

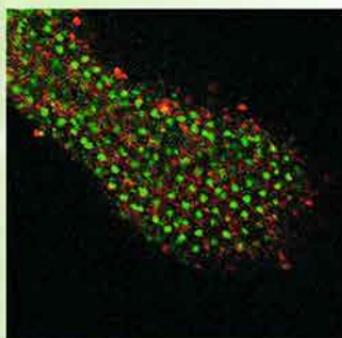
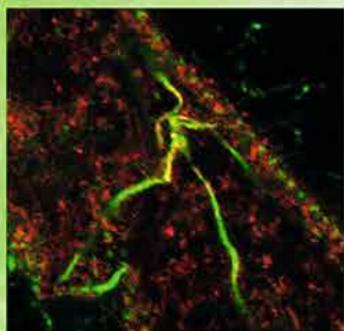
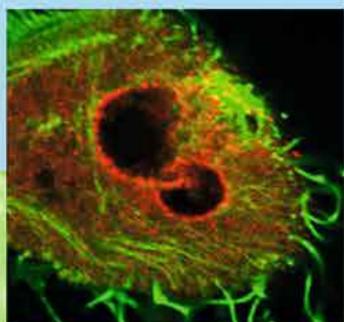
# Zellbiologie

Helmut Plattner  
Joachim Hentschel



Online-Version

5. Auflage



Thieme

# Auf einen Blick

1	Der lange Weg der Zellenlehre zur modernen Zellbiologie	1
2	Größenordnungen in der Zellbiologie	2
3	Zelluläre Strukturen	3
4	Grundbaupläne	4
5	Der Stoff, aus dem die Zellen sind	5
6	Biomembranen und das innere Milieu der Zelle	6
7	Der Zellkern	7
8	Molekularbiologische Methoden	8
9	Proteinsynthese	9
10	Der Golgi-Apparat	10
11	Struktur- und Funktionsanalyse	11
12	Das Exportgeschäft	12
13	Das Importgeschäft	13
14	Lysosomen	14
15	Glattes Endoplasmatisches Retikulum, Lipidtropfen, Glykogen und ...	15
16	Das Cytoskelett	16
17	Cilien, Flagellen, Pseudopodien	17
18	Das Cytosol	18
19	Mitochondrien	19
20	Chloroplasten	20
21	Zellen im Gewebeverband	21
22	Zellzyklus, Kernteilung und Zellteilung	22
23	Zellen brauchen Signale zur Differenzierung	23
24	Besonderheiten der Pflanzenzelle	24
25	Viren	25
26	Evolution der Zelle	26



# Zellbiologie

Helmut Plattner  
Joachim Hentschel

5. überarbeitete Auflage

400 Abbildungen

Georg Thieme Verlag  
Stuttgart • New York

Prof. Dr. Helmut **Plattner**  
Universität Konstanz  
Fachbereich Biologie  
78457 Konstanz  
Deutschland  
helmut.plattner@uni-konstanz.de

Dr. Joachim **Hentschel**  
Universität Konstanz  
Fachbereich Biologie  
78457 Konstanz  
Deutschland  
joachim.hentschel@uni-konstanz.de

#### *Bibliografische Information*

##### *der Deutschen Nationalbibliothek*

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

1. Auflage 1997
2. Auflage 2002
3. Auflage 2006
4. Auflage 2011

Ihre Meinung ist uns wichtig! Bitte schreiben Sie uns unter

[www.thieme.de/service/feedback.html](http://www.thieme.de/service/feedback.html)



© 1997, 2017, Georg Thieme Verlag KG  
Rüdigerstr. 14  
70469 Stuttgart  
Deutschland  
[www.thieme.de](http://www.thieme.de)

Printed in Italy

Zeichnungen: Ruth Hammelehle, Kirchheim;  
Karin Baum, Paphos, Zypern  
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe  
Umschlagfoto: Alexander Reuter, Konstanz  
Satz: SOMMER media GmbH & Co. KG, Feuchtwangen  
gesetzt aus Arbortext APP-Desktop 9.1 Unicode M180  
Druck: L.E.G.O. s.p.A., in Lavis (TN)

DOI 10.1055/b-004-139 120

ISBN 978-3-13-240227-0

1 2 3 4 5 6

Auch erhältlich als E-Book:

eISBN (PDF) 978-3-13-240228-7

eISBN (epub) 978-3-13-240229-4

**Legende zum Titelbild:** Paramecium Zellen wurden mit zwei Antikörpern markiert: Die grüne Markierung zeigt die Verteilung von Tubulin an, die rote eine Isoform des Mikrodomänen-bildenden Membranassozierten Proteins Stomatins. Dieses ist bis hinauf zum Menschen mit der Anordnung und der Aktivität von mechano-sensitiven Ionenkanälen verbunden, welche der Osmoregulation dienen. Solche Mikrodomänen befinden sich an der Zellmembran (linkes Bild) neben den Basalkörpern von Cilien (grün), an Fressvakuolen (Phagolysosomen) im mittleren Bild und am kontraktiven Vakuolen-System (rechtes Bild). Dieses präsentiert sich als Mikrotubuli-gestütztes System von Radiärarmen, deren Membranen im zentral zusammenlaufenden Teil Stomatins enthalten. Hier zeigt sich die Kolo-kalisation von Tubulin und Stomatins durch die Mischfarbe gelb. Zusätzlich wurde gezeigt, dass durch Stilllegung der Stomatins Gene die entsprechenden Funktionen gestört werden. Aus Reuter, A. T., C. A. O. Stuermer, H. Plattner: Eukaryotic Cell 12 (2013) 529-544

Geschützte Warennamen (Warenzeichen ®) werden nicht immer besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwendung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen oder die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

# Vorwort zur 5. Auflage

Die Biologie der Zelle findet zunehmend Interesse, nicht nur von der Seite der Grundlagenforschung sondern auch von der praktischen Seite, insbesondere der Medizin. So haben Genetik und gentechnische Möglichkeiten viele neue Experimente auch in der Zellbiologie ermöglicht. Das Repertoire an Möglichkeiten, gezielt in das Zellgeschehen einzugreifen, hat sich explosiv erweitert. Dabei kommen neue biologische Aspekte zunehmend in den Fokus, insbesondere die Epigenetik, die sich mit Steuermechanismen durch extra- und intrazelluläre Faktoren und Randbedingungen befasst. Die steten Veränderungen in der Mikro-Umgebung der vielen Stammzellen, über die unser Körper verfügt, ermöglichen die Differenzierung von Geweben, Ersatz von Zellen für regenerative Prozesse – und leider auch die Bildung von Krebs. Die Epigenetik präsentiert sich nun wie ein Kurzzeitgedächtnis, das dem Genom als Langzeitgedächtnis überlagert ist. Diese Entwicklung erforderte neue Abschnitte.

Auch in der Entwicklung neuer Methoden wurde in den letzten Jahren beachtlicher Fortschritt erzielt. Darunter sind neue gentechnische Methoden, „big data handling“ von genetischen Informationen mit Methoden der Informatik, die Zugänglichkeit solcher Daten im internationalen Rahmen über „data bases“ (Sammlung genomischer, epigenetischer und proteomischer Daten), Daten zu zeitvariabler Genexpression („expression profiling“), verfeinerte lichtmikroskopische Abbildungsmethoden mit erheblich verbesserter zeitlicher und räumlicher Auflösung, die sich langsam jener des Elektronenmikroskops annähert. Dies wird insbesondere der Entwicklung neuer Fluoreszenzfarbstoffe und neuer Gerätetechniken geschuldet, mit denen man auch viel schneller arbeiten kann als bisher.

Damit haben wir einen kurzen Ausblick gegeben, welche Änderungen bzw. Ergänzungen für die neue Auflage notwendig erschienen. Bei jeder neuen Auflage – und so auch hier wieder – betonen wir, dass dieser Leitfaden der Zellbiologie hauptsächlich als Einführung für jene gedacht und gemacht ist, die das Fach zwar studieren wollen, aber als Anfänger oft den Wald vor lauter Bäumen nicht sehen oder auch schon an der fachspezifischen Terminologie scheitern. Sei es, dass es an chemischen, physikalischen oder biologischen Grundlagen hapert, wir versuchten, aus unserer langjährigen Erfahrung als Hochschullehrer hier eine Brücke zu bauen und an dieses wunderbare Fach mit der Zelle als Bau- und Funktionseinheit aller Organismen heranzuführen.

**Besonders hinweisen wollten wir auf die Zusammenstellung von vertiefter Literatur, die auch für Seminare in höheren Semestern geeignet ist und die wir über die letzten Jahre stetig nach Relevanz, Kompetenz und Aktualität gefiltert und gesammelt haben. Sie kann für jedes Kapitel über den**

**Verlagsserver des Thieme Verlages abgerufen werden, soweit zugänglich sogar als pdf.**

Schließlich ist es uns ein Herzensanliegen, unseren Betreuerinnen beim Thieme Verlag, Frau Marianne Mauch, Frau Dr. Karin Hauser und Frau Judith Rolfes, für ihre kompetente und unermüdliche Hilfe, auch wiederum bei dieser 5. Auflage, zu danken. Frau Dr. Hauser hat bereits Struktur und Profil der 4. Auflage wesentlich mitgeprägt, worauf wir dieses Mal gut zurückgreifen konnten. Ebenso dankbar sind wir Frau Prof. Claudia Stuermer und Herrn Dr. Klaus Hensler für konstruktiv-kritische Anmerkungen zur alten und neuen Auflage und insbesondere auch Frau Dr. Tanja Waldmann und Herrn Prof. Martin Simon für die Durchsicht neuer Abschnitte.

Helmut Plattner  
Joachim Hentschel

Konstanz, im Januar 2017

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Der lange Weg der Zellenlehre zur modernen Zellbiologie – eine kurze Geschichte</b> .....	16
<b>2</b>	<b>Größenordnungen in der Zellbiologie – ein weiter Bereich</b> .....	30
<b>3</b>	<b>Zelluläre Strukturen – Sichtbarmachung mithilfe mikroskopischer Techniken</b> .....	36
<b>3.1</b>	<b>Das Lichtmikroskop</b> .....	36
3.1.1	Konventionelle Lichtmikroskopie .....	39
3.1.2	Neue Entwicklungen in der Lichtmikroskopie .....	41
<b>3.2</b>	<b>Das Elektronenmikroskop (EM)</b> .....	45
3.2.1	Das Transmissions-Elektronenmikroskop .....	47
3.2.2	Das Raster-Elektronenmikroskop (REM) .....	51
<b>4</b>	<b>Grundbaupläne – ein Überblick über zelluläre Organisationsformen</b> .....	55
<b>4.1</b>	<b>Kennzeichen einer lebenden Zelle</b> .....	55
<b>4.2</b>	<b>Die zwei Kategorien von Zellen</b> .....	65
4.2.1	Die Prokaryotenzelle im Vergleich zur Eukaryotenzelle .....	66
4.2.2	Die Bakterienzelle .....	67
4.2.3	Die Eukaryotenzelle .....	74
<b>5</b>	<b>Der „Stoff“, aus dem die Zellen sind – molekulare Bausteine</b> .....	85
<b>5.1</b>	<b>Pauschale Zusammensetzung von Zellen</b> .....	85
<b>5.2</b>	<b>Phospholipide</b> .....	86
<b>5.3</b>	<b>Aminosäuren und Proteine</b> .....	93

<b>5.4</b>	<b>Zucker</b> .....	101
<b>5.5</b>	<b>Pyrimidin- und Purin-Basen der Nukleinsäuren</b> .....	104
<b>6</b>	<b>Biomembranen und das „innere Milieu“ der Zelle – was die Zelle zusammenhält</b> .....	108
<b>6.1</b>	<b>Biomembranen als selektive Barrieren</b> .....	109
6.1.1	Semipermeabilität der Zellmembran.....	109
6.1.2	Grundsätzliche Beobachtungen zum Aufbau der Zellmembran.....	111
6.1.3	Das „innere Milieu“ der Zelle.....	114
<b>6.2</b>	<b>Transportphänomene an Biomembranen</b> .....	115
<b>6.3</b>	<b>Struktur von Biomembranen</b> .....	123
6.3.1	Die Proteine von Biomembranen.....	124
<b>6.4</b>	<b>Die Glykokalyx und Übersicht über die Membrankomponenten</b> .....	133
6.4.1	Übersicht über die Funktion der Zelloberfläche.....	138
<b>6.5</b>	<b>Intrazelluläre Signaltransduktion</b> .....	142
<b>7</b>	<b>Der Zellkern – „Kommandozentrale“ der Zelle</b> ..	151
<b>7.1</b>	<b>Funktionelle Aspekte</b> .....	152
7.1.1	Transkription aktiver Gene und anschließende Translation der Transkripte in Proteine.....	157
<b>7.2</b>	<b>Bau des Zellkerns</b> .....	160
<b>7.3</b>	<b>Die Struktur des Chromatins</b> .....	163
<b>7.4</b>	<b>Der Chromosomensatz der Zelle</b> .....	171
<b>7.5</b>	<b>Nukleolus und Biogenese der Ribosomen</b> .....	173
<b>7.6</b>	<b>Kernporen</b> .....	175
<b>7.7</b>	<b>DNA als effizienter Informationsträger</b> .....	180

<b>8</b>	<b>Molekularbiologische Methoden – wichtiges Werkzeug der Zellbiologie</b> .....	183
8.1	Neues Werkzeug für alte Probleme .....	184
8.2	Isolierung von Proteinen .....	185
8.3	Identifikation, Isolierung und Nachbau von Nukleotidsequenzen .....	188
8.4	Gentechnische Methoden in der Zellbiologie .....	195
8.5	Ausblick auf weitere Anwendungen.....	204
<b>9</b>	<b>Proteinsynthese – Umsetzung von Botschaften aus dem Zellkern</b> .....	208
9.1	Zusammensetzung und Bau von Ribosomen.....	208
9.2	Das Prinzip der Synthese von Proteinen und ihrer Verteilung in der Zelle .....	210
9.3	Ablauf der Synthese von Proteinen.....	214
9.4	Freie und membranständige Ribosomen .....	216
<b>10</b>	<b>Der Golgi-Apparat – „Verschiebebahnhof“ der Zelle</b> .....	221
10.1	Aufbau und Lage des Golgi-Apparates.....	222
10.2	Endfertigung von Proteinen und z. T. von Lipiden .....	224
<b>11</b>	<b>Struktur- und Funktionsanalyse – wie sie einander ergänzen</b> .....	233
11.1	Zerlegung der Zellen in ihre Bestandteile.....	233
11.1.1	Die Technik der Zellfraktionierung .....	233
11.1.2	Die Ultrazentrifuge.....	237

<b>11.2</b>	<b>Lokalisierung und Messung von Enzymen</b> . . . . .	238
11.2.1	Elektronenmikroskopische Darstellung eines Leitenzyms am Beispiel der sauren Phosphatase in Lysosomen . . . . .	238
11.2.2	Spektralphotometrischer Nachweis eines Leitenzyms am Beispiel der sauren Phosphatase von Lysosomen. . . . .	238
<b>11.3</b>	<b>Radioaktive Markierung und ihre Lokalisierung</b> . . . . .	242
11.3.1	Pulsmarkierung. . . . .	242
11.3.2	Radioaktivitätsmessung. . . . .	243
11.3.3	Autoradiographie. . . . .	243
<b>11.4</b>	<b>Antikörper im Dienste der zellbiologischen Forschung</b> . . . . .	246
11.4.1	Markierung zellulärer Strukturen . . . . .	246
11.4.2	Struktur von Antikörper-Molekülen. . . . .	247
11.4.3	Immunhistochemie und Immuncytochemie. . . . .	249
11.4.4	Monoklonale Antikörper . . . . .	250
11.4.5	Analogmarkierung und Affinitätsmarkierung. . . . .	253
11.4.6	Vielfachmarkierungen . . . . .	254
<b>11.5</b>	<b>Analysen in vivo</b> . . . . .	255
11.5.1	GFP-Markierung in vivo . . . . .	255
11.5.2	Die FRAP-Methode. . . . .	256
11.5.3	Calcium-Messungen . . . . .	256
<b>12</b>	<b>Das „Exportgeschäft“ – Transport von Molekülen an die Zelloberfläche und Export aus der Zelle</b> . . . . .	260
<b>12.1</b>	<b>Das Prinzip des vesikulären Transportes</b> . . . . .	260
<b>12.2</b>	<b>Allgemeines über die Abgabe von Stoffen (Sekretion)</b> . . . . .	263
12.2.1	Die Zelle kann sehr verschiedene Stoffe exportieren . . . . .	265
<b>12.3</b>	<b>Exocytose</b> . . . . .	266
12.3.1	Ungetriggerte Exocytose . . . . .	266
12.3.2	Getriggerte Exocytose . . . . .	269

<b>13</b>	<b>Das „Importgeschäft“ – Aufnahme von Stoffen</b>	280
13.1	Endocytose und Phagocytose	280
13.2	Endocytose im engeren Sinn	281
13.3	Phagocytose	288
13.4	Transcytose	289
<b>14</b>	<b>Lysosomen – Abfall-Recycling als altbewährtes Prinzip</b>	291
14.1	Was charakterisiert Lysosomen?	291
14.2	Adressat mehrerer Transportrouten – Biogenese von Lysosomen	296
14.3	Multivesicular Bodies	307
14.4	Die Vakuole der Pflanzen – ein Lysosom besonderer Art	307
<b>15</b>	<b>Glattes Endoplasmatisches Retikulum, Lipidtropfen, Glykogen und Peroxisomen – sehr variable Zellkomponenten</b>	310
15.1	Glattes ER und Lipidtropfen	311
15.2	Glykogen	314
15.3	Peroxisomen	316
<b>16</b>	<b>Das Cytoskelett – Stütze und Bewegungsgrundlage</b>	320
16.1	Die Komponenten des Cytoskeletts	320
16.2	Mikrotubuli	322
16.2.1	Dynamische Instabilität von Mikrotubuli und ihre Beeinflussung durch Toxine	323
16.2.2	Funktionen von Mikrotubuli	325

<b>16.3</b>	<b>Mikrofilamente</b> .....	332
16.3.1	Molekulare Komponenten und Bau von Mikrofilamenten .....	332
16.3.2	Funktion von Mikrofilamenten .....	336
<b>16.4</b>	<b>Intermediär-Filamente</b> .....	347
<b>17</b>	<b>Cilien, Flagellen, Pseudopodien – auch Zellen können sich fortbewegen</b> .....	349
<b>17.1</b>	<b>Schwimmbewegungen (Cilien, Flagellen)</b> .....	349
<b>17.2</b>	<b>Kriechbewegungen (amöboide Bewegung, Chemotaxis)</b> ..	358
<b>17.3</b>	<b>Geschwindigkeiten dynamischer zellulärer Prozesse</b> .....	364
<b>18</b>	<b>Das Cytosol – mehr als eine inerte Grundmasse</b>	367
<b>18.1</b>	<b>Dynamisch strukturierter „Umschlagplatz“ vieler Stoffe</b> ..	367
<b>18.2</b>	<b>Glykolyse</b> .....	370
<b>18.3</b>	<b>Posttranslationale Modifikationen</b> .....	374
<b>19</b>	<b>Mitochondrien – die „Kraftwerke der Zelle“</b> .....	376
<b>19.1</b>	<b>Strukturelle Aspekte</b> .....	377
<b>19.2</b>	<b>Funktionelle Aspekte</b> .....	377
<b>19.3</b>	<b>„Semiautonomie“: Mitochondriale DNA und Proteinsynthese</b> .....	389
<b>19.4</b>	<b>Biogenese</b> .....	390
<b>20</b>	<b>Chloroplasten – die „Solarenergie-Kollektoren“ der Pflanzenzelle</b> .....	393
<b>20.1</b>	<b>Bau und Funktion von Chloroplasten</b> .....	395
<b>20.2</b>	<b>Biogenese von Chloroplasten</b> .....	406

<b>21</b>	<b>Zellen im Gewebeverband – Zusammenhalt und Kommunikation</b> .....	409
<b>21.1</b>	<b>Zellen im Gewebeverband</b> .....	410
21.1.1	Tight junctions.....	413
21.1.2	Adhäsionsgürtel und Fokalkontakte.....	414
21.1.3	Punkt-desmosomen und Hemidesmosomen.....	418
<b>21.2</b>	<b>Der Verbindungskomplex</b> .....	419
<b>21.3</b>	<b>Zell-Zell-Verbindungen ohne assoziierte Filamente</b> .....	420
21.3.1	Allgemeine Zell-Zell- und Zell-Matrix-Adhäsion.....	420
21.3.2	Gap junctions.....	422
21.3.3	Plasmodesmen.....	424
<b>21.4</b>	<b>Zell-Matrix-Verbindungen im Rückblick</b> .....	424
<b>21.5</b>	<b>Die extrazelluläre Matrix (Interzellulärsubstanz)</b> .....	425
<b>21.6</b>	<b>Chemische Synapsen</b> .....	433
<b>22</b>	<b>Zellzyklus, Kernteilung und Zellteilung – der Lebenskreislauf einer Zelle</b> .....	434
<b>22.1</b>	<b>Körperzellen (somatische Zellen)</b> .....	435
22.1.1	Der Zellzyklus.....	435
22.1.2	Die Teilungsspindel.....	439
22.1.3	Mitose und Cytokinese (Kern- und Zellteilung).....	444
22.1.4	Die Cytokinese.....	448
22.1.5	Regulation des Zellzyklus.....	449
<b>22.2</b>	<b>Geschlechtszellen</b> .....	451
<b>23</b>	<b>Zellen brauchen Signale zur Differenzierung – Krebs, Apoptose, Epigenetik, Stammzellen</b> .....	456
<b>23.1</b>	<b>Verschiedene Zelloberflächenrezeptoren senden Signale in den Zellkern</b> .....	458
23.1.1	Rezeptor-Tyrosinkinase.....	458
23.1.2	Tyrosinkinase-gekoppelte Rezeptoren.....	461
23.1.3	Fokalkontakte ohne Rezeptorbindung.....	462

<b>23.2</b>	<b>Ausblicke auf das Phänomen Krebs</b> .....	464
<b>23.3</b>	<b>Apoptose</b> .....	469
<b>23.4</b>	<b>Epigenetik</b> .....	471
<b>23.5</b>	<b>Stammzellen, deren Differenzierung und medizinische Zielsetzungen</b> .....	474
23.5.1	Stammzellen und deren Differenzierung .....	475
23.5.2	Medizinische Zielsetzungen .....	478
<b>24</b>	<b>Besonderheiten der Pflanzenzelle – ein Vergleich mit tierischen Zellen</b> .....	482
<b>24.1</b>	<b>Innere Organisation der Pflanzenzelle</b> .....	482
24.1.1	Pflanzenzellen sind ähnlich organisiert wie tierische Zellen. ....	483
24.1.2	Die Pflanzenzelle im histologischen Bild .....	485
<b>24.2</b>	<b>Die besondere Rolle von Peroxisomen bei Pflanzen</b> .....	488
24.2.1	Biogenese .....	489
24.2.2	Funktion .....	489
<b>24.3</b>	<b>Die Zellwand</b> .....	493
24.3.1	Chemische Bestandteile .....	493
24.3.2	Biosynthese und Schichtaufbau .....	495
24.3.3	Transport von Wasser in der Zellwand .....	495
24.3.4	Sonderbildungen .....	496
<b>24.4</b>	<b>Zellteilung und Differenzierung bei Pflanzen</b> .....	497
<b>24.5</b>	<b>Unerwartete Fähigkeiten der Pflanzenzelle</b> .....	501
<b>24.6</b>	<b>Tierische und pflanzliche Zelle im Rückblick – ein Vergleich</b> .....	506

<b>25</b>	<b>Viren – Komplexe aus Nukleinsäuren und Proteinen</b> .....	513
25.1	Verschiedene Arten von Viren .....	514
25.2	Aufbau .....	517
25.3	Der Weg des Virus durch die Wirtszelle .....	520
<b>26</b>	<b>Evolution der Zelle – oder: wie das Leben lernte zu leben</b> .....	524
26.1	Präbiotische Evolution .....	525
26.2	Die ersten Zellen .....	530
26.3	Das Problem mit dem Sauerstoff .....	535
26.4	Der Weg zur höheren Zelle .....	540
26.5	Die Symbiose-Hypothese auf dem Prüfstand .....	547
26.6	Wie ging die Evolution der Zelle weiter? .....	553
	<b>Sachverzeichnis</b> .....	556

# 1 Der lange Weg der Zellenlehre zur modernen Zellbiologie – eine kurze Geschichte

## Zusammenfassung

Die Entwicklung der Zellbiologie ist von einem steten Wechselspiel zwischen methodischer Entwicklung und Formulierung neuer Probleme gekennzeichnet. Dabei werden sehr verschiedenartige Methoden aus Physik, Chemie, Immunologie, Genetik etc. kombiniert, um zu einem integrierten Verständnis der Zelle als elementarem Baustein des Lebens zu gelangen. In diesem Zusammenhang können sich Ergebnisse einer zweckfreien Grundlagenforschung, deren Auswirkungen zunächst kaum vorhersehbar sind, zum Motor des Fortschrittes entwickeln. Auf diese Weise hat die Entwicklung der Zellbiologie die menschlichen Lebensbedingungen nachhaltig beeinflusst.

Großen Entdeckungen gehen meistens große Erfindungen voraus. Da Zellen im Allgemeinen zu klein sind, als dass man sie mit bloßem Auge sehen könnte, bedurfte ihre Entdeckung der Erfindung des **Mikroskops** – oder wenigstens der Lupe. So konnte in den 60er Jahren des 17. Jahrhunderts **Robert Hooke** in Oxford an dünn geschnittenem Korkgewebe von Pflanzen erstmals *little boxes* (kleine Kammern) oder auf Latein „cellulae“ wahrnehmen (► Abb. 1.1). Eigent-

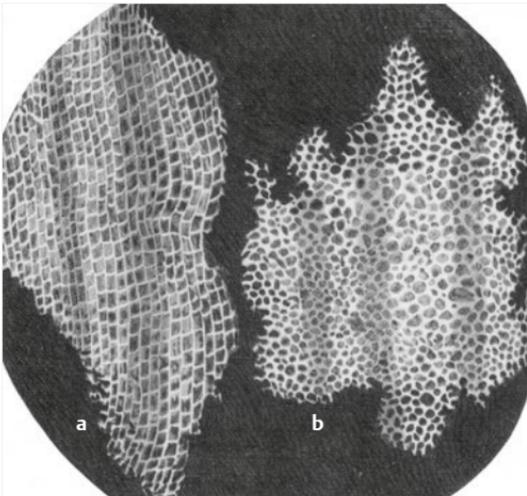


Abb. 1.1 Die „cellulae“ von pflanzlichem Korkgewebe: a Längsschnitt, b Querschnitt, wie sie Robert Hooke 1665 erstmals in seinem Werk „Micrographia“ abgebildet hat.

*by the  
help of Microscopes, there is nothing so small, as to escape our inquiry ; hence there is a new visible World discovered to the understanding.*

*It seems not improbable, but that by these helps the subtilty of the composition of Bodies, the structure of their parts, the various texture of their matter, the instruments and manner of their inward motions, and all the other possible appearances of things, may come to be more fully discovered*

Abb. 1.2 Textausschnitt aus der „Micrographia“ (1665) von Robert Hooke. Seine Weitsicht ließ ihn bereits erkennen, wie bedeutsam die enge Verflechtung von strukturellen und funktionellen Aspekten (inward motions) einmal sein würde. Damit hat er ein immer noch gültiges Grundanliegen der Zellbiologie vorweggenommen.

lich waren die Strukturen, die er sah, nur die toten Hüllen der Pflanzenzellen, nämlich die verkorkten Zellwände. Immerhin reichten die gesammelten Beobachtungen für ein Buch, welches Hooke 1665 unter dem Titel „Micrographia“ in London publizierte (► Abb. 1.2).

Eigentlich sollte Hooke Luftpumpen für seinen Chef, einen ernsthaften Physiker, bauen – der Mikroskopbau war nur sein Hobby. Zwei Linsen hatte er in einer Röhre in geeignetem Abstand angebracht, ganz wie dies heute noch beim „zusammengesetzten Mikroskop“ üblich ist, und erreichte so eine ca. 30-fache Vergrößerung. Hooke war nicht der Erste, der auf die Idee gekommen war, ein Vergrößerungsgerät aus zwei Linsen anzufertigen. So baute **Galileo Galilei** nicht nur Fernrohre für die Beobachtungen der Planeten und deren Monde, sondern er hatte bereits 1624 ein Mikroskop vorgestellt, „per vedere da vicino le cose minime“ (um die kleinsten Dinge aus der Nähe zu sehen). Verwendung aber fanden diese Geräte bestenfalls bei reichen Leuten, um nachzusehen, wie jene Marterwerkzeuge von lästigen Stechinsekten aussehen, von denen sie geplagt wurden. Lupen und Mikroskope dienten also zu jener Zeit lediglich als „Flohgläser“. Die Zeit war noch nicht reif, nach Bausteinen des Lebens zu suchen, das Problem war noch nicht erkannt und niemand stellte die entscheidenden Fragen. Fast niemand.

#### ► **Beobachtung erster lebender Zellen: Protozoen, Blutzellen und Spermien.**

Eine Ausnahme war der holländische Leinenhändler **Antony van Leeuwenhoek** (Löwenhuk gesprochen) in Delft, ein Zeitgenosse Hookes. Sein Mikroskop war nur eine einfache Linse aus Eigenfertigung, allerdings nach sorgsam gehü-

tetem Geheimnis so geschliffen, dass der Farbfehler (chromatische Aberration) bereits weitgehend korrigiert war und eine ca. 100-fache Vergrößerung erreicht werden konnte. Die wenige Millimeter große Linse war in der Bohrung eines Blechstücks befestigt und darüber war eine einfache Objekthalterung angebracht. Van Leeuwenhoek war wohl der Erste, der lebende Zellen wahrgenommen hat: Protozoen (aus Tümpelwasser), Blutzellen und Samenzellen (Spermatozoen). Er beobachtete, wie diese sich mit ihrem Schwanz schlängelnd fortbewegen und nannte sie „animalculae“ (Tierchen). Unübersehbar war, dass diese Zellen mit einem Saft gefüllt sind. Gelegentlich konnte er eine kompaktere Innenstruktur, den Zellkern, wahrnehmen. Van Leeuwenhoeks Beobachtungen fanden ein offenes Ohr bei der Britischen Royal Society und in ihrem Publikationsorgan (Proceedings) kam van Leeuwenhoek häufig zu Wort.

Erstaunlich ist dann die absolute Funkstille über mehr als 150 Jahre. Erst ab 1838 kann man eigentlich vom Beginn der Zellenlehre sprechen. Der deutsche Botaniker **Matthias Schleiden** erkannte, dass Pflanzen aus Zellen aufgebaut sind, aus einer Unzahl von Zellen, da diese nur ca. 20 bis 50 µm groß sind. Wieder kam, wie schon in den Uranfängen, die klare Umgrenzung der pflanzlichen Zellen durch eine Zellwand dem Beobachter zu Hilfe. An tierischen Geweben war Derartiges noch nicht gesichtet worden – noch nicht, aber die Vermutung lag nahe. So überzeugte Schleiden einen Kollegen aus der Zoologie, die Allgemeingültigkeit seiner Hypothese vom zellulären Bau der Organismen an tierischen Geweben zu überprüfen (► Abb. 1.3).

► **Schwann's Zellentheorie.** Schon 1839 konnte **Theodor Schwann** sein Werk vorlegen, welches den Titel trägt: „Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmungen in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen“. Die Hypothese war zur Theorie gereift – die **Zellentheorie**. Bald wurde die Zelle als Bau- und Funktionseinheit der Organismen im modernen Sinn definiert. So schrieb **Max Schultze** im Jahre 1861: „Die Zelle ist ein mit den Eigenschaften des Lebens begabtes Klümpchen Protoplasma, in welchem ein Kern liegt“.

Es ist aus heutiger Sicht unverständlich, wie leicht man damals mit dem Begriff „Leben“ umging. Immer noch dominierte die Ansicht, einfaches Leben – also auch die Zelle – könnte jederzeit in fauligem Wasser oder in Abfall spontan entstehen (Urzeugung, „generatio spontanea“). Nichts hatten die Einwände einiger scharfsinniger Denker gefruchtet, wie etwa die des französischen Gelehrten **Voltaire**, welcher sich im Kapitel über die Wissenschaften in seinem Werk „Le siècle de Louis XIV“ bereits 1751 mit erstaunlicher Sicherheit geäußert hatte: „Die Fäulnis gilt nicht mehr als Erzeuger der Tiere und Pflanzen“.

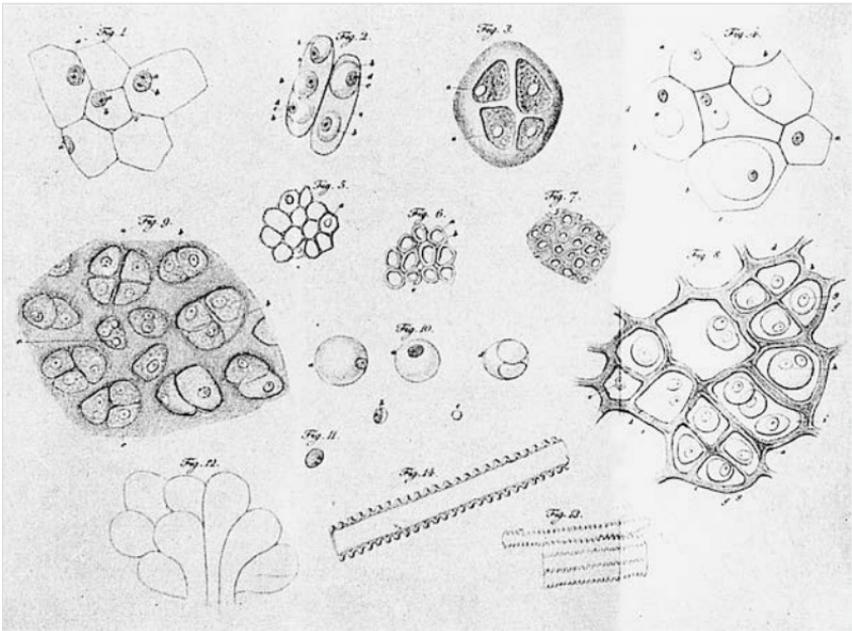
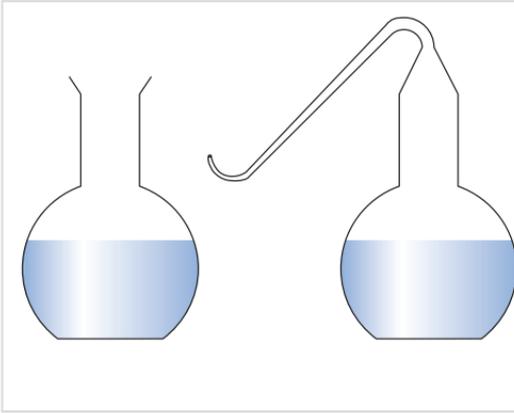


Abb. 1.3 Abbildung aus Theodor Schwanns Werk (1839), in dem er erstmals dokumentierte, dass tierische ebenso wie pflanzliche Gewebe aus Zellen aufgebaut sind.

► **Jede Zelle entsteht aus einer Zelle.** Erst das Diktum des deutschen Mediziners **Rudolf Virchow**: „omnis cellula e(x) cellula“ (jede Zelle entsteht aus einer Zelle) brachte 1855 die endgültige Trendwende. Das Mikroskop gestattete nun auch, Bakterien von verschiedener Form und Größe, allerdings oft knapp an der Auflösungs Grenze, zu erkennen. Auch wurden Bakterien erstmals als pathogene Keime realisiert. Aber immer noch schwelte die Vorstellung von der spontanen Entstehung wenigstens von „primitivem“ Leben, als welches man etwa Würmer und schon gar die von Leeuwenhoek gesichteten kleinen Einzeller angesehen hatte. Man glaubte immer noch, sie entstünden ganz einfach, wenn ein Kadaver verfault oder wenn eine Fleischbrühe verdirbt: „Man kann doch zusehen...“

► **Keime sind in der Luft.** Nun galt es, den Gegenbeweis zu erbringen. **Louis Pasteur** trat an. Er argumentierte leidenschaftlich vor großem Publikum in Paris, dem er seine Experimente vorführte, nicht ohne auch seine Kontrollexperimente zu zeigen: Ein offenes Gefäß mit Fleischbouillon zersetzte sich binnen weniger Tage in eine stinkende Brühe. Dieselbe Bouillon, ausreichend erhitzt



**Abb. 1.4 Louis Pasteurs Versuchsanordnung aus Glaskolben mit Nährbouillon.** Mit dieser Anordnung hat er um 1850 endgültig die spontane Entstehung von fäulniseregeren Mikroorganismen widerlegt. Die Bouillon im offenen Gefäß links zersetzte sich, nicht dagegen jene im Gefäß rechts, dessen lang ausgezogener Hals zwar die Luftzufuhr, nicht jedoch den Zutritt von Bakterien erlaubte.

und aufbewahrt in einem geschlossenen Gefäß, war noch nach Tagen appetitlich. Noch heute wenden wir das Prinzip des **Pasteurisierung** an, etwa um Frischmilch haltbar zu machen. Am Luftabschluss konnte es nicht gelegen haben, denn Pasteur konnte „seinen“ Effekt auch mit Glasgefäßen zeigen, welche oben nicht ganz verschlossen, sondern in ein langes, offenes, schräges Rohr ausgezogen waren, den Zutritt von Bakterien erschwerend (► Abb. 1.4). Daraus leitete er folgende Schlüsse ab: In der Luft schwirren „Keime“ herum, welche sich in geeignetem Substrat vermehren. Diese Keime entstehen nicht spontan. Also stand es auch für Bakterien fest, dass es eine spontane „Urzeugung“ nicht gibt.

► **Die Naturwissenschaft soll dem Menschen nutzen.** Damit hätte man sich zufrieden geben können. Inzwischen aber hatte man gelernt, aus dem naturwissenschaftlichen Fortschritt Nutzen zu ziehen. Der Boden war schon um 1600 durch den englischen Philosophen des Empirismus, **Francis Bacon**, mit seinem Leitmotiv „Knowledge is power“ gelegt worden. Je mehr sich in den folgenden zweieinhalb Jahrhunderten die Kenntnisse über die Natur anreicherten, desto mehr trachtete man, die Früchte zu ernten. So erkannte **Justus von Liebig** ab 1804, allerdings unter anderen Namen, Proteine (Eiweiße), Lipide (Fettstoffe) und Polysaccharide (Zucker), als wichtige Stoffklassen der Organismen und vergrößerte den Einfluss der chemischen Denkweise in der Biologie durch seine wichtigen Untersuchungen zum Mineralstoffbedarf der Pflanzen. Das Resultat war Mineralstoffdünger für größere landwirtschaftliche Erträge. Im Jahre 1859 verkündete der Physiologe **Hermann Helmholtz** bei einem Tagungsvortrag zum Thema „Über das Ziel und die Fortschritte der Naturwissenschaft“ in Innsbruck: „Das schon geleistete mag die Erreichung weiterer Fortschritte verbürgen... Dass diese Richtung des wissenschaftlichen Strebens eine

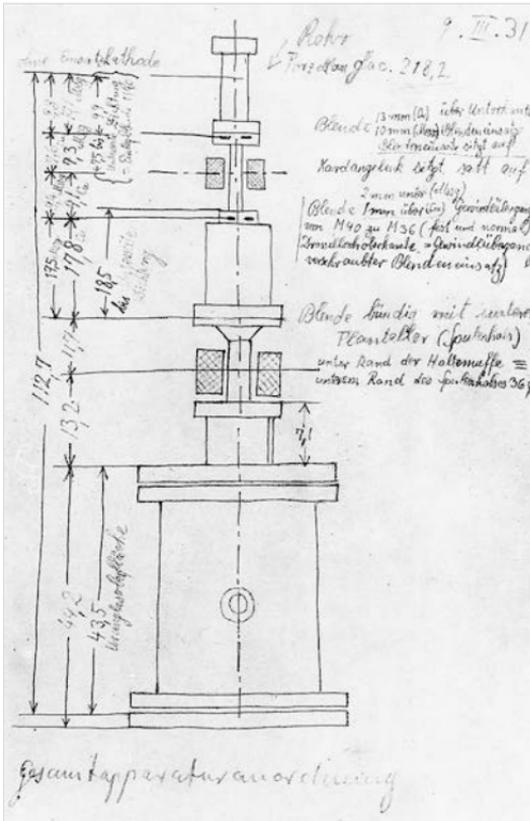
gesunde ist, haben namentlich ihre praktischen Folgen deutlich erwiesen“. Damit meinte er die neue, messende, experimentelle Biologie mit dem Einsatz neuer physikalischer und chemischer Methoden. Man versuchte also ab damals systematisch, naturwissenschaftliches Wissen in die Praxis umzusetzen, auch in der Biologie. Ja, die Gesellschaft erwartete dies geradezu als „Bringschuld der Naturwissenschaften“ – ein Schlagwort, das allerdings erst in unserer Zeit von einem bekannten deutschen Politiker geprägt wurde. Die wissenschaftlichen Voraussetzungen und die gesellschaftliche Akzeptanz waren gegeben. Fortan erblühte die Zellbiologie, neue Forschungsstätten wurden gegründet.

► **Praktischer Erfolg der Zellbiologie: Nachweis und Bekämpfung von Pathogenen.** Wir können für die beachtlichsten Früchte, welche es nun zu ernten gab, vor allem zwei Wissenschaftler als Kronzeugen anführen: Den bereits erwähnten Louis Pasteur (nach welchem ein großes Forschungsinstitut in Paris benannt ist) und **Robert Koch** in Berlin (mit gleichnamigem Institut). 1865 gelang Pasteur der erste Nachweis, dass ein Mikroorganismus pathogen sein kann. Zwar handelte es sich „nur“ um die Pébrine-Krankheit der Seidenraupe (welche damals allerdings für Südfrankreich bedeutsam war), doch folgte bereits ab 1876 Koch mit dem Erreger des Milzbrands (*Bacillus anthracis*) und den Tuberkulose-Bazillen (*Mycobacterium tuberculosis*). Milzbrand kann sowohl Haustiere als auch Menschen infizieren und töten (humanpathogen, letal) und Tuberkulose ist gerade in unserer Zeit wieder im Zunehmen. Man erkannte fortan, dass auch Typhus und Cholera nicht in schlechten Bodenausdünstungen ihren Ursprung haben, sondern in **pathogenen Bakterien**. Nun konnte man etwas unternehmen: Die hygienischen Bedingungen wurden verbessert und die Versorgung mit sauberem Trinkwasser wurde in Großstädten ab ca. 1870 vorangetrieben. Dies war ein früher praktischer Erfolg der Zellbiologie.

► **Wissenschaftlicher Fortschritt, ein zweiseitiges Schwert.** An dieser Stelle wollen wir kurz einhalten und uns etwas Grundsätzliches überlegen: Die Zellbiologie wurde also ab der Mitte des 19. Jahrhunderts ein Fortschrittsträger. Doch zu welchem Preis? Konnte man nicht unlängst noch lesen, der Milzbranderreger sei als „biologische Waffe“ einsatzbereit von wenigstens einer der Großmächte gespeichert worden? (Hier kam ganz klar – wie so oft – die menschliche Bosheit vor dem wissenschaftlichen Verständnis der komplexen Wirkung der komplexen **Anthrax-Toxine**, in die wir erst um die Jahrtausendwende Einblick gewonnen haben.) Und welche Nebeneffekte hatte die Bekämpfung von Krankheiten auf der Grundlage der zellbiologischen Erkenntnisse seit ca. 1870? Ohne Zweifel bewirkte sie auch die Bevölkerungsexplosion, durch verbesserte Abwehr von pathogenen Keimen (Hygiene). Dies erfolgte

durch den systematischen Einsatz der **Chemotherapie** ab der Jahrhundertwende (**Paul Ehrlich**, **Gerhard Domagk**, Nobelpreise 1908, 1939) und durch die Entdeckung des ersten **Antibiotikums**, Penicillin, durch den Briten **Alexander Fleming** im Jahre 1928 (Nobelpreis 1945). Die Zunahme der Bevölkerung zu steuern und ihre Verelendung in weiten Teilen der Welt zu unterbinden, ist bis heute nicht geglückt. Eine solche Steuerung wurde aber möglich auf der Grundlage zeitgenössischer Entwicklungen der Hormonforschung, ebenfalls unter Einbeziehung der Zellbiologie. Wir sollten daher immer beides im Auge behalten, den Fortschritt im Sinne einer Verbesserung der menschlichen Lebensbedingungen und die Nebeneffekte des Fortschritts. Dies ist eine Herausforderung für alle jene, die naturwissenschaftlich arbeiten ebenso wie für jene, welche die Positionen durch Folgenabschätzung stets von neuem zu klären und die Gesellschaft darüber aufzuklären haben. Fortschritt ist immer ein zweiseitiges Schwert gewesen – in Biologie, Chemie und Physik. Man denke an die unheilige Allianz der ABC-Waffen.

► **Rasante Entwicklung der Mikroskopie führt zu immer besserer Auflösung der zellulären Strukturen.** Einen starken Schub erfuhr die Zellbiologie insbesondere auch im Hinblick auf technisch-methodische Entwicklungen, ebenfalls ab ca. 1870. Immer wieder erlauben derartige Innovationen, anstehende Forschungsprobleme einer Lösung zuzuführen. So war die Entwicklung eines leistungsfähigen **Mikrotoms** (1870) zur Herstellung sehr feiner Gewebeschnitte unmittelbare Voraussetzung für die Entdeckung der Chromosomen und ihrer systematischen Umverteilung während der Zellteilung sowie der Keimbahn durch **August Weissmann** (ab 1873 in Freiburg/Br.). Nur mit der neuen Ausrüstung war es zu schaffen, die komplexen Strukturdetails mikroskopisch zu analysieren. Ab 1873 erfolgte auch die entscheidende Verbesserung der Mikroskope selbst, indem der deutsche Physiker **Ernst Abbe** die Theorie der optischen Abbildung entwickelte. Erst 1932 erfand der holländische Physiker **Frits Zernicke** das **Phasenkontrast-Mikroskop**, mit welchem man auch lebende Zellen untersuchen kann (Vitalbeobachtungen). Mit großer Zeitverzögerung (1953) wurde seine Entwicklung mit dem Nobelpreis belohnt. Ähnliches gilt für den Berliner **Ernst Ruska**, der ab 1932 mit der Erfindung des **Elektronenmikroskops** ganz neue Dimensionen, bis in den molekularen Bereich hinein, eröffnete, aber erst 1986 mit dem Nobelpreis ausgezeichnet wurde (► Abb. 1.5, ► Abb. 1.6). Was er und die mit ihm assoziierten Biologen anfangs an zellulären Strukturen zu sehen bekamen, war äußerst bescheiden. Jahrzehntelange methodische Verbesserungen, auch auf dem Sektor der Präparationstechniken, waren erforderlich, um die Kapazität immer besser werdender Elektronenmikroskope auch nur annähernd nutzen zu können.



**Abb. 1.5** Handskizze des Erfinders des Elektronenmikroskops Ernst Ruska aus dem Jahre 1931. Hier ist der prinzipielle Bau mit Kathode (oben) und stromdurchflossenen Magnetlinsen (im Querschnitt schraffiert) bereits vorweggenommen. (Aus Ruska, E.: Die frühe Entwicklung der Elektronenlinsen und der Elektronenmikroskopie. Acta Historica Leopoldina 12 [1979] 1)

Ohne alle diese Entwicklungen wäre die moderne Zellbiologie nicht zu denken. Durch die verbesserten lichtmikroskopischen Techniken waren z. B. der Italiener **Camillo Golgi** und der Spanier Santiago **Ramón y Cajal** in der Lage, ihre grundlegenden Arbeiten auf dem Gebiet der Neurobiologie zu machen. Beide erhielten dafür 1906 den Nobelpreis für Medizin.

**► Die Ultrazentrifuge als Meilenstein der Zellfraktionierung.** Ebenso wichtig war der Versuch, Zellen in ihre Komponenten zu zerlegen (**Zellfraktionierung**). Um 1943 erzielte der Belgier **Albert Claude** die ersten Erfolge. Eine unentbehrliche methodisch-technische Voraussetzung war die Entwicklung der **Ultrazentrifuge** durch den schwedischen Physiker **Theodor (The) Svedberg** ab 1940 (Nobelpreis 1926 für andere Arbeiten). Bereits ab ca. 1960 konnten auf diese Weise wichtige Funktionsabläufe einzelnen Zellkomponenten zugeordnet werden, deren strukturelle Identität im Elektronenmikroskop leicht festzustellen

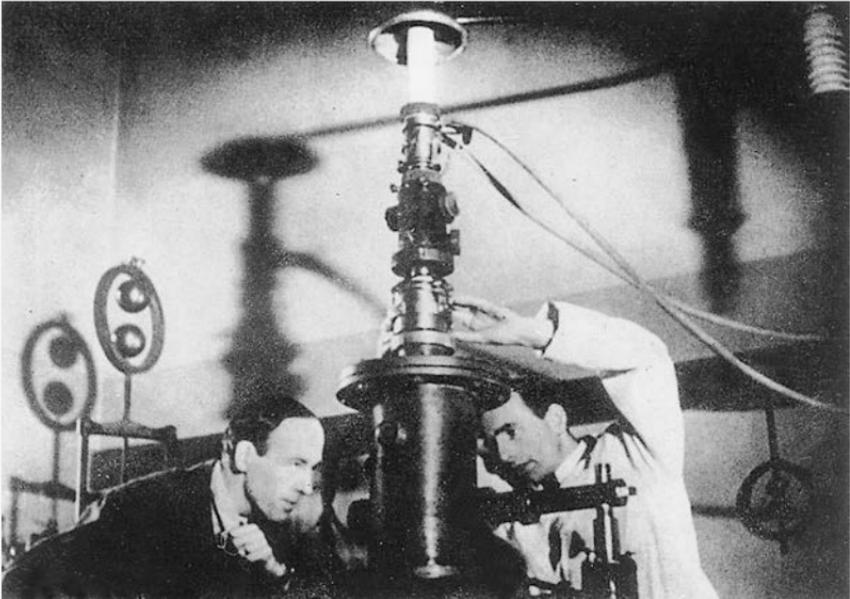


Abb. 1.6 Zusammenbau des ersten Elektronenmikroskops durch Ernst Ruska und seinen Lehrer Max Knoll an der Technischen Hochschule Berlin. (Aus Ruska, E.: Die frühe Entwicklung der Elektronenlinsen und der Elektronenmikroskopie. Acta Historica Leopoldina 12 [1979] 1)

war. So klärten der aus Rumänien stammende US-Forscher **George Palade** den zellulären Ablauf der Bildung und Ausschleusung von Sekreten und der belgische Biochemiker Christian de Duve den Mechanismus der intrazellulären Verdauung in Lysosomen auf. Claude, de Duve und Palade wurden 1974 mit dem Nobelpreis für Medizin bedacht.

Nicht nur Elektronenmikroskop und Ultrazentrifuge waren als neue Werkzeuge unabdingbar für den Fortschritt der Zellbiologie, sondern auch die Entwicklung der Fächer Biochemie, Biophysik und Molekulargenetik.

► **Entwicklung biochemischer und biophysikalischer Analysemethoden.**

Halten wir uns beispielsweise den langen Weg vor Augen, der zu durchschreiten war, allein um das Phänomen der Zellatmung (fast) abschließend zu klären. Noch vor dem ersten Weltkrieg hatte in Berlin **Otto Warburg** (Nobelpreis 1931) festgestellt, dass eine „atmungsaktive Partikelfraktion“ für den Sauerstoff-Verbrauch durch Zellen verantwortlich sei. Man machte sich auf die Suche nach Enzymen als Biokatalysatoren für die Zellatmung, d.h. für die für das

Überleben notwendige Energiegewinnung. Doch dazu mussten erst biochemische Analysemethoden entwickelt werden.

Die Emigration hoch qualifizierter Chemiker, Biologen und Mediziner aus Deutschland und Österreich in den 30er Jahren nach Großbritannien und in die USA trug dort wesentlich zur Entwicklung von Biochemie, Biophysik und Molekulargenetik bei. So entschlüsselte noch in den 30er Jahren der deutschstämmige **Sir Hans Krebs** den nach ihm benannten **Krebs- oder Tricarbonsäure-Zyklus** in den Mitochondrien. Das sind die von Warburg als atungsaktive Partikel erkannten Zellbestandteile (Organellen). Dafür erhielt Krebs 1953 den Nobelpreis. Die strukturelle Identifikation dieser Mitochondrien ließ aber noch eine Forschergeneration lang auf sich warten. Erst mussten die Techniken der Zellfraktionierung und der Elektronenmikroskopie erfunden werden (s. o.). Als es so weit war, wurden Mitochondrien in ihrem Feinbau von G. Palade richtig erkannt, doch hatten andere Forschergruppen beim Versuch, innerhalb der mitochondrialen Membranen auch noch feinere Details elektronenmikroskopisch aufzuklären, weit über das Mögliche hinaus interpretiert. Ein falsches Membranmodell war die Folge, denn in molekularen Dimensionen ist das, was man sieht, nicht immer das, was es ist. Biophysikalische Grundlagen der Methodik sind gefragt, denn auch die Resultate der Zellbiologie sind nur so viel wert, wie sie vom methodischen Ansatz her interpretierbar sind.

► **Entdeckung des Protonengradienten als Schlüssel zur Bioenergetik.** Einen entscheidenden Durchbruch brachte erst wieder die Aufklärung der Elektronentransportkette durch US-Amerikaner. Sie waren zum Teil – wie erwähnt – emigriert und manche hatten technisches Know-how aus dem Dienst bei den US-Streitkräften eingebracht. Hier profitierten Biophysik und Zellbiologie von der Kriegsforschung, ganz wie Heraklith (ca. 500 v. Chr.) und später in ähnlicher Weise Leonardo da Vinci (um 1500) meinten: „Der Krieg ist der Vater der Dinge“ – gemeint ist: des Fortschritts. Allerdings scheint in der Geschichte häufig auch die Umkehrung dieses Satzes zuzutreffen (Milzbrand-Erreger, s. o.). Einen zunächst unglaublichen Durchblick legte in den 60er Jahren der Brite **Peter Mitchell** an den Tag, als er den Schlüssel zur Bioenergetik in einem Gradienten von Protonen fand (Protonen =  $H^+$ , positiv geladene Wasserstoff-Atome). Nach vielfacher Verifikation wurde die Hypothese (wissenschaftlich begründete Vermutung) zur Theorie (wissenschaftlich fundierte Erklärung) und Mitchell zum Nobelpreisträger (1978) gekürt.

Hypothesen und Theorien können also nicht nur aus einer Summe von faktischen Einzelbeobachtungen herauskristallisieren, sondern es gibt auch den Visionär, der Voraussagen über zu erwartende Fakten wagt. Eine wissenschaftliche Aussage ist insofern wissenschaftlich, als sie falsifizierbar, d. h. widerlegbar ist. Wegen der endlichen Zahl an möglichen experimentellen Beobachtungen ist eine endgültige Verifizierung prinzipiell nicht möglich.

► **Elektrophysiologie.** Derlei Hypothesen- und Theorienbildungen spielten auch bei der Erforschung biologischer Grenzflächen, z. B. der Zellmembran, welche jede Zelle umhüllt, eine große Rolle. Welch ein langer Weg von der ersten Feststellung, dass jede Zelle von einer dünnen Zellmembran umhüllt ist! Die **Elektrophysiologie** hat ihre Anfänge in den Arbeiten des Berliner Physiologen **Emil DuBois-Reymond** um 1840. Erst später erreichte sie das zelluläre Niveau, auf welchem elektrophysiologische Prozesse, wie die Reizleitung in Nerven, eigentlich erklärbar wurden. Die letzten methodischen Entwicklungen führten zur Messung von einzelnen Ionenkanälen mit der „**Patch-clamp**“-Methode, für deren Entwicklung die beiden Deutschen, **Erwin Neher** und **Bert Sakman**, 1991 mit dem Nobelpreis geehrt wurden. Damit hat sich der Anspruch der Elektrophysiologie auf Aussagen bis zum molekularen Niveau erweitert.

► **Genetik.** Einen ebenso langen Weg hatte die Genetik zu durchschreiten, bis sie – abgesehen von ihren spezifischen, autonomen Leistungen – auch zum Fortschritt der Zellbiologie beitragen konnte. Schon 1869 hatte der Schweizer **Friedrich Miescher** das Vorkommen von Nukleinsäuren (lat.: nucleus, Kern) in Spermien entdeckt. Dies blieb jedoch ohne weitere Konsequenzen, bis die Lokalisierung im Zellkern erfolgte. Dies gelang mit der von **Robert J. W. Feulgen**, aus Essen-Werden gebürtig, im Jahre 1924 entwickelten DNA-Färbung (Feulgen-Reaktion) und durch den Einsatz der mikroskopischen UV-Absorptionsspektroskopie von **Torbjörn O. Caspersson** (1936).

► **Aufklärung der DNA-Struktur.** Schließlich war das Rüstzeug geschaffen, um die chemische Natur der Erbsubstanz aufzuklären. Konzeptionell entscheidend war dabei eine Arbeit des US-Amerikaners **Oswald Avery** und Mitarbeitern, 1944, in welcher sie zeigten, dass der Transfer von DNA von einem Bakterium in ein anderes genetische Veränderungen hervorrufen kann. Die Aufklärung der DNA-Struktur selbst war ein teils faszinierender, teils problematischer Wettlauf von persönlichem Ehrgeiz, wissenschaftlichen Konzepten und methodischen Entwicklungen. Ab den 40er Jahren fand in den USA der aus Österreich stammende Biochemiker **Erwin Chargaff** das Prinzip des DNA-Aufbaus aus vier Arten von Nukleotiden. Während der 50er Jahre gelang es dem Amerikaner **Arthur Kornberg**, den Synthesemechanismus der DNA, dem Spanier **Severo Ochoa**, den der RNA in vitro, aufzuklären und beide wurden 1959 mit dem Nobelpreis für Physiologie und Medizin ausgezeichnet. 1953 schlugen der US-Amerikaner **James Watson** und der Brite **Francis Crick** (beide Nobelpreis 1962) – weitgehend intuitiv geleitet – das **Doppelhelix-Modell der DNA** vor und Anfang der 60er Jahre wurde vom Amerikaner **Marshall W. Nirenberg** und dem Inder **Har G. Khorana** u. a. die molekulare Sprache der Erbsubstanz als **Triplet-Kode von Nukleotiden** entziffert (Nobelpreis 1968).

Noch musste geklärt werden, wie der über 2 m lange Faden der **DNA-Doppelhelix** in einem Zellkern von nur ca. einem Millionstel seiner Größe (denn der Zellkern ist nur wenige Mikrometer groß) verpackt werden kann. Den Schlüssel hierzu lieferte die biophysikalische Methode einer verfeinerten quantitativen Elektronenmikroskopie (**Elektronenbeugung**). Dafür erhielt der in Großbritannien forschende **Aaron Klug** zu Anfang der 80er Jahre den Nobelpreis. Er stellte fest, dass die DNA im Zellkern als komplexe Struktur von DNA-Protein-Komplexen, als so genanntes **Chromatin** vorliegt, wobei die DNA wie ein dünner Faden in vielen kleinen Spulen um Histon-Proteine aufgewickelt ist. Dies ist das Geheimnis der kompakten Verpackung einer enormen Menge DNA in jeder Zelle. Untereinheiten dieser Art, Nukleosomen, hatten die Elektronenmikroskopiker schon lange abgebildet; sie wurden jedoch – weil nicht in das damalige Konzept passend – als Artefakte abgetan.

► **Keine Molekularbiologie ohne Restriktionsenzyme und PCR.** Erst nach der Entdeckung der **Restriktionsenzyme** durch den Schweizer **Werner Arber** (Nobelpreis 1978) konnte man darangehen, Genabschnitte aus dem Genom herauszuschneiden und zu transplantieren. Damit war der Weg frei, die Molekulargenetik (Molekularbiologie) in den Dienst der zellbiologischen Grundlagenforschung zu stellen. Die Methode wurde jedoch erst effizient und praktikabel, als auch eine Möglichkeit gefunden wurde, Genabschnitte zu vervielfältigen. Diese Gen-Amplifikation kann durch die relativ einfache Methode der **Polymerase-Ketten-Reaktion** (PCR, *polymerase chain reaction*) erfolgen, welche die US-Amerikaner **Kary Banks Mullis** und **Fred Faloona** 1983 entwickelt haben. Seitdem lassen sich Fremdgene oder veränderte Gene zum Funktionstest relevanter DNA-Abschnitte bzw. der von ihnen kodierten Proteine in Zellen einführen (Transfektion). Die Zellbiologie hat damit endgültig molekulares Niveau erreicht. **K. Mullis** erhielt 1993 den Nobelpreis.

► **Antikörper, das Werkzeug der Immunologie.** Auch die Immunologie leistete einen entscheidenden Beitrag zum Fortschritt der Zellbiologie. Die Produktion von monoklonalen Antikörpern durch den in Basel tätigen Deutschen **Georges Köhler** und den Engländer **César Milstein** (beide Nobelpreis 1984) gestattete es, an Proteine heranzukommen, die man zunächst nicht isolieren konnte – ja mehr noch, sie haben sich zu einem Schlüssel entwickelt, mit dem man sogar an die zugrunde liegenden Gene herankommt. Heute lassen sich, um ein typisches Szenario zu schildern, Proteine identifizieren, die bestimmte Zellfunktionen steuern. Man kann sie in der Zelle elektronenmikroskopisch lokalisieren. Auch ist es möglich, ihre funktionelle Relevanz zu testen, indem man sie durch Antikörper selektiv ausschaltet oder indem man die zugrunde liegenden Gene gezielt verändert.

Das Endziel der Zellbiologie ist ein integratives Verständnis der Zelle in ihrem Gesamtgefüge, also weit über die einzelnen Struktur- und Funktionsdetails hinaus. Auf der Basis dieses Konzeptes wurden bereits zahlreiche Krankheitsbilder auf molekularem Niveau aufgeklärt.

► **Aus der Zellenlehre wurde die Zellbiologie.** Im Rückblick stellen wir fest, dass – wie eingangs gesagt – häufig neue Methoden erforderlich sind, um neue Erkenntnisse zu ermöglichen. Wir beobachten auch, wie enorm der Aufwand steigt, je kleiner die Dimensionen werden, in die wir vordringen. Schließlich wird klar, dass am ehesten die Kombination mehrerer Methoden zum Durchbruch verhilft. Lassen wir hierzu den aus Deutschland stammenden Evolutionsforscher und Philosophen **Ernst Mayr** zu Wort kommen. Er schreibt in seinem Buch „The growth of biological thought“ 1982: „Es gibt verschiedene mögliche Ursachen, warum ein Problem noch nicht für eine Lösung reif sein kann: Die technischen Werkzeuge für ihre Analyse mögen noch nicht geschmiedet sein und gewisse Konzepte, besonders dann, wenn sie die Nachbargebiete betreffen, mögen vielleicht noch nicht genügend entwickelt sein“. Beides, konzeptionelle und methodisch-technische Entwicklungen, haben in der Tat entscheidend den Erkenntnisfortschritt auch in der Zellbiologie geprägt.

So wurde aus der Zellenlehre (Cytologie) von einst die Zellbiologie von heute – als unentbehrlicher Zweig der biologischen und medizinischen Grundlagenforschung. Ein aktuelles Beispiel hierzu: Die Identifikation jener Viren, die Gebärmutterhals-Krebs (=Cervix-Karzinom) auslösen können und jener, welche AIDS verursachen (acquired immuno-deficiency syndrome = erworbene Immunschwäche), wurde 2008 mit dem Nobelpreis gekrönt (**Harald zur Hausen**, Heidelberg; **Françoise Barré-Sinoussi** und **Luc Montagnier**, Paris). 2012 wurde ein Nobelpreis an die US-Forscher **Robert Lefkowitz** und **Brian Kobilka** für die Erforschung einer GTP-vermittelten Signaltransduktion (**trimerer G-Proteine**) von Rezeptoren in der Zellmembran ins Innere der Zelle vergeben; vgl. ► Abb. 12.10 und den Abschnitt über die Signaltransduktion in Kap. 12.3.2 (S.276). Etwa die Hälfte der heutigen Pharmaka wirkt auf dieser weit diversifizierten Signalschiene. 2015 erging der Nobelpreis für Physiologie (Medizin) an die US-Forscher **James Rothman**, **Randy Schekman** und den Deutsch-Amerikaner **Thomas Südhof** für die Aufklärung der molekularen Interaktionen bei der Wechselwirkung zwischen Biomembranen und deren Fusion; vgl. Molekularer Zoom (S.269). Für die Aufklärung des Abbauprozesses von überschüssigen, überalterten bzw. fehlerhaften Proteinen, also sozusagen der „Müllbeseitigung“ über **Autophagie**, erhielt 2016 der Japaner **Y. Ohsumi** den Nobelpreis. Die in den letzten beiden Jahren gewürdigten Arbeiten sind sehr relevant für das Verständnis des normalen und des pathologisch entgleisten Zellgeschehens (Alzheimer und Parkinson Krankheit).



## Zellpathologie

### Molekulare Krankheiten

Die systematische Entwicklung der Zellbiologie ging unübersehbar mit medizinischem Fortschritt einher. Einerseits ermöglichte das Verstehen rationaler Zusammenhänge die Aufklärung von Krankheitsursachen und deren Bekämpfung, andererseits erbrachte die medizinische Forschung neue Einsichten in grundlegende zellbiologische Zusammenhänge. **R. Virchow** gilt als Begründer der Zellpathologie im 19. Jahrhundert, indem er mikroskopische Veränderungen feststellte, wie Schwellungen von Zellkomponenten, deren Identität er noch nicht kennen konnte. Inzwischen sind viele molekulare Details verschiedener Krankheiten aufgeklärt. So entwickelte sich die „**molekulare Medizin**“. Häufig wird eine Krankheit als „**Syndrom**“ charakterisiert, das ist die Kombination von Merkmalen bzw. Störungen (Symptome), die z. B. auf eine Mutation im Erbgut (Genom) zurückgehen und eine Krankheit charakterisieren. Zum Beispiel können sich verschiedene molekulare Defekte in der intrazellulären Speicherung von Glukose als Glykogen bzw. dessen Mobilisierung durch verschiedene Symptome auswirken – verschiedene Ursachen, verschiedene Symptome. Dies gilt nicht nur für Glykogen-Speicherkrankheiten (S. 314) sondern beispielsweise auch für **lysosomale Speicherkrankheiten**, vgl. Zellpathologie-Box (S. 298), und viele andere Krankheiten. Das Umgekehrte aber gibt es auch – verschiedene Ursachen, mit denselben oder ähnlichen Symptomen, z. B. bei *Innenohr-Schwerhörigkeit*, vgl. Zellpathologie-Box in Kap. 16.4 (S. 348). Häufig gibt es also sehr verschiedene, voneinander unabhängige molekulare Ursachen für eine Krankheit, basierend auf verschiedenen Störungen im Zellgeschehen. Insbesondere molekulare Erkrankungen erlaubten in den letzten Jahren bis Jahrzehnten die Aufklärung kausaler Zusammenhänge in Zellen sowie neue therapeutische Lösungsansätze. Allerdings gilt dies bei weitem nicht für all die Tausende inzwischen bekannter genetischer Störungen.

#### ► Literatur zum Weiterlesen

siehe [www.thieme.de/go/literatur-zellbiologie.html](http://www.thieme.de/go/literatur-zellbiologie.html)