



## 1 Zellorganisation

### 1.1 Zellkommunikation: Überblick

#### 1.1.1 Zellkommunikation

##### Signalübertragung

Die interzelluläre Signalübertragung kann auf verschiedenen Wegen erfolgen:

- **Endokrine** Signalleitung: Sie erfolgt über **Hormone** auf dem **Blutweg**. Hierbei können Signale weitläufig über den gesamten Körper verteilt und weit entfernt liegende Zielorgane erreicht werden. Diese Art der Signalübertragung ist im Gegensatz zu den folgenden langsamer, hat jedoch in der Regel eine langanhaltende Wirkung.
- **Parakrine** Signalleitung: Sie erfolgt durch Diffusion von **Hormonen** oder **hormonähnlichen Stoffen** im **Interzellularraum** der Zellen. Es werden überwiegend nur **benachbarte Zellen** angesprochen. Ein Sonderfall ist die **autokrine Signalleitung**. Hierbei bildet eine Zelle ein Signal, das nach Freisetzung wieder an Rezeptoren der gleichen signalbildenden Zelle selber sowie Rezeptoren unmittelbar benachbarter Zellen des gleichen Zelltyps bindet (feedback).
- **Synaptische** Signalleitung: Zwischen den Neuronen des Nervensystems werden Signale überwiegend **elektrisch**, durch Änderungen des Membranpotenzials, entlang eines Zellfortsatzes (**Axon**) transportiert. Wenn die Potenzialänderung die Synapse erreicht, kann es über **Gap Junctions** elektrisch oder über die Freisetzung von sogenannten Neurotransmittern in ein **chemisches** Signal umgewandelt und weitergegeben werden. Die Neurotransmitter werden in den synaptischen Spalt freigesetzt, von wo aus sie an die Rezeptoren der postsynaptischen Zelle binden und ihre Wirkung entfalten. In der Physiologie findest du Details zur Erregungsausbreitung und der Weitergabe der Erregung an Synapsen.

- **Kontaktabhängige** (juxtakrine) Signalleitung: Sie erfolgt nur bei Zellen, die in **unmittelbarem Kontakt** miteinander stehen (z. B. Zellen des Immunsystems). Dieser Kontakt kann einerseits über **Gap Junctions** erfolgen, was die Passage/Diffusion von kleinen Molekülen (intrazellulären Mediatoren) erlaubt. Andererseits können zwei Zellen **komplementäre membran-gebundene** Proteine (Zelle 1 mit Ligand, Zelle 2 mit Rezeptor) auf ihrer Oberfläche exprimieren. Diese Form findet man häufig bei den Zellen des Immunsystems.

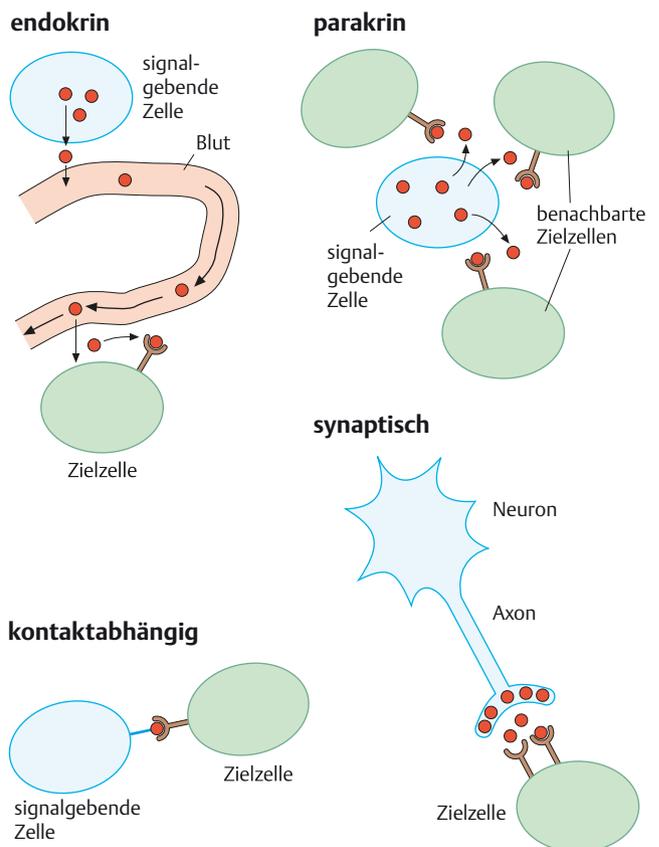


Abb. 1.1 Signalleitung. [Quelle: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie, Thieme, 2013]

##### Signalmoleküle

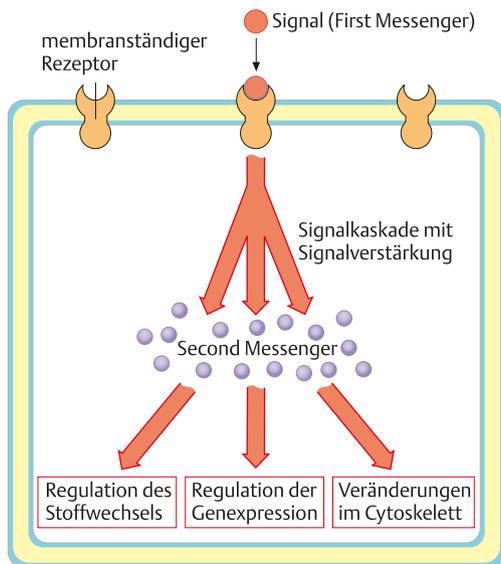
Signalmoleküle unterschiedlicher Herkunft können die Kommunikation zwischen benachbarten oder weit entfernten Zellen vermitteln. Man unterscheidet neben elektrischen Signalen:

- Gase (z. B. NO)
- Ionen (z. B.  $\text{Ca}^{2+}$ )
- Photonen (Licht)
- Aminosäurederivate (z. B. Adrenalin, Noradrenalin, Thyroxin, Histamin, GABA)
- Peptide (z. B. Glucagon, Insulin)
- Proteine (z. B. EGF, NGF)
- Steroide (z. B. Cortisol, Estradiol, Testosteron)
- Fettsäurederivate (z. B. Prostaglandine).

Die meisten Signalmoleküle, wie z. B. Adrenalin und Noradrenalin, sind **hydrophil** und können die lipophile Zellmembran nicht durchqueren. Zur Signalweitergabe binden sie an extrazelluläre membranständige Rezeptoren, über die die Information in die Zelle weitergeleitet werden kann. Diese Signalmoleküle werden als First Messenger bezeichnet. Intrazellulär wirkende Signalmoleküle, die als Reaktion auf die Bindung des First Messengers an den Rezeptor generiert werden, heißen Second Messenger.

**Lipophile** Signalmoleküle, wie z. B. Steroidhormone, können durch die Zellmembran ins Zellinnere gelangen und dort an intrazelluläre Rezeptoren binden.

Nähere Informationen zu intrazellulären und membranständigen Rezeptoren und Second-Messenger-Systemen findest du in der Biochemie.



**Abb. 1.2 Signaltransduktion.** Signalmoleküle (First Messenger) binden an membranständige Rezeptoren. Dadurch wird eine Signalkaskade ausgelöst; die sogenannten Second Messenger werden aktiviert. Diese können intrazellulär unterschiedliche regulatorische Funktionen ausüben. [Quelle: Königshoff, Brandenburger, Kurzlehrbuch Biochemie, Thieme, 2018]

#### IMPP-Fakten

! Bei der **parakrinen Signalgebung** wird ein Mediator in den extrazellulären Raum freigesetzt, sodass er nur auf unmittelbar **benachbarten Zellen** wirkt.

## 1.2 Interphase, Mitose und Zellzykluskontrolle

**M-Phase** und **Interphase** sind die beiden Abschnitte des **Zellzyklus** eukaryotischer Zellen.

Die M-Phase besteht aus der **Mitose** (S.7) (dem Prozess der **Kernteilung**) und der darauffolgenden Zytokinese (S.8) (**Zellteilung**).

In der **Interphase**, dem Abschnitt zwischen zwei Kernteilungen, werden die Zellen auf die kommende Mitose vorbereitet. Beide Phasen sind essenziell für die Vermehrung von Zellen und somit für das Überleben des Organismus. Der Zellzyklus muss daher streng kontrolliert werden.

Während Interphase und Mitose durchläuft die Zelle 3 **Kontrollpunkte** (S.8), die den korrekten Ablauf des Zellzyklus sicherstellen. An den Kontrollpunkten in **G<sub>1</sub>**-, **G<sub>2</sub>**- und **M-Phase** wird darüber entschieden, ob der Zellzyklus weiterläuft, unterbrochen wird (Arretierung) oder der programmierte Zelltod, die Apoptose (S.11), eingeleitet wird.

### 1.2.1 Interphase

Der **Teilungszyklus** einer Zelle beginnt in der Interphase. Diese dient dem Wachstum der Zelle, der Replikation der DNA und der Vorbereitung auf die Mitose.

Die Interphase des Zellzyklus lässt sich in 3 prinzipiell aufeinanderfolgende Abschnitte einteilen (G<sub>1</sub>, S und G<sub>2</sub>), von denen sich eine spezielle Ruhephase (G<sub>0</sub>) abgrenzen kann.

#### G<sub>1</sub>-Phase

Die mitotisch entstandenen Zellen gehen in die G<sub>1</sub>-Phase über. In der G<sub>1</sub>-Phase reagieren die Zellen auf Wachstumsfaktoren und bereiten sich auf die DNA-Replikation vor. Es werden Proteine und Lipide gebildet, die Zelle wächst und erreicht ihr typisches Kern-Plasma-Verhältnis. **Zu diesem Zeitpunkt sind die Zellen diploid mit jeweils einem Chromatid; also 2 Chromatiden pro homologem Chromosomenpaar.** Die G<sub>1</sub>-Phase ist die normale **Arbeitsphase** der Zellen.

#### G<sub>0</sub>-Phase

Vor allem hochdifferenzierte Zellen können von der G<sub>1</sub>- in die G<sub>0</sub>-Phase übertreten; in dieser Phase erledigen sie spezielle Aufgaben und bereiten sich nicht auf eine weitere Teilung vor. **Zu diesen Zellen gehören z. B. Zellen des Nervensystems, Hepatozyten oder Pneumozyten vom Typ I.** Andere Zellen verharren in einem **Ruhezustand**, bis bestimmte Signale die Fortführung des Zellzyklus wieder anstoßen. **So können beispielsweise Endothelzellen nach Verletzungen wieder in die G<sub>1</sub>-Phase eintreten.**

**Merke:** Sowohl in der G<sub>0</sub>- als auch in der G<sub>1</sub>-Phase liegen diploide Zellen mit jeweils einem Chromatid (2n2C) vor.

#### Späte G<sub>1</sub>- und S-Phase

Wenn ein bestimmtes Kern-Plasma-Verhältnis beim Zellwachstum überschritten wird, wird in Vorbereitung auf die bevorstehende Mitose die **DNA-Synthesephase** (S-Phase) eingeleitet. Sie dauert ca. 6–8 Stunden. Die DNA wird semikonservativ repliziert und es bildet sich bei beiden Chromosomen ein **zweites Chromatid** aus (DNA-Replikation).

In der **S-Phase** werden außerdem Histone zur Verpackung der entstehenden DNA und Replikationsenzyme produziert. Die beiden Zentriolen des Zentrosoms (Zentralkörperchens) im Zytoplasma der Zelle trennen und verdoppeln sich in der S-Phase. Aus dieser Verdopplung resultieren die zwei Zentrosomen, die während der Mitose die zytoplasmatischen Ansatzpunkte der Spindelfasern (S.7) darstellen.

#### Merke: Chromatin, Chromatid und Chromosom

Als **Chromatin** wird der Komplex aus DNA und spezifischen Proteinen, überwiegend Histonen, bezeichnet. **Chromatiden** sind aus einem einzigen Chromatinfaden aufgebaut. Chromatiden bilden allein oder mit ihrem Schwesterchromatid in stark kondensierter Form ein **Chromosom**.

## G<sub>2</sub>-Phase

An die S-Phase schließt sich die G<sub>2</sub>-Phase an. Diese relativ kurze Phase dauert 2–4 Stunden und dient der Vorbereitung auf die Kern- und Zellteilung. Durch die Replikation der DNA in der S-Phase bestehen die Chromosomen in der G<sub>2</sub>-Phase aus jeweils zwei Schwesterchromatiden. Wie bereits in der S-Phase werden auch in der G<sub>2</sub>-Phase weitere zellteilungsspezifische Proteine synthetisiert. In Geweben lösen sich die Zellen aus dem Zellverband und runden sich ab. Die G<sub>2</sub>-Phase dient außerdem der **Qualitätssicherung**: Die DNA wird auf Replikationsfehler geprüft und, falls nötig, werden Reparaturmechanismen aktiviert.

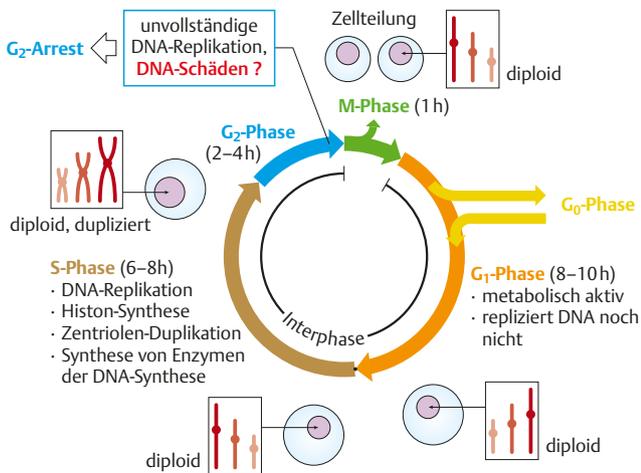


Abb. 1.3 Die Interphase des Zellzyklus. Die Abbildung zeigt die einzelnen Abschnitte der Interphase in Abgrenzung zur Mitose. Die ungefähre Dauer, die wichtigsten Vorgänge während der einzelnen Phasen und der DNA-Gehalt der Zelle sind angegeben. [Quelle: Püschel et al., Taschenlehrbuch Biochemie, Thieme, 2019]

## 1.2.2 Mitose

Als Mitose wird die **Kernteilung** eukaryotischer Zellen bezeichnet. An diese schließt sich im Normalfall die Zellteilung (Zytokinese) an. Durch Mitose und Zytokinese entstehen aus einer Mutterzelle zwei genetisch identische Tochterzellen.

Die Mitose lässt sich in **Pro-**, **Prometa-**, **Meta-**, **Ana-** und **Telo-**phase einteilen.

### Prophase

In Vorbereitung auf die Mitose wurde die DNA in der S-Phase der Interphase fast vollständig verdoppelt. Die diploide Zelle besitzt zu diesem Zeitpunkt also bereits **2-Chromatid-Chromosomen** (2n4C). Im ersten Abschnitt der Mitose, der Prophase, passiert Folgendes:

- **Aufbau des Spindelapparates:** Die während der S-Phase gebildeten Zentrosomenpaare werden durch interpolare bzw. Pol-Mikrotubuli voneinander getrennt und wandern zu den entgegengesetzten Zellpolen. An der Wanderung der Zentrosomen zu den Polen sind Kinesine beteiligt. Die Zentrosomen bilden als **Mikrotubuli-organisierende Zentren** die Ausgangspunkte des Spindelapparates. Die Zelle ist nun **polarisiert**, die Teilungsebene festgelegt und der Spindelapparat beginnt sich aufzubauen. Dieser besteht aus vielen Spindelfasern, die wiederum aus Mikrotubuli aufgebaut sind. Die Mikrotubuli des Spindelapparates wiederum bestehen aus Tubulin-Dimeren, die dynamisch polymerisieren und depolymerisieren. Bestimmte Gifte, wie Colchicin, hemmen die Polymerisation der Mikrotubuli aus deren Untereinheiten, den Tubulinen. Auf die-

se Weise verhindert Colchicin die Ausbildung der Spindelfasern und blockiert dadurch die Mitose.

- **Spiralisierung der DNA im Zellkern:** Durch diese Kondensation werden die Chromosomen kompakter, leichter transportierbar und gleichzeitig lichtmikroskopisch sichtbar.
- **Auflösung des Nucleolus.**

### Prometaphase

Die Prometaphase beginnt, wenn die Kondensation der Chromosomen abgeschlossen ist. In der Prometaphase laufen die folgenden Vorgänge ab:

- **Abbau der Kernhülle:** Die Phosphorylierung der Lamine, die wichtige Strukturproteine der Kernlamina sind, initiiert den Abbau der Kernhülle. Ihre Bestandteile werden intrazellulär gespeichert und nach der Zellteilung wiederverwertet.
- **An den Zentromeren der Chromosomen bilden sich dreischichtige Kinetochoren** aus. Diese sind die Verankerungsstellen für die kinetochoren Mikrotubulifasern. Die Kinetochoren enthalten außerdem Motorproteine, die die Bewegung der Chromosomen steuern.
- Die **kinetochoren Fasern** sind jene Fasern des Spindelapparates, die an den Kinetochoren der Chromosomen ansetzen. In der Prometaphase wachsen sie aus, dringen in das Nucleoplasma ein und treffen dort auf die Kinetochoren der Chromosomen.
- Nach Anheften der kinetochoren Fasern bewegen diese die Chromosomen aktiv in die **Teilungsebene** der Zelle.

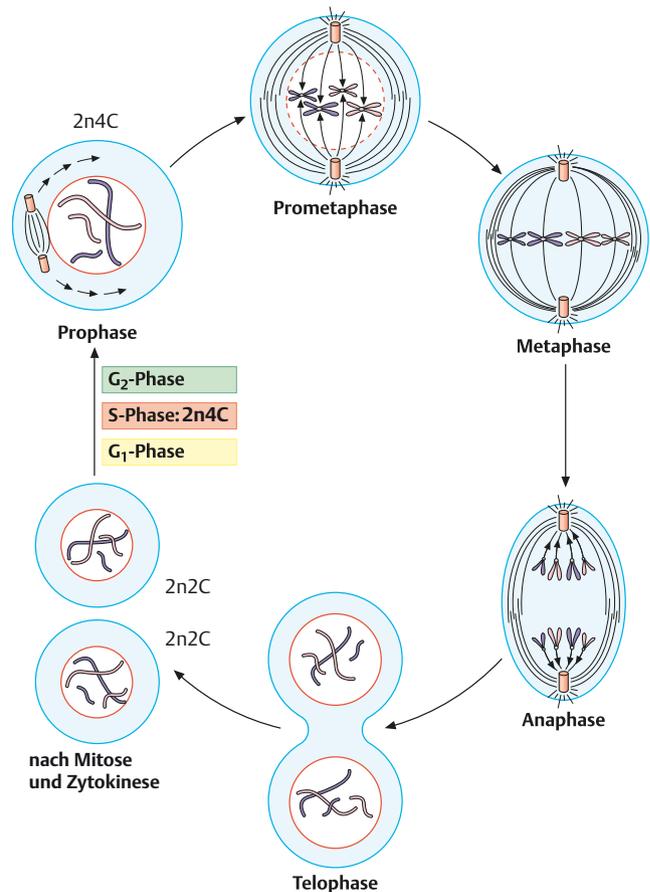


Abb. 1.4 Mitose. [Quelle: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie, Thieme, 2013]

## Metaphase

Die Metaphase beginnt, wenn die Chromosomen in der **Teilungsebene** (auch Äquatorialebene genannt) angeordnet sind. Die Chromosomen sind jetzt **maximal spiralisiert** (Metaphasechromosomen). Sie werden durch Spindelfasern in der Äquatorialebene fixiert und bilden dort die Metaphaseplatte. Die Anordnung der Chromosomen in der Metaphaseplatte stellt sicher, dass jede Tochterzelle eine identische Kopie jedes Chromosoms erhält. Die Schwesterchromatiden werden durch bestimmte Proteinkomplexe, die sogenannten **Cohesine**, zusammengehalten, um nicht frühzeitig voneinander getrennt zu werden.

Arretiert man die Zellteilung in der Metaphase, dann werden die Chromosomen lichtmikroskopisch sichtbar und können, mit **Giemsa** gefärbt, eingeteilt und nummeriert werden. Die **Einteilung** erfolgt gemäß ihrer **Länge**. Das größte Chromosom ist das Chromosom Nr. 1 und das kleinste ist das **akrozentrische** Chromosom Nr. 21. Eine Anordnung der Chromosomen der Reihe nach nennt man **Karyogramm**.

## Anaphase

In der **Anaphase** synthetisiert die Zelle die fehlende DNA der Zentromerregion. Mit der vollständigen **Trennung der Chromatiden** durch das Enzym Separase ( $2 \cdot 2n2C$ ) wird die Replikation beendet und je eines der beiden Schwesterchromatiden (Ein-Chromatid-Chromosomen) wird zu den Zellpolen verschoben. Hierbei spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle: Die kinetochoren Spindelfasern, die aus Mikrotubuli bestehen, verkürzen sich. Gleichzeitig bindet Dynein an die Kinetochoren und zieht die Chromatiden entlang der Mikrotubuli in Richtung des Minus-Endes der Mikrotubuli, das sich typischerweise in der Nähe der Zellpole befindet. Die Polfasern – sie ziehen vom Zentrosom bis zum Spindeläquator – werden länger. Durch die Verlängerung der Polfasern treffen deren jeweilige Plus-Enden am Spindeläquator aufeinander und stoßen die beiden Pole voneinander ab.

## Telophase

Sind die Chromatiden an den Zellpolen angelangt, beginnt die **Telophase**. Die verkürzten kinetochoren Spindelfasern depolymerisieren und der Spindelapparat löst sich auf. Die Kernlamina aggregieren durch Dephosphorylierung und die Kernhülle wird wieder aufgebaut. Nach der **Dekondensierung der Chromatiden** beginnt die rRNA-Synthese, der Nucleolus formiert sich wieder und die Kernhülle wird neu gebildet.

## Zytokinese

Während der Telophase beginnt die **Zytokinese**, die eigentliche Zellteilung, die den Teilungsprozess der Zelle im Anschluss an die Mitose beendet. Bereits in der Telophase bildet sich durch ein zirkuläres **Aktin-Myosin-Bündel**, den kontraktilen Ring, eine Teilungsfurche auf Höhe der ehemaligen Teilungsebene aus. Durch Verengen des kontraktilen Rings kommt es dann zur vollständigen Durchtrennung des Zellplasmas. Es entstehen zwei Tochterzellen mit diploidem Chromosomensatz, die wieder in die  $G_1$ -Phase der Interphase eintreten.

### Merke: DNA-Gehalt

Ausdifferenzierte Zellen, die den Zellzyklus verlassen haben, sowie Zellen, die sich in der  $G_1$ -Phase befinden, weisen einen DNA-Gehalt von  $2n2C$  auf; es liegen also zwei **Ein-Chromatid-Chromosomen** vor.

Übrigens: Zellen können sich symmetrisch oder asymmetrisch teilen. Teilen sich Stammzellen **asymmetrisch**, wird eine der Tochterzellen zur differenzierten Zelle (z. B. Hepatozyt), die andere behält Stammeigenschaften. Zur Vermehrung teilen sich Stammzellen **symmetrisch**; beide Tochterzellen bleiben Stammzellen.

**Mitoseindex.** Der Mitoseindex gibt an, wie viele Zellen eines Zellverbandes sich zu einem bestimmten Zeitpunkt in der Mitose befinden. Das Gewebe mit dem höchsten Mitoseindex im menschlichen Körper ist das Kryptenepithel des Dünndarms.

Der Mitoseindex wird in Prozent angegeben und spielt in der Krebsforschung eine wichtige Rolle.

## 1.2.3 Zellzykluskontrolle

Der Zellzyklus läuft unter strenger Kontrolle ab. Zellen verfügen über **Cycline** und **cyclinabhängige Kinasen** (CDKs, cyclin-dependent kinases), die zum reibungslosen Ablauf des Zellzyklus beitragen. CDKs werden durch Cycline (kleine regulatorische Proteine) aktiviert und durch reversible Phosphorylierung (Phosphorylierung/Dephosphorylierung) reguliert. Es gibt verschiedene Typen von Cyclinen (z. B. Cyclin D, E, A und B), die in unterschiedlichen Phasen des Zellzyklus aktiv sind und spezifische CDKs aktivieren. Cycline bilden die regulatorischen und CDKs die katalytischen Untereinheiten eines Regelkomplexes. CDKs sind nur in Anwesenheit eines Partnercyclins aktiv. Wenn sie durch ein gebundenes Cyclin aktiviert werden, phosphorylieren CDKs Zielproteine, darunter **Transkriptionsfaktoren**.

CDKs werden in Zellen konstitutiv exprimiert, während Cycline in bestimmten Stadien des Zellzyklus als Reaktion auf verschiedene molekulare Signale synthetisiert und anschließend durch proteasomalen Abbau gezielt wieder entfernt werden. CDKs werden durch Phosphorylierung und Dephosphorylierung reguliert und haben so in verschiedenen Phasen Einfluss auf den Zellzyklus. An 3 verschiedenen **Kontrollpunkten** wird festgelegt, ob die Zelle reif für die nächste Phase ist.

**$G_2$ /M-Kontrollpunkt (Schadenskontrollpunkt).** Am  $G_2$ /M-Kontrollpunkt wird der Übertritt in die Mitose kontrolliert. Dieser erfolgt nur nach vollständiger und fehlerfreier Replikation der DNA. Liegen Schäden vor oder ist die DNA unvollständig repliziert, wird der Zellzyklus angehalten ( $G_2$ -Arrest). Zu diesem Zeitpunkt können Replikationsfehler noch durch entsprechende Reparaturmechanismen beseitigt werden.

Zusätzlich stellt die Zelle sicher, dass sie über ausreichend Zytoplasma und Phospholipide für zwei Tochterzellen verfügt. Ist die Kontrolle erfolgreich beendet, lagert sich Cyclin B mit der zugehörigen CDK1 zum **MPF** (mitosis promoting factor) zusammen, der u. a. den Zerfall der Kernhülle induziert und die Polymerisation der Mikrotubuli bis hin zur Metaphase reguliert. Damit der MPF aktiviert wird und der Eintritt in die Mitose erfolgen kann, müssen die folgenden Bedingungen erfüllt sein:

- Assoziation von Cyclin B mit CDK1
- aktivierende Phosphorylierung der CDK1
- Abspaltung inhibitorischer Phosphatreste von CDK1.

Anschließend führt die Deaktivierung von MPF dazu, dass die Zelle die Mitose verlassen kann.

**Metaphase-Kontrollpunkt (Spindelkontrollpunkt).** Es wird überprüft, ob die Chromosomen über ihre Kinetochore ordnungsgemäß an die Spindelfasern angeheftet und in der Teilungsebene angeordnet sind. Ist dies der Fall, induziert MPF

durch Proteolyse den Abbau von Cyclin B und wird somit inaktiviert. Dies ist notwendig, damit die Mitose weiterlaufen und die Zelle anschließend in die G<sub>1</sub>-Phase eintreten kann. Wenn die Chromosomen unvollständig an die Spindelfasern angeheftet sind, wird die Zelle in der Metaphase arretiert (M-Arrest).

**G<sub>1</sub>/S-Kontrollpunkt (Restriktionspunkt).** Bevor der G<sub>1</sub>/S-Kontrollpunkt erreicht wird, durchläuft die Zelle die G<sub>1</sub>-Phase, die durch extrazelluläre Signale (Wachstumsfaktoren, Mitogene) ausgelöst und durch Cyclin- und CDK-Komplexe reguliert wird. Darüber hinaus spielt das Retinoblastom-Protein (pRb) eine wichtige Rolle bei der Kontrolle des Übergangs von der G<sub>1</sub>- in die S-Phase.

Der Übergang von der G<sub>1</sub>- in die S-Phase, der als G<sub>1</sub>/S-Kontroll- oder Restriktionspunkt bezeichnet wird, ist geschwindigkeitsbestimmend im Zellzyklus. Beim G<sub>1</sub>/S-Kontrollpunkt wird im Wesentlichen kontrolliert, ob die Zelle genügend Material besitzt, um ihre DNA vollständig zu replizieren. Der Übergang in die S-Phase erfolgt nur, wenn:

- die **Kern-Plasma-Relation** der Zelle stimmt
- genügend **Nährstoffe** vorhanden sind
- die DNA **keine Schäden** (Mutationen) aufweist.

Wird eine der notwendigen Anforderungen für einen Übergang in die S-Phase nicht erfüllt, wird der G<sub>1</sub>-Arrest eingeleitet.

Das Protein **p53** ist von großer Bedeutung für den G<sub>1</sub>-Kontrollpunkt und somit den gesamten Zellzyklus. Es fungiert als Transkriptionsfaktor, der bei DNA-Schäden die Transkription von Genen aktiviert, die den Zellzyklus anhalten und die DNA-Reparatur fördern oder die Apoptose einleiten. Wird p53 inaktiviert (z.B. durch Mutation), funktioniert der G<sub>1</sub>-Kontrollpunkt nicht mehr. Der Zellzyklus wird nicht mehr angehalten und es kommt trotz des Vorliegens von DNA-Schäden zur ungehemmten Zellproliferation und somit zur Tumorbildung. In vielen malignen Tumoren ist das p53-codierende Gen mutiert. Mehr zur Wirkung von p53 als Tumorsuppressor findest du in der Biochemie.

**Weitere Faktoren.** Auch **exogene Faktoren** beeinflussen den Zellzyklus. Hier spielen v.a. **Wachstumsfaktoren** eine wichtige Rolle, die mitogen wirken, also die Mitose der Zelle fördern.

#### IMPP-Fakten



- !!! In der **G<sub>1</sub>-Phase** und der **G<sub>0</sub>-Phase** sind die Zellen **diploid** mit jeweils einem Chromatid; also 2 Chromatiden pro homologem Chromosomenpaar.
- ! Die meisten **Nervenzellen** befinden sich in der **G<sub>0</sub>-Phase**.
- ! Vor allem hochdifferenzierte Zellen können von der G<sub>1</sub>- in die G<sub>0</sub>-Phase übertreten. Für einige Zellen sind dann weitere Zellteilungen ausgeschlossen (z. B. Zellen des Nervensystems, Pneumozyten vom Typ I). **Endothelzellen** beispielsweise können jedoch nach Verletzungen wieder in die G<sub>1</sub>-Phase eintreten.
- !!! In der **S-Phase** wird DNA synthetisiert (Replikation).
- ! In der **S-Phase** werden auch vermehrt **Histone** synthetisiert.
- !! In der **G<sub>2</sub>-Phase** bestehen Chromosomen aus jeweils zwei Schwesterchromatiden.
- ! **Interpolare bzw. Pol-Mikrotubuli** trennen die **Zentrosomenpaare** während der Prophase und bewegen sie zu entgegengesetzten Zellpolen.
- ! An der Bewegung der **Zentrosomen** zu den entgegengesetzten Zellpolen sind **Kinesine** beteiligt.
- !!! **Colchicin** hemmt die Polymerisation der Mikrotubuli und verhindert dadurch die Ausbildung der Spindelfasern, was zur Blockade der Mitose führt.

!!! In der **Prometaphase** wird die Kernhülle abgebaut und deren Bestandteile werden **intrazellulär gespeichert**.

!!!! Während der Prometaphase bilden sich an den Zentromeren **Kinetochoren** aus, die Verankerungsstellen für die kinetochoren **Mikrotubulifasern** sind.

! Die Giemsa-Färbung ist eine gängige Methode, **Metaphase-Chromosomen** anzufärben.

! **Chromosom 21** ist ein akrozentrisches Chromosom, enthält also eine NOR (Nucleolus-Organisator-Region).

!!! Eine Anordnung von **Metaphase-Chromosomen** der Reihe nach nennt man **Karyogramm**.

!! Die sogenannten **Cohesine** sind **Proteinkomplexe**, welche verhindern, dass die Schwesterchromatiden **frühzeitig** voneinander **getrennt** werden.

!!!! In der **Anaphase II** erfolgt die Chromatidentrennung mithilfe des Enzyms **Separase**.

! **Dynein** ist an der Bewegung der getrennten Chromatiden zu den Zellpolen beteiligt.

!! In der **Anaphase** verlängern sich die **Polfasern** (polare Mikrotubuli) und die beiden Pole werden auseinandergetrieben.

! In der **frühen Telophase** sind die Chromatiden an den **Zellpolen** zu finden.

!!! In der **Telophase** beginnen die Chromatiden zu decondensieren, es beginnt die **rRNA-Synthese** und die **Kernhülle** wird neu gebildet.

!! Der **kontraktile Ring** zur Trennung der beiden Tochterzellen besteht aus einem **Aktin-Myosin-Bündel**.

! Teilt sich eine Stammzelle **asymmetrisch**, wird eine ihrer Tochterzellen zur differenzierten Zelle, die andere behält Stammeigenschaften.

! Der **Mitoseindex** gibt an, wie viele Zellen eines Zellverbandes sich gerade in der Mitose befinden.

! Das Gewebe mit dem höchsten Mitoseindex im menschlichen Körper ist das **Kryptenepithel** des Dünndarms.

! Die **cyclinabhängigen Proteinkinasen** (CDKs) werden unter anderem durch Phosphorylierung und Dephosphorylierung reguliert.

! **Cycline** werden während des Zellzyklus phasenabhängig synthetisiert und durch **Proteasomen** wieder abgebaut.

! Gegen Ende der G<sub>2</sub>-Phase wird am **G<sub>2</sub>/M-Kontrollpunkt** überprüft, ob die DNA vollständig und fehlerfrei repliziert wurde. Nur dann findet der Übergang in die Mitose statt.

! Beim Übergang von der G<sub>2</sub>- in die M-Phase ist der **mitosis promoting factor (MPF)** aktiv.

! Zur **Aktivierung** des MPF ist die Abspaltung inhibitorischer Phosphatreste von **CDK1** nötig.

! Am **Metaphase-Kontrollpunkt** wird überprüft, ob die Chromosomen ordnungsgemäß in der Teilungsebene angeordnet sind.

! Ist das **Protein p53** inaktiviert, wird der Zellzyklus nicht mehr angehalten und es kommt trotz Vorliegens von DNA-Schäden zur ungehemmten Zellproliferation mit Tumorbildung.

## 1.3 Meiose I und Meiose II

Als **Meiose** (Reifeteilung) wird eine besondere Form der **Verteilung der Chromosomen** bezeichnet, zu der ausschließlich **Urkeimzellen** befähigt sind. Aus ihr resultieren die haploiden Keimzellen (Eizellen und Spermien, 1n1C).

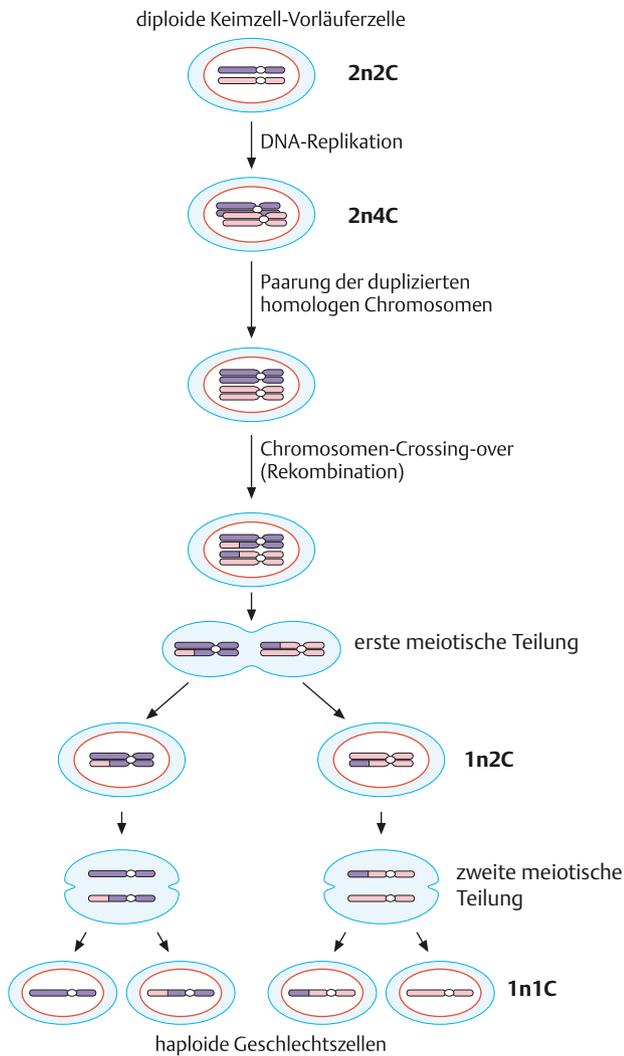


Abb. 1.5 Übersicht über die Meiose. [Quelle: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie, Thieme, 2013]

### 1.3.1 Meiose I (Reduktionsteilung)

Bei der **ersten meiotischen Teilung** wird der diploide Chromosomensatz ( $2n4C$ ) der Keimzell-Vorläuferzellen (Spermatozyten bzw. Oozyten 1. Ordnung) auf einen **haploiden Chromosomensatz** reduziert ( $2 \cdot 1n2C$ ).

Vor der ersten meiotischen Teilung durchlaufen die Keimzellen (2n2C) die Interphase (S, G<sub>2</sub>) des Zellzyklus und die DNA der Zelle wird in der S-Phase verdoppelt. Die Zelle tritt demnach diploid mit 2-Chromatid-Chromosomen in die Prophase der Meiose I ein. Die Stadien der ersten Reifeteilung entsprechen denen der Mitose (Pro-, Meta-, Ana- und Telophase).

#### Prophase I

Die Prophase der Meiose I ist im Vergleich zur Mitose deutlich verlängert. Ein weiterer wesentlicher Unterschied zur Mitose ist die **Paarung der homologen Chromosomen**, die ausschließlich während der Prophase I der Meiose stattfindet. Sie ist essenziell für die spätere Verteilung der homologen Chromosomen und somit Grundlage der Bildung **haploider** Geschlechtszellen.

Der zweite wesentliche Prozess in dieser Phase ist der **Austausch von Chromatidabschnitten** (Crossing over).

**Leptotän.** Im Leptotän beginnt die DNA der Chromosomen zu kondensieren. Die Chromosomen sind von nun an bis zum Ende der Prophase über ihre Enden (Telomere) an der inneren Kernhülle (Kernlamina) fixiert.

**Zygotän.** Durch die Anheftung an die Kernlamina finden die Enden der homologen Chromosomen – Paare gleicher Chromosomen – zusammen. Nun bilden sie durch reißverschlussartige Zusammenlagerung **Chromosomenpaare** (Synapsis). Der **synaptonemale Komplex** – bestehend aus Proteinen, DNA und RNA – ermöglicht die exakte Paarung der homologen Chromosomen. Die **identischen Genloci** der homologen Chromosomen liegen sich nun gegenüber. Durch weitere Verkürzung werden die Chromatiden sichtbar; diesen Komplex aus vier sichtbaren Chromatiden nennt man Tetrade.

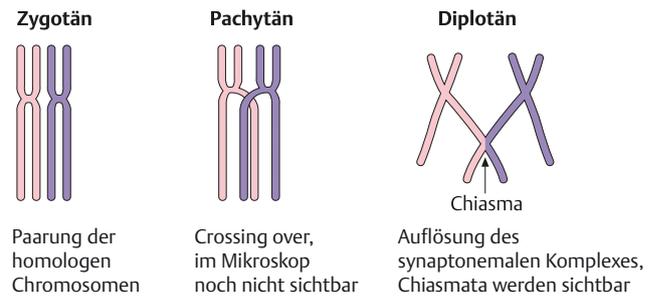


Abb. 1.6 Homologe Chromosomen während der Prophase I der Meiose. Rosa: väterliches Chromosom, violett: homologes mütterliches Chromosom. [Quelle: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie, Thieme, 2013]

**Pachytän.** Das **Crossing-over** erfolgt im Pachytän während der 1. meiotischen Teilung. Dabei entstehen zwischen den **Nicht-Schwesterchromatiden** eines Chromosomenpaares an einigen Stellen Überkreuzungen. Das genetische Material der väterlichen und mütterlichen Chromatiden homologer Chromosomen wird ausgetauscht (**homologe Rekombination**). Dieser Prozess dient der Durchmischung des genetischen Materials und sorgt so für genetische Vielfalt und die Neukombination genetischer Merkmale in der nachfolgenden Generation.

#### Merke: Schwester- und Nicht-Schwesterchromatiden

„Schwesterchromatiden“ nennt man die verdoppelten Chromatiden eines Chromosoms. Die zugehörigen „Nicht-Schwesterchromatiden“ sind die Chromatiden des homologen Chromosoms.

**Diplotän.** Der synaptonemale Komplex löst sich auf und die gepaarten Chromosomen weichen auseinander. Dadurch werden die durch das Crossing-over entstandenen Überkreuzungsstellen (Chiasmata) sichtbar, an denen die gepaarten Chromosomen miteinander verbunden bleiben (Abb. 1.6). Im Diplotän treten die **Oozyten I** des Menschen bis zum Zeitpunkt der **Ovulation**, also bis zu 50 Jahren, in eine **Ruhephase** (Diktyotän) ein.

**Diakinese.** Die Chromosomen kondensieren nun stärker und lösen sich von der Kernmembran ab. Die homologen Chromosomen weichen auseinander, jedoch hängen die Nicht-Schwesterchromatiden noch an den Chiasmata zusammen. Die Schwesterchromatiden bleiben über das Zentromer verbunden. Die **Kernhülle zerfällt**.

**Merke: Prophase I**

Du kannst dir die Reihenfolge der verschiedenen Phasen in der Prophase der 1. Reifeteilung leicht merken:

**Leptotän – Zygotän – Pachytän – Diplotän – Diakinese:** Liebe Zelle, paar dich doch!

**Meta-, Ana- und Telophase I**

Die der Prophase I folgenden Phasen der Meiose I verlaufen analog zur Mitose, mit der Ausnahme, dass nicht die Schwesterchromatiden, sondern die homologen Chromosomen auf zwei Tochterzellen aufgeteilt werden.

Mit der Ausbildung des Spindelapparates (S.7) werden die gepaarten Chromosomen in die Äquatorialebene verlagert (**Meta-phase I**). Der **DNA-Gehalt** einer Zelle in der Metaphase der ersten meiotischen Teilung beträgt insgesamt **4C** ( $2n4C$ ). Nun folgt die **Anaphase I**, in der sich die Chiasmata lösen und die beiden **homologen Chromosomen getrennt** werden. Die **Telophase** beendet die erste meiotische Kernteilung.

Nach der Telophase (und anschließender Zytokinese) sind zwei haploide Zellen entstanden, in denen jedes Chromosom **zwei Chromatiden** aufweist ( $1n2C$ ). Es resultieren unterschiedliche Kombinationen von mütterlichen und väterlichen Chromosomen in den Tochterzellen (**Segregation**), da die Ausrichtung der homologen Chromosomen in der Äquatorialebene zufällig ist.

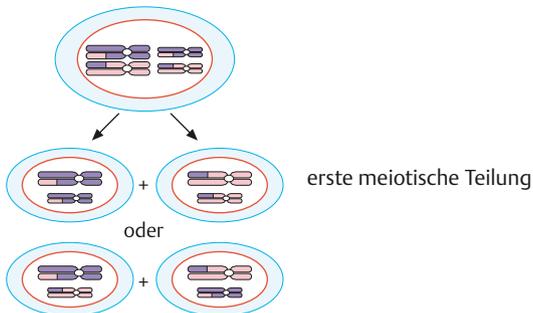


Abb. 1.7 Segregation. Die zufällige Verteilung der homologen Chromosomen auf die Tochterzellen bezeichnet man als Segregation. [Quelle: Poeggel, Kurzlehrbuch Biologie, Thieme, 2013]

**1.3.2 Meiose II**

An eine kurze Interphase (Interphase II) ohne S-Phase, also **ohne DNA-Synthese**, schließt sich die Meiose II an. Der **DNA-Gehalt** einer Zelle in der Metaphase der zweiten meiotischen Teilung beträgt **2C** ( $1n2C$ ). Die Meiose II entspricht exakt einer mitotischen Teilung (S.7) und wird wie diese in Pro-, Meta-, Ana- und Telophase gegliedert.

In der Anaphase werden die Schwesterchromatiden eines jeden Chromosoms voneinander getrennt und durch Telophase und Zytokinese auf die zwei Tochterzellen verteilt. Als Ergebnis sind aus einer anfänglich diploiden Keimzell-Vorläuferzelle ( $2n4C$ ) vier genetisch unterschiedliche haploide Gameten ( $1n1C$ ) entstanden. Dies ist notwendig, damit aus der Vereinigung zweier haploider Gameten eine diploide Zygote entstehen kann.

Geht man davon aus, dass eine **diploide Zelle** vor der Meiose den Chromosomensatz **AAbb** enthielt, dann enthalten 100% der **haploiden**, aus der Meiose hervorgegangenen Zellen den Chromosomensatz **Ab**.

**Lerntipp**

Im Physikum musst du häufig den **DNA-Gehalt** der Zellen in einzelnen Mitose- oder Meiose-Stadien angeben. Dabei bedeutet  $n = 1$  oder  $2$  ein haploider (einfacher) oder diploider (doppelter) Chromosomensatz.  $1C$  steht für den DNA-Gehalt einer haploiden Zelle, bei der jedes Chromosom aus nur einem Chromatid besteht.  $2C$  bedeutet also, diese Zelle enthält die doppelte DNA-Menge einer haploiden Zelle,  $4C$  steht für den vierfachen DNA-Gehalt einer haploiden Zelle.

- **Mitose:** Vor der Mitose werden die Chromatiden verdoppelt ( $2n2C \rightarrow 2n4C$ ), anschließend werden die Schwesterchromatiden voneinander getrennt ( $2n4C \rightarrow 2 \cdot 2n2C$ ). Es entstehen zwei mit der Mutterzelle identische Tochterzellen, die einen diploiden Chromosomensatz mit einem DNA-Gehalt von  $2C$  enthalten.
- **Meiose I:** Vor der Meiose I werden die Chromatiden verdoppelt ( $2n2C \rightarrow 2n4C$ ). Nun werden väterliche und mütterliche homologe Chromosomen zufällig auf die Tochterzellen verteilt (Segregation:  $2n4C \rightarrow 2 \cdot 1n2C$ ).
- **Meiose II:** Die Schwesterchromatiden werden (ohne vorherige Replikation!) getrennt und auf je zwei weitere Tochterzellen verteilt, ähnlich der Mitose ( $1n2C \rightarrow 2 \cdot 1n1C$ ).

**IMPP-Fakten**

- ! Keimzell-Vorläuferzellen (Spermatozyten bzw. Oozyten 1. Ordnung = primäre Oozyten) haben einen DNA-Gehalt von  $2n4C$ .
- !! Vor der **ersten Reifeteilung** verdoppeln die Keimzellen ihre DNA (S-Phase der Interphase).
- !!! Im Zygotän der **Prophase** der Meiose I lagern sich die **homologen Chromosomenpaare** zusammen (Synapsis).
- !!!! Das **Crossing-over** erfolgt im Pachytän der Prophase während der 1. meiotischen Teilung.
- ! Leptotän, Zygotän, Pachytän und Diplotän sind Stadien der Prophase der Meiose I.
- ! In der **Diakinese** zerfällt die **Kernhülle**.
- !! Die Reihenfolge der Phasen der **Prophase** lautet: Leptotän-Zygotän-Pachytän-Diplotän-Diakinese.
- !!!! Nach der Meiose I und bis zur Metaphase der Meiose II liegt ein **haploider Chromosomensatz** vor, bei dem aber jedes Chromosom zwei Chromatiden aufweist ( $1n2C$ ).
- ! Besitzt eine diploide Zelle den **Chromosomensatz AAbb**, dann enthalten 100% der haploiden, aus der Meiose hervorgegangenen Zellen den Chromosomensatz **Ab**.
- ! In der **Prophase I** werden die weiblichen Keimzellen in ein **Ruhestadium (Diktyotän)** versetzt.

**1.4 Apoptose und Nekrose****1.4.1 Apoptose****Regulation und Initiation**

Apoptose ist der **programmierte Zelltod**. Durch sie können gezielt einzelne Zellen im Körper eliminiert werden.

Die **Initiation** der Apoptose kann über den extrinsischen oder über den intrinsischen Weg erfolgen.

**Extrinsischer Weg.** Der extrinsische Apoptoseweg wird durch die Bindung von Liganden wie dem Fas-Liganden, TNF- $\alpha$  oder TRAIL an spezifische **Todesrezeptoren** auf der Zelloberfläche initiiert. Diese Bindung führt zur Bildung des **Death-Inducing Sig-**

**Disc-Initiating Complex (DISC)**, bei der das Adaptorprotein FADD eine Schlüsselrolle spielt. Über seine Death Domain (DD) und Death Effector Domain (DED) verbindet FADD den aktivierten Rezeptor mit den Pro-Caspasen 8 und 10. Dies führt zur Aktivierung dieser Initiator-Caspasen, die eine Caspase-Kaskade auslösen und letztendlich zur Apoptose führen.

Die Aktivierung von Caspasen findet immer durch **limitierte Proteolyse** (also durch das gezielte Abspalten einiger Peptidfragmente) statt. Die aktivierten Caspasen sind selbst auch Proteasen und spielen eine zentrale Rolle während des Zellabbaus. Sie spalten Proteine hinter Aspartat und führen zur Proteolyse der Zellproteine. Einige Caspasen aktivieren DNasen (Endonucleasen), die DNA abbauen; dadurch wird die Zelle endgültig zerstört.

Mögliche **Auslöser** des extrinsischen Apoptoseweges sind:

- **Fas-Ligand:** bindet an den Todesrezeptor **Fas-Protein (CD95)** und aktiviert Caspasen
- **TNF- $\alpha$**  (ein Zytokin) sowie ein verwandtes Molekül, der TNF-related apoptosis inducing ligand (**TRAIL**), können über die TNF-Rezeptoren (1 und 2), die Todesdomänen enthalten, zur Caspase-Aktivierung führen.

**Intrinsischer Weg.** Der intrinsische Weg wird u. a. durch **Tumorsuppressoren** wie das Protein p53 eingeleitet. Nach einem DNA-Schaden (z. B. einem Doppelstrangbruch) wird p53 stabilisiert und reichert sich in der Zelle an. Ausgangspunkt des intrinsischen Apoptoseweges sind dann in erster Linie die **Mitochondrien**.

In hohen Konzentrationen hemmt p53 die Expression des antiapoptotischen Proteins **Bcl2** und stimuliert die Expression von **Bax** und **Bid**, die zu den **proapoptotisch** wirkenden Mitgliedern der **Bcl2-Familie** gehören. Bax und Bid vermitteln die Destabilisierung der **äußeren Mitochondrienmembran**, wodurch proapoptotische Faktoren wie **Cytochrom c** aus den Mitochondrien ins Zytosol gelangen. Hier bindet Cytochrom c an den Apoptoseaktivierenden Faktor APAF1. Dadurch findet eine Konformationsänderung statt, die es APAF1 ermöglicht, einen Komplex mit Procaspase-9 zu bilden und diese durch limitierte Proteolyse zu aktivieren. Durch die aktive Caspase-9 wird nun, wie auch beim extrinsischen Weg, die Effektor-Caspase-Kaskade ausgelöst, die zur proteolytischen Aktivierung verschiedener weiterer Caspasen (u. a. der Caspase 3) führt.

Mögliche **Auslöser** des intrinsischen Apoptoseweges sind:

- **p53:** stimuliert die Expression bestimmter proapoptotisch wirkender Mitglieder der Bcl2-Familie (s. o.), wodurch der intrinsische Apoptoseweg eingeleitet wird.
- **tBid-Protein:** Das zytosolische Protein Bid kann durch **Caspase 8** zu tBid gespalten werden. Dadurch entsteht eine Überschneidung mit dem extrinsischen Apoptoseweg. Das so entstandene tBid aktiviert die Proteine Bax und Bak. Diese oligomerisieren, um Porenbildung in der mitochondrialen äußeren Membran auszulösen, wodurch Cytochrom c freigesetzt werden kann. Somit kann, ebenfalls über Caspase 9, die Effektor-Caspase-3-Kaskade in Gang gesetzt werden.

**Hemmung der Apoptose.** Gehemmt werden kann die Apoptose u. a. durch **Onkoproteine**, z. B.:

- **Bcl2:** Mitglied der Bcl2-Familie, welches **antiapoptotisch** wirkt, da es die **äußere Mitochondrienmembran stabilisiert** und so die Freisetzung von Cytochrom c aus dem Mitochondrium hemmt. Andere Mitglieder der Bcl2-Familie, wie Bcl-xL, wirken ebenfalls antiapoptotisch.

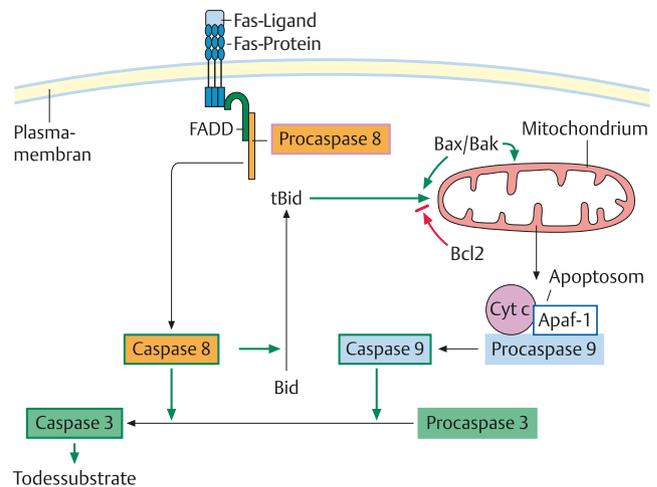


Abb. 1.8 Regulation des Zellzyklus und der Apoptose. [Quelle: Doenecke et al., Karlsons Biochemie und Pathobiochemie, Thieme, 2005]

## Morphologie und Zellabbau

Bei der Apoptose wird die Zelle von innen heraus aufgelöst. Es treten im Gegensatz zur Nekrose keine Bestandteile des Zellinneren nach außen.

Zuerst löst sich die apoptotische Zelle aus dem Zellverband, das Zytoplasma und das Chromatin verdichten sich und der Zellkern wird fragmentiert. Im Anschluss fragmentiert die gesamte Zelle und die membranumgebenen Zelltrümmer (Apoptosekörperchen) werden von Fresszellen phagozytiert.

**Phosphatidylserin** spielt bei der Phagozytose eine wichtige Rolle. Es ist einfach negativ geladen und zeigt bei Apoptosekörperchen in großer Menge nach außen (normalerweise ist es an der Innenseite der Membran lokalisiert). Dies ist das **Signal für Makrophagen**, die Fragmente zu phagozytieren.

### 1.4.2 Nekrose

Im Gegensatz zum physiologischen Prozess der Apoptose versteht man unter Nekrose das **pathologische** Absterben einer Zelle. Auslöser einer Nekrose sind Stoffwechselstörungen, physikalische und chemische Einflüsse oder traumatische Ereignisse.

Bei der Nekrose kommt es zur **Zellschwellung** und das Chromatin zerfällt (Karyorhexis). Im Anschluss löst sich der Zellkern auf (Karyolyse) und die Zelle platzt. Der **Zellinhalt** wird bei der Nekrose **freigesetzt** und löst eine **Entzündungsreaktion** aus. Hierin besteht ein deutlicher Unterschied zur Apoptose, bei der weder Zellinhalt freigesetzt, noch eine Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Auch bei der Nekrose müssen die Zelltrümmer durch Makrophagen beseitigt werden.

#### IMPP-Fakten



- ! Unter **Apoptose** versteht man das kontrollierte Absterben einer Zelle („**programmierter Zelltod**“).
- !!!! **Caspasen** sind Proteasen und werden durch limitierte **Proteolyse** aktiviert.
- !! Die Apoptose kann durch die Bindung von **Fas-Liganden** an Rezeptoren mit Todesrezeptordomäne ausgelöst werden.
- !!! Der **intrinsische Weg** läuft in folgenden Schritten ab:
  1. Aktivierung von **Bax** und **Bid**, z. B. durch p53.
  2. Freisetzung von **Cytochrom c**.
  3. Bindung von Cytochrom c an **APAF1**.
  4. Aktivierung der **Procaspase-9**.
  5. Aktivierung weiterer Caspasen (u. a. **Caspase 3**).