lokalisation der Keimzellen
- ⇒ Direkt nach der Befruchtung kommt es zu Umlagerungen des Eicytoplasmas, die zur Festlegung der Körperachsen führen, z.B. Bildung des grauen Halbmondes beim Froschei; Bildung des gelben Halbmonds beim Ascidienei
- ⇒ Man nimmt an, dass es im Cytoplasma zusätzlich noch sog. cytoplasmatische Determinanten gibt, die das Entwicklungsschicksal der Zelle bestimmen (Struktur und Wirkungsweise nicht bekannt...)

4.3.2 Furchung

- ⇒ Führt vom ein- zum vielzelligen Organismus; großes Eicytoplasma wird in kleinere Furchungszellen aufgeteilt (kein Wachstum, Kern-Plasma-Relation steigt an bis zum normalen somatischen Wert, dann Verlangsamung des Zellzyklus)
- ⇒ Furchungstyp abhängig von der Dottermenge: Eier mit wenig Dotter furchen holoblastisch (vollständige Durchschnürung), dotterreiche Eier furchen meroblastisch (nur partiell)
- ⇒ Zur holoblastischen Furchung gehören radiäre, bilaterale und Spiralfurchung; die meroblastische Furchung umfasst discoidale und superfizielle Furchung
- ⇒ Furchung von Amphibien holoblastisch radiär
Furchung der vegetativen Hälfte immer etwas verzögert
32-Zell-Stadium = Morula → sezerniert Flüssigkeit ins Innere des Embryos → Blastula (Hohlkugel ähnlich)
- ⇒ Furchung von Seeigeln holoblastisch radiär
- ⇒ Furchung von Ascidien holoblastisch bilateral
konstanter Zellstammbaum, Zellen entwickeln sich herkunftsgemäß und nicht ortsgemäß
- ⇒ Furchung von Insekten meroblastisch superfiziell
Drosophila: nach Befruchtung Teilung des Zygotenkerns ohne Zellteilungen (Syncytium) → Großteil der Kerne wandert nach außen, einige bleiben und bilden Vitellophagen (Dotterkerne)
- ⇒ Furchung Fische/Reptilien/Vögel meroblastisch diskoidal (Keimscheibe auf Dotterkugel)

4.3.3 Gastrulation und Keimblattbildung

- ⇒ Durch die Gastrulationsvorgänge wird die Grundorganisation des Embryos festgelegt
- ⇒ Im bisher einschichtigen Keim kommt es zur Bildung einer zweiten und dritten Zellschicht durch:
 - ❖ Delamination Abblättern von Zellen
 - ❖ Immigration Wanderung von Zellen nach innen
 - ❖ Invagination Einstülpung

- ❖ Epibolie Ausbreitung einer Zellschicht
- ❖ meistens tritt nicht nur ein Mechanismus auf; kann Einzelzellen oder ganze Zellverbände betreffen

⇒ Beispiel: Gastrulation beim Seeigel

zuerst wandern die primären Mesenchymzellen als Einzelzellen vom vegetativen Pol ins Blastocoel ein (Bewegung auf der Basallamina der Blastulazellen)

in der zweiten Phase flacht sich die Blastula am vegetativen Pol ab und stülpt sich als Zellverband ein (Invagination)

die sekundären Mesenchymzellen verursachen durch ihre Wanderung die Ausbildung eines durchgehenden Darmrohrs

im Verlauf der Gastrulation entsteht nach und nach ein dreischichtiger Keim aus den Keimblättern Ektoderm, Entoderm und Mesoderm

⇒ Bildung der Keimblätter: einfachster Fall: Embryo aus 2 Keimblättern (Ento-/Ektoderm) bei Bildung des Mesoderms große Vielfalt

Vorbereitung auf Organogenese

Ektoderm → Epidermis (inkl. Drüsen, Haare, ...)

 → Nervensystem

 → Sinnesepithelien

 → Neuralleistenderivate

Mesoderm → Muskulatur

 → Skelett

 → Gefäßsystem

 → Exkretionsorgane

 → Gonadensoma

Entoderm → Verdauungstrakt mit Anhangsorganen (Leber, Lunge, ...)

⇒ Nachdem die Grundorganisation mit der Ausbildung der Keimblätter beendet ist, werden die verschiedenen Organsysteme ausgebildet

⇒ Organogenese stellt eine höhere Komplexitätsstufe dar, häufig sind Derivate aller drei Keimblätter beteiligt

⇒ Wichtiges Gestaltungsprinzip ist dabei die Segmentierung:

Homonome Segmentierung alle Segmente gleich gestaltet

Heteronome Segmentierung Segmente unterschiedlich spezialisiert, z.B. durch Reduktion, Verschmelzung oder Zentralisation

⇒ Bedeutendste Zentralisation ist die Cephalisation (Kopfbildung): hier werden die wichtigsten Sinnesorgane zur Umweltanalyse gebündelt und in einer zusammenfassenden neuronalen Struktur (Gehirn) ausgewertet. Cephalisation erfolgt in nächster Nähe zum Nahrungsaufnahmeapparat (Mund) und schließt dessen Entwicklung mit ein.

4.4 Entwicklung und Differenzierung – Mechanismen und Prinzipien

⇒ Aus den eben beschriebenen Vorgängen kann man allgemeine Prinzipien formulieren. An den dazugehörigen Mechanismen wird z.T. noch geforscht

4.4.1 Prinzipien der Metazoenentwicklung

⇒ Die vier wesentlichen Prinzipien der Metazoenentwicklung sind:

- ❖ Metazoen sind vielzellige tierische Organismen, deren Einzelzellen durch Zell-Zell-Interaktionen sich selbst und ihre Einbindung in höhere Kompartimentierungsformen erkennen können. Dadurch wird eine höhere Komplexitätsstufe erreicht
- ❖ Die Individualentwicklung geht von einer einzelligen Zygote aus (aus totipotenter Einzelzelle wird vielzelliger Organismus)

- ❖ Frühe Trennung von Keimbahn und Soma: Keimbahnzellen bleiben totipotent und differenzieren sich geschlechtsspezifisch in Eizellen und Spermien. Dabei wird das Imprinting (genomische Prägung) reorganisiert

Genomic imprinting: genomischer Stempel oder auch Kern-Gedächtnis
Bezeichnet das Phänomen, dass in einigen Fällen die Expression eines Gens davon abhängig ist, ob es vom Vater oder der Mutter stammt; eines der beiden Gene erhält einen „Stempel“ (genauer Mechanismus nicht geklärt, aber man weiß, dass die DNA dabei durch die maintenance-Methylase methyliert wird), das imprinting wird mit vererbt, ist u.a. auch ein Teil der Zelldifferenzierung

- ❖ Das Soma organisiert sich zunächst immer als Epithel (diblastisch → zwei Keimblätter, triblastisch → 3 Keimblätter); die epitheliale Organisation kann zugunsten einer parenchymatischen (mesenchymatischen) gewechselt werden
- ⇒ Vorteil epithelial → Epithelien können durch ihre apikal-basale Polarität Funktionsräume abtrennen
Vorteil parenchymatisch → Einzelzellen können beweglich werden und wandern; extrazelluläre Matrix kann bei parenchymatischer Organisation wesentlich vielfältiger eingesetzt werden (Knorpel, Knochen, Sehnen...)
Wechsel zwischen parenchymatischer und epithelialer Organisation in beide Richtungen möglich

4.4.2 Mechanismen der Differenzierung

- ⇒ Grundlage der Entwicklung ist die Differenzierung. Dies ist immer ein mehrstufiger Prozeß, in dessen Verlauf eine Zelle mit größerer Entwicklungspotenz in einen (meist) irreversiblen Zustand der Spezialisierung übergeht (= Realisierung eines Teils ihrer Entwicklungspotenz).
- ⇒ Beruht die Differenzierung auf irreversiblen strukturellen Veränderungen des Zellkerns? → Wurde mit Kerntransplantationsversuchen überprüft:
Furchungskerne und Kerne späterer Stadien besitzen ein vollständiges Genom → totipotente, äquivalente Zellkerne
Aber: Erfolgsrate dieser Experimente nimmt mit höherem Alter der Spenderkerne ab, da Synchronisationsprobleme durch die unterschiedlichen Dauer des Zellzyklus entstehen → deutet auf (teilweise) reversible funktionelle Kerndifferenzierung hin, weitere Hinweise dafür gibt es z.B. bei der Maus: Im Labor parthenogenetisch entstandene Embryonen sind nicht lebensfähig, Ei- und Spermakern sind wahrscheinlich verschieden geprägt und ohne dieses „parental imprinting“ ist die Zygote anscheinend nicht lebensfähig
- ⇒ Die Differenzierung (im Embryo) wird durch verschiedene Mechanismen gesteuert:
- ❖ zyttoplasmatische Determination
Wenn Furchungskerne äquivalent und totipotent sind, dann muss die Differenzierung auf zyttoplasmatischen Faktoren oder Wechselwirkungen zwischen den Zellen beruhen
In Eiern mit hochentwickelter Struktur lassen sich sog. zyttoplasmatische Determinanten nachweisen, die das Entwicklungsschicksal der Zellen, in denen sie sich befinden, bestimmen
 - ❖ Morphogenetische Gradienten
Bei verschiedenen Tiergruppen gibt es Hinweise, dass die zyttoplasmatischen Determinanten nicht auf einen Bereich des Cytoplasmas beschränkt sind, sondern ein Konzentrationsgefälle (morphogenetischen Gradienten) bilden
Beispiel: bei Seeigel-Eiern entlang der animal-vegetativen Achse
bei Drosophila entlang der antero-posterioren und der dorso-ventralen Achsen
 - ❖ Induktionsvorgänge
Induktion = Wirkung (eines Gewebes/einer Zellgruppe/...), die in anderen Teilen des Keimes/Organismus eine Differenzierung o.a. auslöst

In der Gastrulation laufen Determinationsvorgänge ab: in der frühen Gastrulation transplantierte Zellen entwickelten sich an der neuen Stelle ortsgemäß weiter; gegen Ende der Gastrulation transplantierte Zellen entwickelten sich auch am neuen Ort herkunftsgemäß

Beruhet auf einer Wechselwirkung von Zellen, bei der eine Gruppe von induzierenden Zellen ein Signal (Induktor) auf die reagierenden Zellen überträgt, das deren Entwicklungsschicksal bestimmt

Bsp: Mesoderminduktion

Durch Wechselwirkungen zwischen Ento- und Ektoderm entwickeln sich aus dem Ektoderm mesodermale Strukturen

Bsp.: Organisator

Der Organisator ist ein Areal eines Wirbeltierembryos, das nach Transplantation in eine indifferente Region eines anderen Embryos die Bildung eines sekundären Embryos auslösen kann

Harmonischer Aufbau des Embryos wird durch eine Hierarchie der Induktoren gesteuert

Induktive Wechselwirkungen stellen sicher, dass alle Organe / Organsysteme in der richtigen Lagebeziehung zueinander stehen

❖ Zelladhäsion und Morphogenese

Adhäsion zwischen Zellen führte in der Evolution zu vielzelligen Organismen; Morphogenese = Formenbildung

bei zunehmender Organisationshöhe: Bildung von Zellverbänden und Geweben, die durch spezifische Zell-Adhäsion zusammengehalten werden

dafür sind 3 Typen der Zelladhäsion wichtig: Zelle – Zelle, Zelle – Substrat und Zelle – Zelle über spezifische Zellkontakte (siehe Cytologie)

❖ Musterbildung und Positionsinformationen

Bei der Organogenese bilden die Embryonen hochkomplexe und präzise Muster aus, z.B. bei der Entwicklung der Extremitäten

Die Musterbildung beruht darauf, dass die einzelnen Zellen Informationen über ihre (dreidimensionale) Lage im Embryo besitzen

Durch ein embryonales Feld (= Gruppe von Zellen, deren Entwicklungsschicksal und Positionen im Embryo durch die gleichen Grenzen bestimmt werden) wird oft die Musterbildung eingeleitet

wird durch morphogene Substanzen, z.B. Retinsäure, vermittelt: wirken meist auf große Areale; bei feinkörnigen Mustern spielen etwas andere Mechanismen eine Rolle (präzise Wechselwirkungen zw. den einzelnen sich differenzierenden Zellen durch morphogene Substanzen auf den Membranen, die nur auf die direkten Nachbarzellen wirken)

⇒ Die Differenzierung einer Zelle läuft in vier Schritten ab:

- ❖ Initiation Auslöser können intrinsisch oder extrinsisch sein
- ❖ Commitment Bereitschaft der zu differenzierenden Zelle
Sie muss in der Lage sein, dass Initiationssignal zu erhalten (Rezeptor vorhanden) und es zu beantworten (Fähigkeit zur Differenzierung besitzen)
- ❖ Determination letzter noch änderbarer Schritt vor der Differenzierung
Zelle gilt als determiniert, wenn sie in einer fremden Umgebung den Wechsel zelleigener Eigenschaften für sich und ihre Nachkommen erhält
- ❖ Differenzierung Zelle gilt als differenziert, wenn sie phänotypisch verändert ist
Diese Veränderung muss stabil und u.U. über Zellgenerationen hinweg irreversibel sein (sog. maintenance)

- ⇒ realisiert wird dieser Differenzierungsprozess über ein 4-dimensionales Netzwerk von
 - ❖ Extrinsischen Zell-Zell-Kommunikationswegen (Zelle ↔ Zelle, Zelle ↔ extrazell. Matrix, Hormon ↔ Zelle)
 - ❖ Intrinsische Regulatorgene
 - ❖ Expression von Zielgenen (Realisatorgene)

4.4.3 Kommunikation als Teil des Differenzierungsprozesses

- ⇒ Wie bereits beim Thema Zellteilung erwähnt, scheint jede lebende Zelle für Teilungsvorgänge Signale von außen zu benötigen
- ⇒ anscheinend gilt dies nicht nur für die Zellteilung, sondern auch für alle anderen Vorgänge
➔ ohne Signale von außen sterben Zellen ab (Apoptose = programmierter Zelltod)

- ⇒ normalerweise erfolgt die Reaktion auf ein extrazelluläres Signal nach dem folgenden Schema:
Signalmolekül ➔ Rezeptor ➔ intrazelluläre Signalproteine ➔ Zielproteine, z.B. Genregulatorprotein, Cytoskelett-Protein, Stoffwechselprotein ➔ Veränderung in der Aktivität der Proteine bzw der Expression der Gene
- ⇒ Die Übertragung des notwendigen Signals kann dabei über verschiedene Kanäle geschehen: direkt über den Kontakt zur Nachbarzelle, lokal auf einen bestimmten Bereich begrenzt, in dem sich das Signalmolekül z.B. ausbreitet (= parakrin), über Nervenzellen (synaptischer Weg) sowie durch den Blutstrom, der das Molekül im gesamten Körper verteilt (endocriner Weg, z.B. bei Hormonen)

- ⇒ Die Signalmoleküle, die z.B. den Differenzierungsprozeß einleiten, können auf zwei verschiedene Arten eine Reaktion der Zielzelle hervorrufen
Für wasserlösliche Signale können die Membran nicht durchdringen und müssen an Zelloberflächenrezeptoren (transmembran Rezeptoren) binden

Kleine hydrophobe Moleküle dagegen können die Membran der Zelle passieren. Sie besitzen einen intrazellulären Rezeptor, an den sie binden und so die Reaktion auslösen

- ⇒ Bei den Rezeptoren für Signalmolekülen unterscheidet man G-Protein-gekoppelte (erzeugen intrazelluläre Mediatoren nach dem cAMP-, dem Inositol-Phospholipid- [siehe Cytologie 2.3] oder dem Ca^{2+} -Weg),

Enzym-gekoppelte und kanal-gekoppelte (on-channel linked).

- ⇒ Unter den Enzym-gekoppelten sind die Integrine für die Entwicklung und Differenzierung wohl am wichtigsten, da sie an Bewegungs-, Gestaltungs- und Orientierungsvorgängen beteiligt sind (z.B. Gastrulation)
- ⇒ zur Apoptose: programmierter Zelltod, geht einher mit dem Abbau der DNA nicht zu verwechseln mit dem Zelltod (Lyse) als Reaktion auf Entzündung (das ist keine Apoptose)
in beiden Fällen wird die tote Zelle phagozytiert
wichtiger Mechanismus in der Entwicklung (z.B. Bildung der Finger durch Apoptose der dazwischen befindlichen Häute)
Mechanismus der Apoptose ist noch nicht genau bekannt
Angeblich gibt es zwei Wege der Apoptose-Erzeugung, einen extrinsischen und einen intrinsischen, hab die dazugehörigen Bilder aber leider nicht gefunden...
genausowenig hab ich was über die Mechanismen der Apoptose-Inhibition gefunden...vielleicht ist auch nur mein Buch zu alt (1999)...

4.4.4 Homeotische Gene

- ⇒ Problem der Entwicklungsgenetik: Wie wird die eindimensionale Information der DNA-Basensequenz in die 3- (bzw. 4-)dimensionale Struktur eines (sich entwickelnden) Organismus umgesetzt?
- ⇒ Theorie der differentiellen Genaktivität (Morgan 1934):
 - ❖ Entwicklung wird durch sukzessive Aktivierung verschiedener Batterien von Genen gesteuert
 - ❖ verschiedene Regionen des Eizytoplasmas beeinflussen die Genaktivität unterschiedlich und leiten dadurch die Differenzierung ein
 - ❖ wird durch genetische und molekularbiolog. Untersuchungen unterstützt
- ⇒ höhere Organismen haben mind. 20000 Gene, nicht jedes kann ein eigenes Kontrollgen haben → Netzwerk von Kontrollgenen → sog. Homeobox-Gene
- ⇒ Homeosis = vollständige oder teilweise Umwandlung der Strukturen eines Körpersegmentes in die entsprechenden Strukturen eines anderen Körpersegmentes
- ⇒ Homeotische Gene = Gene, die im mutierten Zustand zur Homeosis führen (dadurch wurden sie auch entdeckt)
- ⇒ Homeobox = ein für homeotische Gene charakteristisches DNA-Segment
- ⇒ bei einigen Tiergruppen gibt es neben homeotischen Mutationen auch noch heterochrone Mutationen, die das zeitliche Entwicklungsmuster verändern; beide für die Steuerung der Entwicklung und die Evolution von großer Bedeutung
- ⇒ bei der Untersuchung homeotischer Gene wurde festgestellt:
 - ❖ Sie enthalten, unabhängig von der Tierart, eine charakteristische Sequenz, die Homeobox
- ⇒ Homeobox codiert eine Polypeptidsequenz (sog. Homeodomäne), die nur einen kleinen Teil der homeotischen Proteine ausmacht
- ⇒ Mutationen in der Homeobox führen zu Homeosis
- ⇒ Die Homeobox-Sequenz hat sich in der Evolution kaum verändert, zwischen Mensch und Drosophila unterscheidet sie sich in einer einzigen Aminosäure, obwohl Wirbeltier und Wirbellose sich schon vor 500 Mio. Jahren getrennt haben
- ⇒ Homeotische Gene werden nach genauen räumlichen und zeitlichen Mustern exprimiert, was auf ihrer Steuerungsfunktion hinweist
- ⇒ Am besten untersucht sind die Wirkungen von Homeobox-Genen bei Drosophila, bei anderen Organismen ist nur wenig über die Aktivität der Homeobox-Gene bekannt; alle Befunde unterstützen aber eine allgemeine genetische Theorie der Entwicklung: Entwicklungsprozesse beruhen auf Wirkungen und Wechselwirkungen von Genen

4.5 Entwicklungsgene und Entwicklungskaskade bei Drosophila

- ⇒ Die Realisierung des Bauplans erfolgt in drei Stufen: 1. Festlegung der Polarität und der Körperachsen im unbefruchteten Ei; 2. Festlegung der Körpersegmente; 3. Spezifizierung der Körpersegmente
- ⇒ Die drei Stufen stimmen mit den 3 Klassen von Bauplan-Genen überein
 - Maternaleffektgene → bestimmen Eipolarität u. räumliche Achsen d. Embryos
 - Segmentierungsgene → bestimmen Anzahl und Polarität der Körpersegmente
 - Eigentliche homeotische Gene → legen Identität und Reihenfolge der Segmente fest
- ⇒ Maternaleffektgene: Genprodukte bilden Gradienten
 - höchste Konzentration an einem der Pole
 - mit einer Homeobox erzeugen sie einen antero-posterioren Proteingradienten, der als morphogene Substanz in der Frühentwicklung dient und Positionsinformationen für die Zellen bereitstellt
- ⇒ Segmentierungsgene: reagieren auf die Gradienten der Maternaleffektgene

Bilden ein periodisches Streifenmuster, das Anzahl und Polarität der Körpersegmente determiniert (Vorgang: Zellkerne, die in den Cortex des Eies wandern, „lesen“ die Positionsinfos der Proteine aus Maternaleffektgenen → differenzieren sich entsprechend → aus dem Gradienten wird ein Streifenmuster, beruht u.a. auch auf der Wechselwirkung benachbarter Zellkerne, die verschiedene Segmentierungsgene exprimieren)

- ⇒ Homeotische Gene: Expression beginnt im Verlauf der Blastodermbildung
Bauplan beruht auf komplexem Zusammenspiel und gegenseitiger Regulation der homeotischen Gene, die die Aktivität der Strukturgene steuern
Homeotische Proteine haben genregulatorische Funktionen
- ⇒ Genauere Beschreibung → siehe Entwicklungsbiologie Klingler in Bio IV

4.6 Stammzellkonzept – Aufrechterhaltung differenzierter Gewebe

- ⇒ Während der Entwicklung wird aus einer befruchteten Eizelle ein komplexer vielzelliger Organismus aus differenzierten Zellen.
- ⇒ Normalerweise werden zuerst alle Zellen und Gewebe am richtigen Platz angelegt („Modell im kleinen Maßstab“), in der anschließenden Wachstumsphase werden bei der Teilung der Zellen ihre speziellen Eigenschaften erhalten.
- ⇒ Organismen wie Crustaceen wachsen ihr Leben lang, Vögel und Säugetiere dagegen hören bei einer bestimmten Größe auf, zu wachsen. Trotzdem geht auch bei ihnen die Zellteilung weiter:
 - ❖ in den Geweben werden ständig neue Zellen gebildet, um sie aufrechtzuerhalten bzw. abgestorbene Zellen zu ersetzen
 - ❖ es entsteht ein Gleichgewicht zwischen Zellteilung und Zelltod; wie dieses erreicht und reguliert wird, ist noch nicht klar
- ⇒ neben der Erneuerung haben alle Gewebe eines Körpers auch noch weitere Bedürfnisse als bloßen Ersatz der verlorengegangenen Zellen:
 - ❖ mechanische Stabilität durch extrazelluläre Matrix (meist von *Fibroblastenzellen* ausgeschieden)
 - ❖ Blutgefäße, die von *Endothelzellen* ausgekleidet sind, dienen zur Versorgung mit Nährstoffen und zum Abtransport von Stoffwechselendprodukten
 - ❖ Innervierung mit *Nervenzellen*, die von *Schwann'schen Zellen* umhüllt sind
 - ❖ Beseitigung von unerwünschter extrazellulärer Matrix und abgestorbenen Zellen durch *Makrophagen*
 - ❖ Bekämpfung von Infektionen durch *Lymphozyten* und *Leukozyten*
- ⇒ Die meisten dieser Zelltypen stammen von außerhalb und wandern während der Entwicklung oder während des Lebens in das Gewebe ein
- ⇒ Neben den differenzierten Zellpopulationen bzw. Geweben, die ständigem Abbau und Erneuerung unterliegen, gibt es auch noch sog. Dauerzellen; diese werden in genügender Anzahl im Embryo gebildet und scheinen sich nie zu teilen, gehen sie verloren, können sie nicht ersetzt werden
Beispiel: Nervenzellen
 Herzmuskelzellen
 Hörzellen im Ohr
 Linsenzellen des Auges
- ⇒ Der Großteil der Gewebe in Wirbeltieren sind jedoch keine Dauerzellen; im erwachsenen Organismus werden sie durch einfache Verdopplung (z.B. Leberzellen, Endothelzellen) vorhandener Zellen oder durch Entwicklung aus Stammzellen ständig neu gebildet
- ⇒ Eigenschaften von Stammzellen: selbst nicht endgültig differenziert

kann sich unbegrenzt teilen (während der Lebensdauer des Tieres)

nach der Teilung kann jede Tochterzelle entscheiden, ob sie Stammzelle bleibt oder sich irreversibel differenziert

Obwohl nicht endgültig differenziert, sind Stammzellen doch bereits determiniert (Stammzelle der Haut bildet keine Skelettmuskelzellen etc.)

Unipotente Stammzellen → nur ein Zelltyp geht aus einer Stammzelle hervor

Pluripotente Stammzellen → können mehrere verschiedene Zelltypen hervorbringen

⇒ Nach Art und Weise der Entstehung differenzierter Zellen aus Stammzellen kann man verschiedene Stammzellkonzepte unterscheiden:

- ❖ Keimbahn-Stammzellkonzept (siehe Spermiogonese)
- ❖ Somatisches Stammzellkonzept
- ❖ Nichtepitheliales somatisches Stammzellkonzept

⇒ Somatisches Stammzellkonzept:

❖ Beispiel: Haut (mehrschichtiges Epithel) – Mechanismus nicht genau geklärt

❖ Beispiel: Riechepithel in der Nase
Basalzellen (= Stammzellen) ersetzen absterbende Riechsinneszellen

❖ Beispiel: Dünndarmepithel (einschichtig)
abwechselnd Krypten und Zotten
Zellarten: absorbierende Zellen, schleimabsondernde Becherzellen

⇒ Nichtepitheliales somatisches Stammzellkonzept:

❖ Beispiel: Bildung der Blutzellen aus pluripotenten Stammzellen
Typen von Blutzellen: Tabelle im *Alberts, Kap. 22.5.1*

Die Bildung jedes einzelnen Blutzellentyps wird individuell reguliert

Die Kontrollmechanismen sind aber noch nicht genau geklärt.