

Grundlagen der medizinischen Biologie und der medizinischen Molekularbiologie

Biologie, Studium der Lebewesen und ihrer lebenswichtigen Prozesse. Das Gebiet befasst sich mit allen physikalisch-chemischen Aspekten des Lebens. Die moderne Tendenz zur interdisziplinären Forschung und zur Vereinigung wissenschaftlicher Erkenntnisse und Untersuchungen aus verschiedenen Bereichen hat zu einer erheblichen Überschneidung des Fachgebiets Biologie mit anderen wissenschaftlichen Disziplinen geführt. Das Konzept der Homöostase, dass Lebewesen eine konstante innere Umgebung aufrechterhalten, wurde erstmals im 19. Jahrhundert vom französischen Physiologen Claude Bernard vorgeschlagen, der feststellte, dass „alle lebenswichtigen Mechanismen, so unterschiedlich sie auch sind, nur ein Ziel haben: die Erhaltung konstanter Bedingungen des Lebens“. RT-PCR kann verwendet werden, um genetische Krankheiten wie das Lesch-Nyhan-Syndrom zu diagnostizieren. Diese genetische Erkrankung wird durch eine Fehlfunktion des HPRT1-Gens verursacht, die klinisch zum tödlichen Harnsäurestein und gichtähnlichen Symptomen führt. Die Analyse einer schwangeren Mutter und eines Fötus auf mRNA-Expressionsniveaus von HPRT1 wird zeigen, ob die Mutter Trägerin ist und ob der Fötus wahrscheinlich das Lesch-Nyhan-Syndrom entwickeln wird.



Sie ist ein Ph.D. in Biotechnologie, mit Mikrobiologie, Gentechnik, Molekulargenetik und Protein-Engineering, Forscher, Schöpfer, Erfinder und Autor, Lehrer am University College der Al-Turath University College, einem Bachelor-Abschluss in Mikrobiologie und einem Master-Abschluss in Molekularbiologie in Mikrobiologie von Al-Mustan.



- VERLAG -
Unser Wissen



- VERLAG -
Unser Wissen



Nebras Rada Mohammed

Grundlagen der medizinischen Biologie und der medizinischen Molekularbiologie

Zellbiologie und spezialisierte Molekularbiologie

Nebras Rada Mohammed

Nebras Rada Mohammed

**Grundlagen der medizinischen Biologie und der medizinischen
Molekularbiologie**

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

Nebras Rada Mohammed

**Grundlagen der
medizinischen Biologie und
der medizinischen
Molekularbiologie**

Zellbiologie und spezialisierte Molekularbiologie

FOR AUTHOR USE ONLY

ScienciaScripts

Imprint

Any brand names and product names mentioned in this book are subject to trademark, brand or patent protection and are trademarks or registered trademarks of their respective holders. The use of brand names, product names, common names, trade names, product descriptions etc. even without a particular marking in this work is in no way to be construed to mean that such names may be regarded as unrestricted in respect of trademark and brand protection legislation and could thus be used by anyone.

Cover image: www.ingimage.com

This book is a translation from the original published under ISBN 978-620-5-50208-2.

Publisher:

Scientia Scripta

is a trademark of

Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L Publishing group
Str. Armeneasca 28/1, office 1, Chisinau MD-2012, Republic of Moldova,
Europe

Printed at: see last page

ISBN: 978-620-5-37106-0

Copyright © Nebras Rada Mohammed

Copyright © 2022 Dodo Books Indian Ocean Ltd. and OmniScriptum S.R.L
Publishing group

FOR AUTHOR USE ONLY

**Grundlagen der medizinischen Biologie
und der medizinischen
Molekularbiologie**

Untertitel

**Zellbiologie und spezialisierte
Molekularbiologie**

Unter

Nebras Rada Mohammed

**Al-Turath Universität Hochschule
Abteilung Biomedizinische Technik**

Irak

Inhalt

1-Biologie	6
1-1 Arten von Zellen.....	69
A-Eukaryotische Zelle	87
B-Prokaryotische Zelle	95
1-2 Bestandteile von prokaryotischen Zellen.....	99
A-Zellen-Wand	103
B-Nukleus	107
C-Zell-Membran	117
D- Organellen	144
E - Nukleinsäuren	159
1-3 Verweise	262

Über den Autor



Nebras Rada Mohammed

Sie ist eine Ph.D. in Biotechnologie, mit einer Mikro-Spezialisierung, Gentechnik, Molekulargenetik und Protein-Engineering, eine Forscherin, Schöpferin, Erfinderin und Autorin, eine Lehrerin am University College der Al-Turath Universität, einen Bachelor-Abschluss in Mikrobiologie und einen Master-Abschluss in Molekularbiologie in Mikrobiologie von der Al-Mustansiriya Universität, eine Schiedsrichterin, internationale Residentin und Beraterin in medizinischen Laboratorien, eine Experte in medizinischen Laboratorien und eine Inhaberin des Titels eines wissenschaftlichen Projekts, ein Schiedsrichter, ein angesehener Verleger, ein silberner Unterstützer wissenschaftlicher Plattformen, ein Vorsitzender eines Komitees in einer wissenschaftlichen Gesellschaft, der Auszeichnungen von internationalem geistigem Eigentum, den Best Arab Woman Award 2020, auch den Best Community Personality Award, den Best Research Award 2019, auch den Best Research Award 2020 und einen American Award For the invention of 2020 von der

amerikanischen GUIDY the World Investment Commission in America erhält.

Vorwort

Biologie, Studium der Lebewesen und ihrer Lebensprozesse. Das Fachgebiet befasst sich mit allen physikalisch-chemischen Aspekten des Lebens. Die moderne Tendenz zur interdisziplinären Forschung und zur Vereinheitlichung wissenschaftlicher Erkenntnisse und Untersuchungen aus verschiedenen Bereichen hat zu erheblichen Überschneidungen des Fachs Biologie mit anderen wissenschaftlichen Disziplinen geführt.

Das Konzept der Homöostase, das besagt, dass Lebewesen ein konstantes inneres Milieu aufrechterhalten, wurde erstmals im 19. Jahrhundert von dem französischen Physiologen Claude Bernard vorgeschlagen, der feststellte, dass "alle lebenswichtigen Mechanismen, so unterschiedlich sie auch sein mögen, nur ein Ziel haben: die Lebensbedingungen konstant zu halten".

RT-PCR kann zur Diagnose von Erbkrankheiten wie dem Lesch-Nyhan-Syndrom verwendet werden. Diese Erbkrankheit wird durch eine Fehlfunktion im HPRT1-Gen verursacht, die klinisch zu einem tödlichen Harnsäurestein und gichtähnlichen Symptomen führt. Die Analyse der mRNA-Expressionswerte von HPRT1 bei einer schwangeren Mutter und einem Fötus gibt Aufschluss

darüber, ob die Mutter Trägerin ist und ob der Fötus wahrscheinlich das Lesch-Nyhan-Syndrom entwickeln wird. Krebserkennung Wissenschaftler arbeiten an Möglichkeiten, RT-PCR bei der Krebserkennung einzusetzen, um die Prognose zu verbessern und das Ansprechen auf eine Therapie zu überwachen. Zirkulierende Tumorzellen produzieren je nach Art des Krebses einzigartige mRNA-Transkripte. Ziel ist es, herauszufinden, welche mRNA-Transkripte als beste Biomarker für einen bestimmten Krebszelltyp dienen, und dann deren Expressionsniveau mit RT-PCR zu analysieren.

FOR AUTHOR USE ONLY

Willkommen bei Biologie

1-Biologie

Biologie, Studium der Lebewesen und ihrer Lebensprozesse. Das Fachgebiet befasst sich mit allen physikalisch-chemischen Aspekten des Lebens. Die moderne Tendenz zur fächerübergreifenden Forschung und zur Vereinheitlichung wissenschaftlicher Erkenntnisse und Untersuchungen aus verschiedenen Bereichen hat zu erheblichen Überschneidungen zwischen der Biologie und anderen wissenschaftlichen Disziplinen geführt. Moderne Prinzipien aus anderen Bereichen, wie z. B. der Chemie, Medizin und Physik, werden mit denen der Biologie in Bereichen wie Biochemie, Biomedizin und Biophysik integriert.

Die Biologie ist zur Vereinfachung des Studiums in verschiedene Zweige unterteilt, obwohl alle Unterteilungen durch grundlegende Prinzipien miteinander verbunden sind. So ist es zwar üblich, das Studium der Pflanzen (Botanik) von dem der Tiere (Zoologie) und das Studium der Struktur der Organismen (Morphologie) von dem der Funktion (Physiologie) zu trennen, doch haben alle Lebewesen bestimmte biologische Phänomene gemeinsam, z. B. die verschiedenen Arten der Fortpflanzung, die Zellteilung und die Übertragung von genetischem Material.

Biologie ist die wissenschaftliche Erforschung des Lebens. Es handelt sich um eine Naturwissenschaft mit einem breiten Spektrum, die jedoch mehrere Themen vereint, die sie als ein einziges, kohärentes Gebiet zusammenhalten. So bestehen beispielsweise alle Organismen aus Zellen, die die in den Genen kodierte Erbinformation verarbeiten, die an künftige Generationen weitergegeben werden kann. Ein weiteres wichtiges Thema ist die Evolution, die die Einheit und Vielfalt des Lebens erklärt. Schließlich benötigen alle Organismen Energie, um sich fortzubewegen, zu wachsen und sich fortzupflanzen sowie um ihre eigene innere Umgebung zu regulieren.

Biologen sind in der Lage, das Leben auf verschiedenen Organisationsebenen zu untersuchen. Von der Molekularbiologie einer Zelle über die Anatomie und Physiologie von Pflanzen und Tieren bis hin zur Evolution von Populationen. Daher gibt es innerhalb der Biologie mehrere Unterdisziplinen, die jeweils durch die Art ihrer Forschungsfragen und die von ihnen verwendeten Werkzeuge definiert sind. Wie andere Wissenschaftler auch, wenden Biologen die wissenschaftliche Methode an, um Beobachtungen zu machen, Fragen zu stellen, Hypothesen aufzustellen, Experimente durchzuführen und Schlussfolgerungen über die Welt um sie herum zu ziehen.

Das Leben auf der Erde, das vor mehr als 3,7 Milliarden Jahren entstanden ist, ist ungeheuer vielfältig. Biologen haben versucht,

die verschiedenen Formen des Lebens zu untersuchen und zu klassifizieren, von prokaryotischen Organismen wie Archaeen und Bakterien bis zu eukaryotischen Organismen wie Protisten, Pilzen, Pflanzen und Tieren. Diese verschiedenen Organismen tragen zur biologischen Vielfalt eines Ökosystems bei, in dem sie spezielle Rollen im Nährstoff- und Energiekreislauf spielen.

Die Biologie wird häufig auf der Grundlage von Ebenen betrachtet, die sich mit den Grundeinheiten des Lebens befassen. Auf der Ebene der Molekularbiologie beispielsweise wird das Leben als eine Manifestation chemischer und energetischer Umwandlungen betrachtet, die zwischen den zahlreichen chemischen Bestandteilen eines Organismus stattfinden. Dank der Entwicklung immer leistungsfähigerer und präziserer Laborinstrumente und -techniken ist es möglich, nicht nur die ultimative physiochemische Organisation (Ultrastruktur) der Moleküle in der lebenden Materie, sondern auch die Art und Weise, wie sich die lebende Materie auf molekularer Ebene reproduziert, zu verstehen und mit hoher Präzision und Genauigkeit zu definieren. Besonders entscheidend für diese Fortschritte war der Aufstieg der Genomik im späten 20. und frühen 21.

Die Zellbiologie ist die Lehre von den Zellen, den grundlegenden Einheiten von Struktur und Funktion in lebenden Organismen. Zellen wurden erstmals im 17. Jahrhundert beobachtet, als das

zusammengesetzte Mikroskop erfunden wurde. Vor dieser Zeit wurde der einzelne Organismus als Ganzes in einem Bereich untersucht, der als organismische Biologie bekannt ist; dieser Forschungsbereich ist nach wie vor ein wichtiger Bestandteil der biologischen Wissenschaften. Die Populationsbiologie befasst sich mit Gruppen oder Populationen von Organismen, die ein bestimmtes Gebiet oder eine bestimmte Region bewohnen. Auf dieser Ebene werden auch die Rollen untersucht, die bestimmte Pflanzen- und Tierarten in den komplexen und sich selbst erhaltenden Wechselbeziehungen zwischen der lebenden und der nicht lebenden Welt spielen, sowie die Untersuchungen über die baulichen Kontrollen, die diese Beziehungen auf natürliche Weise aufrechterhalten. Diese weit gefassten Ebenen - Moleküle, Zellen, ganze Organismen und Populationen - können für die Untersuchung weiter unterteilt werden, was zu Spezialisierungen wie Morphologie, Taxonomie, Biophysik, Biochemie, Genetik, Epigenetik und Ökologie führt. Ein Bereich der Biologie kann sich speziell mit der Untersuchung einer bestimmten Art von Lebewesen befassen, z. B. das Studium von Vögeln in der Ornithologie, das Studium von Fischen in der Ichthyologie oder das Studium von Mikroorganismen in der Mikrobiologie.

Etymologie

Der Begriff Biologie leitet sich von den altgriechischen Wörtern βίος, romanisiert bíos, was "Leben" bedeutet, und -λογία, romanisiert -logía, was "Studienrichtung" oder "sprechen" bedeutet, ab. Daraus ergibt sich das griechische Wort βιολογία, romanisiert biología, mit der Bedeutung "Biologie". Trotzdem gab es den Begriff βιολογία als Ganzes im Altgriechischen nicht. Die ersten, die ihn entlehnten, waren die Engländer und Franzosen (biologie). Historisch gesehen gab es im Englischen einen anderen Begriff für Biologie, lifelore; er wird heute selten verwendet.

Die lateinische Form des Begriffs erschien erstmals 1736, als der schwedische Wissenschaftler Carl Linnaeus (Carl von Linné) *biologi* in seiner *Bibliotheca Botanica* verwendete. Er wurde 1766 in einem Werk mit dem Titel *Philosophiae naturalis sive physicae: tomus III, continens geologian, biologian, phytologian generalis* von Michael Christoph Hanov, einem Schüler von Christian Wolff, erneut verwendet. Die erste deutsche Verwendung, Biologie, erfolgte 1771 in einer Übersetzung von Linnaeus' Werk. Im Jahr 1797 verwendete Theodor Georg August Roose den Begriff im Vorwort seines Buches *Grundzüge der Lehre von der Lebenskraft*. Karl Friedrich Burdach verwendete den Begriff 1800 in einem engeren Sinne für das Studium des Menschen aus morphologischer, physiologischer und psychologischer Sicht (Propädeutik zum Studium der gesammelten Heilkunst). Seine moderne Verwendung fand der Begriff mit der sechsbändigen

Abhandlung Biologie, oder Philosophie der lebenden Natur (1802-22) von Gottfried Reinhold Treviranus, der verkündete.

Geschichte

Die frühesten Wurzeln der Wissenschaft, zu der auch die Medizin gehörte, lassen sich bis ins alte Ägypten und Mesopotamien zurückverfolgen (etwa 3000 bis 1200 v. Chr.). Ihre Beiträge flossen später in die griechische Naturphilosophie des klassischen Altertums ein und prägten sie. Antike griechische Philosophen wie Aristoteles (384-322 v. Chr.) trugen wesentlich zur Entwicklung des biologischen Wissens bei. Seine Werke, wie z. B. die Geschichte der Tiere, waren besonders wichtig, da sie seine naturalistischen Neigungen offenbarten, und spätere empirischere Werke, die sich auf biologische Ursachen und die Vielfalt des Lebens konzentrierten. Aristoteles' Nachfolger am Lyzeum, Theophrastus, verfasste eine Reihe von Büchern über Botanik, die als wichtigster Beitrag der Antike zu den Pflanzenwissenschaften bis ins Mittelalter hinein erhalten blieben. Zu den Gelehrten der mittelalterlichen islamischen Welt, die über Biologie schrieben, gehörten al-Jahiz (781-869), Al-Dīnawarī (828-896), der über Botanik schrieb, und Rhazes (865-925), der über Anatomie und Physiologie schrieb. Die Medizin wurde von islamischen Gelehrten, die in der Tradition der griechischen Philosophen arbeiteten, besonders gut studiert, während die Naturgeschichte

sich stark auf das aristotelische Denken stützte, insbesondere bei der Aufrechterhaltung einer festen Hierarchie des Lebens.

Mit der dramatischen Verbesserung des Mikroskops durch Anton van Leeuwenhoek begann sich die Biologie schnell zu entwickeln und zu wachsen. Damals entdeckten die Gelehrten Spermien, Bakterien, Infusorien und die Vielfalt des mikroskopischen Lebens. Die Untersuchungen von Jan Swammerdam weckten neues Interesse an der Entomologie und trugen zur Entwicklung der grundlegenden Techniken des mikroskopischen Sezierens und Färbens bei.

Auch die Fortschritte in der Mikroskopie hatten einen tiefgreifenden Einfluss auf das biologische Denken. Zu Beginn des 19. Jahrhunderts wies eine Reihe von Biologen auf die zentrale Bedeutung der Zelle hin. Dann, im Jahr 1838, begannen Schleiden und Schwann damit, die inzwischen universellen Ideen zu fördern:

- (1) Die Grundeinheit der Organismen ist die Zelle.
- (2) dass einzelne Zellen alle Merkmale des Lebens aufweisen, obwohl sie sich gegen die Vorstellung wandten, dass.
- (3) Alle Zellen entstehen durch die Teilung anderer Zellen. Dank der Arbeiten von Robert Remak und Rudolf Virchow akzeptierten die meisten Biologen in den 1860er Jahren jedoch alle drei Grundsätze der so genannten Zelltheorie.

In der Zwischenzeit rückten Taxonomie und Klassifizierung in den Fokus der Naturhistoriker. Carl Linnaeus veröffentlichte 1735 eine grundlegende Taxonomie für die natürliche Welt (die seither in verschiedenen Varianten verwendet wird) und führte in den 1750er Jahren wissenschaftliche Namen für alle seine Arten ein. Georges-Louis Leclerc, Comte de Buffon, betrachtete Arten als künstliche Kategorien und lebende Formen als formbar - er schlug sogar die Möglichkeit einer gemeinsamen Abstammung vor. Obwohl er die Evolution ablehnte, ist Buffon eine Schlüsselfigur in der Geschichte des evolutionären Denkens; seine Arbeit beeinflusste die Evolutionstheorien von Lamarck und Darwin.



Abbildung (1): Im Jahr 1842 verfasste Charles Darwin seine erste Skizze von Über die Entstehung der Arten.

Ernsthaftes evolutionäres Denken hat seinen Ursprung in den Arbeiten von Jean-Baptiste Lamarck, der als erster eine kohärente Evolutionstheorie vorlegte. Er vertrat die Auffassung, dass die

Evolution das Ergebnis von Umweltbelastungen ist, die auf die Eigenschaften von Tieren einwirken. Das heißt, je häufiger und intensiver ein Organ genutzt wird, desto komplexer und effizienter wird es, und das Tier passt sich so an seine Umwelt an. Lamarck glaubte, dass diese erworbenen Eigenschaften dann an die Nachkommen des Tieres weitergegeben werden könnten, die sie weiterentwickeln und perfektionieren würden. Es war jedoch der britische Naturforscher Charles Darwin, der den biogeografischen Ansatz von Humboldt, die uniformitäre Geologie von Lyell, die Schriften von Malthus über das Bevölkerungswachstum sowie seine eigenen morphologischen Kenntnisse und umfangreichen Naturbeobachtungen miteinander verband und eine erfolgreichere Evolutionstheorie auf der Grundlage der natürlichen Auslese entwickelte; ähnliche Überlegungen und Beweise führten Alfred Russel Wallace unabhängig voneinander zu den gleichen Schlussfolgerungen. Darwins Theorie der Evolution durch natürliche Auslese verbreitete sich rasch in der wissenschaftlichen Gemeinschaft und wurde bald zu einem zentralen Axiom der sich rasch entwickelnden Wissenschaft der Biologie.

Die Grundlage der modernen Genetik begann mit der Arbeit von Gregor Mendel, der 1865 seine "Versuche über Pflanzenhybriden" vorlegte,^[30] vorstellte, in der er die Grundsätze der biologischen Vererbung darlegte und die als Grundlage für die moderne Genetik diente. Die Bedeutung seiner Arbeit wurde jedoch erst zu Beginn

des 20. Jahrhunderts erkannt, als die Evolutionstheorie zu einer einheitlichen Theorie wurde und die moderne Synthese die darwinistische Evolution mit der klassischen Genetik in Einklang brachte. In den 1940er und frühen 1950er Jahren wies eine Reihe von Experimenten von Alfred Hershey und Martha Chase darauf hin, dass die DNA der Bestandteil der Chromosomen ist, der die als Gene bekannt gewordenen merkmalsübertragenden Einheiten enthält. Die Konzentration auf neue Arten von Modellorganismen wie Viren und Bakterien sowie die Entdeckung der doppelhelikalen Struktur der DNA durch James Watson und Francis Crick im Jahr 1953 markierten den Übergang zur Ära der Molekulargenetik. Von den 1950er Jahren bis heute hat sich die Biologie im molekularen Bereich erheblich weiterentwickelt. Der genetische Code wurde von Har Gobind Khorana, Robert W. Holley und Marshall Warren Nirenberg entschlüsselt, nachdem bekannt wurde, dass die DNA Codons enthält. Schließlich wurde 1990 das Humangenomprojekt mit dem Ziel gestartet, das gesamte menschliche Genom zu entschlüsseln. Dieses Projekt wurde im Jahr 2003 im Wesentlichen abgeschlossen, wobei weitere Analysen noch veröffentlicht werden. Das Humangenomprojekt war der erste Schritt in einem globalen Bestreben, das gesammelte Wissen der Biologie in eine funktionelle, molekulare Definition des menschlichen Körpers und der Körper anderer Organismen einfließen zu lassen.

Grundbegriffe der Biologie

Biologische Grundsätze

Homöostase

Das Konzept der Homöostase, das besagt, dass Lebewesen ein konstantes inneres Milieu aufrechterhalten, wurde erstmals im 19. Jahrhundert von dem französischen Physiologen Claude Bernard vorgeschlagen, der feststellte, dass "alle lebenswichtigen Mechanismen, so unterschiedlich sie auch sein mögen, nur ein Ziel haben: die Lebensbedingungen konstant zu halten".

Nach Bernards ursprünglichem Konzept bezog sich die Homöostase auf den Kampf eines einzelnen Organismus ums Überleben. Später wurde das Konzept auf jedes biologische System ausgedehnt, von der Zelle bis zur gesamten Biosphäre, d. h. auf alle von Lebewesen bewohnten Bereiche der Erde.

Einigkeit

Alle lebenden Organismen haben, ungeachtet ihrer Einzigartigkeit, bestimmte biologische, chemische und physikalische Merkmale gemeinsam. Alle bestehen beispielsweise aus Grundeinheiten, die als Zellen bezeichnet werden, und aus

denselben chemischen Substanzen, die bei einer Analyse bemerkenswerte Ähnlichkeiten aufweisen, selbst bei so unterschiedlichen Organismen wie Bakterien und Menschen. Da die Tätigkeit eines jeden Organismus durch die Art und Weise bestimmt wird, in der seine Zellen zusammenwirken, und da alle Zellen in ähnlicher Weise zusammenwirken, ist auch die grundlegende Funktionsweise aller Organismen ähnlich.

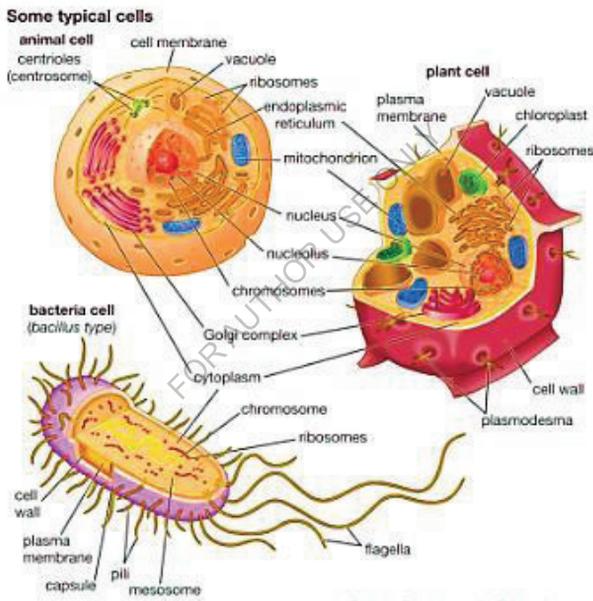


Abbildung (2): Tierische und pflanzliche Zellen enthalten membrangebundene Organellen, einschließlich eines ausgeprägten Zellkerns. Im Gegensatz dazu enthalten Bakterienzellen keine Organellen.

Es gibt nicht nur eine Einheit der grundlegenden lebenden Substanz und der Funktionsweise, sondern auch eine Einheit des Ursprungs aller lebenden Dinge. Nach einer Theorie, die 1855 von dem deutschen Pathologen Rudolf Virchow aufgestellt wurde, "entstehen alle lebenden Zellen aus bereits existierenden lebenden Zellen". Diese Theorie scheint für alle Lebewesen in der heutigen Zeit unter den bestehenden Umweltbedingungen zuzutreffen. Wenn jedoch das Leben auf der Erde mehr als einmal in der Vergangenheit entstanden ist, scheint die Tatsache, dass alle Organismen eine gleiche Grundstruktur, Zusammensetzung und Funktion haben, darauf hinzuweisen, dass nur ein ursprünglicher Typus erfolgreich war.

Ein gemeinsamer Ursprung des Lebens würde erklären, warum im Menschen oder in Bakterien und in allen Lebensformen dazwischen dieselbe chemische Substanz, die Desoxyribonukleinsäure (DNS), in Form von Genen für die Fähigkeit aller lebenden Materie verantwortlich ist, sich exakt zu replizieren und genetische Informationen von den Eltern auf die Nachkommen zu übertragen. Außerdem folgen die Mechanismen für diese Übertragung einem Muster, das bei allen Organismen gleich ist.

Jedes Mal, wenn ein Gen verändert wird (eine Mutation), kommt es zu einer Veränderung in dem Organismus, der das Gen enthält. Dieses universelle Phänomen führt zu den Unterschieden

(Variationen) in den Populationen von Organismen, aus denen die Natur diejenigen zum Überleben auswählt, die am besten in der Lage sind, mit den sich ändernden Umweltbedingungen zurechtzukommen.

Entwicklung

Ein zentrales Konzept in der Biologie ist, dass sich das Leben durch Evolution verändert und weiterentwickelt, d. h. durch die Veränderung der vererbaren Merkmale von Populationen über aufeinanderfolgende Generationen. Die Evolution wird heute verwendet, um die große Vielfalt des Lebens auf der Erde zu erklären. Der Begriff *Evolution* wurde 1809 von Jean-Baptiste de Lamarck in das wissenschaftliche Lexikon aufgenommen, und fünfzig Jahre später formulierten Charles Darwin und Alfred Russel Wallace die Theorie der Evolution durch natürliche Selektion. Nach dieser Theorie unterscheiden sich die Individuen hinsichtlich ihrer vererbaren Merkmale voneinander, was zu unterschiedlichen Überlebens- und Reproduktionsraten führt. Infolgedessen werden Merkmale, die besser an die Umwelt angepasst sind, mit größerer Wahrscheinlichkeit an die nachfolgenden Generationen weitergegeben. Darwin kannte Mendels Arbeit über die Vererbung nicht, und so war der genaue Mechanismus der Vererbung, der der natürlichen Auslese

zugrunde liegt, bis zum Beginn des 20. Jahrhunderts nicht gut verstanden, als die moderne Synthese die darwinistische Evolution mit der klassischen Genetik in Einklang brachte, wodurch eine neodarwinistische Perspektive der Evolution durch natürliche Auslese geschaffen wurde. Nach dieser Sichtweise findet Evolution statt, wenn sich die Allelhäufigkeiten in einer Population von sich kreuzenden Organismen verändern. Wenn es keinen evolutionären Prozess gibt, der auf eine große Population mit zufälliger Paarung einwirkt, bleiben die Allelfrequenzen über Generationen hinweg konstant, wie es das Hardy-Weinberg-Prinzip beschreibt.

Ein weiterer Prozess, der die Evolution vorantreibt, ist die genetische Drift, d. h. die zufälligen Schwankungen der Allelhäufigkeiten innerhalb einer Population von einer Generation zur nächsten. Bei fehlenden oder relativ schwachen Selektionskräften ist es gleich wahrscheinlich, dass die Allelfrequenzen in jeder nachfolgenden Generation nach oben oder unten **driften**, da die Allele einem Stichprobenfehler unterliegen. Diese Drift kommt zum Stillstand, wenn ein Allel schließlich fixiert wird, indem es entweder aus der Population verschwindet oder die anderen Allele vollständig verdrängt. Die genetische Drift kann daher einige Allele allein durch Zufall aus einer Population eliminieren.

In seiner Theorie der natürlichen Selektion, auf die später noch näher eingegangen wird, schlug Charles Darwin vor, dass das "Überleben des Stärkeren" die Grundlage für die organische Evolution (die Veränderung von Lebewesen im Laufe der Zeit) ist. Die Evolution selbst ist ein biologisches Phänomen, das allen Lebewesen gemeinsam ist, auch wenn es zu deren Unterschieden geführt hat. Beweise für die Evolutionstheorie stammen in erster Linie aus dem Fossilienbestand, aus vergleichenden Studien von Struktur und Funktion, aus Studien der embryologischen Entwicklung und aus Studien von DNA und RNA (Ribonukleinsäure).

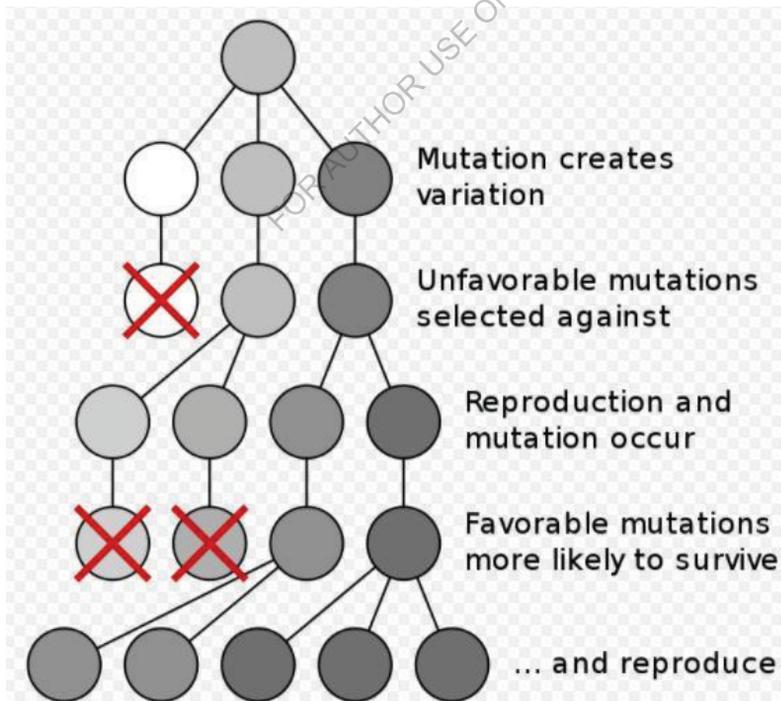


Abbildung (3): Mutation führt zu Variation.

Vielfalt

Trotz der grundlegenden biologischen, chemischen und physikalischen Ähnlichkeiten aller Lebewesen gibt es eine Vielfalt des Lebens nicht nur unter und zwischen den Arten, sondern auch innerhalb jeder natürlichen Population. Das Phänomen der Vielfalt wird schon seit langem erforscht, weil so viele der in der Natur vorkommenden Variationen für das Auge sichtbar sind. Die Tatsache, dass sich Organismen in prähistorischer Zeit verändert haben und dass sich ständig neue Variationen entwickeln, lässt sich sowohl durch paläontologische Aufzeichnungen als auch durch Züchtungsversuche im Labor belegen. Lange nachdem Darwin von der Existenz von Variationen ausging, entdeckten Biologen, dass sie durch eine Veränderung des genetischen Materials (DNA) verursacht werden. Bei dieser Veränderung kann es sich um eine geringfügige Änderung der Abfolge der DNA-Bestandteile (Nukleotide) handeln, um eine größere Veränderung, wie z. B. eine strukturelle Veränderung eines Chromosoms, oder um eine vollständige Veränderung der Anzahl der Chromosomen. In jedem Fall manifestiert sich eine Veränderung des genetischen Materials in den Fortpflanzungszellen als eine Art strukturelle oder chemische Veränderung bei den Nachkommen. Die Folgen einer

solchen Mutation hängen von der Interaktion des mutierten Nachkommens mit seiner Umwelt ab.

Es wurde vermutet, dass die sexuelle Fortpflanzung die vorherrschende Fortpflanzungsart unter den Organismen wurde, weil sie den Vorteil der Variabilität mit sich bringt, die es einer Art ermöglicht, sich an veränderte Bedingungen anzupassen. Neue Variationen sind potenziell in genetischen Unterschieden enthalten, aber wie dominant eine Variation in einem Genpool wird, hängt von der Anzahl der Nachkommen ab, die die Mutanten oder Varianten hervorbringen (differentielle Reproduktion). Es ist möglich, dass sich eine genetische Neuheit (neue Variation) im Laufe der Zeit auf alle Mitglieder einer Population ausbreitet, vor allem, wenn die Neuheit die Überlebenschancen der Population in der Umgebung, in der sie existiert, verbessert. Wenn also eine Art in einen neuen Lebensraum eingeführt wird, passt sie sich entweder durch natürliche Auslese oder durch einen anderen evolutionären Mechanismus an die Veränderung an oder stirbt schließlich aus. Da jeder neue Lebensraum neue Anpassungen mit sich bringt, sind Lebensraumveränderungen für Millionen verschiedener Arten und für die Heterogenität innerhalb jeder Art verantwortlich.

Die Gesamtzahl der existierenden Tier- und Pflanzenarten wird auf etwa 5 bis 10 Millionen geschätzt; etwa 1,5 Millionen dieser Arten sind von Wissenschaftlern beschrieben worden. Die Verwendung von Klassifizierungen als Mittel zur Schaffung einer

gewissen Ordnung in der schwindelerregenden Anzahl verschiedener Arten von Organismen taucht bereits im Buch Genesis auf - mit Hinweisen auf Vieh, Tiere, Geflügel, Kriechtiere, Bäume usw. Der erste wissenschaftliche Versuch einer Klassifizierung wird jedoch dem griechischen Philosophen Aristoteles zugeschrieben, der versuchte, ein System zu erstellen, das die Beziehung aller Dinge zueinander aufzeigen sollte. Er ordnete alles entlang einer Skala oder "Leiter der Natur" an, wobei die unbelebten Dinge ganz unten standen, die Pflanzen unter den Tieren und der Mensch ganz oben. Andere Schemata, die für die Gruppierung von Arten verwendet wurden, umfassen große anatomische Ähnlichkeiten wie Flügel oder Flossen, die auf eine natürliche Verwandtschaft hindeuten, und auch Ähnlichkeiten in den Fortpflanzungsstrukturen.

Die Taxonomie beruht auf zwei Hauptannahmen: Zum einen kann ein ähnlicher Körperbau als Kriterium für eine Klassifizierung herangezogen werden; zum anderen können neben strukturellen Ähnlichkeiten auch evolutionäre und molekulare Beziehungen zwischen Organismen als Mittel zur Bestimmung der Klassifizierung herangezogen werden.

Verhaltensweisen und Zusammenhänge

Die Lehre von den Beziehungen der Lebewesen untereinander und zu ihrer Umwelt wird als Ökologie bezeichnet. Da diese Wechselbeziehungen für das Wohlergehen der Erde so wichtig sind und durch menschliche Aktivitäten ernsthaft gestört werden können, ist die Ökologie zu einem wichtigen Zweig der Biologie geworden.

Kontinuität

Ob ein Organismus nun ein Mensch oder ein Bakterium ist, seine Fähigkeit zur Fortpflanzung ist eines der wichtigsten Merkmale des Lebens. Da Leben nur aus vorher existierendem Leben hervorgeht, können aufeinanderfolgende Generationen die Eigenschaften einer Art nur durch Fortpflanzung weiterführen.

Das Studium der Struktur

Lebendige Dinge werden durch die Aktivitäten oder Funktionen definiert, die bei nicht lebenden Dingen fehlen. Die Lebensprozesse eines jeden Organismus werden durch spezifische Materialien ausgeführt, die in bestimmten Strukturen zusammengefügt sind. Somit kann ein Lebewesen als ein System oder eine Struktur definiert werden, das bzw. die sich reproduziert, sich im Laufe der Zeit mit seiner Umgebung verändert und seine

Individualität durch einen konstanten und kontinuierlichen Stoffwechsel aufrechterhält.

Zellen und ihre Bestandteile

Die Biologen waren einst auf das Lichtmikroskop angewiesen, um die Morphologie der Zellen höherer Pflanzen und Tiere zu untersuchen. Die Funktionsweise von Zellen in einzelligen und mehrzelligen Organismen wurde dann anhand der Beobachtung der Struktur postuliert; die Entdeckung der Chloroplastiden in der Zelle führte beispielsweise zur Untersuchung des Prozesses der Photosynthese. Mit der Erfindung des Elektronenmikroskops konnte die feine Organisation der Plastiden für weitere quantitative Studien der verschiedenen Teile dieses Prozesses genutzt werden.

Qualitative und quantitative Analysen in der Biologie nutzen eine Vielzahl von Techniken und Ansätzen, um den Gehalt an Nucleinsäuren, Proteinen, Kohlenhydraten und anderen chemischen Bestandteilen von Zellen und Geweben zu ermitteln und zu schätzen. Bei vielen dieser Techniken werden Antikörper oder Sonden verwendet, die sich an bestimmte Moleküle in den Zellen binden und mit einer chemischen Substanz, in der Regel einem Fluoreszenzfarbstoff, einem radioaktiven Isotop oder einem biologischen Farbstoff, markiert sind, wodurch die mikroskopische

Visualisierung oder der Nachweis der interessierenden Moleküle ermöglicht oder verbessert wird.

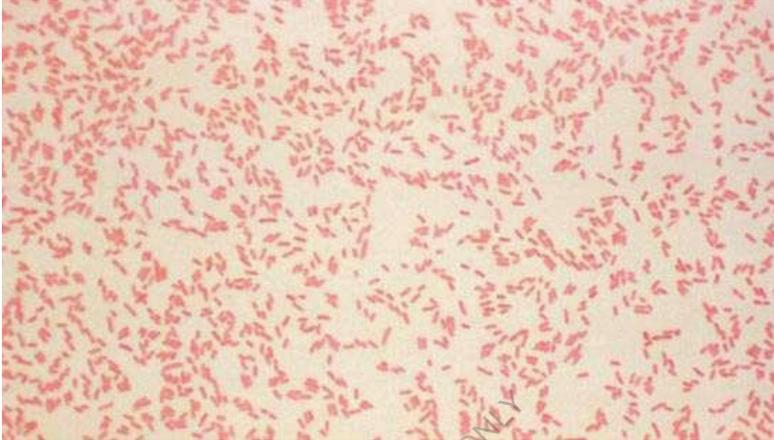


Abbildung (4): Zellen und ihre Bestandteile

Yersinia enterocolitica

Mikroskopische Aufnahme der Gram-Färbung von *Yersinia enterocolitica*, dem Erreger der Yersiniose.

Chemische Markierungen sind leistungsfähige Mittel, mit denen Biologen Substanzen in lebender Materie identifizieren, lokalisieren oder aufspüren können. Einige Beispiele für weit verbreitete Tests mit Markierungen sind die Gram-Färbung zur Identifizierung und Charakterisierung von Bakterien, die Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung zum Nachweis spezifischer

genetischer Sequenzen in Chromosomen und Luciferase-Tests zur Messung der Biolumineszenz von Luciferin-Luciferase-Reaktionen, die die Quantifizierung einer breiten Palette von Molekülen ermöglichen.

Gewebe und Organe

Die frühen Biologen betrachteten ihre Arbeit als eine Studie über den Organismus. Der Organismus, der damals als die grundlegende Einheit des Lebens angesehen wurde, ist auch heute noch das Hauptanliegen einiger moderner Biologen, und das Verständnis dafür, wie Organismen ihre innere Umwelt aufrechterhalten, ist nach wie vor ein wichtiger Teil der biologischen Forschung. Um die Physiologie der Organismen besser zu verstehen, untersuchen die Forscher die Gewebe und Organe, aus denen die Organismen aufgebaut sind. Der Schlüssel zu dieser Arbeit ist die Fähigkeit, Zellen *in vitro* ("im Glas") zu erhalten und zu züchten, was auch als Gewebekultur bezeichnet wird.

Einige der ersten Versuche zur Gewebekultur wurden Ende des 19. Jahrhunderts unternommen. Jahrhundert. 1885 züchtete der deutsche Zoologe Wilhelm Roux Gewebe eines Kükenembryos in einer Salzlösung. Der erste große Durchbruch in der Gewebekultur gelang jedoch 1907 mit der Züchtung von Nervenzellfortsätzen von Fröschen durch den amerikanischen Zoologen Ross G.

Harrison. Einige Jahre später verfeinerten die französischen Forscher Alexis Carrel und Montrose Burrows die Methoden von Harrison und führten den Begriff *Gewebekultur* ein. Mit Hilfe strenger Labortechniken gelang es, Zellen und Gewebe unter Kulturbedingungen über lange Zeiträume am Leben zu erhalten. Die Techniken zur Aufbewahrung von Organen zur Vorbereitung von Transplantationen gehen auf solche Experimente zurück.

Die Fortschritte in der Gewebekultur haben zahlreiche Entdeckungen in der Biologie ermöglicht. Viele Experimente zielten beispielsweise darauf ab, ein tieferes Verständnis der biologischen Differenzierung zu erlangen, insbesondere der Faktoren, die die Differenzierung steuern. Entscheidend für diese Studien war die Entwicklung von Gewebekulturmethoden im späten 20. Jahrhundert, die das Wachstum von embryonalen Stammzellen von Säugetieren und schließlich von menschlichen embryonalen Stammzellen auf Kulturplatten ermöglichten.

Die Geschichte der Biologie

In der Geschichte aller Wissenschaften gibt es Momente, in denen in relativ kurzen Zeiträumen bemerkenswerte Fortschritte erzielt werden. Solche Erkenntnissprünge sind zum großen Teil auf zwei Faktoren zurückzuführen: zum einen auf das Vorhandensein eines schöpferischen Geistes - eines Geistes, der scharfsinnig und

originell genug ist, um bisher akzeptierte Ideen zu verwerfen und neue Hypothesen aufzustellen - und zum anderen auf die technologische Fähigkeit, die Hypothesen durch geeignete Experimente zu überprüfen. Der originellste und forschendste Geist ist ohne die geeigneten Instrumente zur Durchführung einer Untersuchung stark eingeschränkt; umgekehrt kann die ausgefeilteste technische Ausrüstung allein keine Erkenntnisse über einen wissenschaftlichen Prozess liefern.

Erfahren Sie, wie der österreichische katholische Mönch und Botaniker Gregor Mendel die Eigenschaften der Vererbung beobachtete

Eine Einführung in die Vererbungslehre des österreichischen Botanikers, Pädagogen und Augustinerprälaten Gregor Mendel.

Ein Beispiel für die Beziehung zwischen diesen beiden Faktoren war die Entdeckung der Zelle. Hunderte von Jahren hatte man über die Grundstruktur von Pflanzen und Tieren spekuliert. Doch erst als die optischen Instrumente so weit entwickelt waren, dass sie Zellen sichtbar machen konnten, war es möglich, eine allgemeine Hypothese, die Zelltheorie, zu formulieren, die den Aufbau von Pflanzen und Tieren zufriedenstellend erklärte. Auch die Bedeutung von Gregor Mendels Studien über die Vererbungsweise bei der Gartenerbse wurde lange Zeit vernachlässigt, bis der technische Fortschritt die Entdeckung der Chromosomen und ihrer

Rolle bei der Zellteilung und Vererbung ermöglichte. Darüber hinaus hat sich die Biologie durch die relativ junge Entwicklung von hochentwickelten Instrumenten wie dem Elektronenmikroskop, der Ultrazentrifuge und automatischen DNA-Sequenzierungsmaschinen von einer weitgehend beschreibenden Wissenschaft - die sich mit ganzen Zellen und Organismen befasst - zu einer Disziplin entwickelt, die zunehmend die subzellulären und molekularen Aspekte von Organismen betont und versucht, Struktur und Funktion auf allen Ebenen der biologischen Organisation gleichzusetzen.

Das frühe Erbe

Obwohl nicht bekannt ist, wann das Studium der Biologie seinen Ursprung hat, müssen die frühen Menschen ein gewisses Wissen über die sie umgebenden Tiere und Pflanzen gehabt haben. Das Überleben der Menschen hing von der genauen Erkennung ungiftiger Nahrungspflanzen und von der Kenntnis der Gewohnheiten gefährlicher Raubtiere ab. Archäologische Funde deuten darauf hin, dass die Menschen schon vor der Entwicklung der Zivilisation praktisch alle ihnen zur Verfügung stehenden Tiere domestiziert und ein landwirtschaftliches System entwickelt hatten, das stabil und effizient genug war, um die Bedürfnisse einer großen Zahl von Menschen zu befriedigen, die in Gemeinschaften zusammenlebten. Es ist daher klar, dass ein Großteil der

Geschichte der Biologie vor der Zeit liegt, in der die Menschen begannen, zu schreiben und Aufzeichnungen zu machen.

Früheste biologische Aufzeichnungen

Biologische Praktiken bei Assyrern und Babyloniern

Ein Großteil der frühesten Aufzeichnungen über die Geschichte der Biologie stammt von assyrischen und babylonischen Flachreliefs, die Kulturpflanzen zeigen, und von Schnitzereien, die die Tiermedizin darstellen. Abbildungen auf bestimmten Siegeln zeigen, dass die Babylonier wussten, dass sich die Dattelpalme geschlechtlich fortpflanzt und dass Pollen von der männlichen Pflanze entnommen und zur Befruchtung weiblicher Pflanzen verwendet werden kann. Obwohl eine genaue Datierung dieser frühen Aufzeichnungen fehlt, wird in einem babylonischen Geschäftsvertrag aus der Hammurabi-Zeit (*ca.* 1800 V. CHR.) die männliche Blüte der Dattelpalme als Handelsartikel erwähnt, und Beschreibungen der Dattelernte reichen bis etwa 3500 V. CHR. zurück.

Eine weitere Quelle für Informationen über das Ausmaß des biologischen Wissens dieser frühen Völker war die Entdeckung mehrerer Papyri, die sich auf medizinische Themen beziehen; eines, von dem man annimmt, dass es aus dem Jahr 1600 V. CHR. stammt, enthält anatomische Beschreibungen; ein anderes (*ca.*

1500 V. CHR.) deutet darauf hin, dass die Bedeutung des Herzens erkannt worden war. Da diese antiken Dokumente, die eine Mischung aus Fakten und Aberglauben enthielten, wahrscheinlich den damaligen Wissensstand zusammenfassten, kann davon ausgegangen werden, dass einige ihrer Inhalte bereits früheren Generationen bekannt waren.

Biologisches Wissen der Ägypter, Chinesen und Inder

Papyri und Artefakte, die in Gräbern und Pyramiden gefunden wurden, weisen darauf hin, dass die Ägypter auch über beträchtliche medizinische Kenntnisse verfügten. Ihre gut erhaltenen Mumien zeigen, dass sie die konservierenden Eigenschaften von Kräutern, die für die Einbalsamierung benötigt wurden, sehr gut kannten; Pflanzenketten und Flachreliefs aus verschiedenen Quellen zeigen ebenfalls, dass die alten Ägypter den medizinischen Wert bestimmter Pflanzen gut kannten. Eine ägyptische Zusammenstellung, der so genannte Ebers-Papyrus (*ca.* 1550 V. CHR.), ist einer der ältesten bekannten medizinischen Texte.

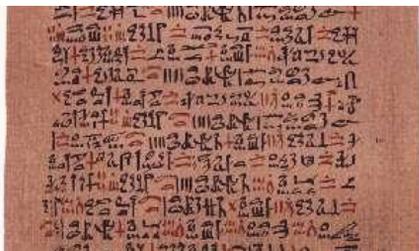


Abbildung (5): Biologisches Wissen der Ägypter, Chinesen und Inder.

Ebers-Papyrus

Ebers-Papyrus-Rezept für die Behandlung von Asthma.

Im alten China gab es drei mythische Kaiser. Fu Xi, Shennong und Huangdi, deren angebliche Regierungszeit sich vom 29. bis zum 27. Jahrhundert V. CHR. erstreckte, sollen medizinische Kenntnisse besessen haben. Der Legende nach beschrieb Shennong die therapeutischen Kräfte zahlreicher Heilpflanzen und enthielt Beschreibungen vieler wichtiger Nahrungspflanzen, wie z. B. der Sojabohne. Die früheste bekannte schriftliche Aufzeichnung der Medizin in China ist jedoch das *Huangdi neijing* (*The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine*), das aus dem 3. Jahrhundert V. CHR. STAMMT. Neben der Medizin verfügten die alten Chinesen auch über Kenntnisse in anderen Bereichen der

Biologie. So nutzten sie nicht nur die Seidenraupe *Bombyx mori* zur Herstellung von Seide für den Handel, sondern verstanden auch das Prinzip der biologischen Schädlingsbekämpfung, indem sie eine Insektenart, eine entomophage (insektenfressende) Ameise, einsetzten, um Insekten zu vernichten, die sich in Bäume bohrten.

Bereits 2500 V. CHR. verfügten die Menschen im Nordwesten Indiens über eine gut entwickelte Wissenschaft der Landwirtschaft. In den Ruinen von Mohenjo-daro wurden Samen von Weizen und Gerste gefunden, die zu dieser Zeit angebaut wurden. Hirse, Datteln, Melonen und andere Obst- und Gemüsesorten waren der Zivilisation ebenso bekannt wie Baumwolle. Pflanzen waren jedoch nicht nur eine Nahrungsquelle. Ein Dokument, das vermutlich aus dem 6. Jahrhundert V. CHR. STAMMT, beschreibt die Verwendung von etwa 960 Heilpflanzen und enthält Informationen zu Themen wie Anatomie, Physiologie, Pathologie und Geburtshilfe.

Die griechisch-römische Welt

Obwohl die Babylonier, Assyrer, Ägypter, Chinesen und Inder viele biologische Informationen sammelten, lebten sie in einer Welt, von der sie glaubten, dass sie von unberechenbaren Dämonen und Geistern beherrscht wurde. Daher richteten die Gelehrten dieser frühen Kulturen ihre Studien eher auf ein Verständnis der

übernatürlichen als der natürlichen Welt aus. Anatomen zum Beispiel seziierten Tiere nicht, um ihre Struktur zu verstehen, sondern um ihre Organe zu studieren, um die Zukunft vorherzusagen. Mit dem Aufkommen der griechischen Zivilisation begann sich diese mystische Einstellung jedoch zu ändern. Um 600 V. CHR. entstand eine Schule griechischer Philosophen, die glaubten, dass jedes Ereignis eine Ursache hat und dass eine bestimmte Ursache eine bestimmte Wirkung hervorruft. Dieses Konzept, das als Kausalität bekannt ist, hatte einen tiefgreifenden Einfluss auf die spätere wissenschaftliche Forschung. Darüber hinaus gingen diese Philosophen davon aus, dass es ein "Naturgesetz" gibt, das das Universum regiert und von den Menschen durch ihre Beobachtungsgabe und ihre Schlussfolgerungen verstanden werden kann. Obwohl sie die Wissenschaft der Biologie begründeten, war der größte Beitrag, den die Griechen zur Wissenschaft leisteten, die Idee des rationalen Denkens.

Theorien über die Menschheit und den Ursprung des Lebens

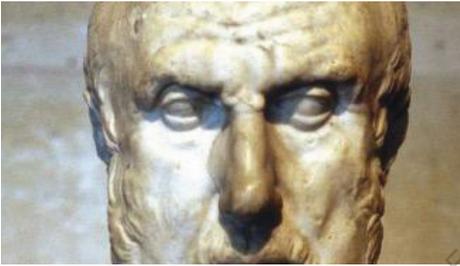
Einer der frühesten griechischen Philosophen, Thales von Milet (*ca.* 7. Jh. V. CHR.), vertrat die Ansicht, dass das Universum eine schöpferische Kraft enthält, die er *Physis* nannte, ein früherer Vorläufer des Begriffs *Physik*, und er postulierte auch, dass die Welt und alle Lebewesen darin aus Wasser bestehen. Anaximander, ein Schüler von Thales, akzeptierte das Wasser nicht

als einzige Substanz, aus der die Lebewesen entstanden; er glaubte, dass die Lebewesen außer aus Wasser auch aus Erde und einer gasförmigen Substanz namens *apeiron* bestanden, die sich in heiß und kalt unterteilen ließ. Aus verschiedenen Mischungen dieser Stoffe ergaben sich die vier Elemente: Erde, Luft, Feuer und Wasser. Obwohl er einer der ersten war, der die Erde als Kugel und nicht als flache Ebene beschrieb, schlug Anaximander vor, dass das Leben spontan im Schlamm entstand und dass die ersten Tiere Fische waren, die mit einer stacheligen Haut bedeckt waren. Die Nachkommen dieser Fische verließen schließlich das Wasser und zogen an das trockene Land, wo sie durch Transmutation (die Umwandlung einer Form in eine andere) andere Tiere hervorbrachten. So wurde eine frühe Evolutionstheorie formuliert.

In Croton in Süditalien, wo Pythagoras um 500 V. CHR. eine bedeutende Schule der Naturphilosophie gründete, untersuchte einer seiner Schüler, Alkmaeon, die Struktur der Tiere und beschrieb den Unterschied zwischen Arterien und Venen, entdeckte den Sehnerv und erkannte das Gehirn als Sitz des Verstandes. Aufgrund seiner Studien über die Entwicklung des Embryos kann Alkmaeon als Begründer der Embryologie angesehen werden.

Der griechische Arzt Hippokrates, der um 400 V. CHR. auf der ägäischen Insel Kos eine Medizinschule gründete, war zwar kein Forscher im Sinne Alkmaeons, doch erkannte er durch

Beobachtungen von Patienten die komplexen Zusammenhänge im menschlichen Körper. Er beschäftigte sich auch mit dem Einfluss der Umwelt auf die menschliche Natur und glaubte, dass stark kontrastierende Klimazonen eher einen kräftigen Menschentyp hervorbringen, während gleichmäßige, gemäßigte Klimazonen eher zur Trägheit führen.



Hippokrates

Hippokrates, undatierte Büste.

© *Photos.com/Thinkstock*

Hippokrates und seine Vorgänger beschäftigten sich mit der zentralen philosophischen Frage, wie der Kosmos und seine Bewohner erschaffen wurden. Obwohl sie die Physis als schöpferische Kraft akzeptierten, unterschieden sie sich in Bezug auf die Bedeutung der Rollen, die Erde, Luft, Feuer, Wasser und andere Elemente spielen. Anaximenes zum Beispiel, der möglicherweise ein Schüler von Anaximander war, hielt zwar an

der damals populären Annahme fest, dass das Leben in einer Schlammmasse entstanden sei, postulierte aber, dass die eigentliche schöpferische Kraft in der Luft zu finden sei und von der Hitze der Sonne beeinflusst werde. Die Mitglieder der hippokratischen Schule glaubten auch, dass alle lebenden Körper aus den vier Körpersäften Blut, schwarze Galle, Schleim und gelbe Galle bestehen, die im Herzen, in der Milz, im Gehirn bzw. in der Leber ihren Ursprung haben sollten. Man nahm an, dass ein Ungleichgewicht der Körpersäfte dazu führte, dass ein Mensch sanguinisch, melancholisch, phlegmatisch oder cholertisch war. Diese Begriffe hielten sich jahrhundertlang in der medizinischen Fachliteratur und zeugen von der großen Popularität der Idee der humoralen Einflüsse. Jahrhundertlang glaubte man auch, dass ein Ungleichgewicht der Körpersäfte die Ursache von Krankheiten sei, ein Glaube, der zur gängigen Praxis des Aderlasses führte, um den Körper von überschüssigen Säften zu befreien.

Die Entdeckung der Zellen

Von den fünf Mikroskopikern war Robert Hooke vielleicht der intellektuell Herausragendste. Als Kurator für Instrumente an der Royal Society of London war er mit allen neuen wissenschaftlichen Entwicklungen vertraut und interessierte sich für so unterschiedliche Themen wie das Fliegen und den Bau von Uhren.

Im Jahr 1665 veröffentlichte Hooke seine *Micrographia*, die in erster Linie eine Zusammenfassung einer Reihe von Beobachtungen war, die er bei der Entwicklung und Verbesserung des Mikroskops gemacht hatte. Hooke beschrieb detailliert die Struktur von Federn, den Stachel einer Biene, die Radula oder "Zunge" von Mollusken und den Fuß der Fliege. Hooke prägte das Wort *Zelle*; in einer Zeichnung der mikroskopischen Struktur von Kork zeigte er Wände, die leere Räume umgaben, und bezeichnete die Strukturen als Zellen. Er beschrieb ähnliche Strukturen im Gewebe anderer Bäume und Pflanzen und stellte fest, dass die Zellen in einigen Geweben mit einer Flüssigkeit gefüllt waren, während sie in anderen leer waren. Er vermutete daher, dass die Funktion der Zellen darin bestand, Stoffe durch die Pflanze zu transportieren.

Auch wenn die Arbeit eines der klassischen Mikroskopiker kein eindeutiges Ziel zu haben scheint, sollte man sich vor Augen halten, dass diese Männer das Konzept verkörperten, dass Beobachtung und Experiment von größter Bedeutung sind, dass bloße hypothetische, philosophische Spekulationen nicht ausreichen. Es ist bemerkenswert, dass so wenige Männer, die als Einzelpersonen völlig isoliert voneinander arbeiteten, so viele Beobachtungen von so grundlegender Bedeutung gemacht haben. Die große Bedeutung ihrer Arbeit bestand darin, dass sie zum

ersten Mal eine Welt offenbarten, in der lebende Organismen eine fast unglaubliche Komplexität aufweisen.

Die Arbeit mit dem zusammengesetzten Mikroskop hielt fast 200 Jahre lang an, vor allem weil die frühen Linsen dazu neigten, weißes Licht in seine Bestandteile zu zerlegen. Dieses technische Problem wurde erst mit der Erfindung der achromatischen Linsen gelöst, die um 1830 eingeführt wurden. Im Jahr 1878 wurde ein modernes achromatisches Verbundmikroskop nach dem Entwurf des deutschen Physikers Ernst Abbe hergestellt. Abbe entwarf daraufhin ein Untertisch-Beleuchtungssystem, das zusammen mit der Einführung eines neuen Untertisch-Kondensors den Weg für die biologischen Entdeckungen jener Zeit ebnete.

Die Entwicklung der taxonomischen Grundsätze

Im Jahr 1687 veröffentlichte der englische Mathematiker, Physiker und Astronom Isaac Newton sein großes Werk *Principia*, in dem er das Universum als feststehend beschrieb, wobei sich die Erde und andere Himmelskörper harmonisch nach mathematischen Gesetzen bewegen. Dieser Ansatz der Systematisierung und Klassifizierung sollte die Biologie im 17. und 18. Ein Grund dafür war, dass sich die "Väter der Botanik" im 16. Jahrhundert damit begnügt hatten, Pflanzen zu beschreiben und zu zeichnen, wobei sie eine enorme und vielfältige Anzahl von Pflanzen

zusammenstellten, die immer mehr zunahm, als die Erforschung fremder Länder deutlich machte, dass jedes Land seine eigenen einheimischen Pflanzen und Tiere hatte.

Aristoteles begann den Prozess der Klassifizierung, als er die Fortpflanzungsweise und den Lebensraum zur Unterscheidung von Tiergruppen verwendete. Die Worte *Gattung* und *Art* sind Übersetzungen der von Aristoteles verwendeten griechischen Begriffe *genos* und *eidos*. Der Schweizer Botaniker Bauhin hatte ein binominales Klassifizierungssystem eingeführt, das einen Gattungsnamen und einen spezifischen Namen verwendete. Die meisten Klassifizierungssysteme, die vor dem 17. Jahrhundert vorgeschlagen wurden, waren jedoch verwirrend und unbefriedigend.

Die Verwendung von Strukturen zur Klassifizierung von Organismen

Zwei Systematiker des 17. und 18. Jahrhunderts waren der englische Naturforscher John Ray und der schwedische Naturforscher und Entdecker Carolus Linnaeus. Ray, der in Cambridge studiert hatte, interessierte sich besonders für die Arbeit der antiken Kompilatoren von Pflanzenbüchern, vor allem für diejenigen, die versucht hatten, ein Klassifizierungssystem zu entwickeln. Ray erkannte die Notwendigkeit eines Klassifikationssystems, das sowohl für Pflanzen als auch für Tiere

gelten sollte, und verwendete in seinen Klassifikationsschemata äußerst präzise Beschreibungen für Gattungen und Arten. Indem er sein System auf Strukturen wie die Anordnung von Zehen und Zähnen bei Tieren und nicht auf Farbe oder Lebensraum stützte, führte Ray ein neues und sehr wichtiges Konzept in die taxonomische Biologie ein.

Umstrukturierung von Organismengruppen

Vor Linnaeus begannen die meisten Taxonomen ihre Klassifizierungssysteme damit, alle bekannten Organismen in große Gruppen einzuteilen und diese dann in immer kleinere Gruppen zu unterteilen. Im Gegensatz zu seinen Vorgängern begann Linnaeus mit den Arten, gliederte sie in größere Gruppen oder Gattungen und ordnete dann analoge Gattungen zu Familien und verwandte Familien zu Ordnungen und Klassen. Wahrscheinlich in Anlehnung an die früheren Arbeiten von Grew und anderen wählte Linnaeus die Struktur der Fortpflanzungsorgane der Blüte als Grundlage für die Gruppierung der höheren Pflanzen. So unterschied er zwischen Pflanzen mit echten Blüten und Samen (Phanerogamen) und solchen ohne echte Blüten und Samen (Kryptogamen) und unterteilte die ersteren in zwittrige (bisexuelle) und eingeschlechtliche Formen. Bei den Tieren stützte sich Linnaeus in Anlehnung an die Arbeiten von Ray auf Zähne und Zehen als grundlegende Merkmale der Säugetiere;

die Form des Schnabels diene ihm als Grundlage für die Klassifizierung der Vögel. Nachdem er gezeigt hatte, dass ein binominales Klassifizierungssystem, das auf präzisen und genauen Beschreibungen beruht, für die Gruppierung von Organismen verwendet werden kann, etablierte Linnaeus die taxonomische Biologie als Disziplin.

Spätere Entwicklungen in der Klassifizierung wurden von den französischen Biologen Comte de Buffon, Jean-Baptiste Lamarck und Georges Cuvier eingeleitet, die alle bleibende Beiträge zur biologischen Wissenschaft, insbesondere zu vergleichenden Studien, leisteten. Spätere Systematiker interessierten sich vor allem für die Beziehungen zwischen den Tieren und bemühten sich, nicht nur ihre Ähnlichkeiten, sondern auch ihre Unterschiede zu erklären, und zwar in einem breiten Rahmen, der neben Struktur, Zusammensetzung und Funktion auch Genetik, Evolution und Ökologie umfasst.

Die Entwicklung der vergleichenden biologischen Studien

Nachdem im 16. Jahrhundert die Schande, die mit dem Sezieren menschlicher Körper verbunden war, beseitigt worden war, richteten die Anatomen ihre Bemühungen auf ein besseres Verständnis der menschlichen Struktur. Dabei ignorierten sie im Allgemeinen andere Tiere, zumindest bis zum Ende des 17.

Jahrhunderts, als die Biologen zu erkennen begannen, dass sich durch vergleichende Studien aller Tiere, einschließlich des Menschen, wichtige Erkenntnisse gewinnen ließen. Einer der ersten dieser Anatomen war der englische Arzt Edward Tyson, der die Anatomie eines unreifen Schimpansen im Detail studierte und sie mit der eines Menschen verglich. Bei weiteren Vergleichen zwischen dem Schimpansen und anderen Primaten erkannte Tyson eindeutig Ähnlichkeiten zwischen diesen Tieren und dem Menschen. Dies war nicht nur ein wichtiger Beitrag zur physischen Anthropologie, sondern auch ein Hinweis auf die Existenz von Beziehungen zwischen Menschen und anderen Primaten, fast zwei Jahrhunderte vor Darwin.

Zu denjenigen, die den vergleichenden Studien den größten Auftrieb gaben, gehörte Georges Cuvier, der große Sammlungen biologischer Exemplare, die ihm aus der ganzen Welt zugesandt wurden, nutzte, um eine systematische Organisation des Tierreichs zu erarbeiten. Er stellte nicht nur eine Verbindung zwischen systematischer und vergleichender Anatomie her, sondern glaubte auch, dass es eine "Korrelation der Teile" gibt, nach der eine bestimmte Art von Struktur, z. B. Federn, mit einer bestimmten anatomischen Formation, z. B. einem Flügel, zusammenhängt, die wiederum mit anderen spezifischen Formationen, z. B. dem Schlüsselbein, zusammenhängt usw. Mit anderen Worten, er war der Meinung, dass sich viele anatomische Informationen über einen

Organismus ableiten lassen, auch wenn das gesamte Exemplar nicht zur Verfügung steht. Diese Einsicht sollte bei der Untersuchung von Fossilien, bei der Cuvier eine führende Rolle spielte, von großer praktischer Bedeutung sein. Mit der Veröffentlichung von Cuviers *Recherches sur les ossemens fossiles de quadrupèdes* (1835 als *Research on Fossil Bones* übersetzt) im Jahr 1812 legte er den Grundstein für die Wissenschaft der Paläontologie. Um seine wissenschaftlichen Erkenntnisse mit seinen persönlichen religiösen Überzeugungen in Einklang zu bringen, postulierte Cuvier eine Reihe von katastrophalen Ereignissen, die sowohl das Vorhandensein von Fossilien als auch die Unveränderlichkeit der bestehenden Arten erklären könnten.

Die Erforschung des Ursprungs des Lebens

Spontane Erzeugung

Wenn sich eine Art nur aus einer vorher existierenden Art entwickeln kann, wie ist dann das Leben entstanden? Unter den vielen philosophischen und religiösen Ideen, die zur Beantwortung dieser Frage vorgebracht wurden, war eine der populärsten die Theorie der spontanen Entstehung, der zufolge, wie bereits erwähnt, lebende Organismen aus unbelebter Materie hervorgehen könnten. Mit dem zunehmenden Tempo der Entdeckungen im 17. und 18. Jahrhundert begannen die Forscher jedoch, den

griechischen Glauben, dass Fliegen und andere kleine Tiere aus dem Schlamm am Grund von Bächen und Teichen durch spontane Entstehung entstanden, kritischer zu prüfen. Als Harvey dann sein biologisches Diktum *ex ovo omnia* ("alles kommt aus dem Ei") verkündete, schien es, als hätte er das Problem gelöst, zumindest was die blühenden Pflanzen und die höheren Tiere betraf, die sich alle aus einem Ei entwickeln. Doch Leeuwenhoeks spätere beunruhigende Entdeckung der Tierchen zeigte, dass es eine dicht besiedelte, aber bis dahin unsichtbare Welt von Organismen gab, die es zu erklären galt.

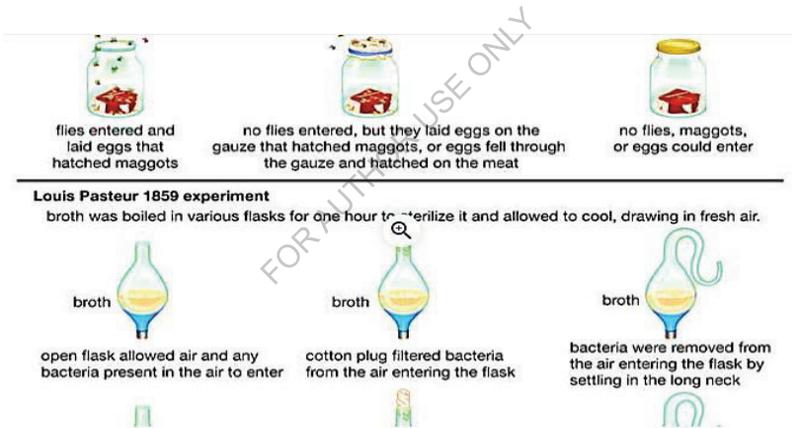


Abbildung (6): Die Hypothese der spontanen Entstehung besagte, dass sich lebende Organismen aus nicht lebender Materie entwickeln. Diese Idee wurde durch Experimente des italienischen Arztes Francesco Redi im Jahr 1668 und des französischen Chemikers und Mikrobiologen Louis Pasteur im Jahr 1859 widerlegt.

Der italienische Arzt und Dichter Francesco Redi war einer der ersten, der die spontane Entstehung von Lebewesen in Frage stellte. Nachdem er die Entwicklung von Maden und Fliegen auf faulendem Fleisch beobachtet hatte, entwickelte Redi 1668 eine Reihe von Experimenten, die alle zu demselben Ergebnis führten: Wenn man Fliegen von verrottetem Fleisch fernhält, entwickeln sich keine Maden. Bei Fleisch, das der Luft ausgesetzt wird, entwickeln sich die von den Fliegen abgelegten Eier jedoch zu Maden. Dennoch wurde 1745 mit der Veröffentlichung von *An Account of Some New Microscopical Discoveries* (Bericht über einige neue mikroskopische Entdeckungen) durch den englischen Naturforscher und römisch-katholischen Geistlichen John Turberville Needham die Unterstützung für die Spontanzeugung erneuert. Needham stellte fest, dass sich in zubereiteten Aufgüssen vieler verschiedener Substanzen, die 30 Minuten lang in versiegelten Röhrchen starker Hitze ausgesetzt worden waren, eine große Anzahl von Organismen entwickelte. Needham ging davon aus, dass eine solche Wärmebehandlung alle vorherigen Organismen abgetötet haben musste, und erklärte das Vorhandensein der neuen Population mit der spontanen Entstehung. Die Experimente schienen unwiderlegbar, bis der italienische Physiologe Lazzaro Spallanzani sie wiederholte und zu widersprüchlichen Ergebnissen kam. Er veröffentlichte seine Ergebnisse um 1775 und behauptete, Needham habe seine Röhren nicht lange genug erhitzt und sie nicht ausreichend verschlossen.

Obwohl Spallanzanis Ergebnisse eigentlich überzeugend sein sollten, wurde Needham von dem einflussreichen französischen Naturforscher Buffon unterstützt, so dass die Frage der spontanen Entstehung ungelöst blieb.

Der Tod der spontanen Erzeugung

Nachdem weitere Untersuchungen das Problem nicht lösen konnten, lobte die Französische Akademie der Wissenschaften einen Preis für Forschungen aus, die "ein neues Licht auf die Frage der spontanen Erzeugung werfen" würden. Als Antwort auf diese Herausforderung unterzog Louis Pasteur, der damals Chemiker war, Kolben mit einer gezuckerten Hefelösung einer Reihe von Bedingungen. Pasteur konnte schlüssig nachweisen, dass alle Mikroorganismen, die sich in geeigneten Medien entwickelten, von Mikroorganismen in der Luft stammten und nicht von der Luft selbst, wie Needham vermutet hatte. Unterstützung für Pasteurs Erkenntnisse kam 1876 von dem englischen Physiker John Tyndall, der einen Apparat entwickelte, um nachzuweisen, dass Luft in der Lage ist, Partikel zu transportieren. Da solche Stoffe in der Luft Licht reflektieren, wenn die Luft unter bestimmten Bedingungen beleuchtet wird, konnte Tyndalls Apparat verwendet werden, um anzuzeigen, wann die Luft rein war. Tyndall stellte fest, dass keine Organismen entstehen, wenn reine Luft in Medien eingeleitet wird, die das Wachstum von Mikroorganismen unterstützen. Diese Ergebnisse und die Erkenntnisse von Pasteur

machten der Lehre von der spontanen Entstehung ein Ende. Als Pasteur später zeigte, dass Eltern-Mikroorganismen nur ihre eigene Art erzeugen, begründete er damit die Mikrobiologie. Darüber hinaus gelang es ihm nicht nur, die wissenschaftliche Welt davon zu überzeugen, dass es sich bei Mikroben um Lebewesen handelt, die aus bereits existierenden Formen hervorgehen, sondern er zeigte auch, dass sie einen immensen und vielfältigen Bestandteil der organischen Welt darstellen, ein Konzept, das wichtige Auswirkungen auf die Ökologie haben sollte. Durch die Isolierung verschiedener Bakterien- und Hefearten in unterschiedlichen chemischen Medien konnte Pasteur außerdem nachweisen, dass sie auf charakteristische und vorhersehbare Weise chemische Veränderungen bewirken, und leistete damit einen einzigartigen Beitrag zur Erforschung der Fermentation und der Biochemie.

Die Entwicklung der Zelltheorie

Obwohl die Mikroskopiker des 17. Jahrhunderts die Struktur von Pflanzen und Tieren detailliert beschrieben und Hooke den Begriff *Zelle* geprägt hatte, um die Kompartimente zu beschreiben, die er im Korkgewebe beobachtet hatte, fehlte ihren Beobachtungen eine grundlegende theoretische Einheitlichkeit. Erst 1838 stellte der deutsche Botaniker Matthias Jacob Schleiden, der sich für die Pflanzenanatomie interessierte, fest, dass "die

niederen Pflanzen alle aus einer Zelle bestehen, während die höheren aus (vielen) einzelnen Zellen zusammengesetzt sind". Als der deutsche Physiologe Theodor Schwann, ein Freund Schleidens, die Zelltheorie auf die Tiere ausdehnte, bewirkte er damit eine Annäherung zwischen Botanik und Zoologie. Die Aufstellung der Zelltheorie, wonach alle Pflanzen und Tiere aus Zellen bestehen, bedeutete einen großen konzeptionellen Fortschritt in der Biologie und führte zu einer neuen Aufmerksamkeit für die Lebensprozesse, die in den Zellen ablaufen.

Nachdem mehrere Forscher die strömende Bewegung des Zytoplasmas in Pflanzenzellen beschrieben hatten, prägte der deutsche Botaniker Hugo von Mohl 1846 den Begriff *Protoplasma* zur Bezeichnung der lebenden Substanz der Zelle. Das Konzept des Protoplasmas als physikalische Grundlage des Lebens führte zur Entwicklung der Zellphysiologie.

Eine weitere Erweiterung der Zelltheorie war die Entwicklung der Zellulärpathologie durch den deutschen Wissenschaftler Rudolf Virchow, der den Zusammenhang zwischen abnormalen Ereignissen im Körper und ungewöhnlichen Zellaktivitäten herstellte. Virchows Arbeit gab dem Studium der Pathologie eine neue Richtung und führte zu Fortschritten in der Medizin.

Die detaillierte Beschreibung der Zellteilung wurde von dem deutschen Pflanzenzytologen Eduard Strasburger beigesteuert, der

den mitotischen Prozess in Pflanzenzellen beobachtete und außerdem nachwies, dass Kerne nur aus bereits vorhandenen Kernen entstehen. Parallele Arbeiten bei Säugetieren wurden von dem deutschen Anatomen Walther Flemming durchgeführt, der seine wichtigsten Erkenntnisse 1882 in *Zellsubstanz, Kern und Zellheilung*" veröffentlichte.

FOR AUTHOR USE ONLY

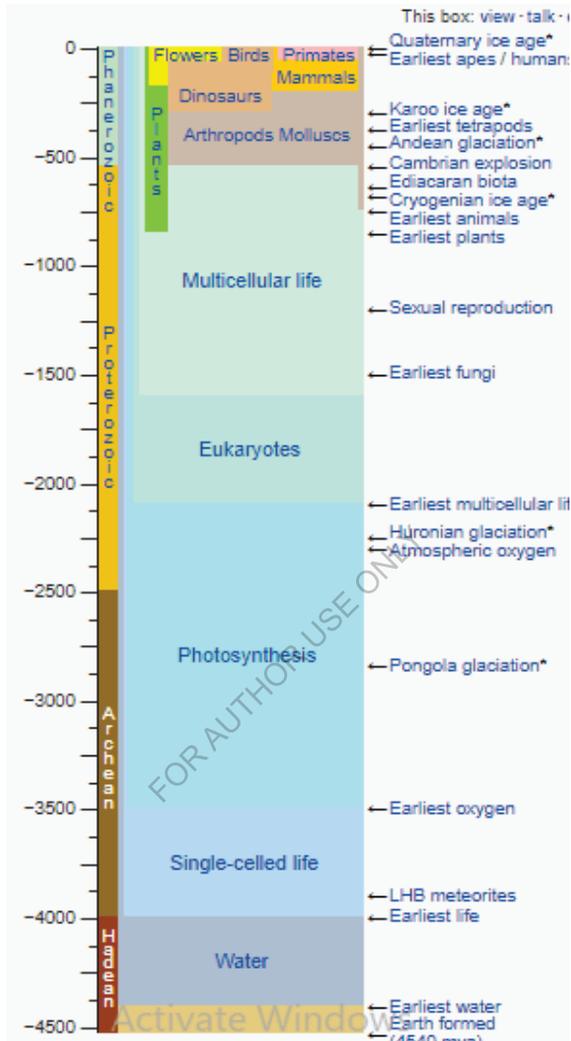


Abbildung (7): Die Entwicklung der Zelltheorie.

Die Evolutionstheorie

Als im 16., 17. und 18. Jahrhundert das Wissen über Pflanzen- und Tierformen zunahm, begannen einige Biologen, über die Abstammung dieser Organismen zu spekulieren, obwohl die vorherrschende Ansicht die von Linnaeus verkündete war, nämlich die Unveränderlichkeit der Arten. Zu den ersten Spekulationen, die im 18. Jahrhundert geäußert wurden, gehörte die Schlussfolgerung des britischen Arztes Erasmus Darwin (Großvater von Charles Darwin), dass die Arten von gemeinsamen Vorfahren abstammen und dass es einen Kampf um die Existenz der Tiere gibt. Der französische Biologe Jean-Baptiste Lamarck, einer der wichtigsten Evolutionstheoretiker des 18. Jahrhunderts, erkannte die Rolle der Isolation bei der Entstehung der Arten; er sah auch die Einheit der Natur und entwickelte die Idee des Evolutionsbaums.

Eine vollständige Evolutionstheorie wurde jedoch erst mit der Veröffentlichung von Charles Darwins *On the Origin of Species by Means of Natural Selection or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life* im Jahr 1859 bekannt gegeben. In seinem Buch stellte Darwin fest, dass sich alle Lebewesen so schnell vermehren, dass sie, wenn sie unkontrolliert bleiben, bald die Welt überfüllen würden. Nach Darwin wird die Kontrolle der Bevölkerungsgröße durch den Wettbewerb um die Lebensgrundlagen aufrechterhalten. Wenn sich also ein Mitglied einer Art in irgendeiner Weise unterscheidet, die ihm bessere Überlebenschancen verschafft, dann hat es einen Vorteil, den seine

Nachkommen wahrscheinlich beibehalten werden. Darwins Arbeit spiegelt den Einfluss des britischen Ökonomen Thomas Robert Malthus wider, der 1838 einen Aufsatz über die Bevölkerung veröffentlichte, in dem er davor warnte, dass es zu einem Wettbewerb um die Existenz kommen wird, wenn sich die Menschen schneller vermehren als ihr Nahrungsangebot. Darwin wurde auch von dem britischen Geologen Charles Lyell beeinflusst, der bei seinen Studien geologischer Formationen feststellte, dass das relative Alter von Ablagerungen anhand des Verhältnisses von lebenden und ausgestorbenen Mollusken geschätzt werden kann. Doch erst nach seiner Reise an Bord der *Beagle* (1831-36), auf der er eine sehr reiche und vielfältige Inselsfauna beobachtete, begann Darwin mit der Entwicklung seiner Evolutionstheorie. Alfred Russel Wallace war nach seinen Studien von Pflanzen und Tieren im Malaiischen Archipel zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie Darwin gekommen. Eine kurze Abhandlung zu diesem Thema, die Wallace an Darwin schickte, führte schließlich zur Veröffentlichung von Darwins eigenen Theorien.

Diese Theorie war konzeptionell von größter Bedeutung, da sie die Entstehung neuer Arten erklärte. Nach der anschließenden Entdeckung der chromosomalen Grundlagen der Vererbung und der Gesetze der Vererbung konnte man erkennen, dass die natürliche Auslese nicht die scharfe Alternative von Leben oder

Tod beinhaltet, sondern aus dem unterschiedlichen Überleben von Varianten resultiert. Heute ist das universelle Prinzip der natürlichen Selektion, das zentrale Konzept von Darwins Theorie, fest etabliert.

Wichtige konzeptionelle und technologische Entwicklungen

Durch den Einsatz moderner Untersuchungsmethoden wie der Röntgenbeugung und der Elektronenmikroskopie zur Erforschung von Ebenen der zellulären Organisation, die über die mit einem Lichtmikroskop sichtbare Ultrastruktur der Zelle hinausgehen, entstanden neue Konzepte der Zellfunktionen. Infolgedessen hatte die Erforschung der molekularen Organisation der Zelle einen enormen Einfluss auf die Biologie des 20. und 21. Jahrhunderts. Sie führte auch unmittelbar zur Konvergenz vieler verschiedener wissenschaftlicher Disziplinen, um ein besseres Verständnis der Lebensprozesse zu erlangen.

Außerdem wurden Technologien wie die DNA-Sequenzierung und die Polymerase-Kettenreaktion entwickelt, die es den Biologen ermöglichten, die genetischen Baupläne zu entschlüsseln, aus denen Organismen hervorgehen. Die Sequenzierungstechnologien der ersten Generation kamen in den 1970er Jahren auf und wurden einige Jahrzehnte später von den sogenannten

Sequenzierungstechnologien der nächsten Generation abgelöst, die in Bezug auf Geschwindigkeit und Kosteneffizienz überlegen waren. Die Sequenzierung der nächsten Generation lieferte den Forschern riesige Mengen genetischer Daten, in der Regel in Form von Gigabasen (1 Gigabasis = 1.000.000.000 Basenpaare DNA). Die Bioinformatik, die biologische Daten mit Werkzeugen und Techniken für die Datenanalyse, -speicherung und -verteilung verknüpfte, wurde zu einem immer wichtigeren Bestandteil biologischer Studien, insbesondere solcher, die sehr große Mengen an genetischen Daten umfassen.

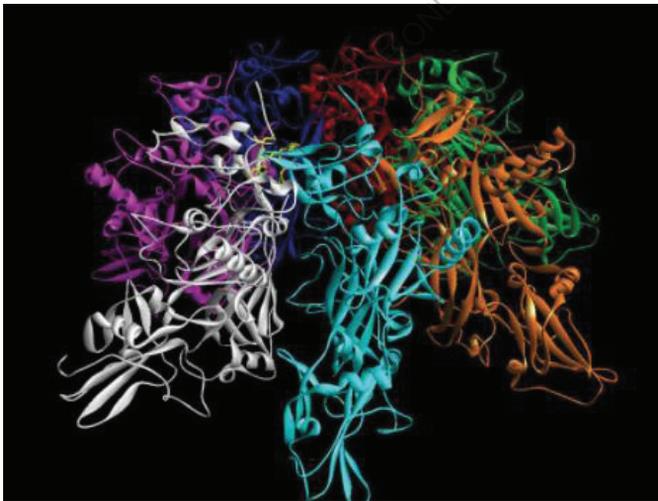


Abbildung (8): Wichtige konzeptionelle und technologische Entwicklungen.

Dieses Computerbild von Milzbrand zeigt die verschiedenen strukturellen Beziehungen von sieben Einheiten innerhalb des Proteins und veranschaulicht die Interaktion eines an das Protein gebundenen Arzneimittels (gelb dargestellt), das die so genannte Letalfaktoreinheit blockiert. Die Bioinformatik spielt eine wichtige Rolle bei der Vorhersage, wo ein Medikamentenmolekül innerhalb eines Proteins binden wird, wenn man die individuellen Strukturen der Moleküle kennt.

FOR AUTHOR USE ONLY

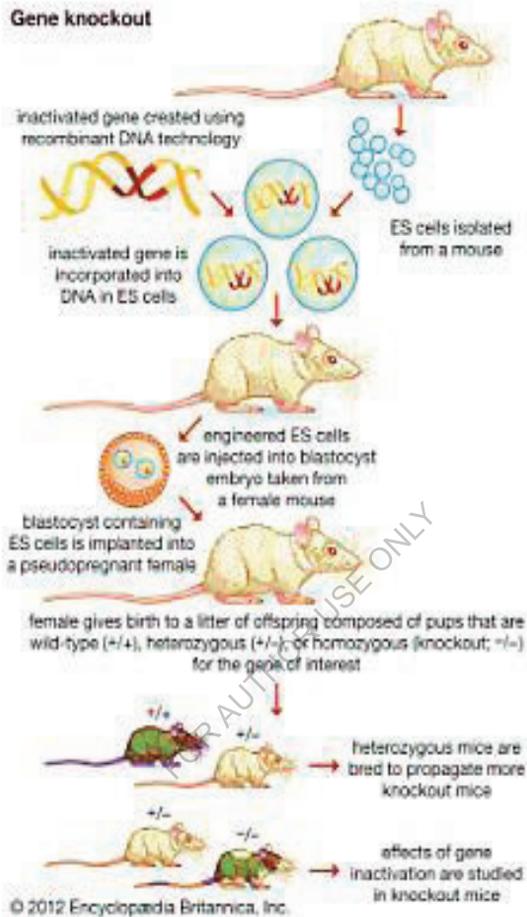


Abbildung (9): Wichtige konzeptionelle und technologische Entwicklungen beim Gen-Knockout.

Beim Gen-Knockout wird ein funktionelles Gen durch ein inaktiviertes Gen ersetzt, das mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie hergestellt wird. Wenn ein Gen "ausgeknockt" wird,

gibt der daraus resultierende mutierte Phänotyp (beobachtbare Merkmale) oft Aufschluss über die biologische Funktion des Gens.

In den 1990er und frühen 2000er Jahren schlossen sich Forscher weltweit zunehmend in Konsortien und anderen Kooperationsgruppen zusammen, um große Leistungen in der Biologie zu vollbringen. Der erste große Erfolg dieser Bemühungen war die Sequenzierung des menschlichen Genoms, die durch das Humangenomprojekt (HGP) erreicht wurde. Das HGP begann 1990 und wurde vom US-Energieministerium und den National Institutes of Health (NIH) unterstützt. Später schlossen sich NIH-Forscher mit Celera Genomics, einem privaten Unternehmen, zusammen, und das Projekt wurde 2003 abgeschlossen. Schon bald folgten weitere Gemeinschaftsprojekte, darunter das International HapMap Project, das aus dem HGP hervorging, und das 1000 Genomes Project, das auf den Daten des HapMap-Projekts aufbaute.

Im 20. und 21. Jahrhundert gab es auch große Fortschritte in Bereichen der Biologie, die sich mit Ökosystemen, der Umwelt und dem Naturschutz befassen. Im 20. Jahrhundert erkannten die Wissenschaftler, dass der Mensch ebenso wie andere Tiere von den natürlichen Ressourcen der Erde abhängig ist. Der Mensch trug jedoch zur fortschreitenden Zerstörung der Umwelt bei, unter

anderem aufgrund des zunehmenden Bevölkerungsdrucks und bestimmter technologischer Fortschritte. Die lebensrettenden Fortschritte in der Medizin zum Beispiel ermöglichten es den Menschen, länger zu leben, und führten zu einem dramatischen Rückgang der Sterberaten (vor allem in den Industrieländern), was zu einem explosionsartigen Anstieg der menschlichen Bevölkerung beitrug. Chemische Verunreinigungen, die durch Produktionsprozesse, Pestizide, Autoabgase und andere Mittel in die Umwelt eingebracht wurden, gefährdeten alle Lebensformen ernsthaft. Daher begannen die Biologen, den Beziehungen der Lebewesen untereinander sowie zu ihrer biotischen und abiotischen Umwelt größere Aufmerksamkeit zu schenken.

Die wachsende Bedeutung des Klimawandels und seine Auswirkungen auf die Ökosysteme führten zu Fortschritten in der Ökologie und zur Entwicklung von Bereichen wie der Naturschutzbiologie und der Naturschutzgenetik. Wie in fast allen anderen Bereichen der Biologie spielte die Molekularbiologie auch in diesen Bereichen eine wichtige Rolle. Techniken wie die Sequenzierung des gesamten Genoms wurden eingesetzt, um Informationen über die genetische Vielfalt von Populationen gefährdeter Arten zu sammeln, und Techniken wie das Klonen und die Genom-Editierung eröffneten die Möglichkeit, eines Tages ausgestorbene Arten wieder aufleben zu lassen (ein Prozess, der als De-Extinction bekannt ist). Die Informationen über die DNA-

Sequenzen einer Vielzahl von Arten trugen auch dazu bei, das Verständnis der Wissenschaftler für die Evolution und die Systematik (die Untersuchung der evolutionären Beziehungen und der Diversifizierung des Lebens) zu verbessern.

Intra- und interdisziplinäre Arbeit

Im 21. Jahrhundert gab es viele wichtige Kategorien in den Biowissenschaften und damit zahlreiche Spezialgebiete innerhalb der Bereiche. Botanik, Zoologie und Mikrobiologie befassten sich mit den Arten von Organismen und ihren Beziehungen zueinander. Diese Disziplinen waren lange Zeit in speziellere Kategorien unterteilt, z. B. Ichthyologie, die Lehre von den Fischen, und Algologie, die Lehre von den Algen. Disziplinen wie die Embryologie und die Physiologie, die sich mit der Entwicklung und Funktion eines Organismus befassen, wurden je nach Art des untersuchten Organismus weiter unterteilt, z. B. in die Embryologie der Wirbellosen und die Physiologie der Säugetiere. Viele Entwicklungen in der Physiologie und Embryologie waren das Ergebnis von Studien in der Zellbiologie, Biophysik und Biochemie. Ebenso halfen Forschungen auf dem Gebiet der Zellphysiologie und der Zytochemie zusammen mit ultrastrukturellen Studien den Wissenschaftlern, die Zellstruktur mit der Funktion in Beziehung zu setzen. Die Ökologie, die sich auf die Beziehungen zwischen Organismen und ihrer Umwelt

konzentriert, umfasst sowohl die physischen Merkmale der Umwelt als auch andere Organismen, die um Nahrung und Schutz konkurrieren können. Die Betonung verschiedener Umwelten und bestimmter Merkmale von Organismen führte zu einer Unterteilung des Fachgebiets in eine Reihe von Spezialgebieten wie Süßwasserökologie, Meeresökologie und Populationsökologie.

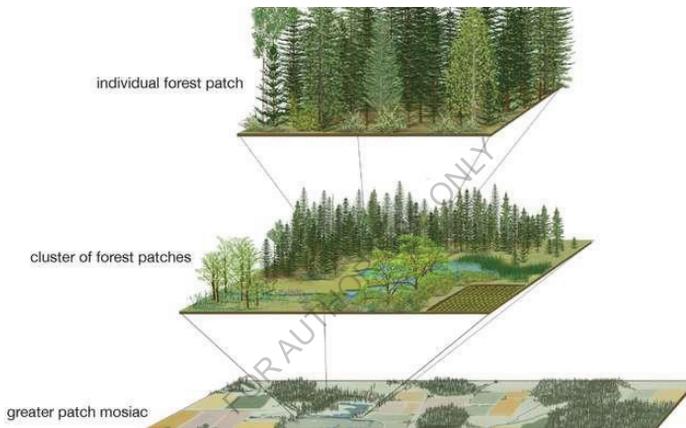


Abbildung (10): Intra- und interdisziplinäre Arbeit.

Maßstab in ökologischen Studien

Ein Waldstück, das in ein Landschaftsmosaik eingebettet ist.

Viele Bereiche der Biowissenschaften überschreiten die Grenzen, die traditionell die verschiedenen Wissenschaftszweige trennten. In der Biophysik beispielsweise wenden Forscher die

Grundsätze und Methoden der Physik an, um Probleme in der Biologie zu untersuchen und zu lösen. Evolutionsbiologen und Paläontologen sind mit den Grundsätzen der Geologie vertraut und arbeiten sogar eng mit Geologen zusammen, wenn sie versuchen, das Alter von biologischen Überresten zu bestimmen. In ähnlicher Weise wenden Anthropologen und Archäologen ihr Wissen über die menschliche Kultur und Gesellschaft auf biologische Funde an, um die Menschheit besser zu verstehen. Die Astrobiologie entstand aus den Aktivitäten der Wissenschaftler und Ingenieure, die sich mit der Erforschung des Weltraums befassen. Infolgedessen hat die Biologie von vielen anderen Disziplinen, sowohl in den Geistes- als auch in den Naturwissenschaften, Beiträge erhalten und zu ihnen beigetragen.

Im Laufe des 20. und 21. Jahrhunderts wurde die Biologie zunehmend mit anderen Wissenschaftsbereichen vernetzt und umfasste auch eine Reihe von Disziplinen. In einigen dieser Disziplinen wurden mehrere Organisationsebenen anerkannt, z. B. die Populationsbiologie (die Untersuchung von Lebewesenpopulationen) und die organismische Biologie (die Untersuchung des gesamten Organismus) sowie die Zellbiologie und die Molekularbiologie. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts brachte die Molekularbiologie noch mehr Disziplinen hervor, und das Aufkommen der Genomik führte zur Entstehung anspruchsvoller Unterdisziplinen wie der Entwicklungsgenomik

und der funktionellen Genomik. Die Genetik dehnte sich weiter aus und brachte neue Bereiche wie die Erhaltungsgenetik hervor. Trotz ihrer Vielfalt stützen sich viele Bereiche der Biowissenschaften auch im 21. Jahrhundert auf gemeinsame, vereinheitlichende Prinzipien und Ideen, insbesondere diejenigen, die in der Taxonomie, Genetik und Evolution eine zentrale Rolle spielen.

Susan Heyner Joshi Edna R. Green Kara Rogers.

Wandel der gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Werte

Im 20. und 21. Jahrhundert führten die Rolle der Biologen in der Gesellschaft sowie ihre moralische und ethische Verantwortung bei der Entdeckung und Entwicklung neuer Ideen zu einer Neubewertung der individuellen sozialen und wissenschaftlichen Wertesysteme. Wissenschaftler können es sich nicht leisten, die Folgen ihrer Entdeckungen zu ignorieren; sie sind über den möglichen Missbrauch ihrer Erkenntnisse ebenso besorgt wie über die Grundlagenforschung, an der sie beteiligt sind. Im 20. Jahrhundert erforderte die aufkommende soziale und politische Rolle des Biologen und aller anderen Wissenschaftler eine Abwägung der Werte, die nicht mit der Genauigkeit oder Objektivität einer Laborwaage vorgenommen werden konnte. Als Mitglieder der Gesellschaft mussten die Biologen ihre sozialen Verpflichtungen und Funktionen neu definieren, vor allem, wenn es darum ging, ethische Probleme wie die Kontrolle der Umwelt

durch den Menschen oder die Manipulation von Genen zur Steuerung der weiteren evolutionären Entwicklung zu beurteilen.

Bewältigung der Probleme der Zukunft

Von besonderer Bedeutung für die Biowissenschaften war die Entwicklung der Gentechnik. Bei genetischen Defekten und Krankheiten eröffnete die Gentechnik die Möglichkeit, Gendefekte zu korrigieren, um die physiologische Funktion wiederherzustellen und so die Lebensqualität der Patienten zu verbessern. Die Getherapie, bei der ein normales Gen in das Genom einer Person eingeführt wird, um eine krankheitsverursachende Mutation zu reparieren, war ein Mittel, mit dem die Forscher dieses Ziel möglicherweise erreichen konnten. Die Möglichkeiten des Missbrauchs der Gentechnik waren jedoch enorm. So gab es erhebliche Bedenken hinsichtlich gentechnisch veränderter Organismen, insbesondere veränderter Nutzpflanzen, und deren Auswirkungen auf die Gesundheit von Mensch und Umwelt. Auch das Aufkommen der Klontechniken, einschließlich des somatischen Zellkerntransfers, gab Anlass zur Sorge. Die 2005 von den Vereinten Nationen verabschiedete Erklärung über das Klonen von Menschen forderte die Mitgliedstaaten auf, das Klonen von Menschen zu verbieten, ließ jedoch die Möglichkeit des therapeutischen Klonens offen.

In ähnlicher Weise forderten 2015 Forscher, die Technologien für das Gen-Editing entwickelt hatten, mit denen Wissenschaftler das Erbgut eines Organismus durch Veränderung bestimmter Basen in seiner DNA-Sequenz anpassen können, ein Moratorium für die Anwendung dieser Technologien beim Menschen. Die Auswirkungen des Gen-Editings auf die Humangenetik waren nicht bekannt, und es gab keine Vorschriften, die den Einsatz der Technologie regeln konnten. In Ermangelung strenger Vorschriften trieb ein chinesischer Wissenschaftler das Gen-Editing beim Menschen voran und verkündete Ende 2018 die Geburt der weltweit ersten Babys mit editiertem Genom. Der Wissenschaftler behauptete, menschliche Embryonen bearbeitet zu haben, um ein Gen zu deaktivieren, das normalerweise das Eindringen von HIV in Zellen erleichtert; die Embryonen wurden dann einer Frau eingepflanzt und bis zur Geburt ausgetragen. In der Zwischenzeit versuchten Forscher in den Vereinigten Staaten, mit Hilfe von Gene Editing Gene in menschlichem Sperma zu verändern, so dass die veränderten Gene an nachfolgende Generationen weitergegeben werden können. Die Forscher versuchten insbesondere, Gene zu verändern, die das Risiko für bestimmte Krebsarten erhöhen, um so das Krebsrisiko bei den Nachkommen zu verringern. Die Debatte über das Gen-Editing hat frühere Diskussionen über die ethischen und sozialen Auswirkungen der Gentechnik beim Menschen wieder aufleben

lassen, insbesondere die Möglichkeit, Merkmale wie Intelligenz und Aussehen zu verändern.

Zu den weiteren Herausforderungen, mit denen sich die Biologen konfrontiert sahen, gehörte die Suche nach Möglichkeiten, die Umweltverschmutzung einzudämmen, ohne die Bemühungen um eine Verbesserung der Lebensqualität der Menschen zu beeinträchtigen. Zum Problem der Umweltverschmutzung trug auch die Überbevölkerung bei. Der Anstieg der Weltbevölkerung hatte zu einer stärkeren Beanspruchung des Bodens geführt, insbesondere im Bereich der Nahrungsmittelproduktion, und eine Zunahme der modernen Industrie erforderlich gemacht, deren Abfallprodukte zur Verschmutzung von Luft, Wasser und Boden beitrugen. Um Lösungen für die globale Erwärmung, die Verschmutzung und andere Umweltprobleme zu finden, arbeiteten Biologen mit Sozialwissenschaftlern und anderen Mitgliedern der Gesellschaft zusammen, um die Anforderungen zu ermitteln, die für die Erhaltung eines gesunden und produktiven Planeten notwendig sind. Denn obwohl viele der gegenwärtigen und zukünftigen Probleme der Menschheit im Wesentlichen sozialer, politischer oder wirtschaftlicher Natur zu sein scheinen, haben sie biologische Verzweigungen, die die Existenz des Lebens selbst beeinflussen könnten.

1-1 Arten von Zellen

Zellen

Die Zelltheorie besagt, dass Zellen die grundlegenden Einheiten des Lebens sind, dass alle Lebewesen aus einer oder mehreren Zellen bestehen und dass alle Zellen durch Zellteilung aus bereits existierenden Zellen entstehen. Die meisten Zellen sind sehr klein, mit Durchmessern von 1 bis 100 Mikrometern, und daher nur unter einem Licht- oder Elektronenmikroskop sichtbar. Im Allgemeinen gibt es zwei Arten von Zellen: eukaryotische Zellen, die einen Zellkern enthalten, und prokaryotische Zellen, die keinen Kern haben. Prokaryonten sind einzellige Organismen wie Bakterien, während Eukaryonten einzellig oder mehrzellig sein können. Bei mehrzelligen Organismen stammt jede Zelle im Körper des Organismus letztlich von einer einzigen Zelle in einer befruchteten Eizelle ab.

Struktur der Zelle

Jede Zelle ist von einer Zellmembran umgeben, die ihr Zytoplasma vom extrazellulären Raum trennt. Eine Zellmembran besteht aus einer Lipiddoppelschicht, einschließlich Cholesterinen, die zwischen Phospholipiden sitzen, um ihre Flüssigkeit bei verschiedenen Temperaturen zu erhalten. Zellmembranen sind halbdurchlässig und lassen kleine Moleküle wie Sauerstoff,

Kohlendioxid und Wasser durch, während sie die Bewegung größerer Moleküle und geladener Teilchen wie Ionen einschränken. Zellmembranen enthalten auch Membranproteine, darunter integrale Membranproteine, die die Membran durchqueren und als Membrantransporter dienen, und periphere Proteine, die lose an der Außenseite der Zellmembran anhaften und als zellbildende Enzyme wirken. Zellmembranen sind an verschiedenen zellulären Prozessen beteiligt, z. B. an der Zelladhäsion, der Speicherung elektrischer Energie und der Zellsignalisierung, und dienen als Befestigungsfläche für verschiedene extrazelluläre Strukturen wie Zellwand, Glykokalyx und Zytoskelett.

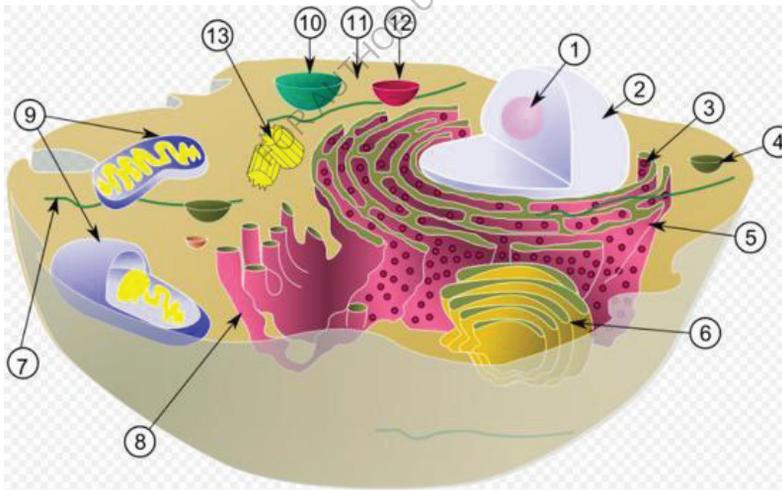


Abbildung (11): Struktur der Zelle.

Im Zytoplasma einer Zelle befinden sich zahlreiche Biomoleküle wie Proteine und Nukleinsäuren.^[46] Zusätzlich zu den Biomolekülen verfügen eukaryotische Zellen über spezialisierte Strukturen, die Organellen genannt werden und ihre eigenen Lipiddoppelschichten haben oder räumliche Einheiten bilden. Zu diesen Organellen gehören der Zellkern, der die genetische Information einer Zelle enthält, oder die Mitochondrien, die Adenosintriphosphat (ATP) für die Energieversorgung der Zellprozesse erzeugen. Andere Organellen wie das endoplasmatische Retikulum und der Golgi-Apparat spielen eine Rolle bei der Synthese bzw. Verpackung von Proteinen. Biomoleküle wie Proteine können von Lysosomen, einer weiteren spezialisierten Organelle, verschlungen werden. Pflanzenzellen verfügen über weitere Organellen, die sie von tierischen Zellen unterscheiden, z. B. eine Zellwand, Chloroplasten und eine Vakuole.

Stoffwechsel

Alle Zellen benötigen Energie, um zelluläre Prozesse aufrechtzuerhalten. Energie ist die Fähigkeit, Arbeit zu verrichten, die in der Thermodynamik mithilfe der freien Gibbs-Energie berechnet werden kann. Nach dem ersten Hauptsatz der Thermodynamik bleibt die Energie erhalten, d. h. sie kann weder erzeugt noch zerstört werden. Daher wird bei chemischen

Reaktionen in einer Zelle keine neue Energie erzeugt, sondern Energie umgewandelt und übertragen. Dennoch führen alle Energieübertragungen zu einem gewissen Verlust an nutzbarer Energie, was die Entropie (oder den Zustand der Unordnung) erhöht, wie es im zweiten Hauptsatz der Thermodynamik heißt. Folglich muss einem Organismus kontinuierlich Energie zugeführt werden, um einen niedrigen Entropiezustand aufrechtzuerhalten. In Zellen kann Energie in Form von Elektronen bei Redoxreaktionen (Reduktion-Oxidation) übertragen, in kovalenten Bindungen gespeichert und durch die Bewegung von Ionen (z. B. Wasserstoff, Natrium, Kalium) durch eine Membran erzeugt werden.

Der Stoffwechsel ist die Gesamtheit der lebenserhaltenden chemischen Reaktionen in Organismen. Die drei Hauptzwecke des Stoffwechsels sind: die Umwandlung von Nahrung in Energie zur Durchführung zellulärer Prozesse; die Umwandlung von Nahrung/Brennstoff in Bausteine für Proteine, Lipide, Nucleinsäuren und einige Kohlenhydrate; und die Beseitigung von Stoffwechselabfällen. Diese enzymkatalysierten Reaktionen ermöglichen es den Organismen, zu wachsen und sich zu vermehren, ihre Strukturen zu erhalten und auf ihre Umwelt zu reagieren. Stoffwechselreaktionen können als katabolisch, d. h. als Abbau von Verbindungen (z. B. Abbau von Glukose zu Pyruvat durch Zellatmung), oder anabolisch, d. h. als Aufbau (Synthese) von Verbindungen (z. B. Proteinen, Kohlenhydraten, Lipiden und

Nukleinsäuren) kategorisiert werden. Beim Katabolismus wird in der Regel Energie freigesetzt, während beim Anabolismus Energie verbraucht wird.

Die chemischen Reaktionen des Stoffwechsels sind in Stoffwechselwegen organisiert, in denen eine Chemikalie in einer Reihe von Schritten in eine andere Chemikalie umgewandelt wird, wobei jeder Schritt durch ein spezifisches Enzym erleichtert wird. Enzyme sind für den Stoffwechsel von entscheidender Bedeutung, da sie es den Organismen ermöglichen, erwünschte Reaktionen, die Energie benötigen und nicht von selbst ablaufen, durch Kopplung mit spontanen Reaktionen, die Energie freisetzen, in Gang zu setzen. Enzyme wirken als Katalysatoren, sie ermöglichen es, dass eine Reaktion schneller abläuft, ohne dass sie selbst verbraucht wird, indem sie die Aktivierungsenergie verringern, die für die Umwandlung von Reaktanten in Produkte erforderlich ist. Enzyme ermöglichen auch die Regulierung der Geschwindigkeit einer Stoffwechselreaktion, zum Beispiel als Reaktion auf Veränderungen in der Zellumgebung oder auf Signale von anderen Zellen.

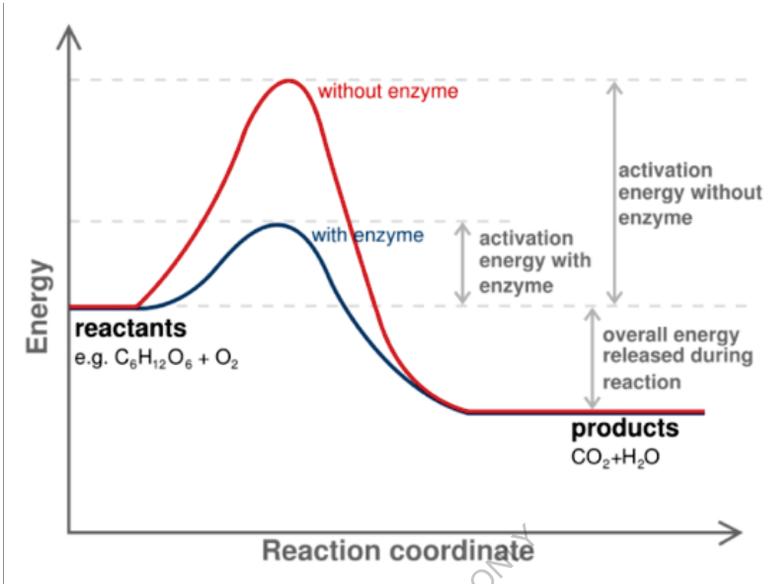


Abbildung (12): Stoffwechsel.

Zelluläre Atmung

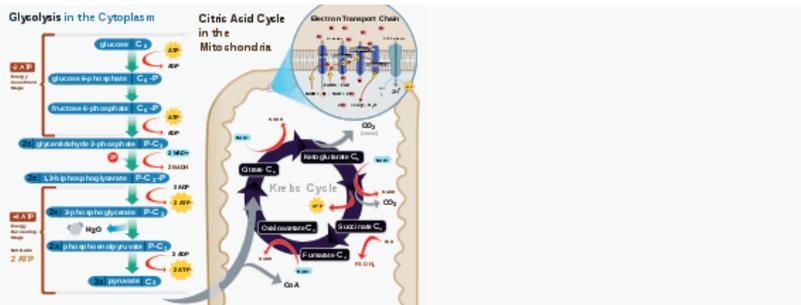


Abbildung (13): Atmung in einer eukaryotischen Zelle

Die Zellatmung ist eine Reihe von Stoffwechselreaktionen und -prozessen, die in den Zellen von Organismen ablaufen, um chemische Energie aus Nährstoffen in Adenosintriphosphat (ATP) umzuwandeln und anschließend Abfallprodukte freizusetzen. Bei den an der Atmung beteiligten Reaktionen handelt es sich um katabole Reaktionen, bei denen große Moleküle in kleinere zerlegt werden, wobei Energie freigesetzt wird, weil schwache energiereiche Bindungen, insbesondere im molekularen Sauerstoff, durch stärkere Bindungen in den Produkten ersetzt werden. Die Atmung ist einer der wichtigsten Wege, auf denen eine Zelle chemische Energie freisetzt, um die zelluläre Aktivität anzutreiben. Die Gesamtreaktion erfolgt in einer Reihe von biochemischen Schritten, von denen einige Redoxreaktionen sind. Obwohl es sich bei der Zellatmung technisch gesehen um eine Verbrennungsreaktion handelt, ähnelt sie eindeutig nicht einer solchen, wenn sie in einer Zelle stattfindet, da die Energie aus der Reihe von Reaktionen langsam und kontrolliert freigesetzt wird.

Zucker in Form von Glukose ist der Hauptnährstoff, der von tierischen und pflanzlichen Zellen für die Atmung verwendet wird. Die Zellatmung unter Beteiligung von Sauerstoff wird als aerobe Atmung bezeichnet, die aus vier Phasen besteht: Glykolyse, Zitronensäurezyklus (oder Krebszyklus), Elektronentransportkette und oxidative Phosphorylierung. Die Glykolyse ist ein

Stoffwechselprozess im Zytoplasma, bei dem Glukose in zwei Pyruvate umgewandelt wird, wobei gleichzeitig zwei Nettomoleküle ATP entstehen. Jedes Pyruvat wird dann durch den Pyruvat-Dehydrogenase-Komplex zu Acetyl-CoA oxidiert, wobei auch NADH und Kohlendioxid entstehen. Acetyl-CoA gelangt in den Zitronensäurezyklus, der innerhalb der Mitochondrienmatrix abläuft. Am Ende des Zyklus werden aus 1 Glukose (oder 2 Pyruvaten) insgesamt 6 NADH, 2 FADH₂ und 2 ATP-Moleküle gebildet. Der nächste Schritt ist die oxidative Phosphorylierung, die bei Eukaryonten in den mitochondrialen Cristae stattfindet. Die oxidative Phosphorylierung umfasst die Elektronentransportkette, eine Reihe von vier Proteinkomplexen, die Elektronen von einem Komplex auf einen anderen übertragen und dabei Energie aus NADH und FADH₂ freisetzen, die mit dem Pumpen von Protonen (Wasserstoffionen) durch die innere Mitochondrienmembran (Chemiosmose) gekoppelt ist, wodurch eine Protonenmotivkraft entsteht.^[50] Die Energie der Protonenmotivationskraft treibt das Enzym ATP-Synthase an, um durch Phosphorylierung von ADP mehr ATP zu synthetisieren. Die Übertragung von Elektronen endet mit molekularem Sauerstoff als letztem Elektronenakzeptor.

Wäre kein Sauerstoff vorhanden, würde Pyruvat nicht durch Zellatmung verstoffwechselt werden, sondern einen Gärungsprozess durchlaufen. Das Pyruvat wird nicht in das Mitochondrium transportiert, sondern verbleibt im Zytoplasma, wo

es in Abfallprodukte umgewandelt wird, die aus der Zelle entfernt werden können. Dies dient dazu, die Elektronenträger zu oxidieren, damit sie die Glykolyse wieder durchführen können, und das überschüssige Pyruvat zu entfernen. Bei der Fermentation wird NADH zu NAD^+ oxidiert, damit es in der Glykolyse wieder verwendet werden kann. In Abwesenheit von Sauerstoff verhindert die Fermentation die Ansammlung von NADH im Zytoplasma und stellt NAD^+ für die Glykolyse bereit. Dieses Abfallprodukt ist je nach Organismus unterschiedlich. In der Skelettmuskulatur ist das Abfallprodukt Milchsäure. Diese Art der Gärung wird als Milchsäuregärung bezeichnet. Bei anstrengender körperlicher Betätigung, wenn der Energiebedarf das Energieangebot übersteigt, kann die Atmungskette nicht alle durch NADH verbundenen Wasserstoffatome verarbeiten. Während der anaeroben Glykolyse regeneriert sich NAD^+ , wenn sich Wasserstoffpaare mit Pyruvat zu Laktat verbinden. Die Laktatbildung wird von der Laktatdehydrogenase in einer reversiblen Reaktion katalysiert. Laktat kann auch als indirekte Vorstufe für Leberglykogen verwendet werden. Während der Erholung, wenn Sauerstoff verfügbar wird, verbindet sich NAD^+ mit Wasserstoff aus Laktat, um ATP zu bilden. In Hefe sind die Abfallprodukte Ethanol und Kohlendioxid. Diese Art der Gärung wird als alkoholische oder Ethanol-Gärung bezeichnet. Das in diesem Prozess erzeugte ATP wird durch Phosphorylierung auf Substratebene hergestellt, wofür kein Sauerstoff erforderlich ist.

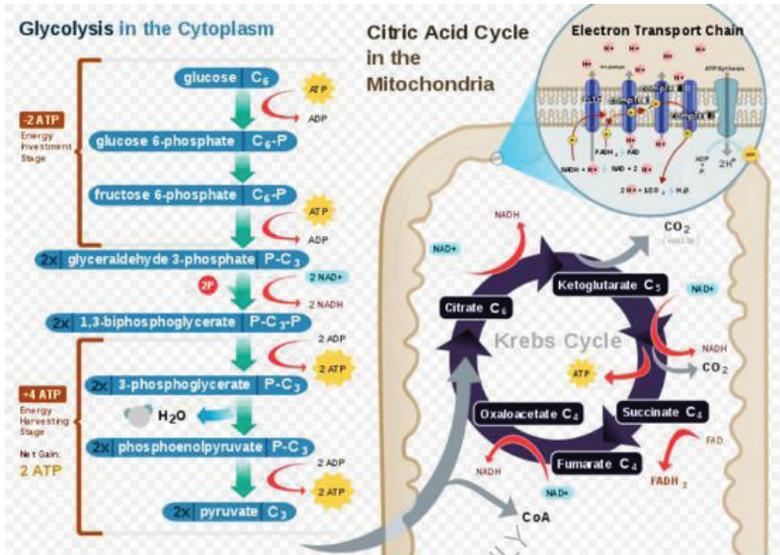


Abbildung (14): Atmung in einer eukaryontischen Zelle.

Zellsignalisierung

Zellkommunikation (oder Signalübertragung) ist die Fähigkeit von Zellen, Signale zu empfangen, zu verarbeiten und mit ihrer Umgebung und mit sich selbst zu übertragen. Bei den Signalen kann es sich um nicht-chemische Signale wie Licht, elektrische Impulse und Wärme oder um chemische Signale (oder Liganden) handeln, die mit Rezeptoren interagieren, die sich in der Zellmembran einer anderen Zelle oder tief im Inneren einer Zelle befinden können. Im Allgemeinen gibt es vier Arten von chemischen Signalen: autokrine, parakrine, juxtakrine und

Hormone.^[58] Bei autokrinen Signalen wirkt der Ligand auf dieselbe Zelle, die ihn freisetzt. Tumorzellen zum Beispiel können sich unkontrolliert vermehren, weil sie Signale freisetzen, die ihre eigene Selbstteilung auslösen. Bei der parakrinen Signalübertragung diffundiert der Ligand zu nahe gelegenen Zellen und beeinflusst diese. So setzen beispielsweise Gehirnzellen, die Neuronen genannt werden, Liganden, so genannte Neurotransmitter, frei, die durch einen synaptischen Spalt diffundieren und sich mit einem Rezeptor auf einer benachbarten Zelle wie einer anderen Neuronen- oder Muskelzelle verbinden. Bei der juxtakrinen Signalübertragung besteht ein direkter Kontakt zwischen der signalgebenden und der antwortenden Zelle. Hormone schließlich sind Liganden, die durch das Kreislaufsystem von Tieren oder das Gefäßsystem von Pflanzen wandern, um ihre Zielzellen zu erreichen. Sobald sich ein Ligand an einen Rezeptor bindet, kann er das Verhalten einer anderen Zelle beeinflussen, je nach Art des Rezeptors. So können beispielsweise Neurotransmitter, die an einen inotropen Rezeptor binden, die Erregbarkeit einer Zielzelle verändern. Andere Arten von Rezeptoren sind Proteinkinaserzeptoren, z. B. Rezeptoren für das Hormon Insulin, und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Die Aktivierung von G-Protein-gekoppelten Rezeptoren kann Second-Messenger-Kaskaden in Gang setzen. Der Prozess, bei dem ein chemisches oder physikalisches Signal als eine Reihe von

molekularen Ereignissen durch eine Zelle übertragen wird, wird als Signaltransduktion bezeichnet.

Zellzyklus

Der Zellzyklus ist eine Reihe von Ereignissen, die in einer Zelle stattfinden und die dazu führen, dass sie sich in zwei Tochterzellen teilt. Zu diesen Ereignissen gehören die Verdopplung der DNA und einiger Organellen sowie die anschließende Aufteilung des Zytoplasmas in zwei Tochterzellen in einem Prozess, der Zellteilung genannt wird. Bei Eukaryoten (d. h. Tier-, Pflanzen-, Pilz- und Protistenzellen) gibt es zwei verschiedene Arten der Zellteilung: Mitose und Meiose.^[60] Die Mitose ist ein Teil des Zellzyklus, bei dem die replizierten Chromosomen in zwei neue Zellkerne getrennt werden. Bei der Zellteilung entstehen genetisch identische Zellen, bei denen die Gesamtzahl der Chromosomen erhalten bleibt. Der Mitose (Teilung des Zellkerns) geht im Allgemeinen die S-Phase der Interphase voraus (in der die DNA repliziert wird), auf die häufig die Telophase und die Zytokinese folgen, bei der das Zytoplasma, die Organellen und die Zellmembran einer Zelle in zwei neue Zellen geteilt werden, die etwa gleiche Anteile dieser Zellbestandteile enthalten. Die verschiedenen Stadien der Mitose definieren zusammen die mitotische Phase des tierischen Zellzyklus, die Teilung der Mutterzelle in zwei genetisch identische Tochterzellen.^[61] Der Zellzyklus ist ein lebenswichtiger Prozess, durch den sich eine

befruchtete Eizelle zu einem reifen Organismus entwickelt, sowie der Prozess, durch den Haare, Haut, Blutzellen und einige innere Organe erneuert werden. Nach der Zellteilung beginnt jede der Tochterzellen die Interphase eines neuen Zyklus. Im Gegensatz zur Mitose entstehen bei der Meiose vier haploide Tochterzellen, indem eine Runde der DNA-Replikation gefolgt von zwei Teilungen durchgeführt wird. Bei der ersten Teilung (Meiose I) werden homologe Chromosomen getrennt, bei der zweiten Teilung (Meiose II) werden Schwesterchromatiden getrennt. Beide Zellteilungszyklen werden zu einem bestimmten Zeitpunkt im Lebenszyklus zur sexuellen Fortpflanzung genutzt. Es wird angenommen, dass beide Zyklen bereits beim letzten gemeinsamen Vorfahren der Eukaryoten vorhanden waren.

Auch Prokaryonten, z. B. Archaeen und Bakterien, können eine Zellteilung (oder binäre Spaltung) durchführen. Im Gegensatz zu den Prozessen der Mitose und Meiose bei Eukaryonten findet die Binärsplaltung bei Prokaryonten ohne die Bildung eines Spindelapparats an der Zelle statt. Vor der Binärsplaltung ist die DNA im Bakterium straff aufgerollt. Nachdem sie sich entrollt und vervielfältigt hat, wird sie zu den getrennten Polen des Bakteriums gezogen, während es sich vergrößert, um sich auf die Spaltung vorzubereiten. Das Wachstum einer neuen Zellwand beginnt, um das Bakterium zu trennen (ausgelöst durch die Polymerisation von FtsZ und die Bildung des "Z-Rings"). Die neue Zellwand (Septum)

entwickelt sich vollständig, was zur vollständigen Teilung des Bakteriums führt. Die neuen Tochterzellen haben eng gewickelte DNA-Stäbchen, Ribosomen und Plasmide.

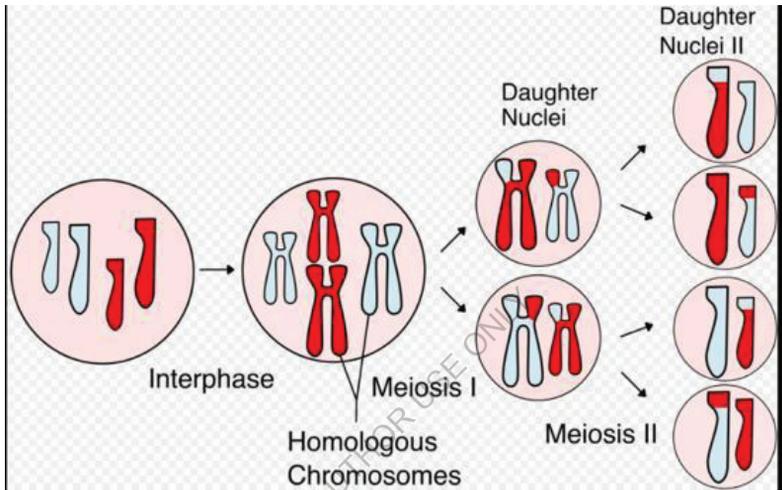


Abbildung (15): Zellzyklus.

Bei der Meiose verdoppeln sich die Chromosomen und die homologen Chromosomen tauschen während der Meiose I genetische Informationen aus. Die Tochterzellen teilen sich in der Meiose II erneut, um haploide Gameten zu bilden.

Phylogenetik

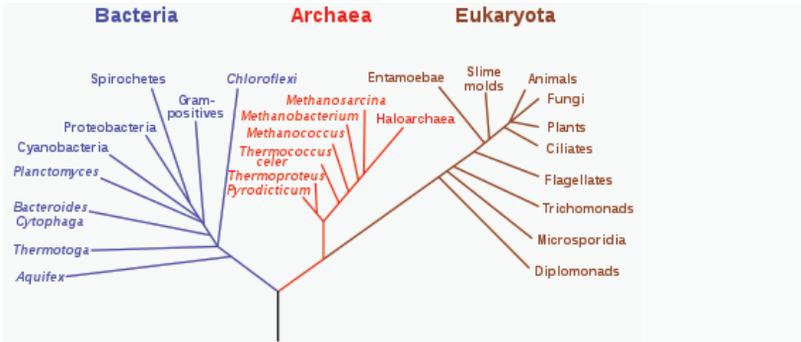


Abbildung (16): Phylogenetischer Baum, der die Domänen von Bakterien, Archaeen und Eukaryonten zeigt.

Eine Phylogenie ist die Evolutionsgeschichte einer bestimmten Gruppe von Organismen oder deren Genen. Eine Phylogenie kann durch einen phylogenetischen Baum dargestellt werden, ein Diagramm, das die Abstammungslinien zwischen Organismen oder ihren Genen zeigt. Jede Linie, die auf der Zeitachse eines Baumes gezeichnet wird, stellt eine Abstammungslinie von Nachkommen einer bestimmten Art oder Population dar. Wenn sich eine Abstammungslinie in zwei Teile teilt, wird dies als ein Knoten oder eine Abspaltung im phylogenetischen Baum dargestellt. Je mehr Abspaltungen es im Laufe der Zeit gibt, desto mehr Äste hat der Baum, wobei der gemeinsame Vorfahre aller Organismen in diesem Baum durch die Wurzel des Baumes dargestellt wird. Phylogenetische Bäume können die Evolutionsgeschichte aller Lebensformen, einer großen Evolutionsgruppe, z. B. der Insekten, oder einer noch kleineren

Gruppe eng verwandter Arten abbilden. Innerhalb eines Baums ist jede Gruppe von Arten, die mit einem Namen bezeichnet wird, ein Taxon, z. B. Menschen, Primaten, Säugetiere oder Wirbeltiere, und ein Taxon, das aus allen seinen evolutionären Nachkommen besteht, ist eine Klade, auch bekannt als monophyletisches Taxon. Eng verwandte Arten werden als Schwesterarten bezeichnet und eng verwandte Kladen als Schwesterkladen. Im Gegensatz zu einer monophyletischen Gruppe umfasst eine polyphyletische Gruppe nicht ihren gemeinsamen Vorfahren, während eine paraphyletische Gruppe nicht alle Nachkommen eines gemeinsamen Vorfahren umfasst.

Phylogenetische Bäume sind die Grundlage für den Vergleich und die Gruppierung verschiedener Arten. Verschiedene Arten, die ein von einem gemeinsamen Vorfahren ererbtes Merkmal teilen, werden als homologe Merkmale bezeichnet. Homologe Merkmale können alle vererbaren Eigenschaften wie DNA-Sequenz, Proteinstrukturen, anatomische Merkmale und Verhaltensmuster sein. Die Wirbelsäule ist ein Beispiel für ein homologes Merkmal, das alle Wirbeltiere gemeinsam haben. Merkmale, die eine ähnliche Form oder Funktion haben, aber nicht von einem gemeinsamen Vorfahren abstammen, werden als analoge Merkmale bezeichnet. Phylogenien können für eine Gruppe von Organismen rekonstruiert werden, die von primärem Interesse sind und als "Ingroup" bezeichnet werden. Eine Art oder Gruppe, die

eng mit der Ingroup verwandt ist, aber phylogenetisch außerhalb der Ingroup liegt, wird als Outgroup bezeichnet und dient als Referenzpunkt im Baum. Die Wurzel des Baums befindet sich zwischen der Ingroup und der Outgroup. Bei der Rekonstruktion phylogenetischer Bäume können mehrere Bäume mit unterschiedlichen Evolutionsgeschichten entstehen. Nach dem Prinzip der Parsimonie (oder Occams Rasiermesser) wird derjenige Baum bevorzugt, der die wenigsten evolutionären Veränderungen aufweist, die für alle Merkmale in allen Gruppen angenommen werden müssen. Mit Hilfe von Computeralgorithmen lässt sich ermitteln, wie sich ein Baum angesichts der Beweise entwickelt haben könnte.

Die Phylogenie bildet die Grundlage der biologischen Klassifizierung, die auf der von Carl Linnaeus im 18. Jahrhundert entwickelten Linnaeischen Taxonomie beruht.^[117] Jahrhundert entwickelt wurde. Dieses Klassifizierungssystem ist rangbezogen, wobei der höchste Rang die Domäne ist, gefolgt von Königreich, Stamm, Klasse, Ordnung, Familie, Gattung und Art. Alle Organismen können einem von drei Bereichen zugeordnet werden: Archaea (ursprünglich Archaeobakterien), Bakterien (ursprünglich Eubakterien) oder Eukarya (umfasst die Reiche der Protisten, Pilze, Pflanzen und Tiere). Zur Klassifizierung der verschiedenen Arten wird eine binomiale Nomenklatur verwendet. Auf der Grundlage dieses Systems erhält jede Art zwei Namen, einen für ihre Gattung

und einen für ihre Art. Der Mensch ist zum Beispiel *Homo sapiens*, wobei *Homo* die Gattung und *sapiens* die Art ist. Konventionell werden die wissenschaftlichen Namen von Organismen kursiv geschrieben, wobei nur der erste Buchstabe der Gattung groß geschrieben wird.

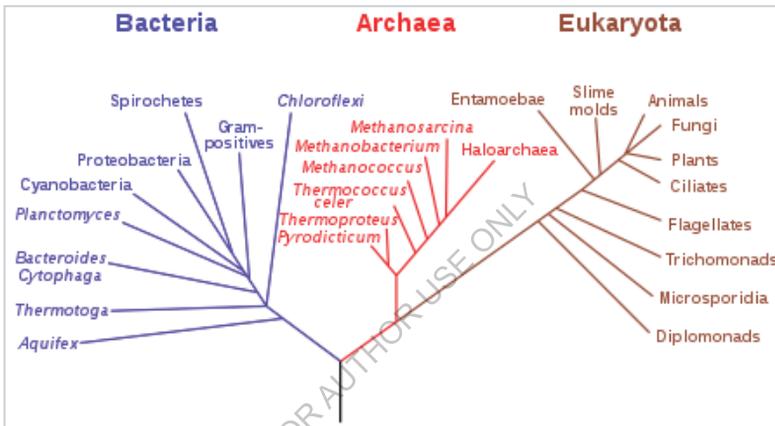


Abbildung (17): Phylogenetischer Baum, der die Domänen von Bakterien, Archaeen und Eukaryoten zeigt

A-Eukaryotische Zelle

Eine eukaryotische Zelle enthält membrangebundene Organellen wie einen Zellkern, Mitochondrien und ein endoplasmatisches Retikulum. Zu den Organismen, die auf der eukaryotischen Zelle basieren, gehören Protozoen, Pilze, Pflanzen und Tiere. Diese Organismen werden in die biologische Domäne Eukaryota eingeteilt. Eukaryotische Zellen sind größer und komplexer als prokaryotische Zellen, die in den Bereichen Archaea und Bacteria zu finden sind.

Eine eukaryotische Zelle ist eine von zwei verschiedenen Arten von Zellen. Organismen, die auf einer eukaryotischen Zelle beruhen, werden als "Eukaryoten" bezeichnet und umfassen Pflanzen, Tiere, Pilze und Protisten. Die einzigen Organismen, die nicht auf der eukaryotischen Zelle basieren, sind Organismen, die auf einer prokaryotischen Zellstruktur beruhen. Diese Organismen sind in den Bereichen Archaea und Bacteria zu finden. Es gibt mehrere Unterschiede zwischen einer eukaryotischen Zelle und einer prokaryotischen Zelle, die Ihnen helfen können zu verstehen, was eine Zelle eukaryotisch macht.

Eukaryotische Zelle vs. Prokaryotische Zelle

Der Unterschied zwischen einer eukaryotischen Zelle und einer prokaryotischen Zelle ist einfach: Eukaryotische Zellen haben

membrangebundene Organellen. In einer prokaryontischen Zelle (z. B. einem Bakterium) schwimmt die DNA einfach im Zytoplasma herum, während prokaryontische Zellen eine Art von Organellen (Ribosomen) haben, die nicht von einer Plasmamembran bedeckt sind

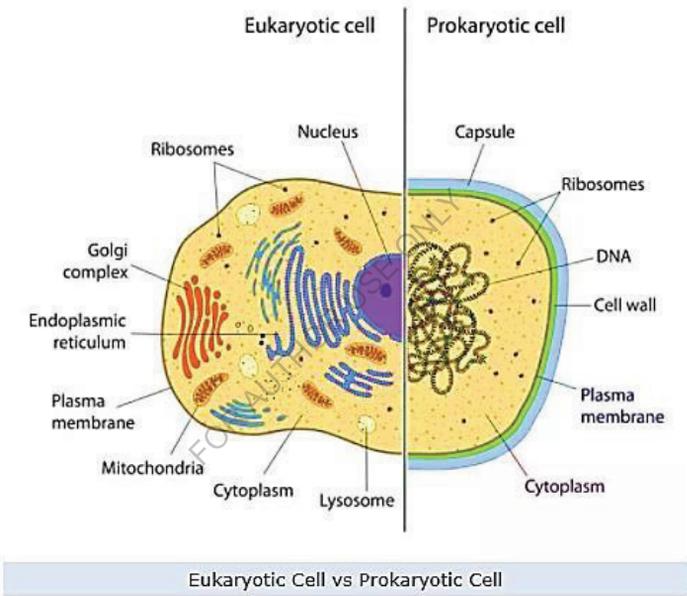


Abbildung (18): Eukaryotische Zelle vs. Prokaryotische Zelle

Im Gegensatz dazu sind eukaryotische Zellen voll von membrangebundenen Organellen, die die Zelle in viele verschiedene Kompartimente unterteilen. Der Zellkern beherbergt die DNA. Das endoplasmatische Retikulum bildet viele Kammern, in denen spezifische biochemische Reaktionen ablaufen. Der

Golgi-Apparat faltet und verpackt verschiedene Proteine und zelluläre Produkte. In den Lysosomen werden Verdauungsenzyme gelagert, die die aufgenommene Nahrung aufspalten. Außerdem enthalten eukaryotische Zellen Mitochondrien, um ATP-Moleküle aus Glukose zu erzeugen, und Chloroplasten, um Glukose aus Sonnenlicht zu erzeugen (nur in Pflanzen und Algen).

Merkmale einer eukaryotischen Zelle

Eukaryontische Zellen enthalten eine Vielzahl von Organellen, die verschiedene Funktionen innerhalb der Zelle erfüllen (die weiter unten im Detail beschrieben werden). Alle Organellen werden durch das Zytoskelett stabilisiert und physisch unterstützt, das auch an der Übertragung von Signalen von einem Teil der Zelle zum anderen beteiligt ist. In eukaryontischen Zellen besteht das Zytoskelett hauptsächlich aus drei Arten von Filamenten: Mikrotubuli, Mikrofilamente und Zwischenfilamente. Die wässrige Lösung, die alle Organellen in der Zelle umgibt, wird Zytosol genannt.

ANATOMY OF A CELL

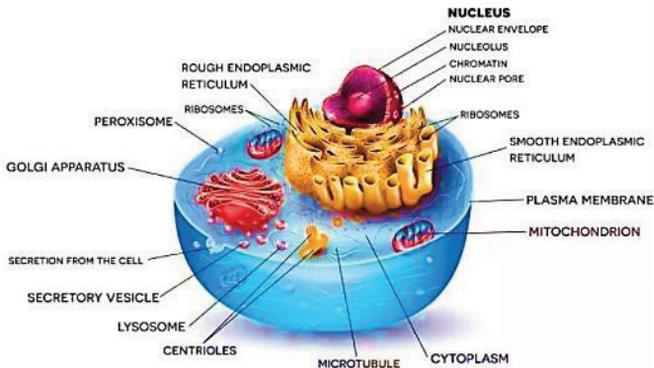


Abbildung (19): Merkmale einer eukaryotischen Zelle

Der Zellzyklus ist der Lebenszyklus einer Zelle. Während dieses Zyklus wächst sie und teilt sich. Zwischen allen Phasen gibt es Kontrollpunkte, an denen Proteine feststellen können, ob die Zelle bereit ist, die nächste Phase des Zyklus zu beginnen.

Mitose (M)

Die Mitose oder M-Phase ist der Zeitpunkt, an dem die Zelle beginnt, ihre verdoppelte DNA für die Aufteilung in zwei Tochterzellen zu organisieren. Die Chromosomen trennen sich, so dass jeweils ein Chromosom in jede Tochterzelle gelangt. Dies führt dazu, dass die Tochterzellen identische Chromosomen haben wie die Mutterzelle. Die Mitose selbst ist in Prophase, Metaphase,

Anaphase und Telophase unterteilt. Jede Phase markiert verschiedene Punkte im Prozess der DNA-Trennung. An die Mitose schließt sich die Zytokinese an, bei der die Zelle ihre Kerne und andere Organellen zur Vorbereitung der Teilung trennt und sich dann physisch in zwei Zellen teilt.

Pflanzenzelle

Pflanzenzellen sind aus mehreren Gründen einzigartig unter den eukaryontischen Zellen. Sie haben verstärkte, relativ dicke Zellwände aus Zellulose, die dazu beitragen, die Struktur der Pflanze aufrechtzuerhalten. Jede Pflanzenzelle verfügt über eine große Vakuole in der Mitte, die es ihr ermöglicht, den Turgordruck aufrechtzuerhalten. **Der** Turgordruck entsteht dadurch, dass das Wasser in der zentralen Vakuole nach außen auf die Zellwände drückt. Pflanzenzellen enthalten auch Organellen, die Chloroplasten, die das Molekül Chlorophyll enthalten. Dieses wichtige Molekül wird im Prozess der Photosynthese verwendet, bei dem die Pflanzen aus der Energie des Lichts Zucker herstellen.

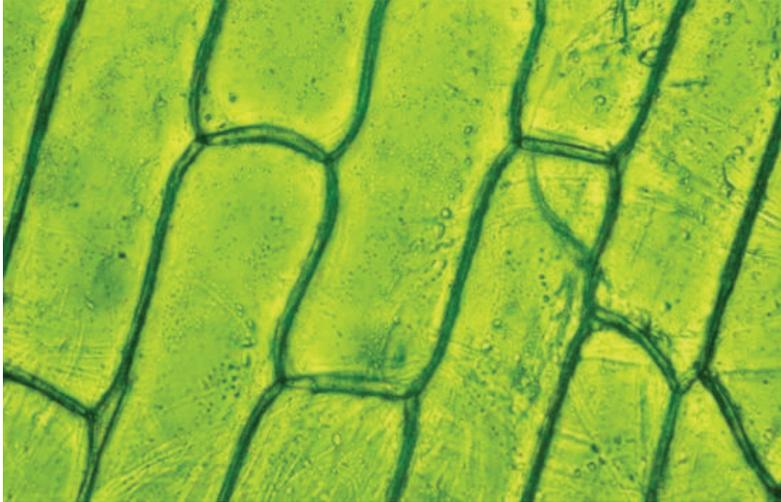


Abbildung (20): Pflanzenzellen sind eukaryotische Zellen.

Pilzzellen

Wie Pflanzenzellen haben auch Pilzzellen eine Zellwand, aber ihre Zellwand besteht aus Chitin (der gleichen Substanz, die auch in den Exoskeletten von Insekten vorkommt). Einige Pilze haben Septen, d. h. Löcher, durch die Organellen und Zytoplasma zwischen den Zellen hindurchtreten können. Dadurch sind die Grenzen zwischen den verschiedenen Zellen weniger klar. Die meisten Pilze leben unterirdisch oder in verrottendem organischem Material, wo das Myzelnetz Millionen miteinander verbundener Zellen enthalten kann.

FUNGI

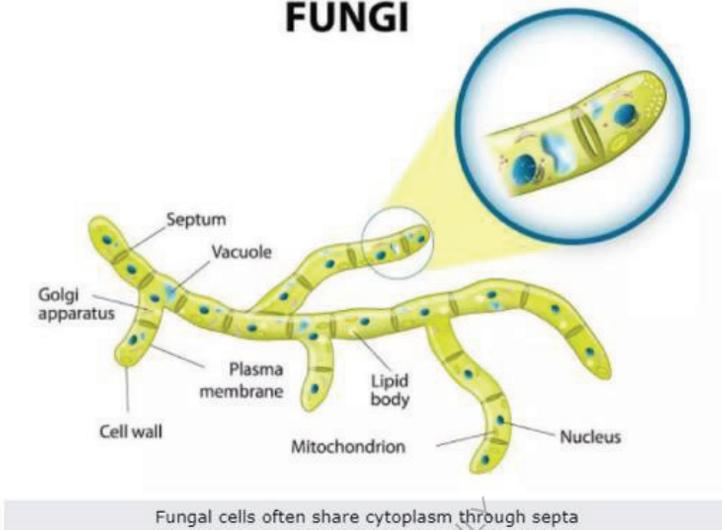


Abbildung (21): Pilzzellen teilen ihr Zytoplasma oft durch Septen.

Tierische Zellen

Tierische Zellen haben keine Zellwände. Stattdessen haben sie nur eine Plasmamembran. Das Fehlen einer Zellwand ermöglicht es tierischen Zellen, viele verschiedene Formen zu bilden. Dies ermöglicht die Prozesse der Phagozytose ("Zellfressen") und der Pinozytose ("Zelltrinken"). Tierische Zellen unterscheiden sich von pflanzlichen Zellen dadurch, dass sie keine Chloroplasten

haben und viele kleinere Vakuolen anstelle einer großen zentralen Vakuole besitzen.

Protozoen

Protozoen sind eukaryotische Organismen, die aus einer einzigen Zelle bestehen. Sie können sich fortbewegen, andere kleine Organismen fressen und Nahrung in Vakuolen verdauen. Einige Protozoen haben viele **Flimmerhärchen**, das sind kleine, bewegliche Haare, mit denen sie schwimmen können. Andere verwenden große Geißeln, die wie ein großer Schwanz aussehen, um durch das Wasser zu schwimmen. Einige Protisten haben auch eine dünne Schicht, die Pellikel, die die Zellmembran stützt.



Abbildung (22): Verschiedene Arten von Protozoen.

B-Prokaryotische Zelle

Prokaryotische Zellen sind einzellige Mikroorganismen, von denen bekannt ist, dass sie die ältesten auf der Erde sind. Zu den Prokaryoten gehören Bakterien und Archaea. Zu den photosynthetischen Prokaryoten gehören Cyanobakterien, die Photosynthese betreiben.

Eine prokaryotische Zelle besteht aus einer einzigen Membran und daher finden alle Reaktionen im Zytoplasma statt. Sie können freilebend oder parasitisch sein.

Merkmale einer prokaryotischen Zelle

Prokaryotische Zellen weisen verschiedene charakteristische Merkmale auf. Die Merkmale der prokaryotischen Zellen sind im Folgenden aufgeführt.

1. Ihnen fehlt eine Kernmembran.
2. Mitochondrien, Golgi-Körper, Chloroplasten und Lysosomen sind nicht vorhanden.
3. Das genetische Material befindet sich auf einem einzigen Chromosom.
4. Die Histonproteine, die wichtigen Bestandteile der eukaryotischen Chromosomen, fehlen ihnen.
5. Die Zellwand setzt sich aus Kohlenhydraten und Aminosäuren zusammen.

6. Die Plasmamembran fungiert als Mitochondrienmembran, die die Atmungsenzyme trägt.
7. Sie teilen sich asexuell durch binäre Spaltung. Die sexuelle Fortpflanzung erfolgt durch Konjugation.

Prokaryotische Zellstruktur

Eine prokaryotische Zelle hat keine Kernmembran. Das genetische Material befindet sich jedoch in einem Bereich im Zytoplasma, der als Nukleoid bezeichnet wird. Sie können kugelförmig, stäbchenförmig oder spiralförmig sein. Eine prokaryotische Zelle ist wie folgt aufgebaut:

1. **Kapsel:** Es handelt sich um eine äußere Schutzhülle, die zusätzlich zur Zellwand in den Bakterienzellen zu finden ist. Sie hilft bei der Feuchtigkeitsspeicherung, schützt die Zelle, wenn sie verschluckt wird, und hilft bei der Befestigung der Zellen an Nährstoffen und Oberflächen.
2. **Zellwand:** Sie ist die äußerste Schicht der Zelle, die der Zelle ihre Form gibt.
3. **Zytoplasma:** Das Zytoplasma besteht hauptsächlich aus Enzymen, Salzen und Zellorganellen und ist eine gelartige Komponente.
4. **Zellmembran:** Diese Schicht umgibt das Zytoplasma und regelt den Ein- und Austritt von Substanzen in die Zellen.

5. **Pili:** Das sind haarähnliche Auswüchse, die sich an der Oberfläche anderer Bakterienzellen festsetzen.
6. **Geißeln:** Das sind lange Strukturen in Form einer Peitsche, die der Zelle bei der Fortbewegung helfen.
7. **Ribosomen:** Sie sind an der Proteinsynthese beteiligt.
8. **Plasmide:** Plasmide sind nicht-chromosomale DNA-Strukturen. Sie sind nicht an der Reproduktion beteiligt.
9. **Nukleoid Region:** Dies ist der Bereich im Zytoplasma, in dem sich das genetische Material befindet.

Einer prokaryotischen Zelle fehlen bestimmte Organellen wie Mitochondrien, endoplasmatisches Retikulum und Golgi-Körper.

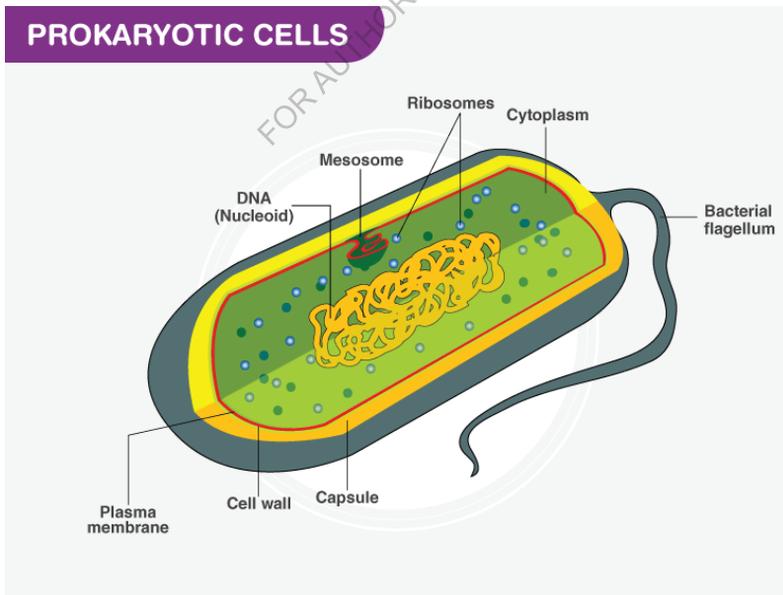


Abbildung (23): Das Diagramm einer prokaryotischen Zelle zeigt das Fehlen eines echten Zellkerns.

FOR AUTHOR USE ONLY

1-2 Bestandteile von prokaryotischen Zellen

Die prokaryotischen Zellen haben vier Hauptbestandteile:

Plasmamembran - Sie ist eine äußere Schutzhülle aus Phospholipidmolekülen, die die Zelle von der Umgebung trennt.

Zytoplasma - Es ist eine gallertartige Substanz im Inneren der Zelle. Alle Zellorganellen sind in ihm aufgehängt.

DNA - Sie ist das genetische Material der Zelle. Alle Prokaryoten besitzen eine kreisförmige DNA. Sie bestimmt, welche Proteine die Zelle bildet. Sie reguliert auch die Aktionen der Zelle.

Ribosomen - Hier findet die Proteinsynthese statt.

Einige prokaryotische Zellen besitzen Flimmerhärchen und Geißeln, die bei der Fortbewegung helfen.

Fortpflanzung bei Prokaryoten

Ein Prokaryot vermehrt sich auf zwei Arten:

- Ungeschlechtlich durch binäre Spaltung
- Sexuell durch Konjugation

Binäre Spaltung

1. Die DNA eines Organismus repliziert sich und die neuen Kopien heften sich an die Zellmembran.

2. Die Zellwand vergrößert sich und beginnt, sich nach innen zu bewegen.
3. Zwischen jeder DNA wird dann eine Zellwand gebildet, die die Zelle in zwei Tochterzellen teilt.

Rekombination

Bei diesem Prozess werden Gene von einem Bakterium auf das Genom anderer Bakterien übertragen. Dies geschieht auf drei Arten - Konjugation, Transformation und Transduktion.

- **Konjugation** ist der Prozess, bei dem Gene zwischen zwei Bakterien durch eine Proteinröhrenstruktur namens Pilus übertragen werden.
- **Transformation** ist die Art der sexuellen Fortpflanzung, bei der die DNA aus der Umgebung von der Bakterienzelle aufgenommen und in ihre DNA eingebaut wird.
- **Transduktion** ist der Prozess, bei dem das genetische Material mit Hilfe von Viren in die Bakterienzelle übertragen wird. Bakteriophagen sind die Viren, die diesen Prozess in Gang setzen.

Beispiele für prokaryotische Zellen

Im Folgenden werden Beispiele für prokaryotische Zellen genannt:

Bakterielle Zellen

Es handelt sich um einzellige Organismen, die überall auf der Erde vorkommen, vom Boden bis zum menschlichen Körper. Sie haben unterschiedliche Formen und Strukturen. Die Zellwand besteht aus Peptidoglykan, das der Zellwand Struktur verleiht.

Bakterien haben einige einzigartige Strukturen wie Pili, Geißeln und Kapseln. Sie besitzen auch extrachromosomale DNA, die als Plasmide bekannt ist. Sie haben die Fähigkeit, zähe, ruhende Strukturen zu bilden, die als Endosporen bekannt sind und ihnen helfen, unter ungünstigen Bedingungen zu überleben. Die Endosporen werden aktiv, wenn die Bedingungen wieder günstig sind.

Archaeen-Zellen

Archaeobakterien sind einzellige Organismen, die in Form und Größe den Bakterien ähneln. Man findet sie in extremen Umgebungen wie heißen Quellen und an anderen Orten wie Erde, Sümpfen und sogar im Menschen. Sie haben eine Zellwand und Geißeln. Die Zellwand von Archaeen enthält kein Peptidoglykan. Die Membranen der Archaeen haben andere Lipide mit einer völlig anderen Stereochemie. Genau wie Bakterien haben Archaeen ein zirkuläres Chromosom. Sie besitzen auch Plasmide. Weitere Informationen über prokaryotische Zellen, ihre Definition, Struktur, Merkmale und Beispiele finden Sie auf der Biologie-

Website von BYJU oder in der BYJU-App, die Sie herunterladen können.

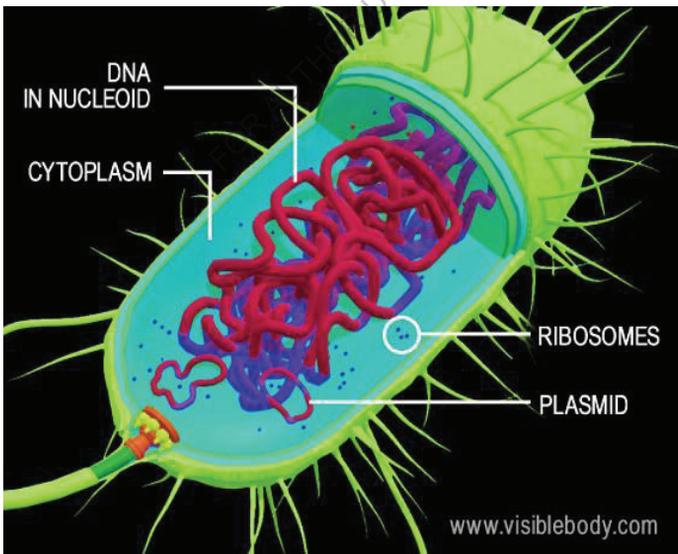
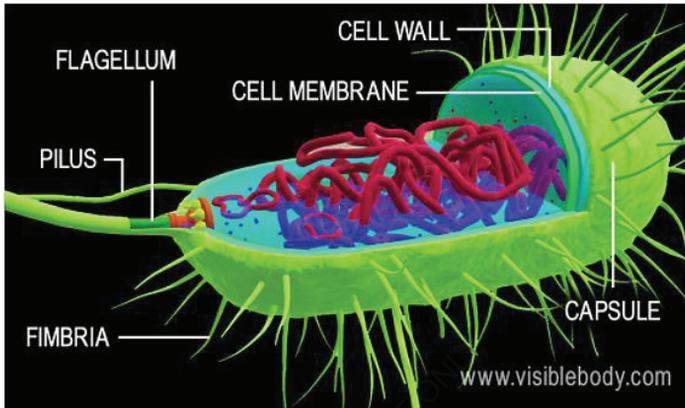


Abbildung (24): Bakterielle Strukturen.

A-Zellen-Wand

Zellwand ist die Wand einer Zelle bei Pflanzen, Bakterien, Pilzen, Algen und einigen Archaeen. Tierische Zellen haben keine Zellwände, ebenso wenig wie Protozoen. Zellwände schützen die Zellen vor Schäden. Sie dienen auch dazu, die Zelle stark zu machen, ihre Form zu erhalten und das Wachstum der Zelle und der Pflanze zu steuern.

Die Zellwand ist die zähe, meist flexible, manchmal aber auch ziemlich starre Schicht, die einige Zelltypen umgibt. Sie befindet sich außerhalb der Zellmembran und gibt diesen Zellen Halt und Schutz und wirkt als Filter. Die Zellwand fungiert auch als Druckbehälter und verhindert eine Überdehnung, wenn Wasser durch Osmose in die Zelle gelangt.

Das Material der Zellwand ist unterschiedlich. Bei Pflanzen und Algen besteht die Zellwand aus langen Molekülen aus Cellulose, Pektin und Hemicellulose. Die Zellwand hat Kanäle, durch die einige Proteine eindringen können und andere draußen bleiben. Wasser und kleine Moleküle können durch die Zellwand und die Zellmembran dringen.

Die Zellwand hat eine mechanische Festigkeit und unterstützt die Zellform. Diese mechanische Festigkeit ist ihre Hauptfunktion:

Stellen Sie sich die Zellwand wie einen Weidenkorb vor, in dem ein Luftballon aufgeblasen wurde, so dass er von innen Druck

ausübt. Ein solcher Korb ist sehr steif und widerstandsfähig gegen mechanische Beschädigungen. Die Zellen [der Organismen], die eine Zellwand haben, erhalten ihre Festigkeit also durch eine flexible Plasmamembran, die gegen eine starre Zellwand drückt".

Obwohl die Zellwand der Pflanzen stark ist, ist sie nicht starr oder steif. Die Flexibilität der Zellwände zeigt sich, wenn die Pflanzen welken, so dass die Stängel und Blätter zu hängen beginnen.

Einige Pflanzen fügen einigen ihrer Zellwände Versteifungsmaterial hinzu. Eine *sekundäre* Zellwand ist eine zusätzliche Zelluloseschicht, die die Wandsteifigkeit erhöht. In Xylem-Zellwänden können weitere Schichten hinzugefügt werden, die Lignin enthalten, oder in Kork-Zellwänden Suberin. Diese Verbindungen sind steif und wasserfest. Sie machen die Sekundärwand steif. Sowohl Holz- als auch Rindenzellen von Bäumen haben Sekundärwände. Andere Pflanzenteile wie z. B. der Blattstiel können verstärkt werden, um der Belastung durch physikalische Kräfte standzuhalten.

Durchlässigkeit

Kleine Moleküle, einschließlich kleiner Proteine, können leicht durch die primäre Pflanzenzellwand gelangen. Wasser und Kohlendioxid sind in der gesamten Pflanze verteilt. Der pH-Wert ist ein wichtiger Faktor für den Transport von Molekülen durch die Zellwände.

Bakterielle Zellwand

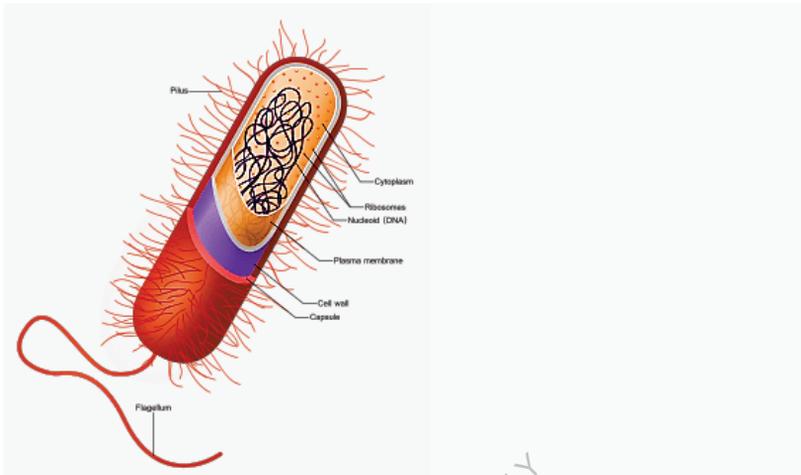


Abbildung (25): Schema eines typischen Gram-positiven Bakteriums.

Die Zellhülle besteht aus einer Plasmamembran (grün) und einer dicken peptidoglykanhaltigen Zellwand (die gelbe Schicht). Eine äußere Lipidmembran, wie sie gramnegative Bakterien haben, ist nicht vorhanden. Die rote Schicht, die Kapsel, ist von der Zellhülle getrennt

An der Außenseite der Zellmembran befindet sich die bakterielle Zellwand. Bakterielle Zellwände bestehen aus Peptidoglykan, das aus Polysaccharidketten besteht, die durch ungewöhnliche Peptide mit D-Aminosäuren vernetzt sind. Bakterielle Zellwände unterscheiden sich von den Zellwänden von Pflanzen und Pilzen, die aus Zellulose bzw. Chitin bestehen.

Die Zellwand von Bakterien unterscheidet sich auch von der von Archaea, die kein Peptidoglykan enthalten. Die Zellwand ist für das Überleben vieler Bakterien unerlässlich. Das Antibiotikum Penicillin ist in der Lage, Bakterien abzutöten, indem es die Vernetzung des Peptidoglycans verhindert, wodurch die Zellwand geschwächt wird und zerfällt. Auch das Enzym Lysozym kann die bakterielle Zellwand schädigen.

Mittlere Lamelle

Die Mittellamelle verleiht der Zelle Form, Halt und Festigkeit. Sie besteht aus Kalzium und Magnesium. Auch wenn sie als Mittellamelle bezeichnet wird, ist sie der äußere Teil der Zelle. Die Mittellamelle ist die erste Wand der Zelle, die Schutz bietet.

Tierische Zellmembran

Tierische Zellen haben keine Zellwände. Sie haben Mikrofilamente (die dünnsten Filamente des Zytoskeletts).

B-Kern

In der Zellbiologie ist der **Zellkern** (pl. *nuclei*; von lateinisch *nucleus* oder *nuculeus*, was *Kern* oder *Samen* bedeutet) eine membrangebundene Organelle in eukaryotischen Zellen. Eukaryoten haben in der Regel einen einzigen Kern, aber einige wenige Zelltypen, wie die roten Blutkörperchen von Säugetieren, haben keine Kerne, und einige andere, wie z. B. Osteoklasten, haben viele Kerne. Die wichtigsten Strukturen, aus denen der Zellkern besteht, sind die Kernhülle, eine Doppelmembran, die das gesamte Organell umschließt und seinen Inhalt vom Zytoplasma der Zelle isoliert, und die Kernmatrix (zu der auch die Kernlamina gehört), ein Netzwerk innerhalb des Kerns, das der Zelle mechanischen Halt gibt, ähnlich wie das Zytoskelett die Zelle als Ganzes stützt.

Der Zellkern enthält das gesamte Genom der Zelle, mit Ausnahme der geringen Menge an mitochondrialer DNA und - in Pflanzenzellen - der Plastiden-DNA. Die Kern-DNA ist als mehrere lange lineare Moleküle in einem Komplex mit einer Vielzahl von Proteinen, wie z. B. Histonen, organisiert und bildet Chromosomen. Die Gene in diesen Chromosomen sind so strukturiert, dass sie die Zellfunktion fördern. Da die Kernhülle für große Moleküle undurchlässig ist, sind Kernporen erforderlich, um den Transport von Molekülen durch die Hülle zu regulieren. Die Poren durchqueren beide Kernmembranen und bilden einen Kanal,

durch den größere Moleküle aktiv von Trägerproteinen transportiert werden müssen, während kleine Moleküle und Ionen sich frei bewegen können. Die Bewegung großer Moleküle wie Proteine und RNA durch die Poren ist sowohl für die Genexpression als auch für die Erhaltung der Chromosomen erforderlich.

Obwohl das Innere des Zellkerns keine membrangebundenen Unterkompartimente enthält, ist sein Inhalt nicht einheitlich, und es gibt eine Reihe von Kernkörpern, die aus einzigartigen Proteinen, RNA-Molekülen und bestimmten Teilen der Chromosomen bestehen. Der bekannteste davon ist der Nukleolus, der vor allem für den Zusammenbau der Ribosomen zuständig ist. Nach ihrer Herstellung im Nukleolus werden die Ribosomen in das Zytoplasma exportiert, wo sie Boten-RNA übersetzen.

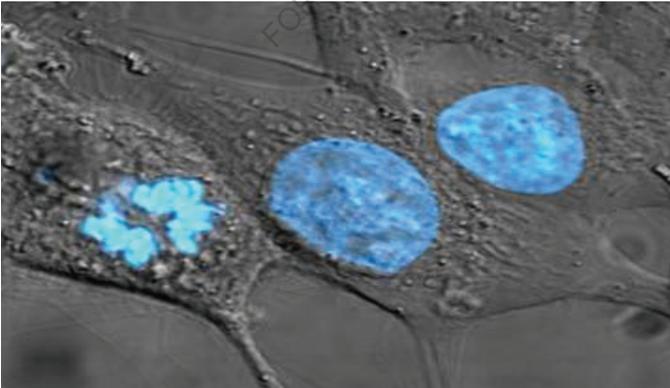


Abbildung (26): Zellkern.

Der Zellkern enthält fast die gesamte DNA der Zelle, ist von einem Netz faseriger Zwischenfilamente umgeben und von einer Doppelmembran, der so genannten "Kernhülle", umhüllt. Die Kernhülle trennt die Flüssigkeit im Inneren des Zellkerns, das so genannte Nukleoplasma, vom Rest der Zelle. Die Größe des Zellkerns hängt von der Größe der Zelle ab, in der er sich befindet, wobei ein Zellkern in der Regel etwa 8 % des gesamten Zellvolumens einnimmt. Der Zellkern ist das größte Organell in tierischen Zellen. In Säugetierzellen beträgt der durchschnittliche Durchmesser des Zellkerns etwa 6 Mikrometer (μm).

Kernhülle und Kernporen

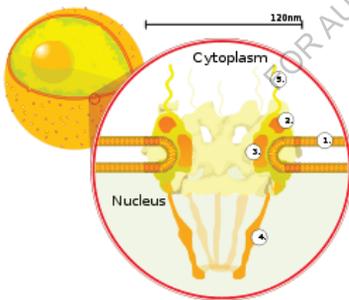


Abbildung (27): Kernhülle und Kernporen.

Ein Querschnitt einer Kernpore auf der Oberfläche der Kernhülle (1). Andere Diagrammbeschriftungen zeigen (2) den äußeren Ring, (3) die Speichen, (4) den Korb und (5) die Filamente.

Die Kernhülle besteht aus zwei Membranen, einer inneren und einer äußeren Kernmembran. Zusammen dienen diese Membranen dazu, das genetische Material der Zelle vom übrigen Zellinhalt zu trennen, und ermöglichen es dem Zellkern, eine vom Rest der Zelle getrennte Umgebung zu bewahren. Obwohl die beiden Membranen einen Großteil des Zellkerns eng umschließen, unterscheiden sie sich erheblich in Form und Inhalt. Die innere Membran umgibt den Kerninhalt und bildet dessen definierende Kante. Eingebettet in die innere Membran binden verschiedene Proteine die Intermediärfilamente, die dem Zellkern seine Struktur verleihen. Die äußere Membran umschließt die innere Membran und ist mit der angrenzenden Membran des endoplasmatischen Retikulums verbunden. Als Teil der Membran des endoplasmatischen Retikulums ist die äußere Kernmembran mit Ribosomen besetzt, die aktiv Proteine über die Membran hinweg übersetzen. Der Raum zwischen den beiden Membranen, der so genannte "perinukleäre Raum", ist mit dem Lumen des endoplasmatischen Retikulums verbunden.

Die Kernporen, die Wasserkanäle durch die Hülle bilden, bestehen aus mehreren Proteinen, die als Nukleoporine bezeichnet werden. Die Poren haben ein Molekulargewicht von etwa 60-80 Millionen Dalton und bestehen aus etwa 50 (in Hefe) bis mehreren hundert Proteinen (in Wirbeltieren). Die Poren haben einen Gesamtdurchmesser von 100 nm; der Spalt, durch den Moleküle

frei diffundieren können, ist jedoch nur etwa 9 nm breit, was auf das Vorhandensein von Regulierungssystemen im Zentrum der Pore zurückzuführen ist. Diese Größe ermöglicht selektiv den Durchgang kleiner wasserlöslicher Moleküle, während größere Moleküle wie Nukleinsäuren und größere Proteine daran gehindert werden, in unangemessener Weise in den Zellkern ein- oder auszutreten. Diese großen Moleküle müssen stattdessen aktiv in den Zellkern transportiert werden. Der Kern einer typischen Säugetierzelle hat etwa 3000 bis 4000 Poren in seiner gesamten Hülle, von denen jede eine achtfach symmetrische ringförmige Struktur an der Stelle enthält, an der die innere und die äußere Membran verschmelzen. An diesem Ring ist eine Struktur befestigt, die als **Kernkorb** bezeichnet wird und in das Nukleoplasma hineinreicht, sowie eine Reihe von fadenförmigen Fortsätzen, die in das Zytoplasma hineinreichen. Beide Strukturen dienen dazu, die Bindung an Kerntransportproteine zu vermitteln.

Die meisten Proteine, ribosomalen Untereinheiten und einige RNAs werden durch die Porenkomplexe transportiert, was durch eine Familie von Transportfaktoren, den Karyopherinen, vermittelt wird. Die Karyopherine, die die Bewegung in den Zellkern vermitteln, werden auch als Importine bezeichnet, während die Karyopherine, die die Bewegung aus dem Zellkern vermitteln, Exportine genannt werden. Die meisten Karyopherine interagieren direkt mit ihrer Ladung, obwohl einige Adaptorproteine

verwenden. Steroidhormone wie Cortisol und Aldosteron sowie andere kleine lipidlösliche Moleküle, die an der interzellulären Signalübertragung beteiligt sind, können durch die Zellmembran in das Zytoplasma diffundieren, wo sie an Kernrezeptorproteine binden, die in den Zellkern transportiert werden. Dort dienen sie als Transkriptionsfaktoren, wenn sie an ihren Liganden gebunden sind; in Abwesenheit eines Liganden fungieren viele dieser Rezeptoren als Histon-Deacetylasen, die die Genexpression unterdrücken

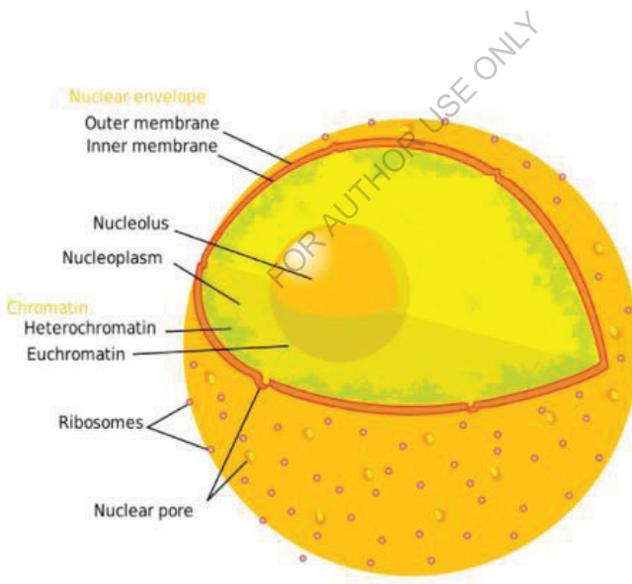


Abbildung (28): Kernhülle und Kernporen.

Nukleare Lamelle

In tierischen Zellen wird der Zellkern durch zwei Netze von Zwischenfilamenten mechanisch gestützt: Die Kernlamina bildet ein organisiertes Geflecht auf der Innenseite der Hülle, während auf der zytosolischen Seite der Hülle eine weniger organisierte Unterstützung vorhanden ist. Beide Systeme bieten strukturelle Unterstützung für die Kernhülle und Verankerungsstellen für Chromosomen und Kernporen.

Die Kernlamina besteht hauptsächlich aus Lamin-Proteinen. Wie alle Proteine werden auch die Lamine im Zytoplasma synthetisiert und später in das Innere des Zellkerns transportiert, wo sie zusammengebaut werden, bevor sie in das bestehende Netzwerk der Kernlamina eingebaut werden. Lamine, die sich auf der zytosolischen Seite der Membran befinden, wie z. B. Emerin und Nesprin, binden an das Zytoskelett und sorgen so für strukturelle Unterstützung. Lamine finden sich auch im Inneren des Nukleoplasmas, wo sie eine weitere regelmäßige Struktur bilden, den so genannten *Nukleoplasmaschleier*, der mit Hilfe der Fluoreszenzmikroskopie sichtbar ist. Die eigentliche Funktion des Schleiers ist nicht klar, obwohl er vom Nukleolus ausgeschlossen ist und während der Interphase vorhanden ist. Laminstrukturen, die den Schleier bilden, wie z. B. LEM3, binden Chromatin, und eine Störung ihrer Struktur hemmt die Transkription von proteinkodierenden Genen.

Wie die Bestandteile anderer Intermediärfilamente enthält das Lamin-Monomer eine alpha-helicale Domäne, die von zwei Monomeren genutzt wird, um sich umeinander zu wickeln und eine Dimerstruktur zu bilden, die als Coiled Coil bezeichnet wird. Zwei dieser Dimere schließen sich dann antiparallel nebeneinander an, um ein Tetramer zu bilden, das als *Protofilament bezeichnet wird*. Acht dieser Protofilamente bilden eine seitliche Anordnung, die zu einem seilartigen *Filament* verdreht ist. Diese Filamente können dynamisch auf- und abgebaut werden, d. h., die Längenänderung des Filaments hängt von den konkurrierenden Raten des Auf- und Abbaus von Filamenten ab.

Mutationen in Lamin-Genen, die zu Defekten im Filamentaufbau führen, verursachen eine Gruppe seltener genetischer Störungen, die als *Laminopathien* bekannt sind. Die bekannteste Laminopathie ist die als Progerie bekannte Krankheitsfamilie, die bei den Betroffenen ein vorzeitiges Altern hervorruft. Der genaue Mechanismus, durch den die damit verbundenen biochemischen Veränderungen zu dem gealterten Phänotyp führen, ist nicht genau bekannt.

Chromosomen

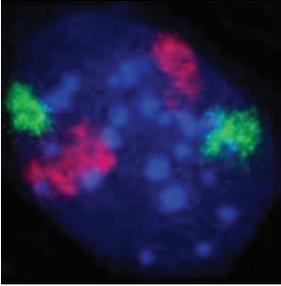


Abbildung (28): Ein Mausfibroblastenkern, in dem die DNA blau gefärbt ist. Die unterschiedlichen Chromosomengebiete von Chromosom 2 (rot) und Chromosom 9 (grün) sind mit fluoreszierender In-situ-Hybridisierung gefärbt.

Der Zellkern enthält den größten Teil des genetischen Materials der Zelle in Form mehrerer linearer DNA-Moleküle, die in Strukturen organisiert sind, die Chromosomen genannt werden. Jede menschliche Zelle enthält etwa zwei Meter DNA. Während des größten Teils des Zellzyklus sind diese in einem DNA-Protein-Komplex organisiert, der als Chromatin bezeichnet wird, und während der Zellteilung bildet das Chromatin die wohldefinierten Chromosomen, die man von einem Karyotyp kennt. Ein kleiner Teil der Gene der Zelle befindet sich dagegen in den Mitochondrien.

Es gibt zwei Arten von Chromatin. Euchromatin ist die weniger kompakte DNA-Form und enthält Gene, die von der Zelle häufig exprimiert werden. Der andere Typ, das Heterochromatin, ist die

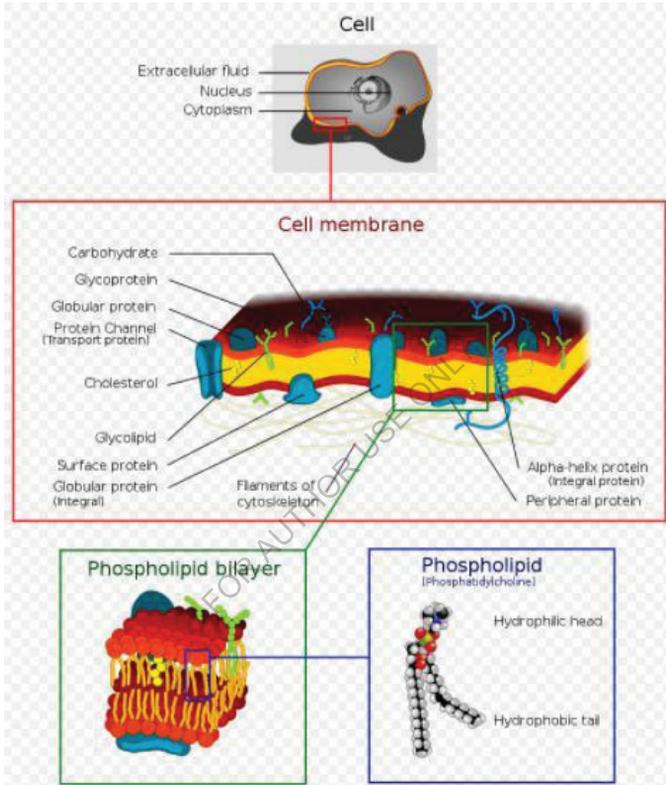
kompaktere Form und enthält DNA, die nur selten umgeschrieben wird. Diese Struktur wird weiter unterteilt in *fakultatives* Heterochromatin, das aus Genen besteht, die nur in bestimmten Zelltypen oder in bestimmten Entwicklungsstadien als Heterochromatin organisiert sind, und *konstitutives* Heterochromatin, das aus strukturellen Chromosomenbestandteilen wie Telomeren und Zentromeren besteht. Während der Interphase organisiert sich das Chromatin in einzelnen diskreten Bereichen, den so genannten *Chromosomenterritorien*. Aktive Gene, die in der Regel in der euchromatischen Region des Chromosoms zu finden sind, befinden sich in der Regel an der Territorialgrenze des Chromosoms.

Antikörper gegen bestimmte Arten der Chromatin-Organisation, insbesondere gegen Nukleosomen, wurden mit einer Reihe von Autoimmunkrankheiten in Verbindung gebracht, z. B. mit systemischem Lupus erythematosus. Diese Antikörper sind als antinukleäre Antikörper (ANA) bekannt und wurden auch in Verbindung mit Multipler Sklerose als Teil einer allgemeinen Störung des Immunsystems beobachtet.

C-Zell-Membran

Die Zellmembran, auch Plasmamembran (PM) oder Zytoplasmamembran genannt und historisch als Plasmalemma bezeichnet, ist eine biologische Membran, die das Innere aller Zellen von der äußeren Umgebung (dem extrazellulären Raum) trennt und die Zelle vor ihrer Umgebung schützt. Die Zellmembran besteht aus einer Lipiddoppelschicht, einschließlich Cholesterinen (einer Lipidkomponente), die zwischen Phospholipiden sitzen, um ihre Flüssigkeit bei verschiedenen Temperaturen zu erhalten. Die Membran enthält auch Membranproteine, darunter integrale Proteine, die die Membran durchqueren und als Membrantransporter dienen, und periphere Proteine, die lose an der äußeren (peripheren) Seite der Zellmembran anhaften und als zellbildende Enzyme wirken. Die Zellmembran steuert die Bewegung von Substanzen in und aus den Zellen und Organellen. Auf diese Weise ist sie selektiv durchlässig für Ionen und organische Moleküle.^[4] Darüber hinaus sind Zellmembranen an einer Vielzahl von zellulären Prozessen wie Zelladhäsion, Ionenleitfähigkeit und Zellsignalisierung beteiligt und dienen als Anheftungsfläche für verschiedene extrazelluläre Strukturen, darunter die Zellwand, die als Glykokalyx bezeichnete Kohlenhydratschicht und das als Zytoskelett bezeichnete intrazelluläre Netzwerk aus Proteinfasern. Im Bereich der

synthetischen Biologie können Zellmembranen künstlich wieder zusammengesetzt werden.



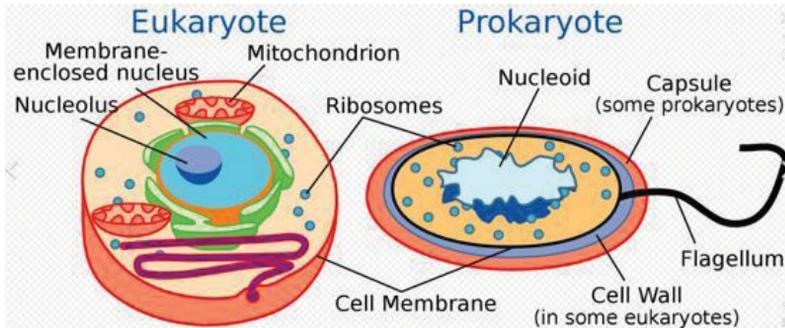


Abbildung (29): Eukaryotische Zelle und prokaryotische Zelle.

Zusammensetzung

Zellmembranen enthalten eine Vielzahl biologischer Moleküle, vor allem Lipide und Proteine. Die Zusammensetzung ist nicht festgelegt, sondern ändert sich ständig mit der Fluidität und den Veränderungen in der Umgebung und schwankt sogar während der verschiedenen Phasen der Zellentwicklung. Insbesondere die Menge an Cholesterin in der Zellmembran menschlicher primärer Neuronen ändert sich, und diese Änderung der Zusammensetzung wirkt sich auf die Fluidität in den verschiedenen Entwicklungsstadien aus.

Durch eine Vielzahl von Mechanismen wird Material in die Membran eingebaut oder aus ihr entfernt:

- Durch die Fusion intrazellulärer Vesikel mit der Membran (Exozytose) wird nicht nur der Inhalt des Vesikels

ausgeschieden, sondern es werden auch die Bestandteile der Vesikelmembran in die Zellmembran aufgenommen. Die Membran kann Blasen um extrazelluläres Material bilden, die sich abschnüren und zu Vesikeln werden (Endozytose).

- Wenn eine Membran kontinuierlich mit einer röhrenförmigen Struktur aus Membranmaterial verbunden ist, kann das Material aus der Röhre kontinuierlich in die Membran gezogen werden.
- Obwohl die Konzentration der Membranbestandteile in der wässrigen Phase gering ist (stabile Membranbestandteile haben eine geringe Löslichkeit in Wasser), findet ein Austausch von Molekülen zwischen der Lipid- und der wässrigen Phase statt.

Lipide

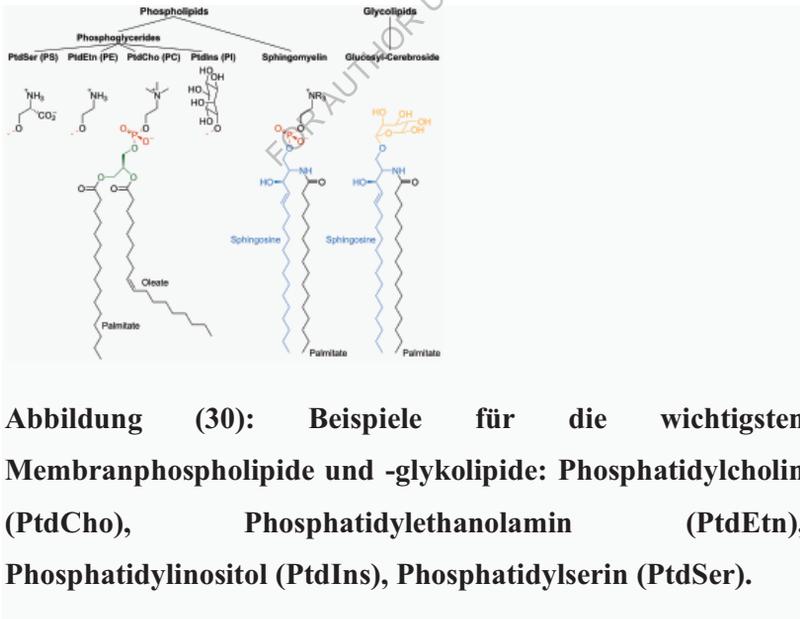


Abbildung (30): Beispiele für die wichtigsten Membranphospholipide und -glykolipide: Phosphatidylcholin (PtdCho), Phosphatidylethanolamin (PtdEtn), Phosphatidylinositol (PtdIns), Phosphatidylserin (PtdSer).

Die Zellmembran besteht aus drei Klassen von amphipathischen Lipiden: Phospholipide, Glykolipide und Sterole. Die Menge der einzelnen Lipide hängt von der Art der Zelle ab, aber in den meisten Fällen sind die Phospholipide am häufigsten vertreten und machen oft über 50 % aller Lipide in den Plasmamembranen aus. Glykolipide machen nur einen winzigen Anteil von etwa 2 % aus, der Rest entfällt auf Sterole. Bei Untersuchungen an roten Blutkörperchen bestehen 30 % der Plasmamembran aus Lipiden. Bei den meisten eukaryotischen Zellen besteht die Zusammensetzung der Plasmamembranen jedoch etwa zur Hälfte aus Lipiden und zur Hälfte aus Proteinen.

Die Fettketten in Phospholipiden und Glykolipiden enthalten in der Regel eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen, normalerweise zwischen 16 und 20. Die 16- und 18-Kohlenstoff-Fettsäuren sind die häufigsten. Fettsäuren können gesättigt oder ungesättigt sein, wobei die Konfiguration der Doppelbindungen fast immer "cis" ist. Die Länge und der Grad der Ungesättigtheit der Fettsäureketten wirken sich stark auf die Fließfähigkeit der Membran aus, da ungesättigte Lipide einen Knick erzeugen, der verhindert, dass sich die Fettsäuren so dicht zusammenlagern, wodurch die Schmelztemperatur der Membran sinkt (was die Fließfähigkeit erhöht). Die Fähigkeit einiger Organismen, die Fluidität ihrer Zellmembranen durch Veränderung der

Lipidzusammensetzung zu regulieren, wird als homöoviskose Anpassung bezeichnet.

Die gesamte Membran wird durch nicht-kovalente Wechselwirkungen von hydrophoben Schwänzen zusammengehalten, die Struktur ist jedoch recht flüssig und nicht starr an ihrem Platz. Unter physiologischen Bedingungen befinden sich die Phospholipidmoleküle in der Zellmembran in einem flüssigkristallinen Zustand. Das bedeutet, dass die Lipidmoleküle frei diffundieren können und eine schnelle laterale Diffusion entlang der Schicht, in der sie sich befinden, aufweisen. Der Austausch von Phospholipidmolekülen zwischen den intrazellulären und extrazellulären Blättchen der Doppelschicht ist jedoch ein sehr langsamer Prozess. Lipid Rafts und Caveolae sind Beispiele für cholesterinangereicherte Mikrodomänen in der Zellmembran. Ein Teil des Lipids, der in direktem Kontakt mit integralen Membranproteinen steht und fest an die Proteinoberfläche gebunden ist, wird als ringförmige Lipidhülle bezeichnet; sie verhält sich wie ein Teil eines Proteinkomplexes.

In tierischen Zellen ist Cholesterin normalerweise in unterschiedlichem Maße in den Zellmembranen verteilt, und zwar in den unregelmäßigen Zwischenräumen zwischen den hydrophoben Schwänzen der Membranlipide, wo es eine versteifende und stärkende Wirkung auf die Membran ausübt. Darüber hinaus variiert der Cholesteringehalt in biologischen

Membranen zwischen Organismen, Zelltypen und sogar in einzelnen Zellen. Cholesterin, ein Hauptbestandteil tierischer Plasmamembranen, reguliert die Fluidität der Gesamtmembran, d. h., Cholesterin steuert in Abhängigkeit von seiner Konzentration den Bewegungsumfang der verschiedenen Zellmembrankomponenten. Bei hohen Temperaturen hemmt Cholesterin die Bewegung von Phospholipid-Fettsäureketten, was zu einer verringerten Durchlässigkeit für kleine Moleküle und einer geringeren Membranfluidität führt. Bei kühleren Temperaturen ist die Rolle von Cholesterin genau umgekehrt. Die Cholesterinproduktion und damit die Cholesterinkonzentration wird als Reaktion auf kalte Temperaturen hochreguliert (erhöht). Bei kalten Temperaturen stört Cholesterin die Wechselwirkungen zwischen den Fettsäureketten. Cholesterin wirkt wie ein Frostschutzmittel und erhält die Fluidität der Membran aufrecht. Cholesterin ist in Tieren, die bei kaltem Wetter leben, reichlicher vorhanden als in Tieren, die bei warmem Wetter leben. In Pflanzen, die kein Cholesterin enthalten, erfüllen verwandte Verbindungen, die Sterole, die gleiche Funktion wie Cholesterin.

Phospholipide bilden Lipidbläschen

Lipidvesikel oder Liposomen sind annähernd kugelförmige Taschen, die von einer Lipiddoppelschicht umgeben sind. Diese Strukturen werden in Labors verwendet, um die Auswirkungen von

Chemikalien in Zellen zu untersuchen, indem diese Chemikalien direkt in die Zelle eingebracht werden, und um mehr Einblick in die Permeabilität der Zellmembran zu erhalten. Lipidvesikel und Liposomen werden gebildet, indem man zunächst ein Lipid in einer wässrigen Lösung suspendiert und dann die Mischung durch Beschallung schüttelt, wodurch ein Vesikel entsteht. Durch die Messung der Ausflussrate aus dem Inneren des Vesikels in die umgebende Lösung können die Forscher die Membranpermeabilität besser verstehen. Vesikel können mit Molekülen und Ionen im Inneren des Vesikels gebildet werden, indem das Vesikel mit dem gewünschten Molekül oder Ion in der Lösung gebildet wird. Proteine können auch in die Membran eingebettet werden, indem man die gewünschten Proteine in Gegenwart von Detergenzien auflöst und sie an die Phospholipide bindet, aus denen das Liposom gebildet wird. Damit steht den Forschern ein Instrument zur Verfügung, mit dem sie verschiedene Funktionen von Membranproteinen untersuchen können.

Kohlenhydrate

Plasmamembranen enthalten auch Kohlenhydrate, vor allem Glykoproteine, aber auch einige Glykolipide (Cerebroside und Ganglioside). Kohlenhydrate spielen eine wichtige Rolle bei der Zell-Zell-Erkennung in Eukaryonten; sie befinden sich auf der Zelloberfläche, wo sie Wirtszellen erkennen und Informationen

austauschen; Viren, die über diese Rezeptoren an Zellen binden, verursachen eine Infektion. Auf den Membranen innerhalb der Zelle findet größtenteils keine Glykosylierung statt; die Glykosylierung erfolgt im Allgemeinen auf der extrazellulären Oberfläche der Plasmamembran. Die Glykokalyx ist ein wichtiges Merkmal in allen Zellen, insbesondere in Epithelien mit Mikrovilli. Jüngste Daten deuten darauf hin, dass die Glykokalyx an der Zelladhäsion, dem Homing von Lymphozyten und vielen anderen Funktionen beteiligt ist. Der vorletzte Zucker ist Galaktose und der letzte Zucker ist Sialinsäure, da das Zuckergerüst im Golgi-Apparat modifiziert wird. Sialinsäure ist negativ geladen und bildet eine äußere Barriere für geladene Teilchen.

Proteine

Die Zellmembran enthält einen großen Anteil an Proteinen, in der Regel etwa 50 % des Membranvolumens. Diese Proteine sind für die Zelle wichtig, da sie für verschiedene biologische Aktivitäten verantwortlich sind. Etwa ein Drittel der Gene in der Hefe kodieren speziell für diese Proteine, und in mehrzelligen Organismen ist diese Zahl noch höher.^[24] Membranproteine lassen sich in drei Haupttypen unterteilen: integrale Proteine, periphere Proteine und lipidverankerte Proteine. Integrale Proteine sind amphipathische Transmembranproteine. Beispiele für integrale Proteine sind Ionenkanäle, Protonenpumpen und g-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Ionenkanäle ermöglichen anorganischen Ionen wie

Natrium, Kalium, Kalzium oder Chlor die Diffusion entlang ihres elektrochemischen Gradienten durch die Lipiddoppelschicht und durch hydrophile Poren in der Membran. Das elektrische Verhalten von Zellen, z. B. von Nervenzellen, wird durch Ionenkanäle gesteuert.^[4] Protonenpumpen sind Proteinpumpen, die in die Lipiddoppelschicht eingebettet sind und es Protonen ermöglichen, durch die Membran zu wandern, indem sie von einer Aminosäureseitenkette auf eine andere übergehen. Protonenpumpen werden bei Prozessen wie dem Elektronentransport und der ATP-Erzeugung eingesetzt. Ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor ist eine einzelne Polypeptidkette, die die Lipiddoppelschicht siebenmal durchquert und auf Signalmoleküle, z. B. Hormone und Neurotransmitter, reagiert. G-Protein-gekoppelte Rezeptoren werden bei Prozessen wie der Signalübertragung von Zelle zu Zelle, der Regulierung der cAMP-Produktion und der Regulierung von Ionenkanälen eingesetzt.

Die Zellmembran, die der äußeren Umgebung ausgesetzt ist, ist ein wichtiger Ort der Zell-Zell-Kommunikation. Auf der Oberfläche der Membran befinden sich daher eine Vielzahl von Proteinrezeptoren und Identifikationsproteinen, wie z. B. Antigene. Zu den Funktionen von Membranproteinen können auch der Zell-Zell-Kontakt, die Oberflächenerkennung, der Kontakt mit dem Zytoskelett, die Signalgebung, die enzymatische Aktivität oder der Transport von Substanzen durch die Membran gehören.

Die meisten Membranproteine müssen auf irgendeine Weise in die Membran eingebaut werden. Dazu werden die Proteine durch eine N-terminale "Signalsequenz" von Aminosäuren zum endoplasmatischen Retikulum geleitet, das die Proteine in eine Lipiddoppelschicht einfügt. Nach dem Einbau werden die Proteine dann in Vesikeln zu ihrem endgültigen Bestimmungsort transportiert, wo das Vesikel mit der Zielmembran verschmilzt.

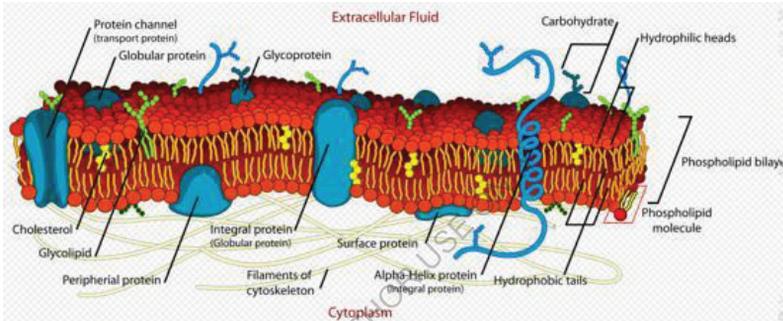


Abbildung (30): Plasmamembran.

Die Zellmembran umgibt das Zytoplasma lebender Zellen und trennt die intrazellulären Komponenten physisch von der extrazellulären Umgebung. Die Zellmembran spielt auch eine Rolle bei der Verankerung des Zytoskeletts, um der Zelle eine Form zu geben, und bei der Verbindung mit der extrazellulären Matrix und anderen Zellen, um diese zu Geweben zusammenzuhalten. Pilze, Bakterien, die meisten Archaeen und Pflanzen haben auch eine Zellwand, die die Zelle mechanisch stützt und den Durchgang größerer Moleküle verhindert.

Die Zellmembran ist selektiv durchlässig und in der Lage zu regulieren, was in die Zelle eintritt und was sie verlässt, wodurch der Transport der für das Überleben notwendigen Stoffe erleichtert wird. Die Bewegung von Stoffen durch die Membran kann entweder "passiv" sein, d. h. ohne Einsatz von Zellenergie erfolgen, oder "aktiv", d. h. die Zelle muss für den Transport Energie aufwenden. Die Membran hält auch das Zellpotenzial aufrecht. Die Zellmembran wirkt also wie ein selektiver Filter, der nur bestimmte Dinge in die Zelle hinein- oder aus ihr herauslässt. Die Zelle verfügt über eine Reihe von Transportmechanismen, an denen biologische Membranen beteiligt sind:

1. Passive Osmose und Diffusion: Einige Stoffe (kleine Moleküle, Ionen) wie Kohlendioxid (CO_2) und Sauerstoff (O_2) können sich durch Diffusion, einen passiven Transportprozess, durch die Plasmamembran bewegen. Da die Membran für bestimmte Moleküle und Ionen eine Barriere darstellt, können sie auf den beiden Seiten der Membran in unterschiedlichen Konzentrationen vorliegen. Diffusion findet statt, wenn sich kleine Moleküle und Ionen ungehindert von einer hohen Konzentration zu einer niedrigen Konzentration bewegen, um die Membran ins Gleichgewicht zu bringen. Es handelt sich um einen passiven Transportprozess, da er keine Energie erfordert und durch das Konzentrationsgefälle auf beiden Seiten der Membran angetrieben wird. Ein solches Konzentrationsgefälle über eine halbdurchlässige

Membran setzt einen osmotischen Fluss für das Wasser in Gang. Bei der Osmose in biologischen Systemen bewegt sich ein Lösungsmittel durch eine halbdurchlässige Membran, ähnlich wie bei der passiven Diffusion, da sich das Lösungsmittel weiterhin mit dem Konzentrationsgradienten bewegt und keine Energie benötigt. Während Wasser das häufigste Lösungsmittel in Zellen ist, können es auch andere Flüssigkeiten sowie überkritische Flüssigkeiten und Gase sein.

2. Transmembranproteinkanäle und Transporter: Transmembranproteine erstrecken sich durch die Lipiddoppelschicht der Membranen; sie funktionieren auf beiden Seiten der Membran, um Moleküle durch die Membran zu transportieren. Nährstoffe, wie Zucker oder Aminosäuren, müssen in die Zelle gelangen, und bestimmte Stoffwechselprodukte müssen die Zelle verlassen. Solche Moleküle können passiv durch Proteinkanäle wie Aquaporine (erleichterte Diffusion) diffundieren oder werden durch Transmembrantransporter durch die Membran gepumpt. Proteinkanalproteine, die auch als *Permeasen* bezeichnet werden, sind in der Regel recht spezifisch und erkennen und transportieren nur eine begrenzte Anzahl chemischer Substanzen, die oft auf eine einzige Substanz beschränkt sind. Ein weiteres Beispiel für ein Transmembranprotein ist ein Zelloberflächenrezeptor, der es Zellsignalmolekülen ermöglicht, zwischen Zellen zu kommunizieren.

3. Endozytose: Endozytose ist der Prozess, bei dem Zellen Moleküle aufnehmen, indem sie sie verschlingen. Die Plasmamembran bildet eine kleine Verformung nach innen, eine sogenannte Einstülpung, in der die zu transportierende Substanz eingefangen wird. Diese Einstülpung wird durch Proteine auf der Außenseite der Zellmembran verursacht, die als Rezeptoren fungieren und sich in Vertiefungen zusammenballen, die schließlich die Ansammlung weiterer Proteine und Lipide auf der zytosolischen Seite der Membran fördern. Durch die Verformung wird die Membran auf der Innenseite der Zelle abgeschnürt, so dass ein Vesikel entsteht, das die eingefangene Substanz enthält. Die Endozytose ist ein Weg zur Internalisierung fester Partikel ("cell eating" oder Phagozytose), kleiner Moleküle und Ionen ("cell drinking" oder Pinozytose) sowie von Makromolekülen. Die Endozytose erfordert Energie und ist somit eine Form des aktiven Transports.

4. Exozytose: Genauso wie Material durch Einstülpung und Bildung eines Vesikels in die Zelle gebracht werden kann, kann die Membran eines Vesikels mit der Plasmamembran verschmolzen werden, wodurch der Inhalt in das umgebende Medium ausgestoßen wird. Dies ist der Prozess der Exozytose. Exozytose findet in verschiedenen Zellen statt, um unverdaute Reste von Substanzen, die durch Endozytose eingebracht wurden, zu entfernen, um Substanzen wie Hormone und Enzyme abzusondern

und um eine Substanz vollständig über eine zelluläre Barriere zu transportieren. Bei der Exozytose wird die unverdaute, abfallhaltige Nahrungsvakuole oder das vom Golgi-Apparat abgespaltene sekretorische Vesikel zunächst mit Hilfe des Zytoskeletts aus dem Inneren der Zelle an die Oberfläche transportiert. Die Vesikelmembran kommt mit der Plasmamembran in Berührung. Die Lipidmoleküle der beiden Doppelschichten ordnen sich neu an, so dass die beiden Membranen miteinander verschmelzen. In der verschmolzenen Membran bildet sich ein Durchgang, und die Vesikel entlassen ihren Inhalt nach außen.

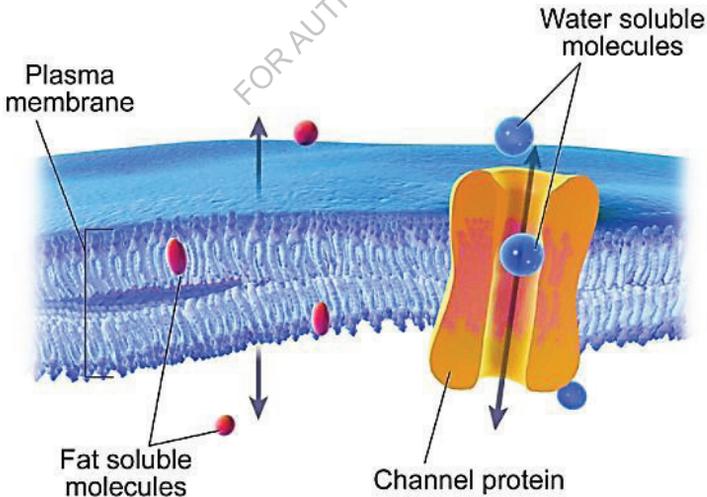


Abbildung (31): Diffusion durch die Plasmamembran.

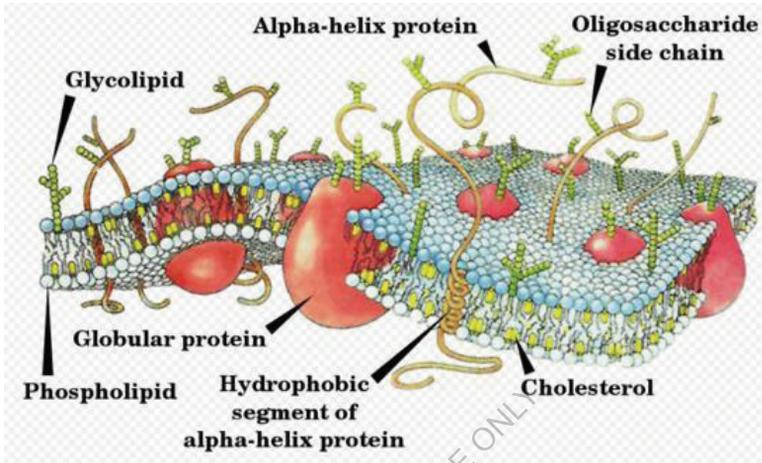


Abbildung (32): Glykolipid, Alpha-Helix-Protein, Cholesterin, hydrophobes Segment des Alpha-Helix-Proteins und Oligosaccharid-Seitenkette der Plasmamembran.

Strukturen

Modell des Flüssigmosaiks

Nach dem Flüssigmosaikmodell von S. J. Singer und G. L. Nicolson (1972), das das frühere Modell von Davson und Danielli ersetzt hat, können biologische Membranen als zweidimensionale Flüssigkeit betrachtet werden, in der Lipid- und Proteinmoleküle mehr oder weniger leicht diffundieren. Obwohl die

Lipiddoppelschichten, die die Grundlage der Membranen bilden, tatsächlich selbst zweidimensionale Flüssigkeiten darstellen, enthält die Plasmamembran auch eine große Menge an Proteinen, die für mehr Struktur sorgen. Beispiele für solche Strukturen sind Protein-Protein-Komplexe, Pfähle und Zäune, die durch das Aktin-basierte Zytoskelett gebildet werden, und möglicherweise auch Lipid Rafts.

Lipid-Doppelschicht

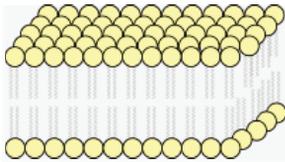


Abbildung (33): Schema der Anordnung von amphipathischen Lipidmolekülen zur Bildung einer Lipiddoppelschicht. Die gelben polaren Kopfgruppen trennen die grauen hydrophoben Schwänze von der wässrigen zytosolischen und extrazellulären Umgebung.

Lipiddoppelschichten bilden sich durch den Prozess der Selbstorganisation. Die Zellmembran besteht in erster Linie aus einer dünnen Schicht amphipathischer Phospholipide, die sich spontan so anordnen, dass die hydrophoben "Schwanz"-Regionen vom umgebenden Wasser isoliert sind, während die hydrophilen "Kopf"-Regionen mit den intrazellulären (zytosolischen) und

extrazellulären Flächen der resultierenden Doppelschicht interagieren. So entsteht eine kontinuierliche, kugelförmige Lipiddoppelschicht. Hydrophobe Wechselwirkungen (auch als hydrophober Effekt bekannt) sind die Hauptantriebskräfte bei der Bildung von Lipiddoppelschichten. Eine Zunahme der Wechselwirkungen zwischen hydrophoben Molekülen (die zu einer Anhäufung von hydrophoben Bereichen führt) ermöglicht es den Wassermolekülen, sich freier miteinander zu verbinden, wodurch die Entropie des Systems erhöht wird. Diese komplexen Wechselwirkungen können nichtkovalente Wechselwirkungen wie van der Waals, elektrostatische und Wasserstoffbrückenbindungen umfassen.

Lipiddoppelschichten sind im Allgemeinen undurchlässig für Ionen und polare Moleküle. Die Anordnung der hydrophilen Köpfe und hydrophoben Schwänze der Lipiddoppelschicht verhindert, dass polare gelöste Stoffe wie Aminosäuren, Nukleinsäuren, Kohlenhydrate, Proteine und Ionen durch die Membran diffundieren, ermöglicht aber im Allgemeinen die passive Diffusion von hydrophoben Molekülen. Dies gibt der Zelle die Möglichkeit, die Bewegung dieser Substanzen über transmembrane Proteinkomplexe wie Poren, Kanäle und Tore zu kontrollieren. Flippasen und Scramblasen konzentrieren das negativ geladene Phosphatidylserin an der inneren Membran.

Zusammen mit NANA schafft dies eine zusätzliche Barriere für geladene Einheiten, die sich durch die Membran bewegen.

Membranen erfüllen in eukaryotischen und prokaryotischen Zellen verschiedene Funktionen. Eine wichtige Rolle besteht darin, die Bewegung von Stoffen in und aus den Zellen zu regulieren. Die Struktur der Phospholipid-Doppelschicht (Flüssigkeitsmosaikmodell) mit spezifischen Membranproteinen ist für die selektive Permeabilität der Membran sowie für passive und aktive Transportmechanismen verantwortlich. Darüber hinaus ermöglichen die Membranen in Prokaryonten und in den Mitochondrien und Chloroplasten von Eukaryonten die Synthese von ATP durch Chemiosmose.

Polarität der Membranen

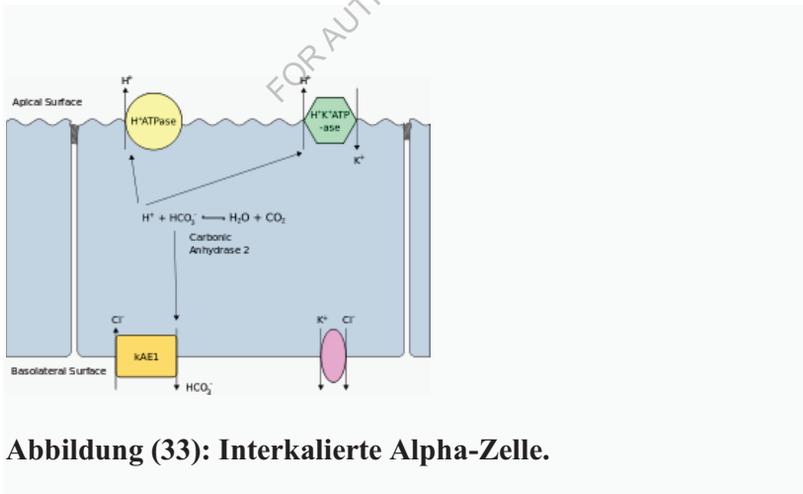


Abbildung (33): Interkalierte Alpha-Zelle.

Die apikale Membran einer polarisierten Zelle ist die Oberfläche der Plasmamembran, die nach innen zum Lumen weist.

Dies ist vor allem bei Epithel- und Endothelzellen der Fall, gilt aber auch für andere polarisierte Zellen, wie z. B. Neuronen. Die basolaterale Membran einer polarisierten Zelle ist die Oberfläche der Plasmamembran, die ihre Basal- und Seitenflächen bildet. Sie ist nach außen, zum Interstitium hin, und vom Lumen weg gerichtet. Basolateralmembran ist ein zusammengesetzter Ausdruck, der sich auf die Begriffe Basalmembran und Seitenmembran bezieht, die insbesondere in Epithelzellen in ihrer Zusammensetzung und Aktivität identisch sind. Proteine (wie z. B. Ionenkanäle und Pumpen) können sich gemäß dem Flüssigkeitsmosaikmodell frei von der Basalmembran zur Seitenmembran oder umgekehrt bewegen. Tight Junctions verbinden Epithelzellen in der Nähe ihrer apikalen Oberfläche, um die Migration von Proteinen von der basolateralen Membran zur apikalen Membran zu verhindern. Die basale und die laterale Oberfläche bleiben somit in etwa gleichwertig, unterscheiden sich jedoch von der apikalen Oberfläche.

Strukturen der Membrane

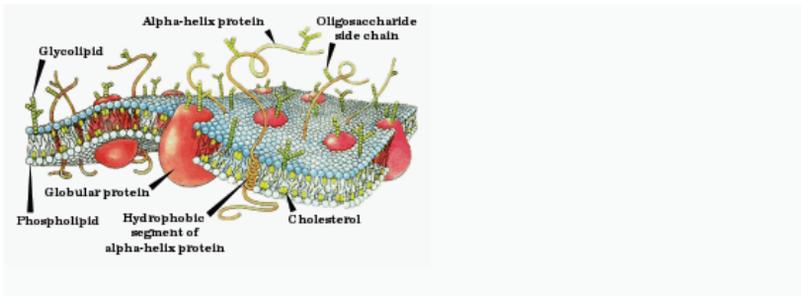


Abbildung (34): Schematische Darstellung der Strukturen der Zellmembranen.

Die Zellmembran kann verschiedene Arten von "Supramembran"-Strukturen wie Caveola, postsynaptische Dichte, Podosom, Invadopodium, fokale Adhäsion und verschiedene Arten von Zellverbindungsstellen bilden. Diese Strukturen sind in der Regel für die Zelladhäsion, Kommunikation, Endozytose und Exozytose verantwortlich. Sie können durch Elektronenmikroskopie oder Fluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht werden. Sie bestehen aus spezifischen Proteinen, wie Integrinen und Cadherinen.

Zytoskelett

Das Zytoskelett befindet sich unter der Zellmembran im Zytoplasma und dient als Gerüst für die Verankerung von Membranproteinen und bildet Organellen, die aus der Zelle herausragen. Die Elemente des Zytoskeletts interagieren in der Tat intensiv und eng mit der Zellmembran. Die Verankerung von Proteinen beschränkt sie auf eine bestimmte Zelloberfläche - zum Beispiel die apikale Oberfläche von Epithelzellen, die den Darm von Wirbeltieren auskleiden - und begrenzt, wie weit sie innerhalb der Doppelschicht diffundieren können. Das Zytoskelett ist in der Lage, Anhängsel wie Organellen zu bilden, z. B. Zilien, die auf

Mikrotubuli basierende Fortsätze sind, die von der Zellmembran bedeckt sind, und Filopodien, die auf Aktin basierende Fortsätze sind. Diese Fortsätze sind mit einer Membran umhüllt und ragen aus der Zelloberfläche heraus, um die äußere Umgebung wahrzunehmen und/oder mit dem Substrat oder anderen Zellen in Kontakt zu treten. Die apikalen Oberflächen von Epithelzellen sind dicht mit aktinbasierten fingerartigen Fortsätzen, den so genannten Mikrovilli, besetzt, die die Zelloberfläche vergrößern und damit die Absorptionsrate von Nährstoffen erhöhen. Eine örtliche Entkopplung von Zytoskelett und Zellmembran führt zur Bildung einer Blase.

Intrazelluläre Membranen

Der Inhalt der Zelle besteht innerhalb der Zellmembran aus zahlreichen membrangebundenen Organellen, die zur Gesamtfunktion der Zelle beitragen. Ursprung, Struktur und Funktion der einzelnen Organellen führen zu einer großen Variation in der Zusammensetzung der Zelle aufgrund der individuellen Einzigartigkeit, die mit jeder Organelle verbunden ist.

- Es wird angenommen, dass sich Mitochondrien und Chloroplasten aus Bakterien entwickelt haben, was als Endosymbiontentheorie bekannt ist. Diese Theorie beruht auf

der Idee, dass *Paracoccus* und *Rhodospseudomonas*, Arten von Bakterien, ähnliche Funktionen wie Mitochondrien und Blaualgen oder Cyanobakterien ähnliche Funktionen wie Chloroplasten haben. Die Endosymbiontentheorie besagt, dass im Laufe der Evolution eine eukaryontische Zelle diese beiden Bakterienarten verschlungen hat, was zur Bildung von Mitochondrien und Chloroplasten in eukaryontischen Zellen führte. Diese Verschlingung führte zu den zwei Membransystemen dieser Organellen, bei denen die äußere Membran von der Plasmamembran des Wirts stammt und die innere Membran die Plasmamembran des Endosymbionten ist. Die Tatsache, dass sowohl Mitochondrien als auch Chloroplasten ihre eigene DNA enthalten, ist ein weiterer Beleg dafür, dass sich diese beiden Organellen aus verschlungenen Bakterien entwickelt haben, die im Inneren einer eukaryontischen Zelle gediehen.

- In eukaryontischen Zellen trennt die Kernmembran den Inhalt des Zellkerns vom Zytoplasma der Zelle. Die Kernmembran besteht aus einer inneren und einer äußeren Membran, die für eine strenge Regulierung des Materialflusses in den und aus dem Zellkern sorgen. Materialien bewegen sich zwischen dem Zytosol und dem Zellkern durch Kernporen in der Kernmembran. Ist der Zellkern in der Transkription aktiver, weist seine Membran mehr Poren auf. Die Proteinzusammensetzung des Zellkerns kann sich stark vom

Zytosol unterscheiden, da viele Proteine die Poren nicht durch Diffusion passieren können. Innerhalb der Kernmembran unterscheiden sich die innere und die äußere Membran in ihrer Proteinzusammensetzung, und nur die äußere Membran ist mit der Membran des endoplasmatischen Retikulums (ER) verbunden. Wie das ER verfügt auch die äußere Membran über Ribosomen, die für die Produktion und den Transport von Proteinen in den Raum zwischen den beiden Membranen verantwortlich sind. Die Kernmembran zerlegt sich in den frühen Phasen der Mitose und setzt sich in den späteren Phasen der Mitose wieder zusammen.

- Das ER ist Teil des Endomembransystems, das einen sehr großen Teil des gesamten Membranzinhalts der Zelle ausmacht. Das ER ist ein geschlossenes Netz von Röhren und Säckchen, zu dessen Hauptfunktionen die Proteinsynthese und der Lipidstoffwechsel gehören. Es gibt 2 Arten von ER, glatte und raue. An das raue ER sind Ribosomen gebunden, die für die Proteinsynthese verwendet werden, während das glatte ER eher für die Verarbeitung von Toxinen und die Kalziumregulierung in der Zelle verwendet wird.
- Der Golgi-Apparat besteht aus zwei miteinander verbundenen runden Golgi-Zisternen. Die Kompartimente des Apparats bilden mehrere röhrenförmig-retikuläre Netzwerke, die für die Organisation, die Stapelverbindung und den Ladungstransport verantwortlich sind und durchgehend traubenförmig aufgereichte

Vesikel mit einer Größe von 50-60 nm aufweisen. Der Apparat besteht aus drei Hauptkompartimenten, einer flachen, scheibenförmigen Zisterne mit röhrenförmigen-retikulären Netzwerken und Vesikeln.

Variationen

Die Zellmembran hat bei verschiedenen Zelltypen unterschiedliche Lipid- und Proteinzusammensetzungen und kann daher für bestimmte Zelltypen spezifische Namen haben.

- Sarkolemma in Muskelzellen: Sarkolemma ist die Bezeichnung für die Zellmembran von Muskelzellen. Obwohl das Sarkolemma anderen Zellmembranen ähnlich ist, hat es andere Funktionen, die es von anderen unterscheiden. So überträgt das Sarkolemma beispielsweise synaptische Signale, hilft bei der Erzeugung von Aktionspotenzialen und ist maßgeblich an der Muskelkontraktion beteiligt. Im Gegensatz zu anderen Zellmembranen besteht das Sarkolemma aus kleinen Kanälen, den so genannten T-Tubuli, die die gesamte Muskelzelle durchziehen. Es wurde auch festgestellt, dass das Sarkolemma im Durchschnitt 10 nm dick ist, im Gegensatz zu einer 4 nm dicken allgemeinen Zellmembran.
- Das Oolemma ist die Zellmembran in Eizellen: Das Oolemma der Oozyten (unreife Eizellen) entspricht nicht einer Lipiddoppelschicht, da es keine Doppelschicht hat und nicht aus

Lipiden besteht. Vielmehr hat die Struktur eine innere Schicht, die Befruchtungshülle, und die äußere besteht aus der Vitellinschicht, die aus Glykoproteinen besteht; Kanäle und Proteine sind jedoch weiterhin für ihre Funktionen in der Membran vorhanden.

- Axolemma: Die spezialisierte Plasmamembran auf den Axonen von Nervenzellen, die für die Erzeugung des Aktionspotentials verantwortlich ist. Sie besteht aus einer körnigen, dicht gepackten Lipiddoppelschicht, die eng mit den Zytoskelettkomponenten Spektrin und Aktin zusammenarbeitet. Diese Komponenten des Zytoskeletts sind in der Lage, an Transmembranproteine im Axolemma zu binden und mit ihnen zu interagieren.

Zulässigkeit

Die Permeabilität einer Membran ist die Geschwindigkeit der passiven Diffusion von Molekülen durch die Membran. Diese Moleküle werden als durchlässige Moleküle bezeichnet. Die Permeabilität hängt hauptsächlich von der elektrischen Ladung und der Polarität des Moleküls und in geringerem Maße von der molaren Masse des Moleküls ab. Aufgrund der hydrophoben Beschaffenheit der Zellmembran passieren kleine, elektrisch neutrale Moleküle die Membran leichter als geladene, große Moleküle. Da geladene Moleküle die Zellmembran nicht passieren

können, kommt es zu einer pH-Verteilung von Substanzen in den Flüssigkeitsräumen des Körpers.

FOR AUTHOR USE ONLY

D- Organellen

In der Zellbiologie ist eine Organelle eine spezialisierte Untereinheit, normalerweise innerhalb einer Zelle, die eine bestimmte Funktion hat. Der Name Organelle leitet sich von der Vorstellung ab, dass diese Strukturen Teile von Zellen sind, so wie Organe zum Körper gehören, daher Organelle, wobei die Endung -elle eine Verkleinerungsform ist. Organellen sind entweder separat in ihren eigenen Lipiddoppelschichten eingeschlossen (auch membrangebundene Organellen genannt) oder sind räumlich getrennte funktionelle Einheiten ohne eine umgebende Lipiddoppelschicht (nicht membrangebundene Organellen). Obwohl die meisten Organellen funktionelle Einheiten innerhalb von Zellen sind, werden einige funktionelle Einheiten, die sich außerhalb von Zellen erstrecken, oft als Organellen bezeichnet, wie z. B. Zilien, das Flagellum und Archaellum und die Trichozyste.

Organellen werden durch Mikroskopie identifiziert und können auch durch Zellfraktionierung gereinigt werden. Es gibt viele Arten von Organellen, insbesondere in eukaryontischen Zellen. Dazu gehören Strukturen, die das interne Endomembransystem bilden (wie die Kernhülle, das endoplasmatische Retikulum und der Golgi-Apparat) sowie andere Strukturen wie Mitochondrien und Plastiden. Prokaryonten besitzen zwar keine eukaryotischen Organellen, doch enthalten einige von Proteinen umhüllte bakterielle Mikrokompartimente, von denen man annimmt, dass

sie als primitive prokaryotische Organellen fungieren, und es gibt auch Hinweise auf andere membrangebundene Strukturen. Auch die prokaryotische Geißel, die aus der Zelle herausragt, und ihr Motor sowie der weitgehend extrazelluläre Pilus werden oft als Organellen bezeichnet.

In der Biologie werden Organe als abgegrenzte Funktionseinheiten innerhalb eines Organismus definiert.^[3] Die Analogie zwischen Körperorganen und mikroskopischen zellulären Substrukturen ist offensichtlich, denn schon in den frühen Werken gehen die Autoren der entsprechenden Lehrbücher nur selten auf die Unterscheidung zwischen den beiden ein.

In den 1830er Jahren widerlegte Félix Dujardin die Ehrenberg-Theorie, die besagte, dass Mikroorganismen die gleichen Organe wie mehrzellige Tiere haben, nur in geringerem Umfang.

Der deutsche Zoologe Karl August Möbius (1884) war der erste, der den Begriff Organula (Plural von Organulum, dem Diminutiv des lateinischen organum) als Diminutiv von Organ z.B. kleines Organ für zelluläre Strukturen verwendete. In einer Fußnote, die als Korrektur in der nächsten Ausgabe der Zeitschrift veröffentlicht wurde, begründete er seinen Vorschlag, die Organe von Einzellern als "Organellen" zu bezeichnen, da sie nur unterschiedlich geformte Teile einer Zelle seien, im Gegensatz zu den mehrzelligen Organen von Vielzellern.

Typen

Während die meisten Zellbiologen den Begriff Organelle als Synonym für Zellkompartiment betrachten, einen Raum, der oft durch eine oder zwei Lipiddoppelschichten begrenzt ist, beschränken einige Zellbiologen den Begriff auf diejenigen Zellkompartimente, die Desoxyribonukleinsäure (DNS) enthalten, die von ehemals autonomen mikroskopischen Organismen stammen, die durch Endosymbiose erworben wurden.

Nach dieser Definition gäbe es nur zwei große Klassen von Organellen, z. B. solche, die ihre eigene DNA enthalten, und solche, die von endosymbiotischen Bakterien stammen:

- Mitochondrien (in fast allen Eukaryoten)
- Plastiden (z. B. in Pflanzen, Algen und einigen Protisten).

Auch andere Organellen haben vermutlich einen endosymbiotischen Ursprung, enthalten aber keine eigene DNA.

Eine zweite, weniger restriktive Definition von Organellen lautet, dass sie membrangebundene Strukturen sind. Doch selbst bei Verwendung dieser Definition gelten einige Teile der Zelle, die nachweislich eigenständige Funktionseinheiten sind, nicht als Organellen. Daher ist die Verwendung des Begriffs Organelle auch für nicht membrangebundene Strukturen wie Ribosomen üblich und akzeptiert. Dies hat dazu geführt, dass in vielen Texten zwischen membrangebundenen und nicht-membrangebundenen

Organellen unterschieden wird. Die nicht membrangebundenen Organellen, die auch als große biomolekulare Komplexe bezeichnet werden, sind große Ansammlungen von Makromolekülen, die bestimmte und spezialisierte Funktionen ausüben, aber keine Membrangrenzen haben. Viele von ihnen werden als "proteinhaltige Organellen" bezeichnet, da ihre Hauptstruktur aus Proteinen besteht. Zu diesen Zellstrukturen gehören:

- große RNA- und Proteinkomplexe: Ribosom, Spleißosom, Gewölbe
- große Proteinkomplexe: Proteasom, DNA-Polymerase III-Holoenzym, RNA-Polymerase II-Holoenzym, symmetrische Viruskapsiden, Komplex aus GroEL und GroES; Membranproteinkomplexe: Porosom, Photosystem I, ATP-Synthase
- große DNA- und Proteinkomplexe: Nukleosom
- Zentriole und Mikrotubuli-Organisationszentrum (MTOC)
- Zytoskelett
- Geißel
- Nukleolus
- Stresskorn
- Keimzellengranulat
- neuronales Transportgranulat

Die Mechanismen, durch die sich solche nicht-membrangebundenen Organellen bilden und ihre räumliche Integrität bewahren, wurden mit der Phasentrennung zwischen Flüssigkeit und Flüssigkeit verglichen.

Eukaryontische Zellen sind strukturell komplex und per Definition zum Teil durch innere Kompartimente organisiert, die ihrerseits von Lipidmembranen umschlossen sind, die der äußersten Zellmembran ähneln. Die größeren Organellen, wie der Zellkern und die Vakuolen, sind mit dem Lichtmikroskop leicht zu erkennen. Sie gehörten zu den ersten biologischen Entdeckungen, die nach der Erfindung des Mikroskops gemacht wurden.

Nicht alle eukaryontischen Zellen haben alle unten aufgeführten Organellen. In Ausnahmefällen gibt es Zellen, die einige Organellen nicht enthalten, die sonst als universell für Eukaryoten gelten würden (z. B. Mitochondrien). Auch bei der Anzahl der Membranen, die die Organellen umgeben, gibt es gelegentlich Ausnahmen, die in den nachstehenden Tabellen aufgeführt sind, z. B. sind einige, die als Doppelmembranen aufgeführt sind, manchmal mit Einzel- oder Dreifachmembranen anzutreffen. Darüber hinaus variiert die Anzahl der einzelnen Organellen jedes Typs, die in einer bestimmten Zelle zu finden sind, je nach der Funktion dieser Zelle.

Tabelle (1): Wichtige eukaryotische Organellen
--

Organelle	Hauptfunktion	Struktur	Organismen	Anmerkungen
Zellmembran	trennt das Innere aller Zellen von der äußeren Umgebung (dem extrazellulären Raum) und schützt die Zelle vor ihrer Umgebung.	zweidimensionale Flüssigkeit	alle Eukaryoten	
Zellwand	Die Zellwand ist eine starre Struktur aus Zellulose, die der Zelle ihre Form gibt, die Organellen im Inneren der Zelle hält und die Zelle nicht durch osmotischen Druck platzen lässt.	verschiedene	Pflanzen, Protisten, seltene kleptoplastische Organismen	
Chloroplast (Plastid)	Photosynthese, fängt die Energie des Sonnenlichts ein	Doppelmembranfach	Pflanzen, Protisten, seltene kleptoplastische Organismen	hat eine eigene DNA; es wird angenommen, dass sie von der eukaryotischen Urzelle verschlungen wurde (Endosymbiose)
Endoplasmatisches Retikulum	Übersetzung und Faltung neuer Proteine (raues endoplasmatisches Reticulum), Expression von Lipiden (glattes endoplasmatisches Reticulum)	Einzelmembran-Kompartiment	alle Eukaryoten	das raue endoplasmatische Retikulum ist mit Ribosomen bedeckt und hat Falten, die flache

				Säcke sind; das glatte endoplasmatische Retikulum hat Falten, die röhrenförmig sind
Flagellum	Fortbewegung, Sinnesorgane	Eiweiß	einige Eukaryoten	
Golgi-Apparat	Sortierung, Verpackung, Verarbeitung und Modifizierung von Proteinen	Einzelmembran-Kompartiment	alle Eukaryoten	cis-Fläche (konvex) am nächsten zum rauen endoplasmatischen Retikulum; trans-Fläche (konkav) am weitesten vom rauen endoplasmatischen Retikulum entfernt
Mitochondrium	Energieerzeugung aus der Oxidation von Glukosestoffen und der Freisetzung von Adenosintriphosphat	Doppelmembranfach	die meisten Eukaryoten	Bestandteil des Chondrioms; besitzt eine eigene DNA; es wird angenommen, dass es von einer

				eukaryotischen Urzellen verschlungen wurde (Endosymbiose) ^[20]
Nukleus	DNA-Erhaltung, Kontrolle aller Aktivitäten der Zelle, RNA-Transkription	Doppelmembranfach	alle Eukaryoten	enthält den Großteil des Genoms
Vakuolen	Speicherung, Transport, Unterstützung der Homöostase	Einzelmembran-Kompartiment	Eukaryoten	

Mitochondrien und Plastiden, einschließlich der Chloroplasten, haben Doppelmembranen und ihre eigene DNA. Nach der Endosymbiontentheorie sollen sie aus unvollständig verzehrten oder eingedrungenen prokaryotischen Organismen hervorgegangen sein.

Tabelle (2): Kleinere eukaryotische Organellen und Zellbestandteile			
Organelle/Makromolekül	Hauptfunktion	Struktur	Organismen
Akrosom	unterstützt die Verschmelzung der Spermien mit der Eizelle	Einzelmembran-Kompartiment	die meisten Tiere
Autophagosom	Vesikel, das zytoplasmatisches Material und Organellen zum Abbau sequestriert	Doppelmembranfach	alle Eukaryoten

Centriole	Anker für das Zytoskelett, organisiert die Zellteilung durch Bildung von Spindelfasern	Mikrotubuli-Protein	Tiere
Zilium	Bewegung in oder von einem externen Medium; "kritischer Entwicklungssignalweg". ^[21]	Mikrotubuli-Protein	Tiere, Protisten, wenige Pflanzen
Nesselzelle	Stinging	gewunden er Hohltubul us	Nesseltiere
Eyespot-Gerät	detektiert Licht und ermöglicht so die Phototaxis		Grünalgen und andere einzellige photosynthetische Organismen wie z. B. Eugleniden
Glykosom	führt die Glykolyse durch	Einzelmembran-Kompartiment	Einige Protozoen, wie z. B. Trypanosomen.
Glyoxysom	Umwandlung von Fett in Zucker	Einzelmembran-	Pflanzen

		Kompartiment	
Hydrogenosom	Energie- und Wasserstoffherzeugung	Doppelmembranfach	ein paar einzellige Eukaryoten
Lysosom	Abbau großer Moleküle (z. B. Proteine + Polysaccharide)	Einzelmembran-Kompartiment	Tiere
Melanosom	Pigmentspeicher	Einzelmembran-Kompartiment	Tiere
Mitosom	spielt wahrscheinlich eine Rolle beim Aufbau von Eisen-Schwefel-Clustern (Fe-S)	Doppelmembranfach	einige einzellige Eukaryoten, denen Mitochondrien fehlen
Myofibrille	Myozytenkontraktion	gebündelte Fäden	Tiere
Nukleolus	Prä-Ribosomen-Produktion	Protein-DNA-RNA	die meisten Eukaryoten
Ocelloid	erkennt Licht und möglicherweise Formen,	Doppelmembranfach	Mitglieder der Familie der

	wodurch Phototaxis stattfinden kann		Warnowiaceae
In Klammern	nicht gekennzeichnet	nicht gekennzeichnet	Pilze
Peroxisom	Abbau des metabolischen Wasserstoffperoxids	Einzelmembran-Kompartiment	alle Eukaryoten
Porosom	Sekretariatsportal	Einzelmembran-Kompartiment	alle Eukaryoten
Proteasom	Abbau nicht benötigter oder beschädigter Proteine durch Proteolyse	sehr großer Proteinkomplex	alle Eukaryoten, alle Archaeen und einige Bakterien
Ribosom (80S)	Übersetzung von RNA in Proteine	RNA-Protein	alle Eukaryoten
Stresskorn	mRNA-Speicherung ^[22]	membranlos (mRNP-Komplexe)	die meisten Eukaryoten

TIGER-Bereich	mRNA, die für Proteine kodiert	membranlos	die meisten Organismen
Vesikel	Stofftransport	Einzelmembrankompartiment	alle Eukaryoten

Prokaryonten sind strukturell nicht so komplex wie Eukaryonten. Früher dachte man, dass sie wenig interne Organisation haben und keine zellulären Kompartimente und internen Membranen besitzen, aber langsam tauchen Details über die internen Strukturen von Prokaryonten auf, die diese Annahmen umstoßen. Ein früher Irrtum war die in den 1970er Jahren entwickelte Idee, dass Bakterien Zellmembranfalten, so genannte Mesosomen, enthalten könnten, die sich jedoch später als Artefakte herausstellten, die durch die zur Vorbereitung der Zellen für die Elektronenmikroskopie verwendeten Chemikalien verursacht wurden.

Es gibt jedoch zunehmend Hinweise auf eine Kompartimentierung zumindest bei einigen Prokaryonten. Jüngste Forschungen haben ergeben, dass zumindest einige Prokaryonten Mikrokompartimente, wie z. B. Carboxysomen, besitzen. Diese subzellulären Kompartimente haben einen Durchmesser von 100-200 nm und sind von einer Hülle aus Proteinen umgeben. Noch bemerkenswerter ist die Beschreibung von membrangebundenen

Magnetosomen in Bakterien, über die im Jahr 2006 berichtet wurde.

Das bakterielle Phylum Planctomycetes hat eine Reihe von Kompartimentierungsmerkmalen offenbart. Der Zellplan von Planctomycetes umfasst eine intrazytoplasmatische Membran, die das Zytoplasma in Paryphoplasma (einen äußeren, ribosomenfreien Raum) und Pirellosom (oder Riboplasma, einen inneren, ribosomenhaltigen Raum) trennt. Membrangebundene Anammoxosomen wurden in fünf Planctomycetes-Gattungen entdeckt, die eine anaerobe Ammoniumoxidation durchführen. Bei der Planctomycetes-Art Gemmata obscuriglobus wurde eine kernartige Struktur entdeckt, die von Lipidmembranen umgeben ist.

Die Kompartimentierung ist ein Merkmal der photosynthetischen Strukturen von Prokaryonten. Lila Bakterien haben "Chromatophoren", das sind Reaktionszentren, die sich in Einstülpungen der Zellmembran befinden. Grüne Schwefelbakterien haben Chlorosomen, photosynthetische Antennenkomplexe, die an die Zellmembranen gebunden sind. Cyanobakterien haben interne Thylakoidmembranen für die lichtabhängige Photosynthese; Untersuchungen haben ergeben, dass die Zellmembran und die Thylakoidmembranen nicht miteinander verbunden sind.

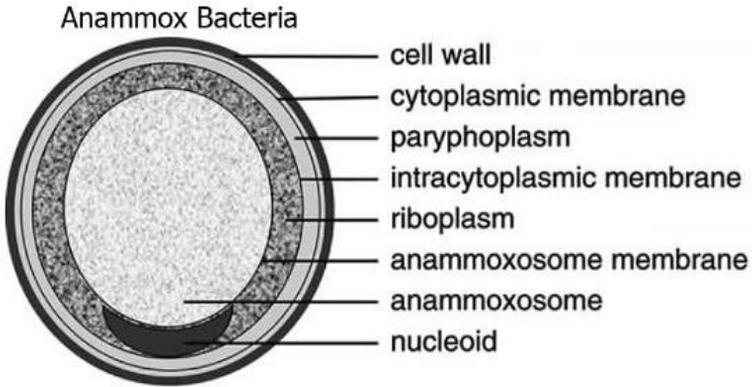


Abbildung (35): Anammox-Bakterien.

Tabelle (3): Prokaryotische Organellen und Zellbestandteile

Organelle/ Makromol ekül	Hauptfunktion	Struktur	Organismen
Anammox osom	anaerobe Ammoniumoxidation	ladderane Lipidmembran	"Candidatus"- Bakterien innerhalb der Planctomycetes
Carboxyso m	Kohlenstoffixierung	bakterielles Mikrokompartiment mit Proteinhülle	einige Bakterien
Chlorosom	Photosynthese	an der Zellmembran befestigter Lichtsammelkomplex	grüne Schwefelbakterien
Flagellum	Bewegung im externen Medium	Proteinfilament	einige Prokaryoten
Magnetoso m	magnetische Ausrichtung	anorganischer Kristall, Lipidmembran	magnetotaktische Bakterien

Nukleoid	DNA-Erhaltung, Transkription in RNA	DNA-Protein	Prokaryoten
Pilus	Anhaftung an andere Zellen zur Konjugation oder an ein festes Substrat zur Erzeugung von Bewegungskraften.	ein haarähnliches Anhängsel, das aus der Plasmamembran herausragt (wenn auch teilweise darin eingebettet)	prokaryotische Zellen
Plasmid	DNA-Austausch	zirkuläre DNA	einige Bakterien
Ribosom (70S)	Übersetzung von RNA in Proteine	RNA-Protein	Bakterien und Archaeen
Thylakoid-Membranen	Photosynthese	Photosystemproteine und Pigmente	meist Cyanobakterien

E - Nukleinsäuren

Nukleinsäuren sind Biopolymere, also große Biomoleküle, die für alle bekannten Lebensformen unerlässlich sind. Sie bestehen aus Nucleotiden, d. h. Monomeren, die aus drei Komponenten bestehen: einem 5-Kohlenstoff-Zucker, einer Phosphatgruppe und einer stickstoffhaltigen Base. Die beiden Hauptklassen der Nucleinsäuren sind die Desoxyribonucleinsäure (DNA) und die Ribonucleinsäure (RNA). Handelt es sich bei dem Zucker um Ribose, ist das Polymer RNA; handelt es sich bei dem Zucker um das Ribose-Derivat Desoxyribose, ist das Polymer DNA.

Nucleinsäuren sind natürlich vorkommende chemische Verbindungen, die als primäre informationstragende Moleküle in den Zellen dienen und das genetische Material ausmachen. Nucleinsäuren sind in allen Lebewesen reichlich vorhanden, wo sie die Informationen jeder lebenden Zelle und jeder Lebensform auf der Erde erzeugen, kodieren und speichern. Sie haben wiederum die Aufgabe, diese Informationen innerhalb und außerhalb des Zellkerns an die inneren Vorgänge der Zelle und schließlich an die nächste Generation jedes lebenden Organismus zu übertragen und auszudrücken. Die kodierte Information ist in der Nucleinsäuresequenz enthalten und wird über diese übermittelt, die die "Stufenleiter" der Nucleotide innerhalb der RNA- und DNA-Moleküle bildet. Sie spielen eine besonders wichtige Rolle bei der Steuerung der Proteinsynthese.

Nukleotidketten werden zu schraubenförmigen Rückgraten verbunden - in der Regel ein Rückgrat für die RNA und zwei für die DNA - und zu Ketten von Basenpaaren zusammengefügt, die aus den fünf primären oder kanonischen Nukleobasen ausgewählt werden: Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin und Uracil. Thymin kommt nur in der DNA und Uracil nur in der RNA vor. Mit Hilfe von Aminosäuren und dem als Proteinsynthese bekannten Prozess,^[1] ermöglicht die spezifische Sequenzierung dieser Nukleobasenpaare in der DNA die Speicherung und Übertragung kodierter Anweisungen in Form von Genen. In der RNS sorgt die Sequenzierung der Basenpaare für die Herstellung neuer Proteine, die das Gerüst und die Teile sowie die meisten chemischen Prozesse aller Lebensformen bestimmen.

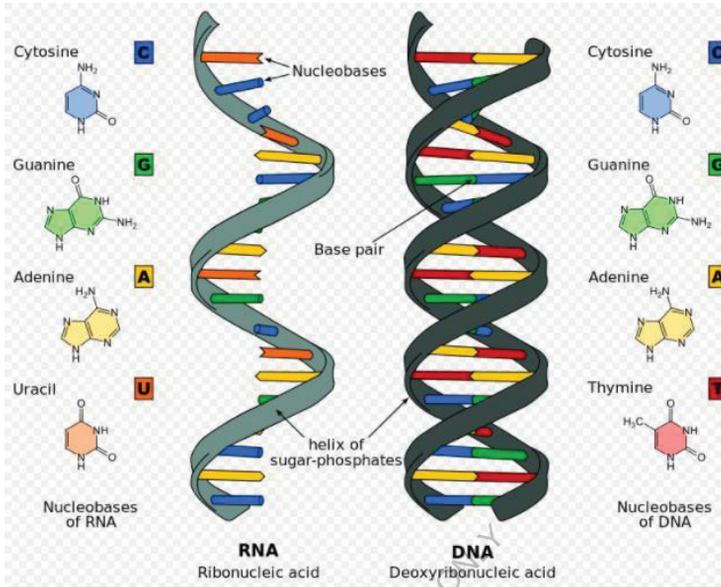


Abbildung (36): Strukturen von DNA und RNA.

- Nuclein wurde 1869 von Friedrich Miescher an der Universität Tübingen, Deutschland, entdeckt.
- In den frühen 1880er Jahren reinigte Albrecht Kossel die Substanz weiter und entdeckte ihre stark sauren Eigenschaften. Später identifizierte er auch die Nucleobasen.
- **1889** kreiert Richard Altmann den Begriff Nucleinsäure
- Im Jahr **1938** veröffentlichten Astbury und Bell das erste Röntgenbeugungsmuster der DNA.
- Im Jahr **1944** zeigte das Avery-MacLeod-McCarty-Experiment, dass die DNA Träger der genetischen Information ist.
- **1953** präsentierten Watson und Crick die Struktur der DNA.

Experimentelle Untersuchungen von Nucleinsäuren sind ein wichtiger Bestandteil der modernen biologischen und medizinischen Forschung und bilden die Grundlage für die Genom- und die forensische Wissenschaft sowie für die Biotechnologie und die pharmazeutische Industrie.

Nucleinsäuren sind im Allgemeinen sehr große Moleküle. In der Tat sind DNA-Moleküle wahrscheinlich die größten bekannten Einzelmoleküle. Gut untersuchte biologische Nucleinsäuremoleküle reichen von 21 Nucleotiden (kleine interferierende RNA) bis zu großen Chromosomen (das menschliche Chromosom 1 ist ein einziges Molekül, das 247 Millionen Basenpaare enthält).

In den meisten Fällen sind natürlich vorkommende DNA-Moleküle doppelsträngig und RNA-Moleküle einzelsträngig. Es gibt jedoch zahlreiche Ausnahmen - einige Viren haben Genome, die aus doppelsträngiger RNA bestehen, andere Viren haben einzelsträngige DNA-Genome, und unter bestimmten Umständen können sich Nucleinsäure-Strukturen mit drei oder vier Strängen bilden.

Nucleinsäuren sind lineare Polymere (Ketten) aus Nucleotiden. Jedes Nucleotid besteht aus drei Komponenten: einer Purin- oder Pyrimidin-Nucleobase (manchmal auch als *stickstoffhaltige Base* oder einfach als *Base* bezeichnet), einem Pentosezucker und einer Phosphatgruppe, die das Molekül sauer macht. Die Substruktur, die

aus einer Nukleobase und einem Zucker besteht, wird als Nucleosid bezeichnet. Die Nucleinsäuretypen unterscheiden sich durch die Struktur des Zuckers in ihren Nucleotiden - die DNA enthält 2'-Desoxyribose, während die RNA Ribose enthält (der einzige Unterschied ist das Vorhandensein einer Hydroxylgruppe). Auch die Nucleobasen, die in den beiden Nucleinsäuretypen vorkommen, sind unterschiedlich: Adenin, Cytosin und Guanin kommen sowohl in der RNA als auch in der DNA vor, während Thymin in der DNA und Uracil in der RNA vorkommt.

Die Zucker und Phosphate in Nucleinsäuren sind durch Phosphodiesterbindungen in einer alternierenden Kette (Zucker-Phosphat-Rückgrat) miteinander verbunden. In der konventionellen Nomenklatur sind die Kohlenstoffe, an denen die Phosphatgruppen hängen, die 3'-Endkohlenstoffe und die 5'-Endkohlenstoffe des Zuckers. Dies verleiht den Nucleinsäuren eine Richtungsabhängigkeit, und die Enden der Nucleinsäuremoleküle werden als 5'-Ende und 3'-Ende bezeichnet. Die Nucleobasen sind mit den Zuckern über eine N-glykosidische Bindung verbunden, an der ein Ringstickstoff der Nucleobase (N-1 für Pyrimidine und N-9 für Purine) und das 1'-Kohlenstoffatom des Pentosezuckerrings beteiligt sind.

Auch Nicht-Standard-Nucleoside kommen sowohl in der RNA als auch in der DNA vor und entstehen in der Regel durch Modifikation der Standard-Nucleoside innerhalb des DNA-

Moleküls oder des primären (ursprünglichen) RNA-Transkripts. Transfer-RNA-Moleküle (tRNA) enthalten eine besonders große Anzahl modifizierter Nukleoside.

- Einige der letzten Punkte wurden als Nukleinsäuren bezeichnet, obwohl sie eigentlich keine Nukleinsäuren sind. Nukleinsäuren kommen in den Kernen der Zellen vor, aber Moleküle wie PNAs oder Morpholinos sind rein synthetische Analoga. Sie sollten entweder als solche gekennzeichnet oder ganz aus dieser Liste gestrichen werden (obwohl ich denke, dass sie von ausreichendem Interesse sind, um beibehalten zu werden).
- Ich habe eine Seite mit dem Titel "Nukleinsäureanaloga" erstellt, um die Analoga zu verlinken. Es gibt viele verwaiste Artikel, die entweder unter Genetik oder Biochemie kategorisiert sind (je nach Fachgebiet der Autoren?). wäre ein "Andere" für die Vorlage geeignet? Squidonium (talk) 14:58, 20. November 2007 (UTC) behoben.
- cpDNA (Chloroplasten-DNA) sollte hinzugefügt werden; allerdings gibt es noch keine Seite dafür (cpDNA leitet zu Chloroplast weiter). - tameeria (talk) 04:28, 11. Dez. 2007 (UTC)

Ein DNA- oder RNA-Molekül unterscheidet sich von einem anderen in erster Linie durch die Sequenz der Nukleotide. Nukleotidsequenzen sind in der Biologie von großer Bedeutung, da

sie die ultimativen Anweisungen enthalten, die alle biologischen Moleküle, Molekülverbände, subzellulären und zellulären Strukturen, Organe und Organismen kodieren und unmittelbar Kognition, Gedächtnis und Verhalten ermöglichen. Enorme Anstrengungen wurden unternommen, um experimentelle Methoden zur Bestimmung der Nukleotidsequenz biologischer DNA- und RNA-Moleküle zu entwickeln,^{[24][25]} und heute werden täglich Hunderte Millionen von Nukleotiden in Genomzentren und kleineren Labors weltweit sequenziert. Neben der Pflege der GenBank-Datenbank für Nukleinsäuresequenzen bietet das NCBI Analyse- und Abfrageressourcen für die Daten in GenBank und andere biologische Daten, die über die NCBI-Website verfügbar sind.^[26]

Desoxyribonukleinsäure

Die Desoxyribonukleinsäure (DNS) ist eine Nukleinsäure, die die genetischen Anweisungen für die Entwicklung und das Funktionieren aller bekannten lebenden Organismen enthält. Die DNA-Abschnitte, die diese genetische Information tragen, werden als Gene bezeichnet. Auch andere DNA-Sequenzen haben strukturelle Aufgaben oder sind an der Regulierung der Nutzung dieser genetischen Informationen beteiligt. Neben der RNA und den Proteinen ist die DNA eines der drei wichtigsten Makromoleküle, die für alle bekannten Lebensformen unerlässlich

sind. Die DNS besteht aus zwei langen Polymeren aus einfachen Einheiten, den Nukleotiden, deren Rückgrat aus Zuckern und Phosphatgruppen besteht, die durch Esterbindungen verbunden sind. Diese beiden Stränge verlaufen in entgegengesetzter Richtung zueinander und sind daher antiparallel. An jeden Zucker ist eine von vier Arten von Molekülen gebunden, die als Nucleobasen (informell: Basen) bezeichnet werden. Die Abfolge dieser vier Nucleobasen entlang des Rückgrats kodiert die Information. Diese Informationen werden mit Hilfe des genetischen Codes gelesen, der die Reihenfolge der Aminosäuren in den Proteinen festlegt. Das Ablesen des Codes erfolgt durch Kopieren von DNA-Abschnitten in die verwandte Nucleinsäure RNA in einem Prozess, der Transkription genannt wird. In den Zellen ist die DNA in langen Strukturen, den Chromosomen, angeordnet. Bei der Zellteilung werden diese Chromosomen im Prozess der DNA-Replikation verdoppelt, wodurch jede Zelle ihren eigenen vollständigen Chromosomensatz erhält. Eukaryontische Organismen (Tiere, Pflanzen, Pilze und Protisten) speichern den größten Teil ihrer DNA im Zellkern und einen Teil ihrer DNA in Organellen, wie Mitochondrien oder Chloroplasten. Im Gegensatz dazu speichern Prokaryoten (Bakterien und Archaeen) ihre DNA nur im Zytoplasma. Innerhalb der Chromosomen verdichten und organisieren Chromatinproteine wie Histone die DNA. Diese kompakten Strukturen lenken die Wechselwirkungen zwischen der DNA und anderen Proteinen und

helfen dabei zu steuern, welche Teile der DNA transkribiert werden.

Ribonukleinsäure

Die Ribonukleinsäure (RNA) hat die Aufgabe, die genetische Information aus den Genen in die Aminosäuresequenzen der Proteine umzuwandeln. Zu den drei universellen RNA-Typen gehören die Transfer-RNA (tRNA), die Boten-RNA (mRNA) und die ribosomale RNA (rRNA). Die Boten-RNA dient der Übermittlung der genetischen Sequenzinformationen zwischen der DNA und den Ribosomen und steuert die Proteinsynthese; sie überträgt die Anweisungen von der DNA im Zellkern zum Ribosom. Die ribosomale RNA liest die DNA-Sequenz und katalysiert die Bildung von Peptidbindungen. Die Transfer-RNA dient als Trägermolekül für die Aminosäuren, die in der Proteinsynthese verwendet werden sollen, und ist für die Entschlüsselung der mRNA verantwortlich. Darüber hinaus sind inzwischen viele weitere RNA-Klassen bekannt.

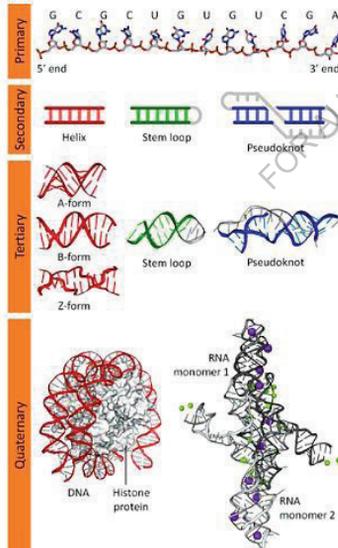
Künstliche Nukleinsäure

Künstliche Nukleinsäureanaloga wurden von Chemikern entwickelt und synthetisiert. Dazu gehören Peptidnukleinsäure, Morpholino- und Locked-Nukleinsäure, Glykolnukleinsäure und Threose-Nukleinsäure. Jede dieser Nukleinsäuren unterscheidet

sich von der natürlich vorkommenden DNA oder RNA durch Veränderungen am Molekülgerüst.

Strukturen der Nukleinsäure

Die Nukleinsäurestruktur bezieht sich auf die Struktur von Nukleinsäuren wie DNA und RNA. Chemisch gesehen sind sich DNA und RNA sehr ähnlich. Die Struktur von Nukleinsäuren wird häufig in vier verschiedene Ebenen unterteilt: primär, sekundär, tertiär und quaternär.



Size of this preview: 377 x 598 pixels. Other resolutions: 151 x 240 pixels | 302 x 480 pixels | 378 x 600 pixels | 484 x 768 pixels | 1,253 x 1,989 pixels.

Original file (1,253 x 1,989 pixels, file size: 798 KB, MIME type: image/png)

Abbildung (37): Die Primärstruktur besteht aus einer linearen Abfolge von Nucleotiden.

Die Primärstruktur besteht aus einer linearen Abfolge von Nucleotiden, die durch eine Phosphodiesterbindung miteinander verbunden sind. Diese lineare Sequenz von Nucleotiden bildet die Primärstruktur der DNA oder RNA. Nucleotide bestehen aus 3 Komponenten:

1. Stickstoffhaltige Basis
 1. Adenin
 2. Guanin
 3. Cytosin
 4. Thymin (nur in der DNA vorhanden)
 5. Uracil (nur in RNA vorhanden)
2. 5-Kohlenstoff-Zucker, der Desoxyribose (in der DNA) und Ribose (in der RNA) genannt wird.
3. Eine oder mehrere Phosphatgruppen.^[1]

Die Stickstoffbasen Adenin und Guanin haben eine Purinstruktur und bilden eine glykosidische Bindung zwischen ihrem 9-Stickstoff und der 1'-OH-Gruppe der Desoxyribose. Cytosin, Thymin und Uracil sind Pyrimidine und bilden daher glykosidische Bindungen zwischen ihrem 1-Stickstoff und der 1'-OH-Gruppe der Desoxyribose. Sowohl bei den Purin- als auch bei den Pyrimidinbasen bildet die Phosphatgruppe eine Bindung mit dem

Desoxyribosezucker durch eine Esterbindung zwischen einer ihrer negativ geladenen Sauerstoffgruppen und dem 5'-OH des Zuckers. Die Polarität in DNA und RNA ergibt sich aus den Sauerstoff- und Stickstoffatomen im Rückgrat. Nukleinsäuren werden gebildet, wenn Nukleotide durch Phosphodiesterbindungen zwischen den 5'- und 3'-Kohlenstoffatomen zusammenkommen. Eine Nukleinsäuresequenz ist die Reihenfolge der Nukleotide innerhalb eines DNA- (GACT) oder RNA- (GACU) Moleküls, die durch eine Reihe von Buchstaben festgelegt ist. Die Sequenzen werden vom 5'- zum 3'-Ende dargestellt und bestimmen die kovalente Struktur des gesamten Moleküls. Sequenzen können zu einer anderen Sequenz komplementär sein, d. h. die Basen an jeder Position sind komplementär, aber auch in umgekehrter Reihenfolge. Ein Beispiel für eine komplementäre Sequenz zu AGCT ist TCGA. Die DNA ist doppelsträngig und enthält sowohl einen Sinnesstrang als auch einen Gegensesstrang. Daher wird die komplementäre Sequenz zum Sinnstrang sein.

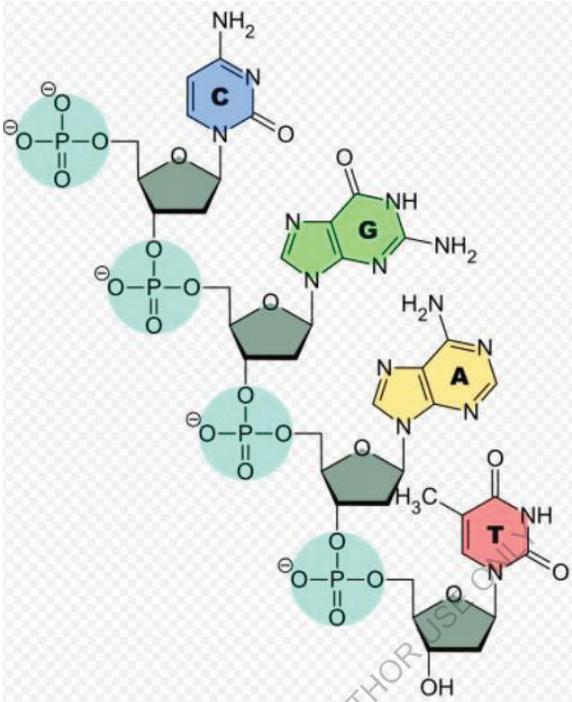


Abbildung (38): Strukturen der stickstoffhaltigen Basen.

DNA

Die Sekundärstruktur ist die Gesamtheit der Wechselwirkungen zwischen den Basen, d. h. die Teile der Stränge, die aneinander gebunden sind. In der DNA-Doppelhelix werden die beiden Stränge der DNA durch Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten. Die Nukleotide des einen Strangs bilden Basenpaare mit dem Nukleotid des anderen Strangs. Die Sekundärstruktur ist verantwortlich für die Form, die die

Nukleinsäure annimmt. Die Basen in der DNA werden als Purine und Pyrimidine klassifiziert. Bei den Purinen handelt es sich um Adenin und Guanin. Purine bestehen aus einer doppelten Ringstruktur, einem sechsgliedrigen und einem fünfgliedrigen Ring mit Stickstoff. Die Pyrimidine sind Cytosin und Thymin. Sie haben eine einfache Ringstruktur, einen sechsgliedrigen Ring mit Stickstoff. Eine Purinbase paart sich immer mit einer Pyrimidinbase (Guanin (G) paart sich mit Cytosin (C) und Adenin (A) paart sich mit Thymin (T) oder Uracil (U)). Die Sekundärstruktur der DNA wird in erster Linie durch die Basenpaarung der beiden Polynukleotidstränge bestimmt, die umeinander gewickelt sind und eine Doppelhelix bilden. Obwohl die beiden Stränge durch Wasserstoffbrückenbindungen in Basenpaaren ausgerichtet sind, sind die stärkeren Kräfte, die die beiden Stränge zusammenhalten, Stapelwechselwirkungen zwischen den Basen. Diese Stapelwechselwirkungen werden durch Van-der-Waals-Kräfte und hydrophobe Wechselwirkungen stabilisiert und weisen eine große lokale Strukturvariabilität auf. Außerdem gibt es in der Doppelhelix zwei Furchen, die aufgrund ihrer relativen Größe als Hauptfurchen und Nebenfurchen bezeichnet werden.

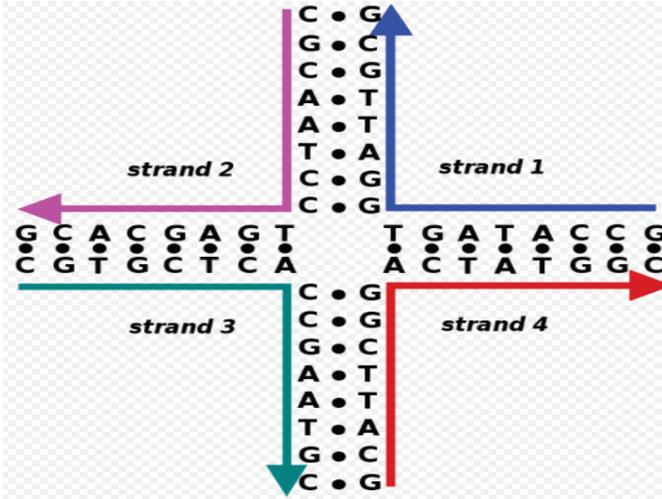


Abbildung (39): Strang 1, Strang 2, Strang 3 und Strang 4 der Nukleinsäure (DNA).

RNA

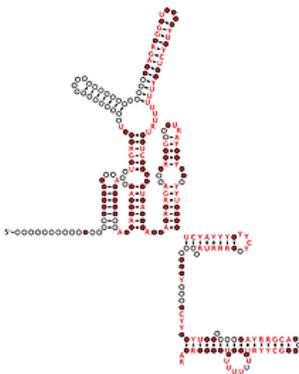


Abbildung (40): Sekundärstruktur der RNA.

Ein Beispiel für die Sekundärstruktur der RNA. Dieses Bild enthält mehrere Strukturelemente, darunter einzelsträngige und doppelsträngige Bereiche, Ausbuchtungen, interne Schleifen und Haarnadelschleifen. Doppelsträngige RNA bildet eine A-Typ-Helixstruktur, im Gegensatz zur üblichen B-Typ-Konformation, die von doppelsträngigen DNA-Molekülen eingenommen wird.

Die Sekundärstruktur der RNA besteht aus einem einzigen Polynukleotid. Die Basenpaarung in der RNA findet statt, wenn sich die RNA zwischen komplementären Regionen faltet. In RNA-Molekülen finden sich häufig sowohl einzel- als auch doppelsträngige Regionen.

Die vier Grundelemente der Sekundärstruktur der RNA sind:

- **Helices**
- **Beulen**
- **Schleifen**
- **Abzweigungen**

Die antiparallelen Stränge bilden eine Helixform.^[3] Ausbuchtungen und innere Schleifen entstehen durch die Trennung der Doppelhelix entweder auf einem Strang (Ausbuchtung) oder auf beiden Strängen (innere Schleifen) durch ungepaarte Nukleotide.

Die Stem-Loop oder Haarnadelschleife ist das häufigste Element der RNA-Sekundärstruktur. Eine Stem-Loop entsteht, wenn sich die RNA-Ketten auf sich selbst zurückfalten, um einen doppelhelicalen Trakt zu bilden, der "Stem" genannt wird, während die ungepaarten Nukleotide einen einzelsträngigen Bereich bilden, der "Loop" genannt wird. Ein Tetraloop ist eine vier Basenpaare umfassende Haarnadel-RNA-Struktur. In der ribosomalen RNA gibt es drei häufige Tetraloop-Familien: UNCG, GNRA und CUUG (*N* ist eines der vier Nukleotide und *R* ist ein Purin). UNCG ist das stabilste Tetraloop.

Pseudoknoten sind eine RNA-Sekundärstruktur, die erstmals beim Rübengelbmosaikvirus entdeckt wurde. Pseudoknoten entstehen, wenn sich Nukleotide aus der Haarnadelschleife mit einer einzelsträngigen Region außerhalb der Haarnadel verbinden und ein schraubenförmiges Segment bilden. Pseudoknoten der H-Typ-Faltung sind am besten charakterisiert. Bei der H-Typ-Faltung paaren sich Nukleotide in der Haarnadelschleife mit den Basen außerhalb des Haarnadelstamms und bilden einen zweiten Stamm und eine zweite Schleife. Dies führt zur Bildung von Pseudoknoten mit zwei Stämmen und zwei Schleifen. Pseudoknoten sind funktionelle Elemente in der RNA-Struktur, die unterschiedliche Funktionen haben und in den meisten RNA-Klassen vorkommen.

Die Sekundärstruktur der RNA kann anhand experimenteller Daten über die Sekundärstrukturelemente, Helices, Schleifen und

Ausbuchtungen vorhergesagt werden. Die DotKnot-PW-Methode wird für die vergleichende Vorhersage von Pseudoknoten verwendet. Die wichtigsten Punkte der DotKnot-PW-Methode sind die Bewertung der Ähnlichkeiten, die in Stämmen, Sekundärelementen und H-Typ-Pseudoknoten gefunden werden.

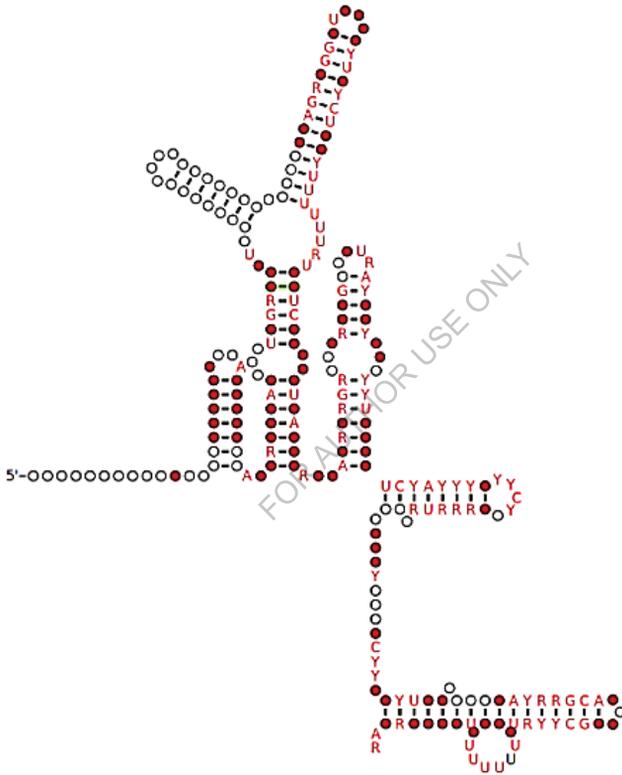


Abbildung (41): Tertiärstruktur der RNA.

Die Tertiärstruktur bezieht sich auf die Anordnung der Atome im dreidimensionalen Raum unter Berücksichtigung geometrischer

und sterischer Beschränkungen. Sie ist eine höhere Ordnung als die Sekundärstruktur, bei der eine groß angelegte Faltung in einem linearen Polymer stattfindet und die gesamte Kette in eine bestimmte dreidimensionale Form gefaltet wird. Es gibt 4 Bereiche, in denen sich die Strukturformen der DNA unterscheiden können.

1. Händigkeit - rechts oder links
2. Länge der Helixwindung
3. Anzahl der Basenpaare pro Runde
4. Größenunterschied zwischen der Haupt- und der Nebenrinne^[3]

Die tertiäre Anordnung der DNA-Doppelhelix im Raum umfasst B-DNA, A-DNA und Z-DNA.

Die B-DNA ist die häufigste Form der DNA in vivo und ist eine schmalere, längliche Helix als die A-DNA. Ihre breite Hauptfurchung macht sie für Proteine besser zugänglich. Auf der anderen Seite hat sie eine schmale Nebenrinne. Die bevorzugten Konformationen der B-DNA treten bei hohen Wasserkonzentrationen auf; die Hydratisierung der Nebenrinne scheint die B-DNA zu begünstigen. Die Basenpaare der B-DNA stehen nahezu senkrecht zur Helixachse. Der Zuckerpucker, der die Form der α -Helix bestimmt, d. h. ob die Helix in der A-Form oder in der B-Form vorliegt, tritt am C2'-Ende auf.

A-DNA ist eine Form des DNA-Duplex, die unter Austrocknungsbedingungen beobachtet wird. Sie ist kürzer und breiter als die B-DNA. Die RNA nimmt diese doppelhelicale Form an, und RNA-DNA-Duplexe sind meist A-Form, aber es wurden auch RNA-DNA-Duplexe in B-Form beobachtet. In lokalisierten Einzelstrang-Dinukleotid-Kontexten kann die RNA auch die B-Form annehmen, ohne sich mit der DNA zu paaren. A-DNA hat eine tiefe, enge Hauptfurche, die sie für Proteine nicht leicht zugänglich macht. Ihre breite, flache Nebenrinne macht sie dagegen für Proteine zugänglich, allerdings mit geringerem Informationsgehalt als die Hauptrinne. Ihre bevorzugte Konformation liegt bei niedrigen Wasserkonzentrationen vor. Die Basenpaare der A-DNA sind gegenüber der Helixachse gekippt und von der Achse verschoben. Der Zuckerpucker tritt am C3'-Ende auf, und in der RNA hemmt 2'-OH die C2'-Endekonformation.^[14] Die A-DNA, die lange Zeit nur als Laborkunstwerk betrachtet wurde, hat inzwischen mehrere biologische Funktionen.

Z-DNA ist eine relativ seltene linkshändige Doppelhelix. Bei entsprechender Sequenz und superhelicaler Spannung kann sie in vivo gebildet werden, ihre Funktion ist jedoch unklar. Sie hat eine schmalere, länglichere Helix als A oder B. Die Hauptrinne der Z-DNA ist nicht wirklich eine Rinne, und sie hat eine schmale Nebenrinne. Die bevorzugte Konformation tritt auf, wenn hohe

Salzkonzentrationen vorhanden sind. Es gibt einige Basensubstitutionen, die jedoch eine alternierende Purin-Pyrimidin-Sequenz erfordern. Das N2-Amino von G H bindet an 5' PO, was den langsamen Austausch von Protonen und die Notwendigkeit des Purins G erklärt. Die Basenpaare der Z-DNA stehen nahezu senkrecht zur Helixachse. Z-DNA enthält keine einzelnen Basenpaare, sondern eine GpC-Wiederholung mit unterschiedlichen P-P-Abständen für GpC und CpG. Auf dem GpC-Stapel gibt es eine gute Basenüberlappung, während auf dem CpG-Stapel weniger Überlappung vorhanden ist. Das Zickzack-Rückgrat der Z-DNA ist darauf zurückzuführen, dass die Konformation des C-Zuckers die Konformation der glykosidischen Bindung des G kompensiert. Die Konformation von G ist syn, C2'-endo; für C ist sie anti, C3'-endo.

Ein lineares DNA-Molekül mit freien Enden kann sich drehen, um sich den Veränderungen verschiedener dynamischer Prozesse in der Zelle anzupassen, indem es ändert, wie oft sich die beiden Ketten seiner Doppelhelix umeinander drehen. Einige DNA-Moleküle sind kreisförmig und unterliegen topologischen Beschränkungen. Kürzlich wurde auch beschrieben, dass zirkuläre RNA eine natürliche, weit verbreitete Klasse von Nukleinsäuren ist, die in vielen Organismen vorkommt.

Eine kovalent geschlossene, zirkuläre DNA, auch bekannt als cccDNA, ist topologisch eingeschränkt, da sich die Anzahl der

umeinander gewundenen Ketten nicht ändern kann. Diese cccDNA kann supercoiled sein, was die Tertiärstruktur der DNA darstellt. Supercoiling ist durch die Verknüpfungszahl, die Verdrehung und die Windung gekennzeichnet. Die Verknüpfungszahl (Lk) für zirkuläre DNA ist definiert als die Anzahl der Durchgänge, die ein Strang durch den anderen Strang machen müsste, um die beiden Stränge vollständig zu trennen. Die Verknüpfungszahl für zirkuläre DNA kann nur durch Aufbrechen einer kovalenten Bindung in einem der beiden Stränge geändert werden. Die Verknüpfungszahl einer cccDNA ist immer eine ganze Zahl und setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: Verdrehungen (T_w) und Verkrümmungen (W_r).

Verdrehungen sind die Anzahl der Verdrehungen der beiden DNA-Stränge umeinander. Windungen sind die Anzahl der Überkreuzungen der DNA-Helix über sich selbst. Die DNA in den Zellen ist negativ überdreht und hat die Tendenz, sich abzuwickeln. Daher ist die Trennung der Stränge bei negativ supercoiled DNA leichter als bei entspannter DNA. Die beiden Komponenten der supergespulten DNA sind solenoid und plektonemisch. Die plektonemische Supercoil kommt in Prokaryonten vor, während die solenoidale Supercoil meist in Eukaryonten zu finden ist.

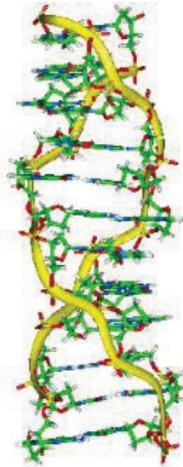
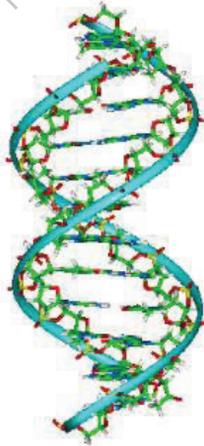
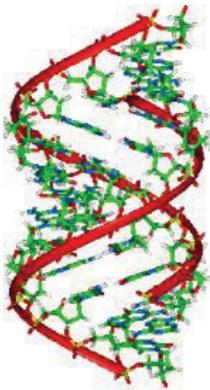
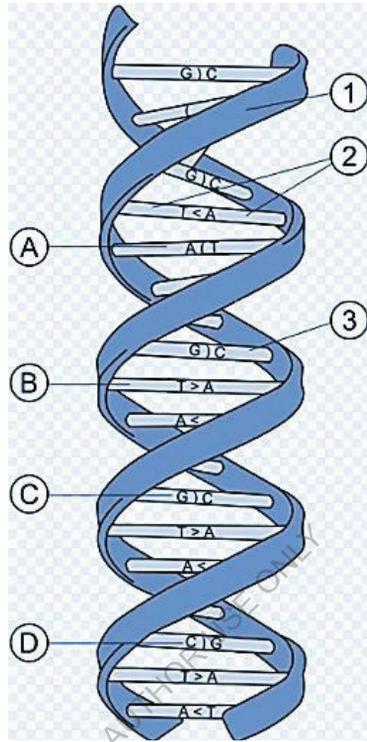


Abbildung (42): Quaternäre Struktur der Nukleinsäure.

Die quaternäre Struktur von Nukleinsäuren ähnelt der quaternären Struktur von Proteinen. Obwohl einige der Konzepte nicht genau die gleichen sind, bezieht sich die quaternäre Struktur auf eine höhere Organisationsebene der Nukleinsäuren. Außerdem bezieht sie sich auf die Wechselwirkungen der Nukleinsäuren mit anderen Molekülen. Die am häufigsten anzutreffende Form der übergeordneten Organisation von Nukleinsäuren ist das Chromatin, das mit den kleinen Proteinen, den Histonen, interagiert. Die quaternäre Struktur bezieht sich auch auf die Wechselwirkungen zwischen den einzelnen RNA-Einheiten im Ribosom oder Spleißosom .

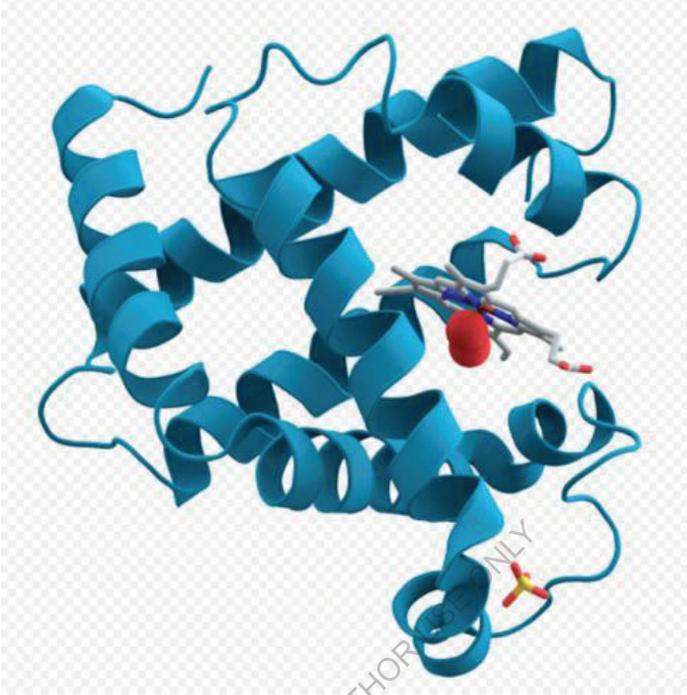


Abbildung (43): Quaternäre Struktur der Nukleinsäure.

Nukleinsäure-Methoden sind Techniken, die zur Untersuchung von Nukleinsäuren eingesetzt werden: DNA und RNA.

- Klärung
- DNA-Extraktion
- Phenol-Chloroform-Extraktion
- Minisäulen-Reinigung
- RNA-Extraktion
- Ausleger-Methode
- Synchronous coefficient of drag alteration (SCODA) DNA-Reinigung

Quantifizierung

- Abundanz in Gewicht: Spektroskopische Quantifizierung von Nukleinsäuren
- Absolute Häufigkeit in Zahlen: Polymerase-Kettenreaktion in Echtzeit (quantitative PCR)
- Relative Abundanz im Hochdurchsatzverfahren: DNA-Mikroarray
- Absolute Abundanz im Hochdurchsatz: serielle Analyse der Genexpression (SAGE)
- Größe: Gelelektrophorese

Synthese

- *De novo*: Oligonukleotidsynthese
- Amplifikation: Polymerase-Kettenreaktion (PCR).

Kinetik

- Multiparametrische Oberflächenplasmonenresonanz
- Dualpolarisations-Interferometrie
- Quarzkristallmikrowaage mit Verlustleistungsüberwachung (QCM-D).

Funktion der Gene

RNA-Interferenz

Andere

- Bisulfit-Sequenzierung
- DNA-Sequenzierung
- Expressionsklonierung
- Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
- Lab-on-a-chip
- Vergleich von Nukleinsäure-Simulationssoftware
- Northern Blot

- Nuklearer Nachlaufstest
- Radioaktivität in den Biowissenschaften
- Southern Blot
- Differenzialzentrifugation (Saccharosegradient)
- Toeprinting-Versuch
- Verschiedene bioinformatische Methoden, wie in der Liste der Software zur Vorhersage der RNA-Struktur zu sehen

In der Molekulargenetik verwendete Technik

Die Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ist eine weit verbreitete Methode zur schnellen Herstellung von Millionen bis Milliarden von Kopien (vollständige Kopien oder Teilkopien) einer bestimmten DNA-Probe, die es den Wissenschaftlern ermöglicht, eine sehr kleine DNA-Probe zu nehmen und sie (oder einen Teil davon) auf eine ausreichende Menge zu vervielfältigen, um sie im Detail zu untersuchen. Die PCR wurde 1983 von dem amerikanischen Biochemiker Kary Mullis bei der Cetus Corporation erfunden. Sie ist von grundlegender Bedeutung für viele Verfahren, die bei genetischen Tests und in der Forschung eingesetzt werden, einschließlich der Analyse alter DNA-Proben und der Identifizierung von Infektionserregern. Bei der PCR werden Kopien sehr kleiner Mengen von DNA-Sequenzen in einer Reihe von Zyklen mit Temperaturänderungen exponentiell vervielfältigt. Die PCR ist heute eine gängige und oft

unverzichtbare Technik, die in der medizinischen Laborforschung für eine Vielzahl von Anwendungen eingesetzt wird, darunter in der biomedizinischen Forschung und in der Kriminalistik.

Die meisten PCR-Methoden beruhen auf thermischen Zyklen. Dabei werden die Reagenzien wiederholten Zyklen von Erwärmung und Abkühlung ausgesetzt, um verschiedene temperaturabhängige Reaktionen zu ermöglichen, insbesondere das Schmelzen der DNA und die enzymgesteuerte DNA-Replikation. Für die PCR werden zwei Hauptreagenzien verwendet: Primer, kurze einzelsträngige DNA-Fragmente, die als Oligonukleotide bezeichnet werden und eine komplementäre Sequenz zur Ziel-DNA-Region darstellen, und eine DNA-Polymerase. Im ersten Schritt der PCR werden die beiden Stränge der DNA-Doppelhelix bei hoher Temperatur in einem Prozess, der als Nukleinsäuredenaturierung bezeichnet wird, physikalisch getrennt. Im zweiten Schritt wird die Temperatur gesenkt und die Primer binden an die komplementären DNA-Sequenzen. Die beiden DNA-Stränge werden dann zu Vorlagen für die DNA-Polymerase, die enzymatisch einen neuen DNA-Strang aus freien Nukleotiden, den Bausteinen der DNA, zusammensetzt. Im weiteren Verlauf der PCR wird die erzeugte DNA selbst als Vorlage für die Replikation verwendet, wodurch eine Kettenreaktion in Gang gesetzt wird, bei der die ursprüngliche DNA-Vorlage exponentiell vervielfältigt wird.

Bei fast allen PCR-Anwendungen wird eine hitzestabile DNA-Polymerase verwendet, z. B. die Taq-Polymerase, ein Enzym, das ursprünglich aus dem thermophilen Bakterium *Thermus aquaticus* isoliert wurde. Wäre die verwendete Polymerase hitzeempfindlich, würde sie bei den hohen Temperaturen des Denaturierungsschritts denaturieren. Vor der Verwendung der Taq-Polymerase musste die DNA-Polymerase bei jedem Zyklus manuell zugegeben werden, was ein langwieriger und kostspieliger Prozess war.

Zu den Anwendungen dieser Technik gehören das Klonen von DNA für die Sequenzierung, das Klonen und die Manipulation von Genen, die Genmutagenese, die Erstellung von DNA-basierten Phylogenien oder die Funktionsanalyse von Genen, die Diagnose und Überwachung genetischer Störungen, die Amplifikation alter DNA, die Analyse genetischer Fingerabdrücke für die Erstellung von DNA-Profilen (z. B. in der Forensik und bei Abstammungstests) und der Nachweis von Krankheitserregern in Nukleinsäuretests für die Diagnose von Infektionskrankheiten.



Abbildung (44): Die PCR amplifiziert einen bestimmten Bereich eines DNA-Strangs.

Grundsätze

Bei der PCR wird ein bestimmter Bereich eines DNA-Strangs (das DNA-Ziel) amplifiziert. Die meisten PCR-Methoden amplifizieren DNA-Fragmente mit einer Länge zwischen 0,1 und 10 Kilobasenpaaren (kbp), obwohl einige Techniken die Amplifikation von Fragmenten bis zu 40 kbp ermöglichen. Die Menge des amplifizierten Produkts wird durch die verfügbaren Substrate in der Reaktion bestimmt, die mit fortschreitender Reaktion begrenzt werden.

Für einen grundlegenden PCR-Aufbau sind mehrere Komponenten und Reagenzien erforderlich, darunter:

- DNA-Vorlage, die die zu amplifizierende DNA-Zielregion enthält.
- DNA-Polymerase ein Enzym, das neue DNA-Stränge polymerisiert; besonders verbreitet ist die hitzeresistente Taq-Polymerase, da sie während des DNA-Denaturierungsprozesses bei hohen Temperaturen eher intakt bleibt.
- Zwei DNA-Primer, die komplementär zu den 3'-Enden (drei Primzahlen) jedes der Sense- und Anti-Sense-Stränge des DNA-Ziels sind (DNA-Polymerase kann nur an eine doppelsträngige DNA-Region binden und sich von dieser aus verlängern; ohne Primer gibt es keine doppelsträngige Initiationsstelle, an die die Polymerase binden kann), spezifische Primer, die komplementär zur DNA-Zielregion sind, werden zuvor ausgewählt und oft in einem Labor speziell angefertigt oder von kommerziellen biochemischen Anbietern gekauft.
- Desoxynukleosidtriphosphate oder dNTPs, manchmal auch Desoxynukleotidtriphosphate genannt, Nukleotide mit Triphosphatgruppen, die Bausteine, aus denen die DNA-Polymerase einen neuen DNA-Strang synthetisiert
- eine Pufferlösung, die eine geeignete chemische Umgebung für eine optimale Aktivität und Stabilität der DNA-Polymerase bietet

- zweiwertige Kationen, typischerweise Magnesium- (Mg) oder Mangan- (Mn) Ionen; Mg^{2+} ist am gebräuchlichsten, aber auch Mn^{2+} kann für die PCR-vermittelte DNA-Mutagenese verwendet werden, da eine höhere Mn^{2+} Konzentration die Fehlerquote bei der DNA-Synthese erhöht, und *einwertige Kationen*, typischerweise Kalium- (K) Ionen

Die Reaktion wird in der Regel in einem Volumen von 10-200 μ l in kleinen Reaktionsgefäßen (0,2-0,5 mL) in einem Thermocycler durchgeführt. Der Thermocycler erwärmt und kühlt die Reaktionsgefäße, um die für jeden Schritt der Reaktion erforderlichen Temperaturen zu erreichen. Viele moderne Thermocycler nutzen den Peltier-Effekt, der es ermöglicht, den Block, in dem sich die PCR-Gefäße befinden, durch einfache Umkehrung des elektrischen Stroms sowohl zu erhitzen als auch zu kühlen. Dünnwandige Reaktionsgefäße haben eine günstige Wärmeleitfähigkeit, die ein schnelles thermisches Gleichgewicht ermöglicht. Die meisten Thermocycler sind mit beheizten Deckeln ausgestattet, um Kondensation am oberen Ende des Reaktionsgefäßes zu verhindern. Ältere Thermocycler ohne beheizten Deckel benötigen eine Ölschicht auf dem Reaktionsgemisch oder eine Wachskugel im Inneren des Röhrchens.



Abbildung (45): In der Regel besteht die PCR aus einer Reihe von 20-40 wiederholten Temperaturwechseln, den so genannten thermischen Zyklen.

Verfahren

In der Regel besteht die PCR aus einer Reihe von 20-40 wiederholten Temperaturwechseln, den so genannten thermischen Zyklen, wobei jeder Zyklus in der Regel aus zwei oder drei diskreten Temperaturschritten besteht (siehe Abbildung unten). Dem Zyklus geht häufig ein einzelner Temperaturschritt bei einer sehr hohen Temperatur ($>90\text{ }^{\circ}\text{C}$) voraus, gefolgt von einem Halt am Ende für die Verlängerung des Endprodukts oder eine kurze

Lagerung. Die verwendeten Temperaturen und die Dauer der einzelnen Zyklen hängen von einer Vielzahl von Parametern ab, darunter das für die DNA-Synthese verwendete Enzym, die Konzentration der zweiwertigen Ionen und dNTPs in der Reaktion und die Schmelztemperatur (T_m) der Primer. Die einzelnen Schritte, die den meisten PCR-Methoden gemeinsam sind, lauten wie folgt:

- **Initialisierung:** Dieser Schritt ist nur bei DNA-Polymerasen erforderlich, die eine Wärmeaktivierung durch Hot-Start-PCR erfordern. Er besteht darin, die Reaktionskammer auf eine Temperatur von 94-96 °C (201-205 °F) bzw. 98 °C (208 °F) zu erhitzen, wenn extrem thermostabile Polymerasen verwendet werden, die dann für 1-10 Minuten gehalten wird.
- **Denaturierung:** Dieser Schritt ist das erste reguläre Zyklusereignis und besteht aus dem Erhitzen der Reaktionskammer auf 94-98 °C (201-208 °F) für 20-30 Sekunden. Dies führt zum Schmelzen oder zur Denaturierung der doppelsträngigen DNA-Matrize, indem die Wasserstoffbrücken zwischen den komplementären Basen gebrochen werden, wodurch zwei einzelsträngige DNA-Moleküle entstehen.
- **Annealing:** Im nächsten Schritt wird die Reaktionstemperatur für 20-40 Sekunden auf 50-65 °C gesenkt, um das Annealing der Primer an jede der einzelsträngigen DNA-Vorlagen zu

ermöglichen. In der Regel werden zwei verschiedene Primer in die Reaktionsmischung gegeben: einer für jedes der beiden einzelsträngigen Komplemente, die die Zielregion enthalten. Die Primer sind selbst einzelsträngige Sequenzen, die jedoch viel kürzer sind als die Länge der Zielregion und nur sehr kurze Sequenzen am 3'-Ende jedes Strangs ergänzen.

Es ist von entscheidender Bedeutung, die richtige Temperatur für den Annealing-Schritt zu bestimmen, da die Effizienz und Spezifität stark von der Annealing-Temperatur beeinflusst werden. Diese Temperatur muss niedrig genug sein, um die Hybridisierung des Primers mit dem Strang zu ermöglichen, aber hoch genug, damit die Hybridisierung spezifisch ist, d. h. der Primer sollte nur an einen perfekt komplementären Teil des Strangs binden und nirgendwo anders. Ist die Temperatur zu niedrig, kann der Primer unvollständig binden. Ist sie zu hoch, bindet der Primer möglicherweise überhaupt nicht. Eine typische Annealing-Temperatur liegt etwa 3-5 °C unter dem T_m der verwendeten Primer. Stabile Wasserstoffbrückenbindungen zwischen komplementären Basen werden nur dann gebildet, wenn die Primer-Sequenz sehr eng mit der Template-Sequenz übereinstimmt. In diesem Schritt bindet die Polymerase an das Primer-Template-Hybrid und beginnt mit der DNA-Bildung.

- Verlängerung/ Streckung: Die Temperatur bei diesem Schritt hängt von der verwendeten DNA-Polymerase ab; die

optimale Aktivitätstemperatur für die thermostabile DNA-Polymerase der Taq-Polymerase liegt bei etwa 75-80 °C (167-176 °F),^{[13][14]} Allerdings wird für dieses Enzym üblicherweise eine Temperatur von 72 °C (162 °F) verwendet. In diesem Schritt synthetisiert die DNA-Polymerase einen neuen DNA-Strang, der komplementär zum DNA-Matrizenstrang ist, indem sie freie dNTPs aus dem Reaktionsgemisch hinzufügt, die komplementär zur Matrize in 5'-zu-3'-Richtung sind, und die 5'-Phosphatgruppe der dNTPs mit der 3'-Hydroxygruppe am Ende des entstehenden (verlängerten) DNA-Strangs kondensiert. Die genaue Zeit, die für die Elongation benötigt wird, hängt sowohl von der verwendeten DNA-Polymerase als auch von der Länge der zu amplifizierenden DNA-Zielregion ab. Als Faustregel gilt, dass die meisten DNA-Polymerasen bei ihrer optimalen Temperatur tausend Basen pro Minute polymerisieren. Unter optimalen Bedingungen, d. h. wenn es bei jedem Verlängerungs-/Verlängerungsschritt keine Einschränkungen durch begrenzte Substrate oder Reagenzien gibt, verdoppelt sich die Anzahl der DNA-Zielsequenzen. Mit jedem aufeinanderfolgenden Zyklus werden die ursprünglichen Template-Stränge plus alle neu erzeugten Stränge zu Template-Strängen für die nächste Verlängerungsrunde, was zu einer exponentiellen

(geometrischen) Amplifikation der spezifischen DNA-Zielregion führt.

Die Prozesse der Denaturierung, des Annealings und der Elongation bilden einen einzigen Zyklus. Es sind mehrere Zyklen erforderlich, um das DNA-Ziel auf Millionen von Kopien zu amplifizieren. Die Formel zur Berechnung der Anzahl der nach einer bestimmten Anzahl von Zyklen gebildeten DNA-Kopien lautet 2^n , wobei n die Anzahl der Zyklen ist. Eine Reaktion mit 30 Zyklen ergibt also 2^{30} oder 1.073.741.824 Kopien der ursprünglichen doppelsträngigen DNA-Zielregion.

- Abschließende Elongation: Dieser einzelne Schritt ist fakultativ, wird jedoch bei einer Temperatur von 70-74 °C (158-165 °F) (dem Temperaturbereich, der für die optimale Aktivität der meisten in der PCR verwendeten Polymerasen erforderlich ist) für 5-15 Minuten nach dem letzten PCR-Zyklus durchgeführt, um sicherzustellen, dass die verbleibende einzelsträngige DNA vollständig elongiert ist.
- Endgültiges Halten: Der letzte Schritt kühlt die Reaktionskammer für eine unbestimmte Zeit auf 4-15 °C ab und kann für die kurzfristige Lagerung der PCR-Produkte verwendet werden.

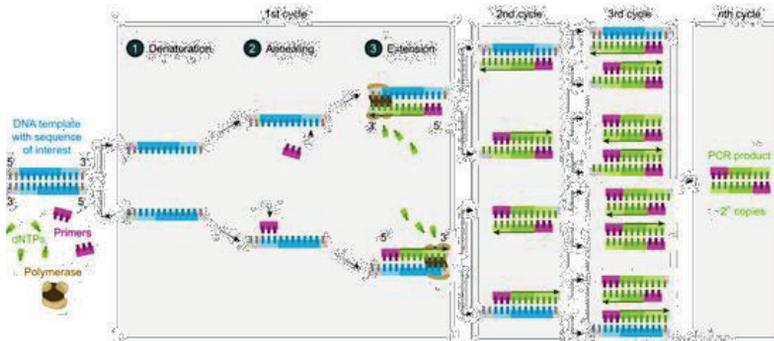


Abbildung (46): Schritte der PCR.

Um zu überprüfen, ob die PCR erfolgreich die erwartete DNA-Zielregion erzeugt hat, die manchmal auch als Amplimer oder Amplikon bezeichnet wird, kann eine Agarosegel-Elektrophorese zur Größentrennung der PCR-Produkte eingesetzt werden. Die Größe der PCR-Produkte wird durch Vergleich mit einer DNA-Leiter bestimmt, einem Molekulargewichtsmarker, der DNA-Fragmente bekannter Größe enthält und neben den PCR-Produkten auf dem Gel läuft.

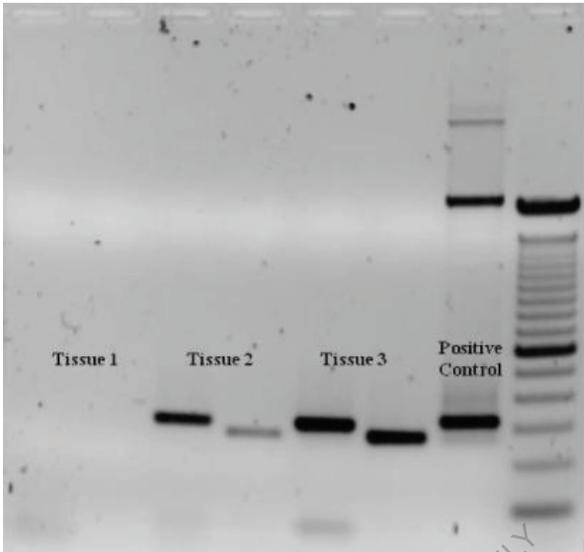


Abbildung (47): Gelelektrophorese

Etappen

Wie bei anderen chemischen Reaktionen werden die Reaktionsgeschwindigkeit und die Effizienz der PCR von begrenzenden Faktoren beeinflusst. Daher kann der gesamte PCR-Prozess je nach Reaktionsfortschritt in drei Stufen unterteilt werden:

- Exponentielle Amplifikation: Bei jedem Zyklus verdoppelt sich die Produktmenge (unter der Annahme einer 100%igen Reaktionseffizienz). Nach 30 Zyklen kann eine einzelne DNA-

Kopie auf bis zu 1.000.000.000 (eine Milliarde) Kopien vergrößert werden. In gewissem Sinne wird also die Replikation eines einzelnen DNA-Strangs in einem Röhrchen unter kontrollierten Bedingungen manipuliert.^[15] Die Reaktion ist sehr empfindlich: Es müssen nur winzige Mengen an DNA vorhanden sein.

- Abflachungsphase: Die Reaktion verlangsamt sich, da die DNA-Polymerase an Aktivität verliert und der Verbrauch von Reagenzien, wie dNTPs und Primern, dazu führt, dass diese immer weniger werden.
- Plateau: Aufgrund der Erschöpfung der Reagenzien und des Enzyms sammelt sich kein Produkt mehr an.

Optimierung

In der Praxis kann die PCR aus verschiedenen Gründen scheitern, was zum Teil auf ihre Anfälligkeit für Verunreinigungen zurückzuführen ist, die zur Amplifikation falscher DNA-Produkte führen. Aus diesem Grund wurde eine Reihe von Techniken und Verfahren zur Optimierung der PCR-Bedingungen entwickelt. Der Kontamination mit Fremd-DNA wird mit Laborprotokollen und -verfahren begegnet, bei denen die Mischungen vor der PCR von potenziellen DNA-Kontaminanten getrennt werden. Dies beinhaltet in der Regel eine räumliche Trennung der PCR-Setup-Bereiche von den Bereichen für die Analyse oder Aufreinigung der

PCR-Produkte, die Verwendung von Einweg-Plastikgeschirr und die gründliche Reinigung der Arbeitsfläche zwischen den Reaktions-Setups. Die Verwendung alternativer Pufferkomponenten oder Polymeraseenzyme kann bei der Amplifikation langer oder anderweitig problematischer DNA-Regionen hilfreich sein. Die Zugabe von Reagenzien wie Formamid in Puffersystemen kann die Spezifität und Ausbeute der PCR erhöhen. Computersimulationen von theoretischen PCR-Ergebnissen (elektronische PCR) können zur Unterstützung des Primerdesigns durchgeführt werden.

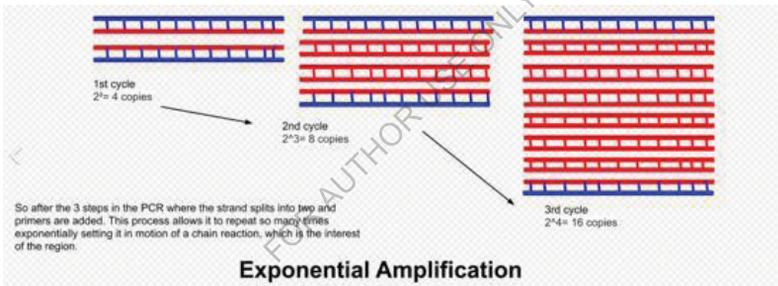


Abbildung (48): Exponentiale Verstärkung.

Selektive DNA-Isolierung

Die PCR ermöglicht die Isolierung von DNA-Fragmenten aus genomischer DNA durch selektive Amplifikation eines bestimmten DNA-Bereichs. Dieser Einsatz der PCR ergänzt viele Verfahren, wie z. B. die Herstellung von Hybridisierungssonden

für die Southern- oder Northern-Hybridisierung und das DNA-Klonen, für die größere Mengen an DNA benötigt werden, die eine bestimmte DNA-Region repräsentieren. Die PCR versorgt diese Techniken mit großen Mengen reiner DNA und ermöglicht die Analyse von DNA-Proben auch aus sehr kleinen Mengen von Ausgangsmaterial.

Weitere Anwendungen der PCR sind die DNA-Sequenzierung zur Bestimmung unbekannter PCR-amplifizierter Sequenzen, wobei einer der Amplifikationsprimer für die Sanger-Sequenzierung verwendet werden kann, sowie die Isolierung einer DNA-Sequenz zur Beschleunigung rekombinanter DNA-Technologien, bei denen eine DNA-Sequenz je nach Größe in ein Plasmid, einen Phagen oder ein Cosmid eingefügt wird, oder das genetische Material eines anderen Organismus. Bakterienkolonien, wie z. B. *E. coli*, können mittels PCR schnell auf korrekte DNA-Vektorkonstrukte untersucht werden. Die PCR kann auch für den genetischen Fingerabdruck verwendet werden, eine forensische Technik zur Identifizierung einer Person oder eines Organismus durch den Vergleich experimenteller DNA mit verschiedenen PCR-Methoden.

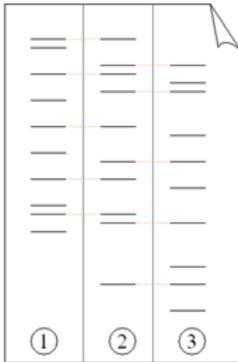


Abbildung (49): Elektrophorese von PCR-amplifizierten DNA-Fragmenten:

Vater

1. Kind

2. Mutter

Das Kind hat einige, aber nicht alle Fingerabdrücke seiner Eltern geerbt, so dass es einen neuen, einzigartigen Fingerabdruck hat.

Einige PCR-Fingerprint-Methoden haben eine hohe Trennschärfe und können zur Identifizierung genetischer Beziehungen zwischen Individuen, z. B. zwischen Eltern und Kindern oder zwischen Geschwistern, verwendet werden und werden bei Vaterschaftstests eingesetzt. Diese Technik kann auch verwendet werden, um evolutionäre Beziehungen zwischen Organismen zu bestimmen, wenn bestimmte molekulare Uhren verwendet werden, z. B. 16SrRNA- und recA-Gene von Mikroorganismen).

Amplifikation und Quantifizierung von DNA

Da die PCR die DNA-Regionen vervielfältigt, auf die sie abzielt, können mit der PCR extrem kleine Probenmengen analysiert werden. Dies ist oft entscheidend für forensische Analysen, wenn nur Spuren von DNA als Beweismittel zur Verfügung stehen. Die PCR kann auch bei der Analyse alter DNA eingesetzt werden, die mehrere zehntausend Jahre alt ist. Diese auf PCR basierenden Techniken wurden erfolgreich bei Tieren, wie z. B. einem vierzigtausend Jahre alten Mammut, und auch bei menschlicher DNA eingesetzt, und zwar in Anwendungen, die von der Analyse ägyptischer Mumien bis zur Identifizierung eines russischen Zaren und des Körpers des englischen Königs Richard III. reichen.

Quantitative PCR- oder Echtzeit-PCR-Methoden (qPCR, nicht zu verwechseln mit RT-PCR) ermöglichen die Schätzung der Menge einer bestimmten Sequenz in einer Probe - eine Technik, die häufig zur quantitativen Bestimmung der Genexpression eingesetzt wird. Die quantitative PCR ist ein bewährtes Instrument zur DNA-Quantifizierung, das die Anhäufung von DNA-Produkten nach jeder PCR-Amplifikationsrunde misst.

Die qPCR ermöglicht die Quantifizierung und den Nachweis einer bestimmten DNA-Sequenz in Echtzeit, da sie die Konzentration während des Syntheseprozesses misst. Es gibt zwei Methoden für den gleichzeitigen Nachweis und die

Quantifizierung. Die erste Methode besteht in der Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen, die unspezifisch zwischen den Doppelsträngen zurückgehalten werden. Bei der zweiten Methode werden Sonden verwendet, die für bestimmte Sequenzen kodieren und fluoreszierend markiert sind. Der Nachweis von DNA mit diesen Methoden ist erst nach der Hybridisierung der Sonden mit ihrer komplementären DNA möglich. Eine interessante Technikkombination ist die Echtzeit-PCR und die reverse Transkription. Diese hochentwickelte Technik, RT-qPCR genannt, ermöglicht die Quantifizierung einer kleinen RNA-Menge. Durch diese kombinierte Technik wird die mRNA in cDNA umgewandelt, die dann mittels qPCR quantifiziert wird. Diese Technik verringert die Möglichkeit von Fehlern am Endpunkt der PCR,^[24] und erhöht die Chancen für den Nachweis von Genen, die mit genetischen Krankheiten wie Krebs in Verbindung stehen.^[4] Die Labors verwenden die RT-qPCR, um die Genregulation empfindlich zu messen. Die mathematischen Grundlagen für die zuverlässige Quantifizierung der PCR und der RT-qPCR erleichtern die Durchführung genauer Anpassungsverfahren für experimentelle Daten in der Forschung, der Medizin, der Diagnostik und bei Infektionskrankheiten.

Medizinische und diagnostische Anwendungen

Werdende Eltern können darauf getestet werden, ob sie Genträger sind, oder ihre Kinder darauf, ob sie tatsächlich von einer Krankheit betroffen sind.^[1] DNA-Proben für pränatale Tests können durch Fruchtwasseruntersuchung, Chorionzottenbiopsie oder sogar durch die Analyse seltener fötaler Zellen, die im Blutkreislauf der Mutter zirkulieren, gewonnen werden. Die PCR-Analyse ist auch für die genetische Präimplantationsdiagnostik wichtig, bei der einzelne Zellen eines sich entwickelnden Embryos auf Mutationen untersucht werden.

- Die PCR kann auch als Teil eines empfindlichen Tests für die Gewebetypisierung verwendet werden, die für Organtransplantationen unerlässlich ist. Seit 2008 gibt es sogar einen Vorschlag, die traditionellen Antikörper-basierten Tests zur Bestimmung der Blutgruppe durch PCR-basierte Tests zu ersetzen.
- Bei vielen Krebsarten treten Veränderungen an Onkogenen auf. Durch den Einsatz von PCR-basierten Tests zur Untersuchung dieser Mutationen können Therapien manchmal individuell auf einen Patienten zugeschnitten werden. Die PCR ermöglicht die Frühdiagnose bösartiger Erkrankungen wie Leukämie und Lymphome, die derzeit in der Krebsforschung am weitesten entwickelt ist und bereits routinemäßig eingesetzt wird. PCR-

Assays können direkt an genomischen DNA-Proben durchgeführt werden, um translokationsspezifische bösartige Zellen mit einer Empfindlichkeit nachzuweisen, die mindestens 10.000-mal höher ist als bei anderen Methoden. Die PCR ist im medizinischen Bereich sehr nützlich, da sie die Isolierung und Amplifikation von Tumorsuppressoren ermöglicht. Die quantitative PCR kann beispielsweise zur Quantifizierung und Analyse einzelner Zellen sowie zur Erkennung von DNA-, mRNA- und Proteinkonfirmationen und -kombinationen eingesetzt werden.

Anwendungen im Bereich Infektionskrankheiten

Die PCR ermöglicht eine schnelle und hochspezifische Diagnose von Infektionskrankheiten, einschließlich solcher, die durch Bakterien oder Viren verursacht werden.^[33] Die PCR ermöglicht auch die Identifizierung von nicht kultivierbaren oder langsam wachsenden Mikroorganismen wie Mykobakterien, anaeroben Bakterien oder Viren in Gewebekulturen und Tiermodellen. Die Grundlage für diagnostische PCR-Anwendungen in der Mikrobiologie ist der Nachweis von Infektionserregern und die Unterscheidung zwischen nicht pathogenen und pathogenen Stämmen anhand spezifischer Gene.

Die Charakterisierung und der Nachweis von Erregern von Infektionskrankheiten wurden durch die PCR auf folgende Weise revolutioniert:

- Das humane Immundefizienzvirus (HIV) ist ein schwer zu findendes und auszurottendes Ziel. Die ersten Tests zum Nachweis einer Infektion stützten sich auf das Vorhandensein von Antikörpern gegen das Virus, die im Blutkreislauf zirkulieren. Antikörper treten jedoch erst viele Wochen nach der Infektion auf, mütterliche Antikörper maskieren die Infektion eines Neugeborenen, und therapeutische Mittel zur Bekämpfung der Infektion haben keinen Einfluss auf die Antikörper. Es wurden PCR-Tests entwickelt, die nur ein einziges virales Genom in der DNA von über 50 000 Wirtszellen nachweisen können. Infektionen können früher erkannt werden, Blutspenden können direkt auf das Virus untersucht werden, Neugeborene können sofort auf Infektionen getestet werden und die Auswirkungen antiviraler Behandlungen können quantifiziert werden.
- Einige Krankheitsorganismen, wie z. B. der Tuberkuloseerreger, lassen sich nur schwer aus Patientenproben gewinnen und nur langsam im Labor züchten. Mit PCR-Tests ist es möglich, eine geringe Anzahl von (lebenden oder toten) Krankheitserregern in geeigneten Proben nachzuweisen. Detaillierte genetische Analysen können auch zum Nachweis

von Antibiotikaresistenzen verwendet werden, was eine sofortige und wirksame Therapie ermöglicht. Auch die Auswirkungen der Therapie können sofort bewertet werden.

- Die Ausbreitung eines Krankheitsorganismus in Populationen von Haus- oder Wildtieren kann durch PCR-Tests überwacht werden. In vielen Fällen lässt sich das Auftreten neuer virulenter Subtypen nachweisen und überwachen. Die Subtypen eines Organismus, die für frühere Epidemien verantwortlich waren, können ebenfalls durch PCR-Analysen bestimmt werden.
- Virale DNA kann durch PCR nachgewiesen werden. Die verwendeten Primer müssen für die Zielsequenzen in der DNA eines Virus spezifisch sein, und die PCR kann für diagnostische Analysen oder die DNA-Sequenzierung des viralen Genoms verwendet werden. Die hohe Empfindlichkeit der PCR ermöglicht den Virusnachweis kurz nach der Infektion und sogar vor dem Ausbruch der Krankheit.^[33] Eine solche frühzeitige Erkennung kann den Ärzten einen erheblichen Zeitvorsprung bei der Behandlung verschaffen. Die Virusmenge ("Viruslast") in einem Patienten kann auch durch PCR-basierte DNA-Quantifizierungstechniken bestimmt werden. Eine Variante der PCR (RT-PCR) wird für den Nachweis viraler RNA anstelle von DNA verwendet: Bei diesem Test wird das Enzym Reverse Transkriptase verwendet, um eine DNA-Sequenz zu erzeugen, die mit der viralen RNA übereinstimmt; diese DNA wird dann wie bei der üblichen PCR-Methode

amplifiziert. Die RT-PCR wird häufig zum Nachweis des SARS-CoV-2-Virusgenoms eingesetzt.

- Krankheiten wie Pertussis (Keuchhusten) werden durch das Bakterium *Bordetella pertussis* verursacht. Dieses Bakterium ist durch eine schwere akute Atemwegsinfektion gekennzeichnet, die verschiedene Tiere und Menschen befällt und zum Tod vieler Kleinkinder geführt hat. Das Pertussis-Toxin ist ein Proteinexotoxin, das sich über zwei Dimere an Zellrezeptoren bindet und mit verschiedenen Zelltypen wie T-Lymphozyten reagiert, die eine Rolle bei der Zellimmunität spielen. Die PCR ist ein wichtiges Testinstrument, mit dem Sequenzen innerhalb des Gens für das Pertussis-Toxin nachgewiesen werden können. Da die PCR eine hohe Empfindlichkeit für das Toxin und eine schnelle Durchlaufzeit hat, ist sie im Vergleich zur Kultur sehr effizient für die Diagnose von Pertussis.

Forensische Anwendungen

Die Entwicklung von PCR-basierten Protokollen für den genetischen (oder DNA-) Fingerabdruck hat in der Forensik breite Anwendung gefunden:

- In seiner besten Form kann der *genetische Fingerabdruck* jede einzelne Person eindeutig von der gesamten Weltbevölkerung unterscheiden. Winzige DNA-Proben können von einem Tatort isoliert und mit der DNA von Verdächtigen oder aus einer

DNA-Datenbank mit früheren Beweisen oder Verurteilten verglichen werden. Einfachere Versionen dieser Tests werden häufig verwendet, um Verdächtige während einer strafrechtlichen Untersuchung schnell auszuschließen. Beweise aus jahrzehntealten Verbrechen können getestet werden, um die ursprünglich verurteilten Personen zu bestätigen oder zu entlasten.

- Die forensische DNA-Typisierung ist ein wirksames Mittel zur Identifizierung oder Entlastung von Verdächtigen aufgrund der Analyse von Beweisen, die an einem Tatort gefunden wurden. Das menschliche Genom hat viele sich wiederholende Regionen, die innerhalb von Gensequenzen oder in nicht codierenden Bereichen des Genoms zu finden sind. Bis zu 40 % der menschlichen DNA ist repetitiv. Es gibt zwei verschiedene Kategorien dieser sich wiederholenden, nicht codierenden Regionen im Genom. Die erste Kategorie heißt Variable Number Tandem Repeats (VNTR), die 10-100 Basenpaare lang sind, und die zweite Kategorie heißt Short Tandem Repeats (STR) und besteht aus wiederholten Abschnitten mit 2-10 Basenpaaren. Mit der PCR werden mehrere bekannte VNTRs und STRs mit Hilfe von Primern amplifiziert, die jede der sich wiederholenden Regionen flankieren. Die Größe der Fragmente, die von einer Person für jede der STRs erhalten werden, zeigt an, welche Allele vorhanden sind. Durch die Analyse mehrerer STRs für eine Person wird ein Satz von

Allelen für jede Person gefunden, der statistisch gesehen wahrscheinlich einzigartig ist. Die Forscher haben die vollständige Sequenz des menschlichen Genoms ermittelt. Diese Sequenz ist über die NCBI-Website leicht zugänglich und wird in vielen realen Anwendungen verwendet. So hat beispielsweise das FBI eine Reihe von DNA-Markerstellen zusammengestellt, die zur Identifizierung verwendet werden und als DNA-Datenbank Combined DNA Index System (CODIS) bezeichnet werden. Die Verwendung dieser Datenbank ermöglicht eine statistische Analyse zur Bestimmung der Wahrscheinlichkeit, dass eine DNA-Probe übereinstimmen wird. Die PCR ist ein sehr leistungsfähiges und aussagekräftiges Analyseinstrument für die forensische DNA-Typisierung, da die Forscher nur eine sehr kleine Menge der zu analysierenden Ziel-DNA benötigen. Ein einzelnes menschliches Haar mit angehängtem Haarfollikel reicht beispielsweise aus, um die Analyse durchzuführen. Ebenso können einige wenige Spermien, Hautproben unter den Fingernägeln oder eine kleine Menge Blut genug DNA für eine schlüssige Analyse liefern.

- Weniger differenzierte Formen des DNA-Fingerabdrucks können bei DNA-Vaterschaftstests helfen, bei denen eine Person mit ihren nahen Verwandten abgeglichen wird. Die DNA von nicht identifizierten menschlichen Überresten kann getestet und mit der von möglichen Eltern, Geschwistern oder

Kindern verglichen werden. Ähnliche Tests können verwendet werden, um die biologischen Eltern eines adoptierten oder entführten Kindes zu ermitteln. Auch der tatsächliche biologische Vater eines Neugeborenen kann bestätigt (oder ausgeschlossen) werden.

- Das PCR AMGX/AMGY-Design hat die Amplifikation von DNA-Sequenzen aus einer sehr kleinen Menge Genom erleichtert. Es kann jedoch auch zur Echtzeit-Geschlechtsbestimmung aus forensischen Knochenproben verwendet werden. Dies bietet eine leistungsstarke und effektive Möglichkeit zur Bestimmung des Geschlechts in forensischen Fällen und bei alten Proben.

Anwendungen

Die PCR wurde in vielen Forschungsbereichen der Molekulargenetik eingesetzt:

- Die PCR ermöglicht die schnelle Herstellung kurzer DNA-Stücke, auch wenn nur die Sequenz der beiden Primer bekannt ist. Diese Fähigkeit der PCR ergänzt viele Methoden, wie z. B. die Herstellung von Hybridisierungs sonden für die Southern- oder Northern-Blot-Hybridisierung. Die PCR liefert diesen Techniken große Mengen reiner DNA, manchmal als Einzelstrang, und ermöglicht so die Analyse auch von sehr kleinen Mengen an Ausgangsmaterial.

- Die Aufgabe der DNA-Sequenzierung kann auch durch PCR unterstützt werden. Bekannte DNA-Abschnitte können leicht aus einem Patienten mit einer genetischen Krankheitsmutation gewonnen werden. Durch Modifikationen der Amplifikationstechnik können Segmente aus einem völlig unbekanntem Genom extrahiert werden, oder es kann nur ein einzelner Strang eines interessierenden Bereichs erzeugt werden.
- Die PCR bietet zahlreiche Anwendungen für das herkömmliche Verfahren des DNA-Klonens. Sie kann aus einem größeren Genom, das möglicherweise nur in geringen Mengen vorhanden ist, Segmente extrahieren, die in einen Vektor eingefügt werden sollen. Mit Hilfe eines einzigen Satzes von "Vektorprimern" können auch Fragmente analysiert oder extrahiert werden, die bereits in Vektoren eingefügt worden sind. Einige Änderungen des PCR-Protokolls können Mutationen (allgemein oder ortsabhängig) eines eingefügten Fragments hervorrufen.
- Sequenzmarkierte Stellen sind ein Verfahren, bei dem die PCR als Indikator dafür verwendet wird, dass ein bestimmtes Segment eines Genoms in einem bestimmten Klon vorhanden ist. Im Rahmen des Humangenomprojekts war diese Anwendung für das Mapping der sequenzierten Cosmid-Klone und die Koordinierung der Ergebnisse verschiedener Labors unerlässlich.

- Eine Anwendung der PCR ist die phylogenetische Analyse von DNA aus alten Quellen, wie z. B. aus den geborgenen Knochen von Neandertalern, aus gefrorenen Geweben von Mammuts oder aus dem Gehirn ägyptischer Mumien. In einigen Fällen kann die stark degradierte DNA aus diesen Quellen in den frühen Stadien der Amplifikation neu zusammengesetzt werden.
- Eine häufige Anwendung der PCR ist die Untersuchung von Mustern der Genexpression. Gewebe (oder sogar einzelne Zellen) können in verschiedenen Stadien analysiert werden, um festzustellen, welche Gene aktiv geworden sind bzw. welche abgeschaltet wurden. Bei dieser Anwendung kann auch die quantitative PCR eingesetzt werden, um das tatsächliche Ausmaß der Expression zu quantifizieren.
- Die Fähigkeit der PCR, gleichzeitig mehrere Loci aus einzelnen Spermien zu amplifizieren, hat die eher traditionelle Aufgabe der genetischen Kartierung durch die Untersuchung chromosomaler Kreuzungen nach der Meiose erheblich verbessert. Seltene Crossover-Ereignisse zwischen sehr nahe beieinander liegenden Loci konnten durch die Analyse von Tausenden von einzelnen Spermien direkt beobachtet werden. Ebenso können ungewöhnliche Deletionen, Insertionen, Translokationen oder Inversionen analysiert werden, ohne dass die langen und mühsamen Prozesse der Befruchtung und Embryogenese abgewartet oder bezahlt werden müssen.

- Ortsgerichtete Mutagenese: Mit Hilfe der PCR können Mutantengene mit von Wissenschaftlern beliebig gewählten Mutationen erzeugt werden. Diese Mutationen können gewählt werden, um zu verstehen, wie Proteine ihre Funktionen erfüllen, und um die Proteinfunktion zu verändern oder zu verbessern.

Vorteile

Die PCR hat eine Reihe von Vorteilen. Sie ist relativ einfach zu verstehen und anzuwenden und liefert schnell Ergebnisse. Die Technik ist sehr empfindlich und hat das Potenzial, Millionen bis Milliarden von Kopien eines bestimmten Produkts für die Sequenzierung, das Klonen und die Analyse zu produzieren. Die qRT-PCR hat die gleichen Vorteile wie die PCR, mit dem zusätzlichen Vorteil der Quantifizierung des synthetisierten Produkts. Daher kann sie zur Analyse von Veränderungen der Genexpression in Tumoren, Mikroben oder anderen Krankheitszuständen eingesetzt werden.

Die PCR ist ein sehr leistungsfähiges und praktisches Forschungsinstrument. Die Sequenzierung unbekannter Ätiologien vieler Krankheiten wird durch die PCR herausgefunden. Die Technik kann dazu beitragen, die Sequenz von bisher unbekanntem Viren zu identifizieren, die mit den bereits bekannten verwandt sind, und uns so ein besseres Verständnis der Krankheit selbst vermitteln. Wenn es gelingt, das Verfahren weiter zu vereinfachen

und empfindliche, nicht radiometrische Nachweissysteme zu entwickeln, wird die PCR in den nächsten Jahren einen wichtigen Platz im klinischen Labor einnehmen.

Beschränkungen

Eine wesentliche Einschränkung der PCR besteht darin, dass vorherige Informationen über die Zielsequenz erforderlich sind, um die Primer zu erzeugen, die eine selektive Amplifikation ermöglichen. Das bedeutet, dass PCR-Anwender in der Regel die genaue(n) Sequenz(en) stromaufwärts der Zielregion auf jeder der beiden einzelsträngigen Vorlagen kennen müssen, um sicherzustellen, dass die DNA-Polymerase ordnungsgemäß an die Primer-Template-Hybride bindet und anschließend während der DNA-Synthese die gesamte Zielregion erzeugt.

Wie alle Enzyme sind auch DNA-Polymerasen fehleranfällig, was wiederum zu Mutationen in den erzeugten PCR-Fragmenten führt.

Eine weitere Einschränkung der PCR besteht darin, dass selbst die kleinste Menge kontaminierter DNA amplifiziert werden kann, was zu irreführenden oder uneindeutigen Ergebnissen führt. Um das Kontaminationsrisiko so gering wie möglich zu halten, sollten die Forscher getrennte Räume für die Reagenzienvorbereitung, die PCR und die Analyse des Produkts reservieren. Die Reagenzien sollten in Einweg-Aliquots dosiert werden. Es sollten routinemäßig

Pipetten mit Einwegkolben und extralangen Pipettenspitzen verwendet werden. Darüber hinaus sollte sichergestellt werden, dass der Laboraufbau einem unidirektionalen Arbeitsablauf folgt. Materialien und Reagenzien, die in den PCR- und Analyseräumen verwendet werden, sollten niemals ohne gründliche Dekontamination in den PCR-Vorbereitungsraum gebracht werden. Umweltproben, die Huminsäuren enthalten, können die PCR-Amplifikation hemmen und zu ungenauen Ergebnissen führen.

Variationen

- Allel-spezifische PCR: ein Diagnose- oder Klonierungsverfahren auf der Grundlage von Einzelnukleotidvariationen (SNVs, nicht zu verwechseln mit SNPs) (Unterschiede zwischen einzelnen Basen bei einem Patienten). Sie erfordert eine vorherige Kenntnis der DNA-Sequenz, einschließlich der Unterschiede zwischen den Allelen, und verwendet Primer, deren 3'-Enden die SNV einschließen (in der Regel wird ein Basenpaar-Puffer um die SNV herum eingebaut). Die PCR-Amplifikation ist unter strengen Bedingungen wesentlich weniger effizient, wenn eine Fehlpaarung zwischen Matrize und Primer vorliegt, so dass eine erfolgreiche Amplifikation mit einem SNP-spezifischen Primer

das Vorhandensein des spezifischen SNP in einer Sequenz signalisiert.

- Assembly PCR oder Polymerase Cycling Assembly (PCA): künstliche Synthese langer DNA-Sequenzen durch PCR an einem Pool langer Oligonukleotide mit kurzen überlappenden Segmenten. Die Oligonukleotide wechseln zwischen Sinn- und Antisinn-Richtung, und die überlappenden Segmente bestimmen die Reihenfolge der PCR-Fragmente, wodurch das endgültige lange DNA-Produkt selektiv hergestellt wird.
- Asymmetrische PCR: amplifiziert bevorzugt einen DNA-Strang in einer doppelsträngigen DNA-Matrize. Sie wird bei der Sequenzierung und Hybridisierung verwendet, wenn nur einer der beiden komplementären Stränge amplifiziert werden soll. Die PCR wird wie üblich durchgeführt, jedoch mit einem großen Überschuss des Primers für den zu amplifizierenden Strang. Wegen der langsamen (arithmetischen) Amplifikation im weiteren Verlauf der Reaktion, nachdem der limitierende Primer verbraucht ist, sind zusätzliche PCR-Zyklen erforderlich. Eine neuere Abwandlung dieses Verfahrens, die so genannte Linear-After-The-Exponential-PCR (LATE-PCR), verwendet einen limitierenden Primer mit einer höheren Schmelztemperatur (T_m) als der überschüssige Primer, um die Reaktionseffizienz aufrechtzuerhalten, wenn die Konzentration des limitierenden Primers in der Mitte der Reaktion abnimmt.^[46]

- Konvektive PCR: eine pseudo-isotherme Methode zur Durchführung der PCR. Anstatt die PCR-Mischung wiederholt zu erhitzen und abzukühlen, wird die Lösung einem thermischen Gradienten unterworfen. Durch die daraus resultierende thermische Instabilität werden die PCR-Reagenzien automatisch von den heißen in die kalten Regionen umgelenkt, was eine wiederholte PCR ermöglicht. Parameter wie die thermischen Randbedingungen und die Geometrie des PCR-Gehäuses können optimiert werden, um eine robuste und schnelle PCR zu erzielen, indem die Entstehung chaotischer Strömungsfelder genutzt wird.^[48] Eine solche Konvektionsströmungs-PCR-Anordnung reduziert den Energiebedarf des Geräts und die Betriebszeit erheblich.
- Dial-out-PCR: eine hochparallele Methode zur Gewinnung präziser DNA-Moleküle für die Gensynthese. Eine komplexe Bibliothek von DNA-Molekülen wird vor der massiven parallelen Sequenzierung mit eindeutigen flankierenden Tags modifiziert. Mit Hilfe von Tag-directed Primern können dann Moleküle mit den gewünschten Sequenzen durch PCR gewonnen werden.
- Digitale PCR (dPCR): dient zur Messung der Menge einer Ziel-DNA-Sequenz in einer DNA-Probe. Die DNA-Probe wird stark verdünnt, so dass nach der Durchführung vieler paralleler PCRs einige von ihnen kein einziges Molekül der Ziel-DNA erhalten. Die Konzentration der Ziel-DNA wird anhand des Anteils der

negativen Ergebnisse berechnet. Daher auch der Name "digitale PCR".

- Helicase-abhängige Amplifikation: ähnelt der traditionellen PCR, verwendet jedoch eine konstante Temperatur, anstatt Denaturierungs- und Annealing/Extension-Zyklen zu durchlaufen. Anstelle der thermischen Denaturierung wird DNA-Helikase, ein Enzym, das die DNA abwickelt, verwendet.
- Hot Start PCR: eine Technik, die die unspezifische Amplifikation während der ersten Phasen der PCR reduziert. Sie kann manuell durchgeführt werden, indem die Reaktionskomponenten auf die Denaturierungstemperatur (z. B. 95 °C) erhitzt werden, bevor die Polymerase hinzugefügt wird. Es wurden spezialisierte Enzymsysteme entwickelt, die die Aktivität der Polymerase bei Raumtemperatur hemmen, entweder durch die Bindung eines Antikörpers^{[12][52]} oder durch das Vorhandensein von kovalent gebundenen Inhibitoren, die erst nach einem Aktivierungsschritt bei hoher Temperatur dissoziieren. Hot-Start/Cold-Finish-PCR wird mit neuen Hybridpolymerasen erreicht, die bei Raumtemperatur inaktiv sind und bei der Elongationstemperatur sofort aktiviert werden.
- *Die In-silico-PCR* (digitale PCR, virtuelle PCR, elektronische PCR, e-PCR) bezieht sich auf computergestützte Werkzeuge zur Berechnung theoretischer Ergebnisse der Polymerase-Kettenreaktion unter Verwendung eines bestimmten Satzes von Primern (Sonden) zur Amplifikation von DNA-Sequenzen aus

einem sequenzierten Genom oder Transkriptom. Die In-silico-PCR wurde als Lehrmittel für die Molekularbiologie vorgeschlagen.^[53]

- Intersequenz-spezifische *PCR* (ISSR): eine PCR-Methode für den DNA-Fingerabdruck, bei der Regionen zwischen einfachen Sequenzwiederholungen amplifiziert werden, um einen eindeutigen Fingerabdruck der amplifizierten Fragmentlängen zu erzeugen.
- Inverse PCR: wird häufig zur Identifizierung der flankierenden Sequenzen um genomische Insertionen verwendet. Sie umfasst eine Reihe von DNA-Verdauungen und Selbstligierungen, die zu bekannten Sequenzen an beiden Enden der unbekannt Sequenz führen.
- Ligationsvermittelte PCR: verwendet kleine DNA-Linker, die an die DNA von Interesse ligiert werden, und mehrere Primer, die sich an die DNA-Linker anlagern; sie wurde für die DNA-Sequenzierung, das Genome Walking und das DNA-Footprinting verwendet.
- Methylierungsspezifische PCR (MSP): wurde von Stephen Baylin und James G. Herman an der Johns Hopkins School of Medicine entwickelt und wird zum Nachweis der Methylierung von CpG-Inseln in genomischer DNA verwendet. Die DNA wird zunächst mit Natriumbisulfit behandelt, wodurch unmethylierte Cytosinbasen in Uracil umgewandelt werden, das

von PCR-Primern als Thymin erkannt wird. Anschließend werden zwei PCRs mit der modifizierten DNA durchgeführt, wobei Primer-Sets verwendet werden, die bis auf die CpG-Inseln innerhalb der Primer-Sequenzen identisch sind. An diesen Stellen erkennt ein Primer-Set DNA mit Cytosinen, um methylierte DNA zu amplifizieren, und ein Set erkennt DNA mit Uracil oder Thymin, um unmethylierte DNA zu amplifizieren. MSP mit qPCR kann auch durchgeführt werden, um eher quantitative als qualitative Informationen über Methylierung zu erhalten.

- Miniprimer-PCR: verwendet eine thermostabile Polymerase (S-Tbr), die von kurzen Primern "Smalligos" mit nur 9 oder 10 Nukleotiden ausgehen kann. Diese Methode ermöglicht die PCR auf kleinere Primer-Bindungsregionen und wird zur Amplifikation von konservierten DNA-Sequenzen wie dem 16S- oder eukaryotischen 18S-rRNA-Gen verwendet.
- Multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation (MLPA): Ermöglicht die Amplifikation mehrerer Ziele mit einem einzigen Primerpaar, wodurch die Auflösungsbeschränkungen der Multiplex-PCR vermieden werden.
- Multiplex-PCR: besteht aus mehreren Primersätzen in einer einzigen PCR-Mischung, um Amplikons unterschiedlicher Größe zu erzeugen, die für verschiedene DNA-Sequenzen spezifisch sind. Durch die gleichzeitige Untersuchung mehrerer Gene können mit einem einzigen Testdurchlauf zusätzliche

Informationen gewonnen werden, für die sonst ein Vielfaches an Reagenzien und mehr Zeit erforderlich wäre. Die Annealing-Temperaturen für die einzelnen Primer-Sets müssen so optimiert werden, dass sie in einer einzigen Reaktion korrekt funktionieren, ebenso wie die Amplikongrößen. Das heißt, ihre Basenpaarlänge sollte so unterschiedlich sein, dass sie bei der Gelelektrophorese unterschiedliche Banden bilden.

- Nanopartikel-unterstützte PCR (nanoPCR): Einige Nanopartikel (NPs) können die Effizienz der PCR verbessern (daher die Bezeichnung nanoPCR), und einige können sogar die ursprünglichen PCR-Verstärker übertreffen. Es wurde berichtet, dass Quantenpunkte (QDs) die Spezifität und Effizienz der PCR verbessern können. Einzelwandige Kohlenstoffnanoröhren (SWCNTs) und mehrwandige Kohlenstoffnanoröhren (MWCNTs) sind effizient bei der Verbesserung der Amplifikation von langen PCR. Kohlenstoffnanopulver (CNP) können die Effizienz der wiederholten PCR und der langen PCR verbessern, während Zinkoxid, Titandioxid und Ag-Nanopartikel die PCR-Ausbeute erhöhen. Frühere Daten deuteten darauf hin, dass nichtmetallische NPs eine akzeptable Amplifikationstreue beibehalten. In Anbetracht der Tatsache, dass viele NPs die PCR-Effizienz steigern können, liegt es auf der Hand, dass es wahrscheinlich ein großes Potenzial für die Verbesserung der Nano-PCR-Technologie und die Produktentwicklung gibt.^{[59][60]}

- Verschachtelte PCR: Erhöht die Spezifität der DNA-Amplifikation, indem der Hintergrund aufgrund unspezifischer DNA-Amplifikation reduziert wird. Zwei Primersätze werden in zwei aufeinanderfolgenden PCR-Reaktionen verwendet. In der ersten Reaktion wird ein Primerpaar verwendet, um DNA-Produkte zu erzeugen, die neben dem beabsichtigten Ziel noch aus unspezifisch amplifizierten DNA-Fragmenten bestehen können. Das Produkt bzw. die Produkte werden dann in einer zweiten PCR mit einem Satz von Primern verwendet, deren Bindungsstellen sich ganz oder teilweise von denen der in der ersten Reaktion verwendeten Primer unterscheiden und jeweils 3' davon liegen. Die verschachtelte PCR ist bei der spezifischen Amplifikation langer DNA-Fragmente oft erfolgreicher als die herkömmliche PCR, erfordert aber eine genauere Kenntnis der Zielsequenzen.
- Overlap-Extension-PCR oder Spleißen durch Überlappungsexension (SOEing): eine gentechnische Technik, mit der zwei oder mehr DNA-Fragmente, die komplementäre Sequenzen enthalten, zusammengespleißt werden. Sie wird verwendet, um DNA-Stücke zu verbinden, die Gene, regulatorische Sequenzen oder Mutationen enthalten; die Technik ermöglicht die Schaffung von spezifischen und langen DNA-Konstrukten. Sie kann auch Deletionen, Insertionen oder Punktmutationen in eine DNA-Sequenz einführen.

- PAN-AC: verwendet isothermische Bedingungen für die Amplifikation und kann in lebenden Zellen verwendet werden.
- Quantitative PCR (qPCR): wird zur Messung der Menge einer Zielsequenz (in der Regel in Echtzeit) verwendet. Sie misst quantitativ die Ausgangsmengen an DNA, cDNA oder RNA. Die quantitative PCR wird üblicherweise eingesetzt, um festzustellen, ob eine DNA-Sequenz in einer Probe vorhanden ist und wie viele Kopien sie enthält. Die *quantitative PCR* hat einen sehr hohen Präzisionsgrad. Quantitative PCR-Methoden verwenden Fluoreszenzfarbstoffe wie Sybr Green, EvaGreen oder fluorophorhaltige DNA-Sonden wie TaqMan, um die Menge des amplifizierten Produkts in Echtzeit zu messen. Sie wird manchmal auch mit RT-PCR (Echtzeit-PCR) abgekürzt, aber diese Abkürzung sollte nur für die reverse Transkriptions-PCR verwendet werden. qPCR ist die geeignete Abkürzung für quantitative PCR (Echtzeit-PCR).
- Reverse Complement PCR (RC-PCR): Ermöglicht das unabhängige Anhängen von funktionellen Domänen oder Sequenzen der Wahl an beide Enden des erzeugten Amplikons in einer einzigen Reaktion in einem geschlossenen Röhrchen. Diese Methode erzeugt zielspezifische Primer innerhalb der Reaktion durch die Interaktion von universellen Primern (die die gewünschten Sequenzen oder Domänen enthalten, die angehängt werden sollen) und RC-Sonden.

- Reverse Transkriptions-PCR (*RT-PCR*): zur Vervielfältigung von DNA aus RNA. Reverse Transkriptase transkribiert RNA in cDNA, die dann durch PCR amplifiziert wird. Die RT-PCR wird häufig bei der Erstellung von Expressionsprofilen eingesetzt, um die Expression eines Gens zu bestimmen oder die Sequenz eines RNA-Transkripts zu ermitteln, einschließlich der Start- und Terminierungsstellen der Transkription. Wenn die genomische DNA-Sequenz eines Gens bekannt ist, kann die RT-PCR dazu verwendet werden, die Lage der Exons und Introns im Gen zu kartieren. Das 5'-Ende eines Gens (entsprechend der Transkriptionsstartstelle) wird in der Regel durch RACE-PCR (Rapid Amplification of cDNA Ends) identifiziert.
- RNase H-abhängige PCR (rhPCR): eine Modifikation der PCR, bei der Primer mit einem 3'-Verlängerungsblock verwendet werden, der durch ein thermostabiles RNase HIII-Enzym entfernt werden kann. Dieses System reduziert Primer-Dimere und ermöglicht Multiplex-Reaktionen mit einer höheren Anzahl von Primern.
- Single Specific Primer-PCR (SSP-PCR): ermöglicht die Amplifikation doppelsträngiger DNA, auch wenn die Sequenzinformation nur an einem Ende verfügbar ist. Diese Methode ermöglicht die Amplifikation von Genen, für die nur eine partielle Sequenzinformation verfügbar ist, und erlaubt ein

unidirektionales Genom-Walking von bekannten in unbekannte Regionen des Chromosoms.

- Festphasen-PCR: umfasst mehrere Bedeutungen, darunter die Polony-Amplifikation, bei der PCR-Kolonien in einer Gelmatrix entstehen, z. B. die Brücken-PCR (Primer sind kovalent mit einer Festträgeroberfläche verbunden), konventionelle Festphasen-PCR (bei der die asymmetrische PCR in Gegenwart eines Primers auf einem festen Träger durchgeführt wird, dessen Sequenz mit der eines wässrigen Primers übereinstimmt) und verstärkte Festphasen-PCR, bei der die konventionelle Festphasen-PCR durch die Verwendung von Primern mit hohem T_m -Wert und verschachtelten Primern auf einem festen Träger verbessert werden kann, wobei optional ein thermischer "Schritt" angewendet werden kann, um das Priming auf dem festen Träger zu fördern.
- Suizid-PCR: wird in der Regel in der Paläogenetik oder bei anderen Studien eingesetzt, bei denen die Vermeidung falsch positiver Ergebnisse und die Gewährleistung der Spezifität des amplifizierten Fragments höchste Priorität haben. Ursprünglich wurde sie in einer Studie beschrieben, um das Vorhandensein der Mikrobe *Yersinia pestis* in Zahnproben nachzuweisen, die aus Gräbern von Menschen aus dem 14. Jahrhundert stammten, die vermutlich während der mittelalterlichen Pest-Epidemie gestorben waren. Die Methode schreibt vor, dass jede Primer-Kombination nur einmal in einer PCR verwendet werden darf -

daher der Begriff "Selbstmord" - und dass die Primer immer auf eine genomische Region abzielen müssen, die noch nie zuvor im Labor mit diesem oder einem anderen Satz von Primern amplifiziert wurde. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass im Labor keine kontaminierende DNA aus früheren PCR-Reaktionen vorhanden ist, die andernfalls zu falsch positiven Ergebnissen führen könnte.

- Thermische asymmetrische verschachtelte PCR (TAIL-PCR): zur Isolierung einer unbekannt Sequenz, die eine bekannte Sequenz flankiert. Innerhalb der bekannten Sequenz verwendet die TAIL-PCR ein verschachteltes Primerpaar mit unterschiedlichen Annealing-Temperaturen; ein degenerierter Primer wird zur Amplifikation in der anderen Richtung der unbekannt Sequenz verwendet.
- Touchdown-PCR (Step-down-PCR): eine Variante der PCR, die darauf abzielt, den unspezifischen Hintergrund zu reduzieren, indem die Annealing-Temperatur im Verlauf der PCR-Zyklen schrittweise gesenkt wird. Die Annealing-Temperatur liegt bei den ersten Zyklen in der Regel einige Grad (3-5 °C) über der T_m der verwendeten Primer, während sie bei den späteren Zyklen einige Grad (3-5 °C) unter der Primer- T_m liegt. Die höheren Temperaturen sorgen für eine höhere Spezifität der Primer-Bindung, und die niedrigeren Temperaturen ermöglichen eine effizientere Amplifikation der spezifischen Produkte, die während der ersten Zyklen gebildet werden.

- Universal Fast Walking: für Genom-Walking und genetisches Fingerprinting unter Verwendung einer spezifischeren "zweiseitigen" PCR als bei herkömmlichen "einseitigen" Ansätzen (unter Verwendung nur eines genspezifischen Primers und eines allgemeinen Primers, was zu artefaktischem "Rauschen" führen kann) aufgrund eines Mechanismus, der die Bildung von Lariat-Strukturen beinhaltet. Optimierte Derivate von UFW sind LaNe RAGE (lariat-dependent nested PCR for rapid amplification of genomic DNA ends), 5'RACE LaNe und 3'RACE LaNe.

Die hitzebeständigen Enzyme, die eine Schlüsselkomponente der Polymerase-Kettenreaktion sind, wurden in den 1960er Jahren als Produkt einer mikrobiellen Lebensform entdeckt, die in den überhitzten Gewässern der Pilzquelle im Yellowstone lebte.

1971 beschrieben Kjell Kleppe und seine Mitarbeiter im Labor von H. Gobind Khorana erstmals eine Methode, bei der eine kurze DNA-Vorlage mit Primern *in vitro* mit Hilfe eines enzymatischen Tests vervielfältigt wurde. Diese frühe Manifestation des PCR-Grundprinzips fand damals jedoch keine große Beachtung, und die Erfindung der Polymerase-Kettenreaktion im Jahr 1983 wird im Allgemeinen Kary Mullis zugeschrieben.

Als Mullis 1983 die PCR entwickelte, arbeitete er in Emeryville, Kalifornien, für die Cetus Corporation, eines der ersten Biotechnologieunternehmen, wo er für die Synthese kurzer DNA-

Ketten zuständig war. Mullis hat geschrieben, dass er die Idee für die PCR hatte, als er eines Nachts in seinem Auto den Pacific Coast Highway entlangfuhr. Er spielte im Geiste mit einer neuen Methode zur Analyse von Mutationen in der DNA, als ihm klar wurde, dass er stattdessen eine Methode zur Vervielfältigung beliebiger DNA-Regionen durch wiederholte Zyklen der Vervielfältigung, angetrieben durch die DNA-Polymerase, erfunden hatte. Im Scientific American fasste Mullis das Verfahren zusammen: "Ausgehend von einem einzigen Molekül des genetischen Materials DNA kann die PCR an einem Nachmittag 100 Milliarden ähnliche Moleküle erzeugen. Die Reaktion ist einfach auszuführen. Sie erfordert nicht mehr als ein Reagenzglas, ein paar einfache Reagenzien und eine Wärmequelle." Der DNA-Fingerabdruck wurde erstmals 1988 für Vaterschaftstests verwendet.

Mullis und Professor Michael Smith, der andere wesentliche Methoden zur Manipulation der DNA entwickelt hatte, erhielten 1993 gemeinsam den Nobelpreis für Chemie, sieben Jahre nachdem Mullis und seine Kollegen bei Cetus seinen Vorschlag erstmals in die Praxis umgesetzt hatten. Mullis' Arbeit aus dem Jahr 1985 mit R. K. Saiki und H. A. Erlich, "Enzymatic Amplification of β -globin Genomic Sequences and Restriction Site Analysis for Diagnosis of Sickle Cell Anemia" (Enzymatische Amplifikation von β -Globin-Genomsequenzen und Restriktionsstellenanalyse für

die Diagnose der Sichelzellenanämie) - die Erfindung der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) - wurde 2017 von der Division of History of Chemistry der American Chemical Society mit einem Citation for Chemical Breakthrough Award ausgezeichnet.

Das Kernstück der PCR-Methode ist die Verwendung einer geeigneten DNA-Polymerase, die den hohen Temperaturen von $>90\text{ }^{\circ}\text{C}$ standhält, die für die Trennung der beiden DNA-Stränge in der DNA-Doppelhelix nach jedem Replikationszyklus erforderlich sind. Die DNA-Polymerasen, die ursprünglich für In-vitro-Experimente im Vorfeld der PCR eingesetzt wurden, konnten diesen hohen Temperaturen nicht standhalten. Daher waren die frühen Verfahren zur DNA-Replikation sehr ineffizient und zeitaufwändig und erforderten große Mengen an DNA-Polymerase und eine kontinuierliche Handhabung während des gesamten Prozesses.

Die Entdeckung der Taq-Polymerase im Jahr 1976, einer DNA-Polymerase, die aus dem thermophilen Bakterium *Thermus aquaticus* gereinigt wurde, das von Natur aus in heißen (50 bis $80\text{ }^{\circ}\text{C}$) Umgebungen wie heißen Quellen lebt, ebnete den Weg für dramatische Verbesserungen der PCR-Methode. Die aus *T. aquaticus* isolierte DNA-Polymerase ist bei hohen Temperaturen stabil und bleibt auch nach der Denaturierung der DNA aktiv, so dass nicht nach jedem Zyklus neue DNA-Polymerase hinzugefügt

werden muss. Dies ermöglichte einen automatisierten Thermocycler-basierten Prozess für die DNA-Amplifikation.

Patentstreitigkeiten

Das PCR-Verfahren wurde von Kary Mullis patentiert und der Cetus Corporation zugewiesen, bei der Mullis arbeitete, als er das Verfahren 1983 erfand. Das Enzym Taq-Polymerase war ebenfalls durch Patente geschützt. Im Zusammenhang mit dieser Technik gab es mehrere viel beachtete Gerichtsverfahren, darunter eine erfolglose Klage von DuPont. Das Schweizer Pharmaunternehmen Hoffmann-La Roche erwarb 1992 die Rechte an den Patenten und hält derzeit die noch geschützten Patente.

Ein damit zusammenhängender Patentstreit zwischen Roche und Promega über das Enzym Taq-Polymerase ist noch immer in mehreren Gerichtsbarkeiten weltweit anhängig. Die rechtlichen Auseinandersetzungen haben sich über die Laufzeit der ursprünglichen PCR- und Taq-Polymerase-Patente hinaus erstreckt, die am 28. März 2005 abgelaufen sind.



Abbildung (50): Thermocycler-basiertes Verfahren zur DNA-Amplifikation.

RT-PCR

RT-PCR" wird hierher umgeleitet. Für die Echtzeit-Polymerasekettenreaktion, auch quantitative Echtzeit-Polymerasekettenreaktion (qPCR) oder kinetische Polymerasekettenreaktion genannt, siehe Echtzeit-Polymerasekettenreaktion.

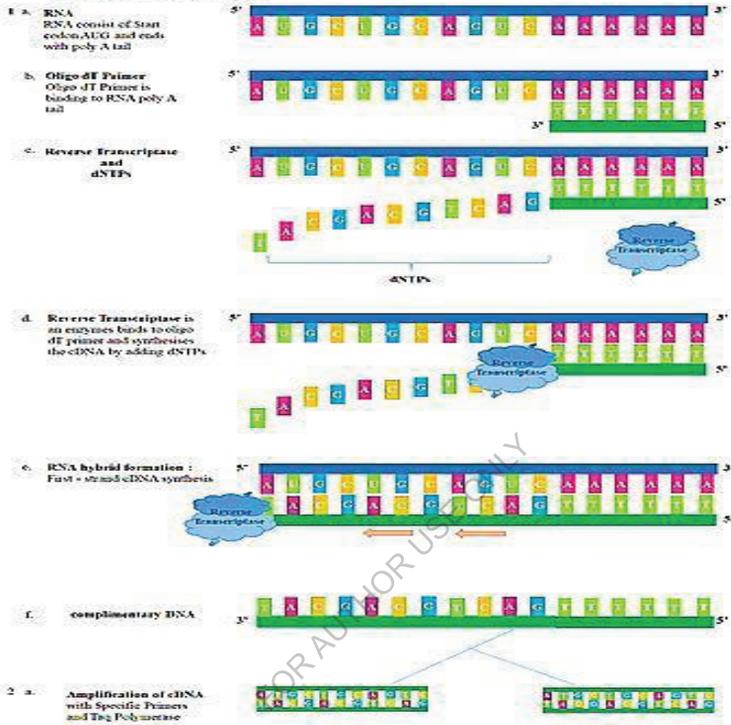
Reverse Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)

ist eine Labortechnik, bei der die reverse Transkription von RNA in DNA, in diesem Zusammenhang als komplementäre DNA oder cDNA bezeichnet, und die Vervielfältigung spezifischer DNA-Ziele mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) kombiniert werden. Sie wird in erster Linie zur Messung der Menge einer bestimmten RNA verwendet. Dies geschieht durch die Überwachung der Amplifikationsreaktion mit Hilfe von Fluoreszenz, eine Technik, die als Echtzeit-PCR oder quantitative PCR (qPCR) bezeichnet wird. Kombinierte RT-PCR und qPCR werden routinemäßig für die Analyse der Genexpression und die Quantifizierung viraler RNA in der Forschung und in klinischen Einrichtungen eingesetzt.

Die enge Verbindung zwischen RT-PCR und qPCR hat dazu geführt, dass der Begriff qPCR metonymisch für RT-PCR verwendet wird. Eine solche Verwendung kann verwirrend sein, da RT-PCR auch ohne qPCR verwendet werden kann, z. B. um molekulares Klonen, Sequenzierung oder den einfachen Nachweis von RNA zu ermöglichen. Umgekehrt kann die qPCR auch ohne RT-PCR eingesetzt werden, z. B. zur Quantifizierung der Kopienzahl eines bestimmten DNA-Stücks

4.8 Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)

In RT-PCR, the RNA population is converted to cDNA by reverse transcription (RT), and then the cDNA is amplified by the polymerase chain reaction. The cDNA amplification step provides opportunities to further study the original RNA species, even when they are limited in amount or expressed in low abundance. Common applications of RT-PCR include detection of expressed genes, examination of transcript variants, and generation of cDNA templates for cloning and sequencing.



© Lokesh Thimmanna, under the guidance of Dr. G. Matikarjuna, Assistant Professor, Molecular Biology, Agri Biotech Foundation.

Abbildung (51): RT-PCR und q PCR-Technik.

Die kombinierte RT-PCR- und qPCR-Technik wurde als quantitative RT-PCR oder Echtzeit-RT-PCR (manchmal auch als quantitative Echtzeit-RT-PCR) bezeichnet und mit qRT-PCR, RT-qPCR, RRT-PCR und rRT-PCR abgekürzt. Um Verwechslungen zu vermeiden, werden in der Tabelle (4) durchgängig die folgenden Abkürzungen verwendet.

Tabelle (4): Abkürzungstypen PCR-Technik.

Technik	Abkürzung
Polymerase-Kettenreaktion	PCR
Umgekehrte Transkriptions- Polymerase-Kettenreaktion	RT-PCR
Polymerase-Kettenreaktion in Echtzeit	qPCR
Kombinierte RT-PCR/qPCR-Technik	qRT-PCR

Nicht alle Autoren, insbesondere frühere, verwenden diese Konvention, und der Leser sollte vorsichtig sein, wenn er Links folgt. RT-PCR wurde sowohl für die Echtzeit-PCR (qPCR) als auch für die reverse Transkriptions-PCR (RT-PCR) verwendet.

Seit seiner Einführung im Jahr 1977 wurde der Northern Blot in großem Umfang für die RNA-Quantifizierung verwendet, obwohl er einige Schwächen aufweist: (a) er ist zeitaufwändig, (b) er erfordert eine große Menge an RNA für den Nachweis und (c) er ist quantitativ ungenau, wenn der RNA-Gehalt gering ist.^{[10][11]} Seit ihrer Erfindung durch Kary Mullis im Jahr 1983 hat die RT-PCR

jedoch den Northern Blot als Methode der Wahl für den Nachweis und die Quantifizierung von RNA verdrängt.

Die RT-PCR hat sich aus mehreren Gründen zur Referenztechnologie für den Nachweis und/oder Vergleich von RNA-Konzentrationen entwickelt: (a) sie erfordert keine PCR-Nachbearbeitung, (b) es kann ein großer Bereich ($>10^7$ -fach) der RNA-Häufigkeit gemessen werden, und (c) sie bietet Einblick in qualitative und quantitative Daten.^[5] Aufgrund ihrer Einfachheit, Spezifität und Empfindlichkeit wird die RT-PCR in einem breiten Spektrum von Anwendungen eingesetzt, von so einfachen Experimenten wie der Quantifizierung von Hefezellen in Wein bis hin zu komplexeren Anwendungen als Diagnoseinstrumente zum Nachweis von Infektionserregern wie dem Vogelgrippevirus und SARS-CoV-2.

Grundsätze

Bei der RT-PCR wird die RNA-Vorlage zunächst mit Hilfe einer reversen Transkriptase (RT) in eine komplementäre DNA (cDNA) umgewandelt. Die cDNA wird dann als Vorlage für die exponentielle Amplifikation mittels PCR verwendet. Die Verwendung der RT-PCR für den Nachweis von RNA-Transkripten hat die Untersuchung der Genexpression in folgender Hinsicht revolutioniert:

- Theoretisch ist es möglich, die Transkripte praktisch aller Gene nachzuweisen.^[16]
- Ermöglicht die Amplifikation von Proben und eliminiert den Bedarf an umfangreichem Ausgangsmaterial, das bei der Northern-Blot-Analyse erforderlich ist
- Toleranz gegenüber RNA-Abbau, solange die RNA, die den Primer umspannt, intakt ist.

Einstufige RT-PCR gegenüber zweistufiger RT-PCR

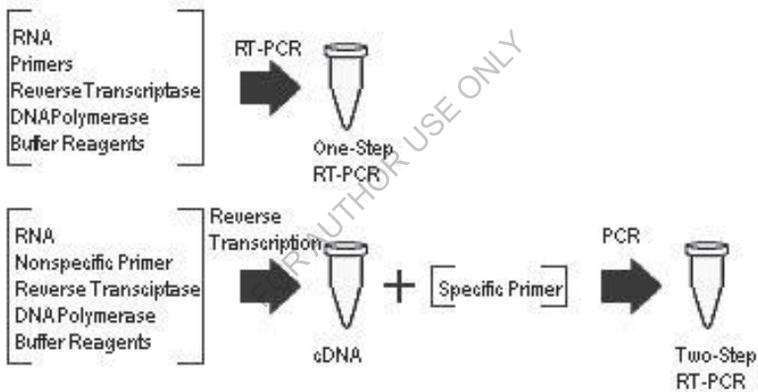


Abbildung (52): Einstufige RT-PCR vs. zweistufige RT-PCR

Einschrittige vs. zweistufige RT-PCR

Die Quantifizierung von mRNA mittels RT-PCR kann entweder in einem Schritt oder in zwei Schritten erfolgen. Der Unterschied zwischen den beiden Ansätzen liegt in der Anzahl der Röhren, die bei der Durchführung des Verfahrens verwendet werden. Bei

der zweistufigen Reaktion müssen die reverse Transkriptase-Reaktion und die PCR-Amplifikation in getrennten Röhren durchgeführt werden. Der Nachteil des zweistufigen Ansatzes ist die Anfälligkeit für Kontaminationen aufgrund der häufigeren Handhabung der Proben. Bei der einstufigen Methode hingegen erfolgt die gesamte Reaktion von der cDNA-Synthese bis zur PCR-Amplifikation in einem einzigen Röhren. Der Ein-Schritt-Ansatz soll experimentelle Schwankungen minimieren, da alle enzymatischen Reaktionen in einer einzigen Umgebung stattfinden. Dadurch entfällt das arbeitsintensive und kontaminationsanfällige Pipettieren des cDNA-Produkts in die PCR-Reaktion. Die weitere Verwendung von inhibitorentoleranten Polymerasen und Polymeraseverstärkern mit einer optimierten einstufigen RT-PCR-Bedingung unterstützt die reverse Transkription der RNA aus ungereinigten oder rohen Proben, wie Vollblut und Serum. Allerdings sind die Ausgangs-RNA-Vorlagen beim einstufigen Ansatz anfällig für Degradation, und die Verwendung dieses Ansatzes wird nicht empfohlen, wenn wiederholte Assays aus derselben Probe erforderlich sind. Außerdem wird berichtet, dass der Ein-Schritt-Ansatz im Vergleich zum Zwei-Schritt-Ansatz weniger genau ist. Es ist auch die bevorzugte Analysemethode bei der Verwendung von DNA-Bindungsfarbstoffen wie SYBR Green, da die Eliminierung von Primer-Dimeren durch eine einfache Änderung der Schmelztemperatur erreicht werden kann. Dennoch ist der

einstufige Ansatz eine relativ bequeme Lösung für den schnellen Nachweis von Ziel-RNA direkt in der Biosensorik.

Endpunkt-RT-PCR vs. Echtzeit-RT-PCR

Die Quantifizierung von RT-PCR-Produkten lässt sich weitgehend in zwei Kategorien einteilen: Endpunkt- und Echtzeit-RT-PCR. Die Endpunkt-RT-PCR wird bevorzugt für die Messung von Genexpressionsveränderungen in einer kleinen Anzahl von Proben verwendet, aber die Echtzeit-RT-PCR hat sich zur Goldstandard-Methode für die Validierung quantitativer Ergebnisse aus Array-Analysen oder Genexpressionsveränderungen im globalen Maßstab entwickelt.

Endpunkt RT-PCR

Die Messansätze der Endpunkt-RT-PCR erfordern den Nachweis der Genexpressionsniveaus durch die Verwendung von Fluoreszenzfarbstoffen wie Ethidiumbromid, P32-Markierung der PCR-Produkte mittels Phosphorimager oder durch Szintillationszählung. Die Endpunkt-RT-PCR wird im Allgemeinen mit drei verschiedenen Methoden durchgeführt: relativ, kompetitiv und vergleichend.

Relative RT-PCR

Bei der relativen Quantifizierung der RT-PCR wird eine interne Kontrolle gleichzeitig mit dem interessierenden Gen amplifiziert. Die interne Kontrolle wird zur Normalisierung der Proben verwendet. Nach der Normalisierung kann ein direkter Vergleich der relativen Transkriptionshäufigkeiten über mehrere mRNA-Proben hinweg durchgeführt werden. Eine Vorsichtsmaßnahme ist, dass die interne Kontrolle so gewählt werden muss, dass sie nicht durch die experimentelle Behandlung beeinflusst wird. Das Expressionsniveau sollte über alle Proben hinweg und mit der mRNA von Interesse konstant sein, damit die Ergebnisse genau und aussagekräftig sind. Da die Quantifizierung der Ergebnisse durch den Vergleich des linearen Bereichs der Zielmolekül- und Kontrollamplifikation analysiert wird, ist es von entscheidender Bedeutung, die Ausgangskonzentration der Zielmoleküle und ihre Amplifikationsrate vor Beginn der Analyse zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der Analyse werden als Verhältnis von Gensignal zu internem Kontrollsignal ausgedrückt, wobei die Werte dann für den Vergleich zwischen den Proben bei der Schätzung der relativen Ziel-RNA-Expression verwendet werden können.

Kompetitive RT-PCR

Die kompetitive RT-PCR-Technik wird für die absolute Quantifizierung verwendet. Dabei wird eine synthetische "Konkurrenten"-RNA verwendet, die sich durch einen geringen Größen- oder Sequenzunterschied von der Ziel-RNA unterscheiden lässt. Für genaue Ergebnisse ist es wichtig, dass die synthetische RNA in ihrer Sequenz identisch, aber etwas kürzer als die Ziel-RNA ist. Nach dem Entwurf und der Synthese wird eine bekannte Menge der Konkurrenz-RNA zu den Versuchsproben gegeben und mittels RT-PCR mit der Ziel-RNA ko-amplifiziert. Anschließend wird eine Konzentrationskurve der Kompetitor-RNA erstellt, die zum Vergleich der RT-PCR-Signale der endogenen Transkripte verwendet wird, um die Menge des in der Probe vorhandenen Targets zu bestimmen.

Vergleichende RT-PCR

Die vergleichende RT-PCR ist der kompetitiven RT-PCR insofern ähnlich, als die Ziel-RNA in einer einzigen Reaktion mit einem internen Standard einer nicht verwandten Sequenz um Amplifikationsreagenzien konkurriert. Sobald die Reaktion abgeschlossen ist, werden die Ergebnisse mit einer externen Standardkurve verglichen, um die Ziel-RNA-Konzentration zu bestimmen. Im Vergleich zu den relativen und kompetitiven Quantifizierungsmethoden gilt die komparative RT-PCR als die bequemere Methode, da der Untersucher kein Pilotexperiment durchführen muss; bei der relativen RT-PCR muss der

exponentielle Amplifikationsbereich der mRNA vorher festgelegt werden, und bei der kompetitiven RT-PCR muss eine synthetische Konkurrenz-RNA synthetisiert werden.

RT-PCR in Echtzeit

Das Aufkommen neuartiger fluoreszierender DNA-Markierungstechniken in den letzten Jahren hat die Analyse und den Nachweis von PCR-Produkten in Echtzeit ermöglicht und folglich zu einer weit verbreiteten Übernahme der Echtzeit-RT-PCR für die Analyse der Genexpression geführt. Die Echtzeit-RT-PCR ist heute nicht nur die Methode der Wahl für die Quantifizierung der Genexpression, sondern auch die bevorzugte Methode zur Gewinnung von Ergebnissen aus Array-Analysen und Genexpressionen im globalen Maßstab. Derzeit gibt es vier verschiedene fluoreszierende DNA-Sonden für den Echtzeit-RT-PCR-Nachweis von PCR-Produkten: SYBR Green, TaqMan, molekulare Beacons und Skorpionssonden. Alle diese Sonden ermöglichen den Nachweis von PCR-Produkten durch die Erzeugung eines Fluoreszenzsignals. Während der SYBR-Green-Farbstoff sein Fluoreszenzsignal einfach durch Bindung an die doppelsträngige DNA in Lösung abgibt, beruht die Fluoreszenzerzeugung der TaqMan-Sonden, der Molecular Beacons und der Scorpions auf der Förster-Resonanz-Energie-

Transfer-Kopplung (FRET) des Farbstoffmoleküls und eines Quencher-Teils an die Oligonukleotidsubstrate.

SYBR-Grün

Wenn SYBR Green an die doppelsträngige DNA der PCR-Produkte bindet, emittiert es bei Anregung Licht. Die Intensität der Fluoreszenz nimmt mit der Anhäufung der PCR-Produkte zu. Diese Technik ist einfach anzuwenden, da aufgrund der fehlenden Spezifität der Bindung keine Sonden entworfen werden müssen. Da der Farbstoff jedoch nicht zwischen der doppelsträngigen DNA der PCR-Produkte und derjenigen der Primer-Dimere unterscheidet, ist eine Überschätzung der Zielkonzentration ein häufiges Problem. Wenn eine genaue Quantifizierung eine absolute Notwendigkeit ist, müssen weitere Tests zur Validierung der Ergebnisse durchgeführt werden. Dennoch ist SYBR Green unter den Echtzeit-RT-PCR-Produkt-nachweisverfahren das wirtschaftlichste und am einfachsten zu handhabende.

Taq Man-Sonden

TaqMan-Sonden sind Oligonukleotide, an deren 5'-Ende eine fluoreszierende Sonde und an deren 3'-Ende ein Quencher gebunden ist. Während der PCR-Amplifikation hybridisieren diese Sonden mit den Zielsequenzen im Amplikon. Wenn die Polymerase die Vorlage mit dem gebundenen TaqMan repliziert,

spaltet sie aufgrund der 5'-Nuklease-Aktivität der Polymerase auch die fluoreszierende Sonde. Da die unmittelbare Nähe zwischen dem Quench-Molekül und der fluoreszierenden Sonde normalerweise verhindert, dass die Fluoreszenz durch FRET nachgewiesen wird, führt die Entkopplung zu einem Anstieg der Fluoreszenzintensität proportional zur Anzahl der Sondenspaltungszyklen. Obwohl gut konzipierte TaqMan-Sonden genaue Echtzeit-RT-PCR-Ergebnisse liefern, ist ihre Synthese teuer und zeitaufwändig, wenn für jedes analysierte mRNA-Target separate Sonden hergestellt werden müssen. Außerdem sind diese Sonden lichtempfindlich und müssen sorgfältig als Aliquote eingefroren werden, um einen Abbau zu verhindern.

FOR AUTHOR USE ONLY

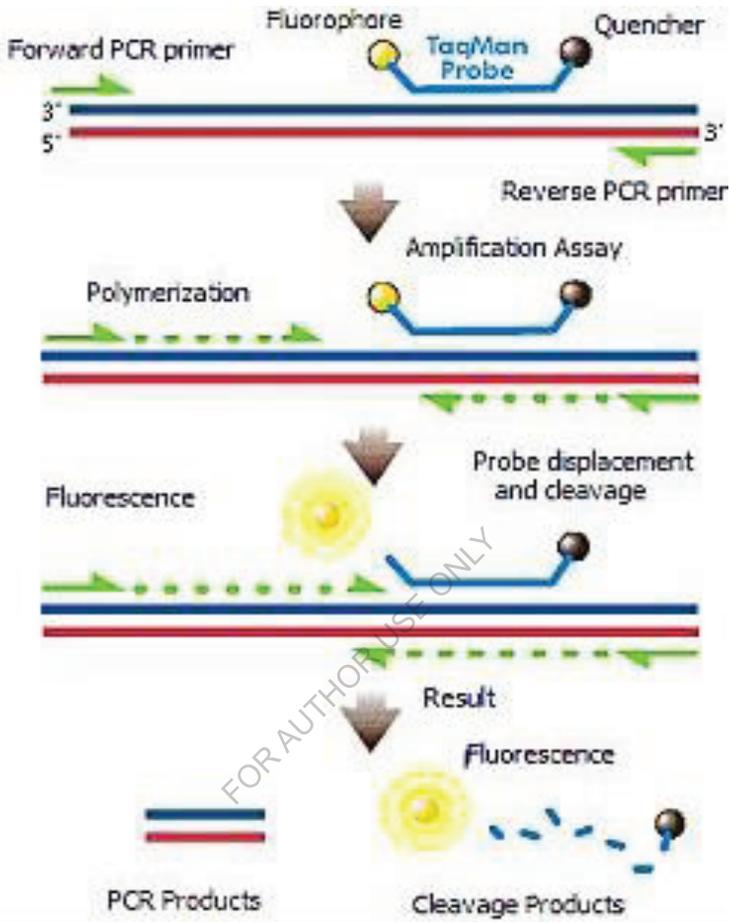


Abbildung (52): Schritte der RT-PCR.

Molekulare Beacon-Sonden

Ähnlich wie die TaqMan-Sonden nutzen auch die Molecular Beacons die FRET-Detektion mit fluoreszierenden Sonden am 5'-Ende und einem Quencher am 3'-Ende eines Oligonukleotidsubstrats. Während jedoch die TaqMan-

Fluoreszenzsonden während der Amplifikation gespalten werden, bleiben die Molecular-Beacon-Sonden intakt und binden bei jedem Reaktionszyklus erneut an ein neues Ziel. In freier Lösung verhindert die Nähe zwischen der fluoreszierenden Sonde und dem Quencher-Molekül die Fluoreszenz durch FRET. Wenn molekulare Beacon-Sonden jedoch an ein Target hybridisieren, werden der Fluoreszenzfarbstoff und der Quencher getrennt, was dazu führt, dass bei Anregung Licht emittiert wird. Wie bei den TaqMan-Sonden ist die Synthese von Molecular Beacons teuer und erfordert separate Sonden für jedes RNA-Target.

Skorpion-Sonden

Die Scorpion-Sonden sind wie molekulare Beacons in unhybridisiertem Zustand nicht fluoreszenzaktiv, was wiederum darauf zurückzuführen ist, dass die fluoreszierende Sonde am 5'-Ende durch die Einheit am 3'-Ende eines Oligonukleotids gelöscht wird; bei Scorpions enthält das 3'-Ende jedoch auch eine Sequenz, die komplementär zum Verlängerungsprodukt des Primers am 5'-Ende ist. Wenn die Scorpion-Verlängerung an ihr Komplement auf dem Amplikon bindet, öffnet sich die Scorpion-Struktur, verhindert FRET und ermöglicht die Messung des Fluoreszenzsignals.

Multiplex-Sonden

TaqMan-Sonden, Molecular Beacons und Scorpions ermöglichen die gleichzeitige Messung von PCR-Produkten in einem einzigen Röhrchen. Dies ist möglich, weil jeder der verschiedenen Fluoreszenzfarbstoffe mit einem spezifischen Emissionsspektren verbunden werden kann. Der Einsatz von Multiplexsonden spart nicht nur Zeit und Mühe, ohne den Nutzen des Tests zu beeinträchtigen, sondern ist auch in vielen Forschungsbereichen wie der Gendeletionsanalyse, der Mutations- und Polymorphismusanalyse, der quantitativen Analyse und dem RNA-Nachweis von unschätzbarem Wert für Labors vieler Fachrichtungen.

Für die Quantifizierung der mit der Echtzeit-RT-PCR erzielten Ergebnisse werden üblicherweise zwei Strategien angewandt: die Standardkurvenmethode und die vergleichende Schwellenwertmethode.

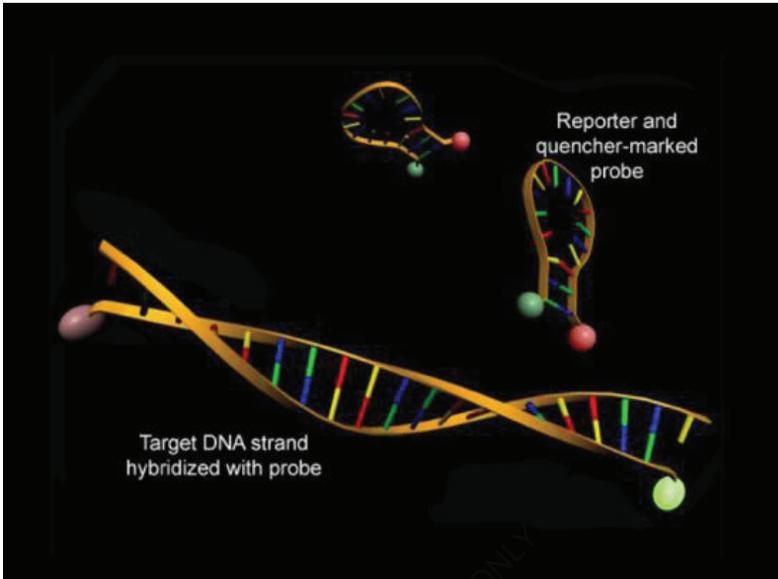


Abbildung (53): Mit Sonde, Reporter und Quencher-markierter Sonde hybridisierter Ziel-DNA-Strang.

Verwendung in der Zelltechnik

Es wurde über fluorogene Oligonukleotid-Sonden berichtet, die zum Nachweis und zur Isolierung von Zellen verwendet werden können, die ein oder mehrere gewünschte Gene exprimieren, einschließlich der Herstellung von stabilen Multigen-Zelllinien, die den heteromultimeren epithelialen Natriumkanal ($\alpha\beta\gamma$ -ENaC), den spannungsabhängigen Natrium-Ionenkanal 1.7 ($\text{NaV1.7-}\alpha\beta1\beta2$), vier einzigartige γ -Aminobuttersäure-A (GABAA)-Rezeptor-Ionenkanal-Untereinheiten-Kombinationen $\alpha1\beta3\gamma2s$, $\alpha2\beta3\gamma2s$, $\alpha3\beta3\gamma2s$ und $\alpha5\beta3\gamma2s$, den zystischen Fibrose-

Leitfähigkeitsregulator (CFTR), CFTR- Δ 508 und zwei G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs).

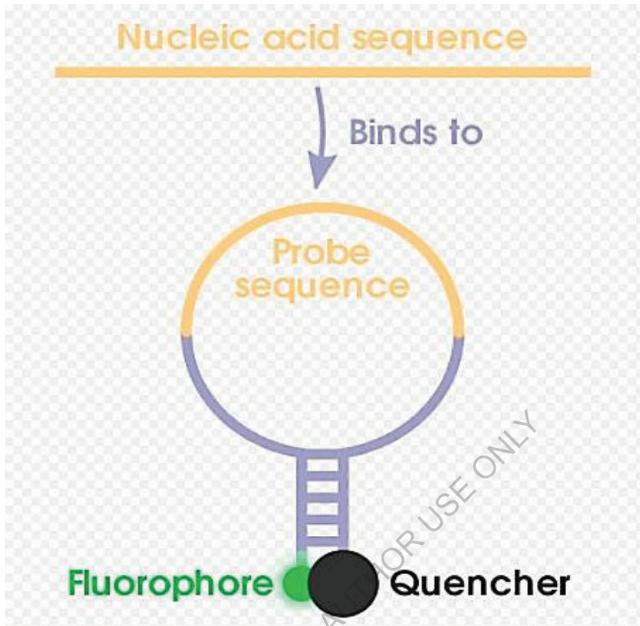


Abbildung (54): Die Strukturen einer typischen molekularen Beacon-Sonde.

Anwendungen

Die exponentielle Vervielfältigung durch die Polymerase-Kettenreaktion mit reverser Transkription ermöglicht eine hochempfindliche Technik, bei der eine sehr geringe Kopienzahl von RNA-Molekülen nachgewiesen werden kann. Die RT-PCR findet breite Anwendung bei der Diagnose genetischer Krankheiten und, semiquantitativ, bei der Bestimmung der

Häufigkeit bestimmter RNA-Moleküle in einer Zelle oder einem Gewebe als Maß für die Genexpression.

Methodik der RT-PCR

Die RT-PCR wird in der Forschung häufig zur Messung der Genexpression eingesetzt. Lin et al. beispielsweise verwendeten qRT-PCR zur Messung der Expression von Gal-Genen in Hefezellen. Zunächst stellten Lin et al. eine Mutation eines Proteins her, das vermutlich an der Regulierung von Gal-Genen beteiligt ist. Es wurde angenommen, dass diese Mutation die Gal-Expression selektiv aufhebt. Um dies zu bestätigen, wurden die Genexpressionsniveaus von Hefezellen, die diese Mutation enthielten, mittels qRT-PCR analysiert. Die Forscher konnten eindeutig feststellen, dass die Mutation dieses regulatorischen Proteins die Gal-Expression reduziert. Mit Hilfe der Northern-Blot-Analyse wird die Genexpression der RNA weiter untersucht.

Gen-Einfügung

Die RT-PCR kann auch sehr nützlich sein, wenn es darum geht, eukaryotische Gene in Prokaryonten einzufügen. Da die meisten eukaryotischen Gene Introns enthalten, die zwar im Genom, nicht aber in der reifen mRNA vorhanden sind, ist die aus einer RT-PCR-Reaktion gewonnene cDNA die exakte (ohne Berücksichtigung der

Fehleranfälligkeit der reversen Transkriptasen) DNA-Sequenz, die nach der Transkription direkt in Protein übersetzt würde. Wenn diese Gene in prokaryontischen Zellen zur Proteinproduktion oder -reinigung exprimiert werden, muss die direkt aus der Transkription gewonnene RNA nicht gespleißt werden, da das Transkript nur Exons enthält. Prokaryoten, wie z. B. *E. coli*, verfügen nicht über den mRNA-Spleißmechanismus von Eukaryoten.

Genetische Krankheitsdiagnose

RT-PCR kann zur Diagnose von Erbkrankheiten wie dem Lesch-Nyhan-Syndrom eingesetzt werden. Diese Erbkrankheit wird durch eine Fehlfunktion im HPRT1-Gen verursacht, die klinisch zu einem tödlichen Harnsäurestein und gichtähnlichen Symptomen führt. Die Analyse einer schwangeren Mutter und eines Fötus auf die mRNA-Expressionsniveaus von HPRT1 zeigt, ob die Mutter Trägerin ist und ob der Fötus wahrscheinlich das Lesch-Nyhan-Syndrom entwickeln wird.

Krebserkennung

Wissenschaftler arbeiten an Möglichkeiten, RT-PCR bei der Krebserkennung einzusetzen, um die Prognose zu verbessern und das Ansprechen auf eine Therapie zu überwachen. Zirkulierende Tumorzellen produzieren je nach Art des Krebses einzigartige mRNA-Transkripte. Ziel ist es, herauszufinden, welche mRNA-

Transkripte als beste Biomarker für einen bestimmten Krebszelltyp dienen, und dann deren Expressionsniveau mit RT-PCR zu analysieren.

RT-PCR wird häufig zur Untersuchung der Genome von Viren verwendet, deren Genom aus RNA besteht, wie Influenzavirus A, Retroviren wie HIV und SARS-CoV-2.

Herausforderungen

Trotz ihrer großen Vorteile ist die RT-PCR nicht frei von Nachteilen. Das exponentielle Wachstum der revers transkribierten komplementären DNA (cDNA) während der zahlreichen PCR-Zyklen führt zu einer ungenauen Endpunktquantifizierung, da es schwierig ist, die Linearität zu erhalten.^[45] Um einen genauen Nachweis und eine genaue Quantifizierung des RNA-Gehalts in einer Probe zu ermöglichen, wurde die qRT-PCR entwickelt, bei der eine fluoreszenzbasierte Modifikation zur Überwachung der Amplifikationsprodukte während jedes PCR-Zyklus eingesetzt wird. Die extreme Empfindlichkeit der Technik kann ein zweischneidiges Schwert sein, da selbst die geringste DNA-Kontamination zu unerwünschten Ergebnissen führen kann. Eine einfache Methode zur Eliminierung falsch positiver Ergebnisse ist das Einfügen von Anker- oder Tags in die 5'-Region eines genspezifischen Primers. Darüber hinaus kann die Planung und Gestaltung von Quantifizierungsstudien aufgrund zahlreicher

Variationsquellen, einschließlich der Template-Konzentration und der Amplifikationseffizienz, eine technische Herausforderung darstellen. Die Zugabe einer bekannten RNA-Menge zu einer Probe, die Zugabe einer Reihe von RNA-Verdünnungen zur Erstellung einer Standardkurve und die Zugabe einer Probe ohne Template-Kopie (keine cDNA) können als Kontrollen dienen. Die RT-PCR kann mit dem einstufigen RT-PCR-Protokoll oder dem zweistufigen RT-PCR-Protokoll durchgeführt werden.

RT-PCR in einem Schritt

Bei der einstufigen RT-PCR werden mRNA-Ziele bis zu 6 kb einer reversen Transkription unterzogen, gefolgt von einer PCR-Amplifikation in einem einzigen Reagenzglas. Es ist wichtig zu beachten, dass die Verwendung intakter, qualitativ hochwertiger RNA und eines sequenzspezifischen Primers die besten Ergebnisse liefert.

Sobald ein Ein-Schritt-RT-PCR-Kit mit einer Mischung aus reverser Transkriptase, Taq-DNA-Polymerase und einer Korrekturpolymerase ausgewählt wurde und alle erforderlichen Materialien und Geräte vorhanden sind, muss eine Reaktionsmischung hergestellt werden. Die Reaktionsmischung enthält dNTPs, Primer, Template-RNA, die erforderlichen Enzyme und eine Pufferlösung. Die Reaktionsmischung wird für jede Reaktion in ein PCR-Gefäß gegeben, gefolgt von der Template-

RNA. Die PCR-Gefäße werden dann in einen Thermocycler gestellt, um den Zyklus zu beginnen. Im ersten Zyklus erfolgt die Synthese der cDNA. Der zweite Zyklus ist die erste Denaturierung, bei der die reverse Transkriptase inaktiviert wird. Die restlichen 40-50 Zyklen sind die Amplifikation, die Denaturierung, Annealing und Elongation umfasst. Wenn die Amplifikation abgeschlossen ist, können die RT-PCR-Produkte mittels Gelelektrophorese analysiert werden.

Zweistufige RT-PCR

Die zweistufige RT-PCR erfolgt, wie der Name schon sagt, in zwei Schritten. Zuerst die reverse Transkription und dann die PCR. Diese Methode ist empfindlicher als die einstufige Methode. Kits sind auch für die zweistufige RT-PCR nützlich. Genau wie bei der einstufigen PCR sollten Sie nur intakte, qualitativ hochwertige RNA verwenden, um beste Ergebnisse zu erzielen. Der Primer für die zweistufige PCR muss nicht sequenzspezifisch sein.

Schritt eins

Kombinieren Sie zunächst Template-RNA, Primer, dNTP-Mix und nukleasefreies Wasser in einem PCR-Gefäß. Geben Sie dann einen RNase-Inhibitor und reverse Transkriptase in das PCR-Gefäß. Legen Sie das PCR-Gefäß anschließend für einen Zyklus in

einen Thermocycler, in dem das Annealing, die Verlängerung und die Inaktivierung der reversen Transkriptase erfolgen. Fahren Sie schließlich direkt mit Schritt zwei, der PCR, fort oder lagern Sie das Produkt auf Eis, bis die PCR durchgeführt werden kann.

Zweiter Schritt

Geben Sie den Mastermix, der Puffer, dNTP-Mix, $MgCl_2$, Taq-Polymerase und nukleasefreies Wasser enthält, in jedes PCR-Gefäß. Geben Sie dann den erforderlichen Primer in die Röhren. Legen Sie die PCR-Gefäße anschließend für 30 Zyklen des Amplifikationsprogramms in einen Thermocycler. Dazu gehören: Denaturierung, Annealing und Elongation. Die Produkte der RT-PCR können mittels Gelelektrophorese analysiert werden.

Leitfäden zur Veröffentlichung

Der quantitative RT-PCR-Test gilt als Goldstandard für die Messung der Anzahl der Kopien spezifischer cDNA-Ziele in einer Probe, ist aber nur wenig standardisiert. Infolgedessen gibt es zwar zahlreiche Veröffentlichungen zu dieser Technik, aber viele enthalten nur unzureichende experimentelle Details und verwenden eine ungeeignete Datenanalyse, um unangemessene Schlussfolgerungen zu ziehen. Aufgrund der inhärenten Schwankungen in der Qualität der quantitativen PCR-Daten fällt es nicht nur den Gutachtern schwer, diese Manuskripte zu bewerten, sondern die Studien sind auch unmöglich zu wiederholen. Ein internationales Konsortium akademischer Wissenschaftler hat die

Notwendigkeit erkannt, die Berichterstattung über die Versuchsbedingungen zu standardisieren und die Richtlinien Minimum Information for Publication of Quantitative Real-Time PCR Experiments (MIQE, ausgesprochen: mykee) veröffentlicht. Die MIQE-Richtlinien beschreiben die Mindestinformationen, die für die Auswertung quantitativer PCR-Experimente erforderlich sind und die für die Veröffentlichung erforderlich sein sollten, um eine bessere experimentelle Praxis zu fördern und die Relevanz, Genauigkeit, korrekte Interpretation und Wiederholbarkeit quantitativer PCR-Daten zu gewährleisten. Neben den Berichterstattungsrichtlinien betont das MIQE die Notwendigkeit, die Nomenklatur im Zusammenhang mit der quantitativen PCR zu standardisieren, um Verwechslungen zu vermeiden. So sollte beispielsweise die Abkürzung qPCR für quantitative Echtzeit-PCR und RT-qPCR für reverse Transkriptions-qPCR verwendet werden, und die zur Normalisierung verwendeten Gene sollten als Referenzgene und nicht als Housekeeping-Gene bezeichnet werden. Außerdem wird vorgeschlagen, kommerziell abgeleitete Begriffe wie TaqMan-Sonden nicht zu verwenden, sondern sie als Hydrolyse-Sonden zu bezeichnen. Darüber hinaus wird vorgeschlagen, den für die Quantifizierung verwendeten PCR-Zyklus als Quantifizierungszyklus (C_q) zu bezeichnen und nicht als Schwellenzyklus (C_t), Kreuzungspunkt (C_p) und Startpunkt (TOP), die sich auf denselben Wert beziehen, aber von verschiedenen Herstellern von Echtzeitgeräten geprägt wurden.

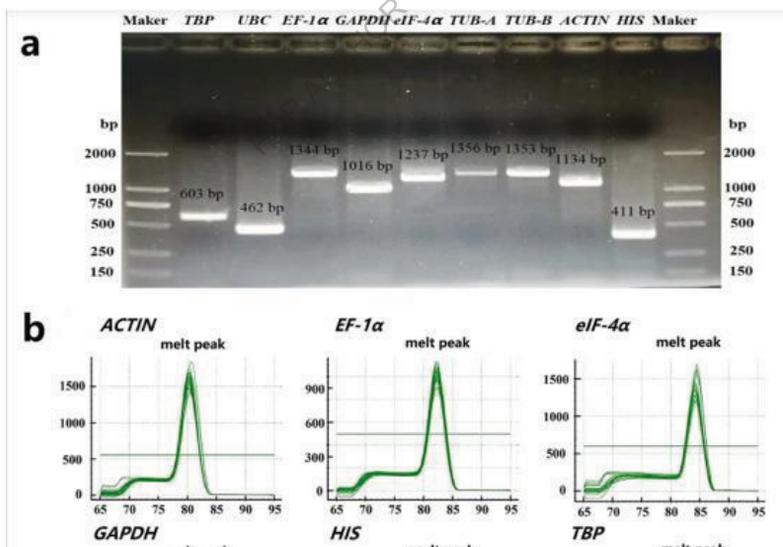
Der Leitfaden besteht aus den folgenden Elementen:

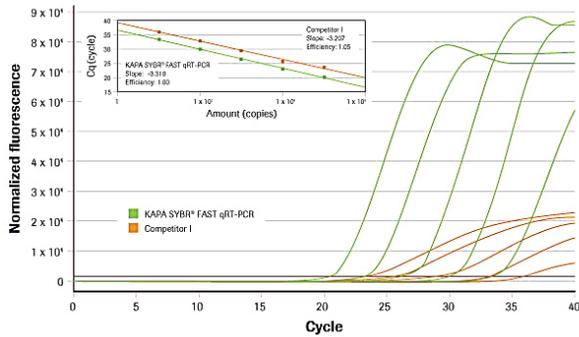
- 1) Versuchsaufbau.
- 2) Probe.
- 3) Extraktion von Nukleinsäuren.
- 4) Reverse Transkription.
- 5) qPCR-Zielinformationen.
- 6) Oligonukleotide.
- 7) Protokoll.
- 8) Validierung.
- 9) Datenanalyse.

Bestimmte Punkte innerhalb jedes Elements sind entweder mit E (wesentlich) oder D (wünschenswert) gekennzeichnet. Die mit E gekennzeichneten Elemente gelten als kritisch und unverzichtbar, während die mit D gekennzeichneten Elemente als peripher, aber wichtig für bewährte Praktiken angesehen werden.



Abbildung (55): Zweistufige RT-PCR





RRM1 gene (94 bp, 45.7% GC) amplified from 10-fold dilution series of RNA (100 ng to 10 pg per 20 μ L reaction) isolated from human placenta. KAPA SYBR FAST One-Step qRT-PCR Kit demonstrates earlier C_q values, higher fluorescence, and optimal reaction efficiencies.

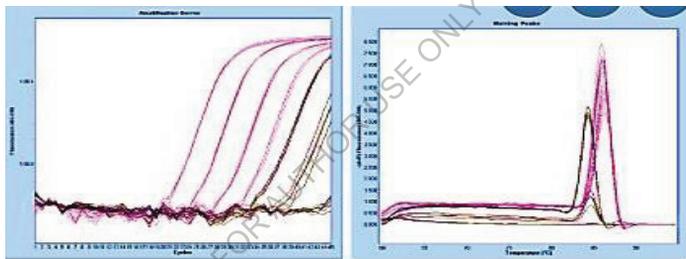


Fig 2. Exceptional Speed and Sensitivity of AzuraQuant™ Green One-Step qPCR Mix.

qPCR amplification and melt traces of mouse housekeeping gene Phosphoglycerate kinase 1 (PGK-1) directly from Total RNA (dilution series).

Panel B: AzuraQuant™ Green One-Step qPCR Mix (Purple) is compared with Qiagen QuantiTect® SYBR Green RT-PCR Kit (Black). In each case, AzuraQuant™ Green One-Step qPCR Mix exhibits earlier Ct values and improved sensitivity.

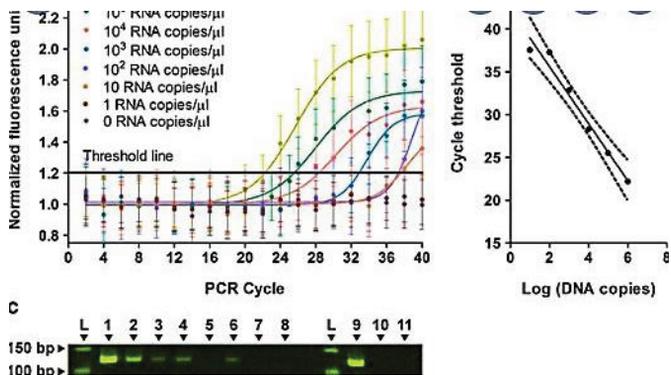


Abbildung (56): CT der RT-PCR mit Peak der Genexpression.

FOR AUTHOR USE ONLY

1-3 Verweise

1. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Evolution, die Themen der Biologie und die wissenschaftliche Untersuchung". Campbell Biology (11th ed.). New York: Pearson. pp. 2-26. ISBN 978-0134093413.
2. Hillis, David M.; Heller, H. Craig; Hacker, Sally D.; Laskowski, Marta J.; Sadava, David E. (2020). "Das Leben studieren". Life: The Science of Biology(12th ed.). W. H. Freeman. ISBN 978-1319017644.
3. Freeman, Scott; Quillin, Kim; Allison, Lizabeth; Black, Michael; Podgorski, Greg; Taylor, Emily; Carmichael, Jeff (2017). "Biology and the three of life". Biological Science (6th ed.). Hoboken, N.J.: Pearson. pp. 1-18. ISBN 978-0321976499.
4. Modell, Harold; Cliff, William; Michael, Joel; McFarland, Jenny; Wenderoth, Mary Pat; Wright, Ann (Dezember 2015). "A physiologist's view of homeostasis". Advances in Physiology Education. **39** (4): 259–266. doi:10.1152/advan.00107.2015. ISSN 1043-4046. PMC 4669363. PMID 26628646.
5. Davies, PC; Rieper, E; Tuszynski, JA (Januar 2013). "Selbstorganisation und Entropiereduktion in einer lebenden Zelle". Bio Systems. 111 (1): 1–10.

- doi:10.1016/j.biosystems.2012.10.005. PMC 3712629. PMID 23159919.
6. Basierend auf der Definition aus: "Aquarena Wetlands Project glossary of terms". Staatliche Universität Texas in San Marcos. Archiviert vom Original am 2004-06-08.
 7. Craig, Nancy (2014). Molekularbiologie, Grundlagen der Genomfunktion. ISBN 978-0-19-965857-2.
 8. Mosconi, Francesco; Julou, Thomas; Desprat, Nicolas; Sinha, Deepak Kumar; Allemand, Jean-François; Vincent Croquette; Bensimon, David (2008). "Einige nichtlineare Herausforderungen in der Biologie". *Nichtlinearität*. 21 (8): T131. Bibcode:2008Nonli.. 21..131M. doi:10.1088/0951-7715/21/8/T03. ISSN 0951-7715.
 9. Howell, Elizabeth (8. Dezember 2014). "How Did Life Become Complex, And Could It Happen Beyond Earth?". *Astrobiology Magazine*. Archiviert vom Original am 17. August 2018. Zurückgeholt am 14. Februar 2018.
 10. Pearce, Ben K.D.; Tupper, Andrew S.; Pudritz, Ralph E.; et al. (March 1, 2018). "Constraining the Time Interval for the Origin of Life on Earth". *Astrobiology*. 18 (3): 343-364. arXiv:1808.09460. Bibcode:2018AsBio.. 18..343P. doi:10.1089/ast.2017.1674. ISSN 1531-1074. PMID 29570409. S2CID 4419671.

11. "Wer hat den Begriff Biologie geprägt?". Info.de. Archiviert vom Original am 2013-05-09. Abgerufen am 2012-06-03.
12. "Biologie". Online Etymology Dictionary. Archived from the original on 2013-03-07.
13. Richards, Robert J. (2002). Die romantische Auffassung vom Leben: Wissenschaft und Philosophie im Zeitalter von Goethe. University of Chicago Press. ISBN 978-0-226-71210-9.
14. Lindberg, David C. (2007). "Wissenschaft vor den Griechen". Die Anfänge der westlichen Wissenschaft: Die europäische Wissenschaftstradition im philosophischen, religiösen und institutionellen Kontext (2. Aufl.). Chicago, Illinois: University of Chicago Press. pp. 1-20. ISBN 978-0-226-48205-7.
15. Grant, Edward (2007). "Das alte Ägypten bis Platon". Eine Geschichte der Naturphilosophie: From the Ancient World to the Nineteenth Century (First ed.). New York, New York: Cambridge University Press. pp. 1-26. ISBN 978-052-1-68957-1.
16. Magner, Lois N. (2002). A History of the Life Sciences, überarbeitet und erweitert. CRC Press. ISBN 978-0-203-91100-6. Archiviert vom Original am 2015-03-24.

17. Serafini, Anthony (2013). Die epische Geschichte der Biologie. ISBN 978-1-4899-6327-7. Abgerufen am 14. Juli 2015.
18. Einer oder mehrere der vorangehenden Sätze enthalten Text aus einer inzwischen gemeinfreien Veröffentlichung: Chisholm, Hugh, Hrsg. (1911). "Theophrastus". Encyclopædia Britannica (11. Aufl.). Cambridge University Press.
19. Fahd, Toufic (1996). "Botanik und Landwirtschaft". In Morelon, Régis; Rashed, Roshdi (eds.). Enzyklopädie der Geschichte der arabischen Wissenschaft. 3. Routledge. p. 815. ISBN 978-0-415-12410-2.
20. Magner, Lois N. (2002). A History of the Life Sciences, Revised and Expanded. CRC Press. pp. 133-44. ISBN 978-0-203-91100-6. Archiviert vom Original am 2015-03-24.
21. Sapp, Jan (2003). "7". Genesis: Die Evolution der Biologie. New York: Oxford University Press. ISBN 978-0-19-515618-8.
22. Coleman, William (1977). Biologie im neunzehnten Jahrhundert: Probleme der Form, Funktion und Transformation. New York: Cambridge University Press. ISBN 978-0-521-29293-1.

23. Mayr, Ernst. Das Wachstum des biologischen Denkens, Kapitel 4
24. Mayr, Ernst. Das Wachstum des biologischen Denkens, Kapitel 7
25. Darwin 1909, S. 53
26. Gould, Stephen Jay. Die Struktur der Evolutionstheorie. The Belknap Press of Harvard University Press: Cambridge, 2002. ISBN 0-674-00613-5. S. 187.
27. Lamarck (1914)
28. Mayr, Ernst. The Growth of Biological Thought, Kapitel 10: "Darwins Beweise für die Evolution und die gemeinsame Abstammung"; und Kapitel 11: "Die Ursache der Evolution: natürliche Selektion".
29. Larson, Edward J. (2006). "Kap. 3". Evolution: Die bemerkenswerte Geschichte einer wissenschaftlichen Theorie. Random House Publishing Group. ISBN 978-1-58836-538-5. Archiviert vom Original am 2015-03-24.
30. Henig (2000). Op. cit. S. 134-138.
31. Miko, Iona (2008). "Gregor Mendels Prinzipien der Vererbung bilden den Grundstein der modernen Genetik. Aber was sind sie eigentlich?". Naturpädagogik. 1 (1): 134.
32. Futuyma, Douglas J.; Kirkpatrick, Mark (2017). "Evolutionsbiologie". Evolution (4th ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 3-26.

33. Noble, Ivan (2003-04-14). "Menschliches Genom endlich vollständig". BBC Nachrichten. Archiviert vom Original am 2006-06-14. Abgerufen am 22.07.2006.
34. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Der chemische Kontext des Lebens". Campbell Biology(11th ed.). New York: Pearson. pp. 28-43. ISBN 978-0134093413.
35. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Wasser und Leben". Campbell Biology (11th ed.). New York: Pearson. pp. 44-55. ISBN 978-0134093413.
36. "Ionische Bindung". IUPAC-Kompendium der chemischen Terminologie. 2009. doi:10.1351/goldbook.IT07058. ISBN 978-0-9678550-9-7.
37. Campbell, Neil A.; Williamson, Brad; Heyden, Robin J. (2006). Biologie: Das Leben erforschen. Boston. ISBN 0-13-250882-6. Abgerufen am 2012-02-05.^[bessere Quelle erforderlich]
38. Freeman, Scott; Quillin, Kim; Allison, Lizabeth; Black, Michael; Podgorski, Greg; Taylor, Emily; Carmichael, Jeff (2017). "Wasser und Kohlenstoff: Die chemische Grundlage des Lebens". Biological Science (6th ed.). Hoboken, N.J.: Pearson. pp. 55-77. ISBN 978-0321976499.

39. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Molekulare Vielfalt des Lebens". Campbell Biology (11th ed.). New York: Pearson. pp. 56-65. ISBN 978-0134093413.
40. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Die Struktur und Funktion großer biologischer Moleküle". Campbell Biology (11th ed.). New York: Pearson. pp. 66-92. ISBN 978-0134093413.
41. Mazzarello, P. (Mai 1999). "Ein vereinheitlichendes Konzept: die Geschichte der Zelltheorie". Natur Zellbiologie. **1** (1): E13-15. doi:10.1038/8964. PMID 10559875. S2CID 7338204.
42. Campbell NA, Williamson B, Heyden RJ (2006). Biologie: Das Leben erforschen. Boston: Pearson Prentice Hall. ISBN 9780132508827.
43. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Struktur und Funktion von Membranen". Campbell Biology (11th ed.). New York: Pearson. pp. 126-142. ISBN 978-0134093413.
44. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. (2002). Molecular Biology of the Cell (4. Aufl.). New York: Garland Science. ISBN 978-0-8153-3218-3. Vom Original archiviert am 2017-12-20.

45. Tom Herrmann; Sandeep Sharma (2. März 2019). "Physiologie, Membranen". StatPearls. PMID 30855799.
46. Cell Movements and the Shaping of the Vertebrate Body (Zellbewegungen und die Formung des Wirbeltierkörpers) in Kapitel 21 der vierten Auflage von Molecular Biology of the Cell, herausgegeben von Bruce Alberts (2002), erschienen bei Garland Science. Im Text von Alberts wird erörtert, wie sich die "zellulären Bausteine" bewegen, um den sich entwickelnden Embryo zu formen. Es ist auch üblich, kleine Moleküle wie Aminosäuren als "molekulare Bausteine" zu bezeichnen.
47. Freeman, Scott; Quillin, Kim; Allison, Lizabeth; Black, Michael; Podgorski, Greg; Taylor, Emily; Carmichael, Jeff (2017). "Energy and enzymes: An introduction to metabolism". Biological Science (6th ed.). Hoboken, N.J.: Pearson. pp. 171-188. ISBN 978-0321976499.
48. Bailey, Regina. "Zelluläre Atmung". Archived from the original on 2012-05-05.
49. Schmidt-Rohr, K. (2015). "Why Combustions Are Always Exothermic, Yielding About 418 kJ per Mole of O₂", J. Chem. Educ. **92**: 2094-2099.<http://dx.doi.org/10.1021/acs.jchemed.5b00333>

50. Lodish, Harvey; Berk, Arnold; Kaiser, Chris A.; Krieger, Monty; Scott, Matthew P.; Bretscher, Anthony; Ploegh, Hidde; Matsudaira, Paul (2008). "Zelluläre Energetik". *Molekulare Zellbiologie* (6. Aufl.). New York: W.H. Freeman and Company. pp. 479-532. ISBN 978-0716776017.
51. "Photosynthese". *Online Etymology Dictionary*. Archiviert vom Original am 2013-03-07. Abgerufen am 2013-05-23.
52. Liddell, Henry George; Scott, Robert; Ein griechisch-englisches Lexikon im Perseus-Projekt
53. Liddell, Henry George; Scott, Robert; Ein griechisch-englisches Lexikon im Perseus-Projekt
54. Bryant DA, Frigaard NU (Nov 2006). "Prokaryotische Photosynthese und Phototrophie beleuchtet". *Trends in Microbiology*. **14** (11): 488-496. doi:10.1016/j.tim.2006.09.001. PMID 16997562.
55. Reece J, Urry L, Cain M, Wasserman S, Minorsky P, Jackson R (2011). *Biology* (International ed.). Upper Saddle River, N.J.: Pearson Education. pp. 235, 244. ISBN 978-0-321-73975-9. Diese anfängliche Einbindung von Kohlenstoff in organische Verbindungen wird als Kohlenstofffixierung bezeichnet.

56. Neitzel, James; Rasband, Matthew. "Zellkommunikation". Natur Bildung. Abgerufen am 29. Mai 2021.
57. "Zellsignalisierung". Natur Bildung. Abgerufen am 29. Mai 2021.
58. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Zellmembranen und Signalübertragung". Principles of Life (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 82-104. ISBN 978-1464175121.
59. Martin EA, Hine R (2020). Ein Wörterbuch der Biologie (6. Aufl.). Oxford: Oxford University Press. ISBN 9780199204625. OCLC 176818780.
60. Griffiths AJ (2012). Introduction to genetic analysis (10th ed.). New York: W.H. Freeman and Co. ISBN 9781429229432. OCLC 698085201.
61. "10.2 Der Zellzyklus - Biologie 2e | OpenStax". openstax.org. Abgerufen am 2020-11-24.
62. Freeman, Scott; Quillin, Kim; Allison, Lizabeth; Black, Michael; Podgorski, Greg; Taylor, Emily; Carmichael, Jeff (2017). "Meiosis". Biological Science(6th ed.). Hoboken, N.J.: Pearson. pp. 271-289. ISBN 978-0321976499.

63. Casiraghi A, Suigo L, Valoti E, Straniero V (Februar 2020). "Targeting Bacterial Cell Division: A Binding Site-Centered Approach to the Most Promising Inhibitors of the Essential Protein FtsZ". *Antibiotics*. **9** (2): 69. doi:10.3390/antibiotics9020069. PMC 7167804. PMID 32046082.
64. Griffiths, Anthony J.; Wessler, Susan R.; Carroll, Sean B.; Doebley, John (2015). "The genetics revolution". *An Introduction to Genetic Analysis*(11th ed.). Sunderland, Mass.: W.H. Freeman & Company. pp. 1-30. ISBN 978-1464109485.
65. Griffiths, Anthony J.F.; Miller, Jeffrey H.; Suzuki, David T.; Lewontin, Richard C.; Gelbart, William M., eds. (2000). "Genetik und der Organismus: Einführung". *Eine Einführung in die genetische Analyse* (7. Aufl.). New York: W. H. Freeman. ISBN 978-0-7167-3520-5.
66. Hartl, D; Jones, E (2005). *Genetics: Analysis of Genes and Genomes* (6. Aufl.). Jones & Bartlett. ISBN 978-0-7637-1511-3.
67. Rutgers: Mendelsche Prinzipien
68. Miko, Ilona (2008), "Testkreuze", *Naturpädagogik*, **1** (1): 136
69. Miko, Ilona (2008), "Thomas Hunt Morgan und die sexuelle Bindung", *Nature Education*, **1** (1): 143

70. "Stammbaum". Nationales Institut für Humangenomforschung. Abgerufen am 28. Mai 2021. Ein Stammbaum ist eine genetische Darstellung eines Stammbaums, der die Vererbung eines Merkmals oder einer Krankheit über mehrere Generationen hinweg abbildet. Der Stammbaum zeigt die Beziehungen zwischen den Familienmitgliedern und gibt an, welche Personen das betreffende Merkmal ausprägen oder stillschweigend tragen.
71. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Mendel und die Idee der Gene". Campbell Biology (11th ed.). New York: Pearson. pp. 269-293. ISBN 978-0134093413.
72. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2014). Molecular Biology of the Cell (6. Aufl.). Garland. p. Chapter 4: DNA, Chromosomes and Genomes. ISBN 978-0-8153-4432-2. Archiviert vom Original am 14. Juli 2014.
73. Purcell A. "DNA". Basic Biology. Archiviert vom Original am 5. Januar 2017.
74. Russell P (2001). iGenetics. New York: Benjamin Cummings. ISBN 0-8053-4553-1.
75. Thanbichler, M; Wang, SC; Shapiro, L (Oktober 2005). "Das bakterielle Nukleoid: eine hoch organisierte und dynamische Struktur". Zeitschrift für Zelluläre Biochemie.

- 96** (3): 506-21. doi:10.1002/jcb.20519. PMID 15988757. S2CID 25355087.
76. "Genotyp Definition - Medizinisches Wörterbuch Definitionen". Medterms.com. 2012-03-19. Archived from the original on 2013-09-21. Abgerufen am 2013-10-02.
77. Crick FH (1958). "Über die Proteinsynthese". Symposia der Gesellschaft für experimentelle Biologie. **12**: 138-63. PMID 13580867.
78. Crick F (August 1970). "Zentrales Dogma der Molekularbiologie". Nature. **227**(5258): 561-3. Bibcode:1970Natur.227.. 561C. doi:10.1038/227561a0. PMID 4913914. S2CID 4164029.
79. "Zentrales Dogma umgedreht". Nature. **226** (5252): 1198-9. June 1970. Bibcode:1970Natur.226.1198.. doi:10.1038/2261198a0. PMID 5422595. S2CID 4184060.
80. "Uracil". Genome.gov. Abgerufen am 21.11.2019.
81. Temin HM, Mizutani S (Juni 1970). "RNA-abhängige DNA-Polymerase in Virionen des Rous-Sarkom-Virus". Nature. **226** (5252): 1211-3. doi:10.1038/2261211a0. PMID 4316301. S2CID 4187764.
82. Baltimore D (Juni 1970). "RNA-abhängige DNA-Polymerase in Virionen von RNA-Tumorviren". Nature. **226** (5252): 1209–11. doi:10.1038/2261209a0. PMID 4316300. S2CID 4222378.

83. "WHO-Definitionen von Genetik und Genomik".
Weltgesundheitsorganisation.
84. Konzepte der Genetik (10. Aufl.). San Francisco:
Pearson Education. 2012. ISBN 978-0-321-72412-0.
85. Culver KW, Labow MA (8. November 2002).
"Genomik". In Robinson R (ed.). Genetics. Macmillan
Science Library. Macmillan Reference USA. ISBN 978-0-
02-865606-9.
86. Kadakkuzha BM, Puthanveetil SV (Juli 2013).
"Genomics and proteomics in solving brain complexity".
Molecular BioSystems. **9** (7): 1807–21.
doi:10.1039/C3MB25391K. PMC 6425491. PMID
23615871.
87. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.;
Price, Mary V. (2014). "Biotechnology". Principles of Life
(2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 234-
252. ISBN 978-1464175121.
88. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.;
Price, Mary V. (2014). "Biotechnology". Principles of Life
(2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 253-
272. ISBN 978-1464175121.
89. Freeman, Scott; Quillin, Kim; Allison, Lizabeth;
Black, Michael; Podgorski, Greg; Taylor, Emily;
Carmichael, Jeff (2017). "Biology and the three of life".

- Biological Science (6th ed.). Hoboken, N.J.: Pearson. pp. 398-417. ISBN 978-0321976499.
90. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Gene, Entwicklung und Evolution". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 273-298. ISBN 978-1464175121.
91. Slack, J.M.W. (2013) *Essential Developmental Biology*. Wiley-Blackwell, Oxford.
92. Slack, J.M.W. (2007). "Metaplasie und Transdifferenzierung: von der reinen Biologie zur Klinik". *Nature Reviews Molekulare Zellbiologie*. **8** (5): 369-378. doi:10.1038/nrm2146. PMID 17377526. S2CID 3353748.
93. Atala A, Lanza R (2012-12-31). *Handbook of Stem Cells*. Academic Press. p. 452. ISBN 978-0-12-385943-3.
94. Yanes, Oscar; Clark, Julie; Wong, Diana M.; Patti, Gary J.; Sánchez-Ruiz, Antonio; Benton, H. Paul; Trauger, Sunia A.; Despons, Caroline; Ding, Sheng; Siuzdak, Gary (Juni 2010). "Metabolische Oxidation reguliert die Differenzierung von embryonalen Stammzellen". *Natur Chemische Biologie*. **6** (6): 411-417. doi:10.1038/nchembio.364. ISSN 1552-4469. PMC 2873061. PMID 20436487.
95. Carroll, Sean B. "Die Ursprünge der Form". *Naturgeschichte*. Abgerufen am 9. Oktober 2016. Biologen

können mit Sicherheit sagen, dass sich Formen verändern und dass die natürliche Auslese eine wichtige Kraft für Veränderungen ist. Doch sie konnten nichts darüber sagen, wie diese Veränderung zustande kommt. Wie sich Körper oder Körperteile verändern oder wie neue Strukturen entstehen, blieb ein völliges Rätsel.

96. Abzhanov, A.; Protas, M.; Grant, B.R.; Grant, P.R.; Tabin, C.J. (2004). "Bmp4 und morphologische Variation von Schnäbeln bei Darwinfinken". *Wissenschaft*. **305**(5689): 1462-1465. Bibcode:2004Sci...305.1462A. doi:10.1126/science.1098095. PMID 15353802. S2CID 17226774.
97. Cohn, M.J.; Tickle, C. (1999). "Entwicklungsbedingte Grundlage der Gliederlosigkeit und Achsenmusterung bei Schlangen". *Nature*. **399** (6735): 474-479. Bibcode:1999Natur.399.. 474C. doi:10.1038/20944. PMID 10365960. S2CID 4309833.
98. Beverdam, A.; Merlo, G.R.; Paleari, L.; Mantero, S.; Genova, F.; Barbieri, O.; Janvier, P.; Levi, G. (August 2002). "Kieferveränderung mit Symmetriegewinn nach DLX5/DLX6-Inaktivierung: Mirror of the Past?" (PDF). *Genesis*. **34** (4): 221-227. doi:10.1002/gene.10156. hdl:2318/87307. PMID 12434331. S2CID 19592597.

99. Depew, M.J.; Lufkin, T.; Rubenstein, J.L. (Oktober 2002). "Spezifizierung der Kieferunterteilungen durch DLX-Gene". *Wissenschaft*. **298** (5592): 381–385. doi:10.1126/science.1075703. PMID 12193642. S2CID 10274300.
100. Panganiban, Grace; Rubenstein, John L. R. (2002). "Entwicklungsfunktionen der Distal-less/Dlx-Homeobox-Gene". *Entwicklung*. **129** (19): 4371–4386. doi:10.1242/dev.129.19.4371. PMID 12223397.
101. Beldade, P.; Brakefield, P.M.; Long, A.D. (2002). "Beitrag von Distal-less zur quantitativen Variation bei Schmetterlingsaugenflecken". *Nature*. **415** (6869): 315-318. doi:10.1038/415315a. PMID 11797007. S2CID 4430563.
102. Hall & Hallgrímsson 2008, S. 4-6
103. "Ressourcen zur Evolution". Washington, D.C.: National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. 2016. Archiviert vom Original am 2016-06-03.
104. Packard, Alpheus Spring (1901). Lamarck, der Begründer der Evolution: sein Leben und Werk mit Übersetzungen seiner Schriften zur organischen Evolution. New York: Longmans, Green. ISBN 978-0-405-12562-1.
105. "Das Gesamtwerk von Darwin Online - Biographie". darwin-online.org.uk. Archiviert vom Original am 2007-01-07. Abgerufen am 15.12.2006.

106. Dobzhansky, T. (1973). "Nichts in der Biologie macht Sinn, außer im Lichte der Evolution". *Der amerikanische Biologielehrer*. **35** (3): 125-29. CiteSeerX 10.1.1.525.3586. doi:10.2307/4444260. JSTOR 4444260. S2CID 207358177.
107. Carroll, Joseph, Hrsg. (2003). Über den Ursprung der Arten durch natürliche Selektion. Peterborough, Ontario: Broadview. p. 15. ISBN 978-1-55111-337-1. Wie der Darwinist Joseph Carroll von der University of Missouri-St. Louis in seiner Einleitung zu einem modernen Nachdruck von Darwins Werk schreibt: "Die Entstehung der Arten hat einen besonderen Anspruch auf unsere Aufmerksamkeit. Es ist eines der zwei oder drei bedeutendsten Werke aller Zeiten - eines jener Werke, die unsere Sicht der Welt grundlegend und dauerhaft verändern ... Es wird mit einer einzigartig rigorosen Konsequenz argumentiert, aber es ist auch wortgewaltig, phantasievoll und rhetorisch überzeugend."
108. Shermer S. 149.
109. Lewontin, Richard C. (November 1970). "Die Einheiten der Selektion" (PDF). *Annual Review of Ecology and Systematics*. **1**: 1-18. doi:10.1146/annurev.es.01.110170.000245. ISSN 1545-2069. JSTOR 2096764. Archived (PDF) from the original on 2015-02-06.

110. Darwin, Charles (1859). *On the Origin of Species*, John Murray.
111. Charlesworth, Brian; Charlesworth, Deborah (2009). "Darwin und die Genetik". *Genetics*. **183** (3): 757–766. doi:10.1534/genetics.109.109991. PMC 2778973. PMID 19933231.
112. Futuyma, Douglas J.; Kirkpatrick, Mark (2017). "Evolutionsbiologie". *Evolution* (4th ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 3-26.
113. Futuyma, Douglas J.; Kirkpatrick, Mark (2017). "Mutation und Variation". *Evolution* (4th ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 79-101.
114. Simpson, George Gaylord (1967). *The Meaning of Evolution (Zweite Auflage)*. Yale University Press. ISBN 978-0-300-00952-1.
115. Masel, Joanna (25. Oktober 2011). "Genetische Drift". *Current Biology*. **21**(20): R837–R838. doi:10.1016/j.cub.2011.08.007. ISSN 0960-9822. PMID 22032182. S2CID 17619958.
116. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Speciation". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 343-356. ISBN 978-1464175121.

117. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Rekonstruktion und Verwendung von Phylogenien". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 325-342. ISBN 978-1464175121.
118. Woese, CR; Kandler, O; Wheelis, ML (Juni 1990). "Towards a natural system of organisms: proposal for the domains Archaea, Bacteria, and Eucarya". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **87** (12): 4576-79. Bibcode:1990PNAS...87.4576W. doi:10.1073/pnas.87.12.4576. PMC 54159. PMID 2112744.
119. McNeill, J; Barrie, FR; Buck, WR; Demoulin, V; Greuter, W; Hawksworth, DL; et al. (2012). *Internationaler Code der Nomenklatur für Algen, Pilze und Pflanzen (Melbourne Code)*, angenommen auf dem Achtzehnten Internationalen Botanischen Kongress in Melbourne, Australien, Juli 2011. A.R.G. Gantner Verlag KG. ISBN 978-3-87429-425-6. Archived from the original on 2013-11-04. Empfehlung 60F
120. Silyn-Roberts, Heather (2000). *Schreiben für Wissenschaft und Technik: Papers, Presentation*. Oxford: Butterworth-Heinemann. p. 198. ISBN 978-0-7506-4636-9. Archiviert vom Original am 2020-10-02. Abgerufen am 2020-08-24.

121. Montévil, M; Mossio, M; Pocheville, A; Longo, G (Oktober 2016). "Theoretische Grundlagen für die Biologie: Variation". *Fortschritte in Biophysik und Molekularbiologie. From the Century of the Genome to the Century of the Organism: New Theoretical Approaches*. **122** (1): 36–50. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2016.08.005. PMID 27530930. Archived from the original on 2018-03-20.
122. De Duve, Christian (2002). *Das Leben entwickelt sich: Molecules, Mind, and Meaning*. New York: Oxford University Press. p. 44. ISBN 978-0-19-515605-8.
123. Futuyma 2005
124. Futuyma, DJ (2005). *Evolution*. Sinauer Associates. ISBN 978-0-87893-187-3. OCLC 57311264.
125. Rosing, Minik T. (29. Januar 1999). "¹³C-verarmte Kohlenstoff-Mikropartikel in >3700-Ma Meeresboden-Sedimentgesteinen aus Westgrönland". *Wissenschaft*. **283**(5402): 674-676. Bibcode:1999Sci...283..674R. doi:10.1126/science.283.5402.674. ISSN 0036-8075. PMID 9924024.
126. Ohtomo, Yoko; Kakegawa, Takeshi; Ishida, Akizumi; et al. (Januar 2014). "Evidence for biogenic graphite in early Archaean Isua metasedimentary rocks". *Nature Geoscience*. **7** (1): 25-28. Bibcode:2014NatGe...7...25O. doi:10.1038/ngeo2025. ISSN 1752-0894.

127. Nisbet, Euan G.; Fowler, C.M.R. (Dezember 7, 1999). "Archaische metabolische Evolution von mikrobiellen Matten". *Proceedings of the Royal Society B*. **266**(1436): 2375–2382. doi:10.1098/rspb.1999.0934. ISSN 0962-8452. PMC 1690475.
128. Knoll, Andrew H.; Javaux, Emmanuelle J.; Hewitt, David; et al. (June 29, 2006). "Eukaryotische Organismen in proterozoischen Ozeanen". *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. **361** (1470): 1023–1038. doi:10.1098/rstb.2006.1843. ISSN 0962-8436. PMC 1578724. PMID 16754612.
129. Fedonkin, Mikhail A. (März 31, 2003). "Der Ursprung der Metazoa im Lichte der Fossilien aus dem Proterozoikum" (PDF). *Paläontologische Forschung*. **7** (1): 9-41. doi:10.2517/prpsj.7.9. ISSN 1342-8144. S2CID 55178329. Archiviert vom Original (PDF) am 2009-02-26. Abgerufen am 2008-09-02.
130. Bonner, John Tyler (7. Januar 1998). "Die Ursprünge der Vielzelligkeit". *Integrative Biologie*. **1** (1): 27–36. doi:10.1002/(SICI)1520-6602(1998)1:1< 27::AID-INBI4>3.0.CO;2-6. ISSN 1757-9694.
131. Strother, Paul K.; Battison, Leila; Brasier, Martin D.; et al. (May 26, 2011). "Earth's earliest non-marine eukaryotes". *Nature*. **473** (7348): 505-509.

- Bibcode:2011Natur.473.. 505S. doi:10.1038/nature09943.
ISSN 0028-0836. PMID 21490597. S2CID 4418860.
132. Beraldi-Campesi, Hugo (Februar 23, 2013). "Frühes Leben an Land und die ersten terrestrischen Ökosysteme". *Ecological Processes*. **2** (1): 1–17. doi:10.1186/2192-1709-2-1. ISSN 2192-1709.
133. Algeo, Thomas J.; Scheckler, Stephen E. (Januar 29, 1998). "Terrestrisch-marine Telekonnektionen im Devon: Verbindungen zwischen der Entwicklung von Landpflanzen, Verwitterungsprozessen und marinen anoxischen Ereignissen". *Philosophical Transactions of the Royal Society B*. **353** (1365): 113–130. doi:10.1098/rstb.1998.0195. ISSN 0962-8436. PMC 1692181.
134. Jun-Yuan, Chen; Oliveri, Paola; Chia-Wei, Li; et al. (April 25, 2000). "Präkambrische Tiervielfalt: Putative phosphatierte Embryonen aus der Doushantuo-Formation von China". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **97** (9): 4457-4462. Bibcode:2000PNAS...97.4457C. doi:10.1073/pnas.97.9.4457. ISSN 0027-8424. PMC 18256. PMID 10781044.
135. D-G., Shu; H-L., Luo; Conway Morris, Simon; et al. (November 4, 1999). "Unterkambrische Wirbeltiere aus Südchina" (PDF). *Natur*. **402** (6757): 42-46.

- Bibcode:1999Natur.402...42S. doi:10.1038/46965. ISSN 0028-0836. S2CID 4402854. Archiviert vom Original (PDF) am 2009-02-26. Abgerufen am 2015-01-22.
136. Hoyt, Donald F. (17. Februar 1997). "Synapside Reptilien". ZOO 138 Wirbeltierzoologie (Vorlesung). Pomona, Kalifornien: California State Polytechnic University, Pomona. Archiviert vom Original am 2009-05-20. Abgerufen am 2015-01-22.
137. Barry, Patrick L. (28. Januar 2002). Phillips, Tony (Hrsg.). "Das große Sterben". Wissenschaft@NASA. Marshall Space Flight Center. Archiviert vom Original am 2010-04-10. Abgerufen am 2015-01-22.
138. Tanner, Lawrence H.; Lucas, Spencer G.; Chapman, Mary G. (März 2004). "Assessing the record and causes of Late Triassic extinctions" (PDF). *Earth-Science Reviews*. **65** (1-2): 103-139. Bibcode:2004ESRv... 65.. 103T. doi:10.1016/S0012-8252(03)00082-5. Archiviert vom Original (PDF) am 2007-10-25. Abgerufen am 22.10.2007.
139. Benton 1997
140. Fastovsky, David E.; Sheehan, Peter M. (März 2005). "Das Aussterben der Dinosaurier in Nordamerika" (PDF). *GSA Heute*. **15** (3): 4-10. doi:10.1130/1052-5173(2005)015< 4:TEOTDI>2.0.CO;2. ISSN 1052-5173.

Archived (PDF) from the original on 2019-03-22. Abgerufen am 2015-01-23.

141. Roach, John (Juni 20, 2007). "Das Aussterben der Dinosaurier führte zum Aufstieg der modernen Säugetiere". National Geographic News. Washington, D.C.: National Geographic Society. Archiviert vom Original am 2008-05-11. Abgerufen am 2020-02-21.
142. Wible, John R.; Rougier, Guillermo W.; Novacek, Michael J.; et al. (June 21, 2007). "Kreidezeitliche Eutherier und laurasischer Ursprung für plazentale Säugetiere nahe der K/T-Grenze". *Nature*. **447** (7147): 1003-1006. Bibcode:2007Natur.447.1003W. doi:10.1038/nature05854. ISSN 0028-0836. PMID 17581585. S2CID 4334424.
143. Van Valkenburgh, Blaire (1. Mai 1999). "Major Patterns in the History of Carnivorous Mammals". Annual Review of Earth and Planetary Sciences. **27**: 463-493. Bibcode:1999AREPS..27..463V. doi:10.1146/annurev.earth.27.1.463. ISSN 1545-4495.
144. Fredrickson JK, Zachara JM, Balkwill DL, Kennedy D, Li SM, Kostandarithes HM, Daly MJ, Romine MF, Brockman FJ (Juli 2004). "Geomikrobiologie von mit hochradioaktivem Atommüll kontaminierten vadosen Sedimenten am Standort Hanford, Bundesstaat Washington". *Angewandte und Umweltmikrobiologie*. **70** (7): 4230-41.

- Bibcode:2004ApEnM.. 70.4230F.
doi:10.1128/AEM.70.7.4230-4241.2004. PMC 444790.
PMID 15240306.
145. Dudek NK, Sun CL, Burstein D (2017). "Novel Microbial Diversity and Functional Potential in the Marine Mammal Oral Microbiome" (PDF). *Current Biology*. **27** (24): 3752–3762. doi:10.1016/j.cub.2017.10.040. PMID 29153320. S2CID 43864355.
146. Pace NR (Mai 2006). "Zeit für eine Veränderung". *Nature*. **441** (7091): 289. Bibcode:2006Natur.441.. 289P. doi:10.1038/441289a. PMID 16710401. S2CID 4431143.
147. Stoeckenius W (Oktober 1981). "Walsby's square bacterium: fine structure of an orthogonal procaryote". *Zeitschrift für Bakteriologie*. **148** (1): 352–60. doi:10.1128/JB.148.1.352-360.1981. PMC 216199. PMID 7287626.
148. "Archaea Basic Biology". März 2018.
149. Bang C, Schmitz RA (September 2015). "Archaea associated with human surfaces: not to be underestimated". *FEMS Microbiology Reviews*. **39** (5): 631–48. doi:10.1093/femsre/fuv010. PMID 25907112.
150. Moissl-Eichinger C, Pausan M, Taffner J, Berg G, Bang C, Schmitz RA (Januar 2018). "Archaea Are Interactive Components of Complex Microbiomes". *Trends*

- in Microbiology. **26** (1): 70–85.
doi:10.1016/j.tim.2017.07.004. PMID 28826642.
151. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "The origin and diversification of eukaryotes". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 402-419. ISBN 978-1464175121.
152. O'Malley, Maureen A.; Leger, Michelle M.; Wideman, Jeremy G.; Ruiz-Trillo, Iñaki (2019-02-18). "Concepts of the last eukaryotic common ancestor". *Nature Ecology & Evolution*. Springer Science and Business Media LLC. **3** (3): 338-344. doi:10.1038/s41559-019-0796-3. hdl:10261/201794. ISSN 2397-334X. PMID 30778187. S2CID 67790751.
153. Taylor, F. J. R. 'M. (2003-11-01). "Der Zusammenbruch des Zwei-Königreich-Systems, der Aufstieg der Protistologie und die Gründung der Internationalen Gesellschaft für Evolutionäre Protistologie (ISEP)". *Internationale Zeitschrift für Systematische und Evolutionäre Mikrobiologie*. Gesellschaft für Mikrobiologie. **53** (6): 1707–1714. doi:10.1099/ijs.0.02587-0. ISSN 1466-5026. PMID 14657097.
154. Pitelka, D. R. (1963). *Electron-Microscopic Structure of Protozoa*. Pergamon Press, Oxford.

155. Berner, T. (1993). *Ultrastruktur von Mikroalgen*. Boca Raton: CRC Press. ISBN 0849363233
156. ^ Beckett, A., Heath, I. B., und Mclaughlin, D. J. (1974). *An Atlas of Fungal Ultrastructure*. Longman, Green, New York.
157. Ragan M.A. & Chapman D.J. (1978). *A Biochemical Phylogeny of the Protists*. London, New York: Academic Press. ISBN 0323155618
158. Lewin R. A. (1974). "Biochemische Taxonomie", S. 1-39 in *Algal Physiology and Biochemistry*, Stewart W. D. P. (Hrsg.). Blackwell Scientific Publications, Oxford. ISBN 0520024109
159. Oren, A., & Papke, R. T. (2010). *Molekulare Phylogenie der Mikroorganismen*. Norfolk, UK: Caister Academic Press. ISBN 1904455670
160. Horner, D. S., & Hirt, R. P. (2004). "An overview on eukaryote origins and evolution: the beauty of the cell and the fabulous gene phylogenies", S. 1-26 in Hirt, R.P. & D.S. Horner. *Organelles, Genomes and Eukaryote Phylogeny, An Evolutionary Synthesis in the Age of Genomics*. New York: CRC Press. ISBN 0203508939
161. RBG Kew (2016). *The State of the World's Plants Report - 2016*. Royal Botanic Gardens, Kew.

https://stateoftheworldsplants.com/report/sotwp_2016.pdf
Archived2016-09-28 at the Wayback Machine

162. "Die Pflanzenliste - Bryophyten".
163. Christenhusz, M. J. M. & Byng, J. W. (2016). "Die Anzahl der bekannten Pflanzenarten auf der Welt und ihre jährliche Zunahme". *Phytotaxa*. **261** (3): 201–217. doi:10.11646/phytotaxa.261.3.1.
164. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "The evolution of plants". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 420-449. ISBN 978-1464175121.
165. "Gymnospermen auf The Plant List". *Theplantlist.org*. Abgerufen am 2013-07-24.
166. Hawksworth DL, Lücking R (Juli 2017). "Fungal Diversity Revisited: 2.2 to 3.8 Million Species". *The Fungal Kingdom. Microbiology Spectrum*. **5**. pp. 79-95. doi:10.1128/microbiolspec.FUNK-0052-2016. ISBN 978-1-55581-957-6. PMID 28752818.
167. Cheek, Martin; Nic Lughadha, Eimear; Kirk, Paul; Lindon, Heather; Carretero, Julia; Looney, Brian; et al. (2020). "Neue wissenschaftliche Entdeckungen: Pflanzen und Pilze". *Plants, People, Planet*. **2** (5): 371–388. doi:10.1002/ppp3.10148.

168. "Pilze nicht länger vernachlässigen". *Natur Mikrobiologie*. **2** (8): 17120. 25 July 2017. doi:10.1038/nmicrobiol.2017.120. PMID 28741610.
169. Feuda R, Dohrmann M, Pett W, Philippe H, Rota-Stabelli O, Lartillot N, et al. (Dezember 2017). "Improved Modeling of Compositional Heterogeneity Supports Sponges as Sister to All Other Animals". *Current Biology*. **27** (24): 3864–3870.e4. doi:10.1016/j.cub.2017.11.008. PMID 29199080.
170. Pisani D, Pett W, Dohrmann M, Feuda R, Rota-Stabelli O, Philippe H, et al. (Dezember 2015). "Genomic data do not support comb jellies as the sister group to all other animals". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **112** (50): 15402-7. Bibcode:2015PNAS..11215402P. doi:10.1073/pnas.1518127112. PMC 4687580. PMID 26621703.
171. Simion P, Philippe H, Baurain D, Jager M, Richter DJ, Di Franco A, et al. (April 2017). "A Large and Consistent Phylogenomic Dataset Supports Sponges as the Sister Group to All Other Animals" (PDF). *Current Biology*. **27** (7): 958–967. doi:10.1016/j.cub.2017.02.031. PMID 28318975.

172. Giribet G (1. Oktober 2016). "Genomics and the animal tree of life: conflicts and future prospects". *Zoologica Scripta*. **45**: 14-21. doi:10.1111/zsc.12215. ISSN 1463-6409.
173. Laumer CE, Gruber-Vodicka H, Hadfield MG, Pearse VB, Riesgo A, Marioni JC, Giribet G (2017-10-11). "Placozoans are eumetazoans related to Cnidaria". bioRxiv 10.1101/200972.
174. May, Robert M. (16. September 1988). "Wie viele Arten gibt es auf der Erde?". *Wissenschaft*. **241** (4872): 1441-1449. Bibcode:1988Sci...241.1441M. doi:10.1126/science.241.4872.1441. JSTOR 1702670. PMID 17790039. S2CID 34992724. Archiviert vom Original am 15. November 2016. Abgerufen am 17. Juni 2014.
175. Richards, O. W.; Davies, R. G. (1977). *Imms' Allgemeines Lehrbuch der Entomologie: Band 1: Struktur, Physiologie und Entwicklung, Band 2: Klassifikation und Biologie*. Berlin: Springer. ISBN 978-0-412-61390-6.
176. "Tabelle 1a: Anzahl der bewerteten Arten im Verhältnis zur Gesamtzahl der beschriebenen Arten und Anzahl der bedrohten Arten nach Hauptorganismengruppen". IUCN Red List. 18. Juli 2019.
177. Wu KJ (15. April 2020). "Es gibt mehr Viren als Sterne im Universum. Why do only some infect us? - Es gibt mehr als eine Billiarde einzelner Viren auf der Erde, aber die

- meisten sind nicht bereit, auf den Menschen überzuspringen. Können wir diejenigen finden, die es sind?". National Geographic Society. Abgerufen am 18. Mai 2020.
178. Koonin EV, Senkevich TG, Dolja VV (September 2006). "Die alte Viruswelt und die Evolution der Zellen". *Biologie Direkt*. **1** (1): 29. doi:10.1186/1745-6150-1-29. PMC 1594570. PMID 16984643.
179. Zimmer C (26. Februar 2021). "The Secret Life of a Coronavirus - Eine ölige, 100 Nanometer große Genblase hat mehr als zwei Millionen Menschen getötet und die Welt verändert. Wissenschaftler wissen nicht recht, was sie davon halten sollen". Abgerufen am 28. Februar 2021.
180. "Virus Taxonomy: 2019 Release". talk.ictvonline.org. International Committee on Taxonomy of Viruses. Abgerufen am 25. April 2020.
181. Lawrence CM, Menon S, Eilers BJ, Bothner B, Khayat R, Douglas T, Young MJ (Mai 2009). "Strukturelle und funktionelle Studien von Archaeen-Viren". *The Journal of Biological Chemistry*. **284** (19): 12599–603. doi:10.1074/jbc.R800078200. PMC 2675988. PMID 19158076.
182. Edwards RA, Rohwer F (Juni 2005). "Virale Metagenomik". *Nature Reviews. Mikrobiologie*. **3** (6): 504–

10. doi:10.1038/nrmicro1163. PMID 15886693. S2CID 8059643.
183. Canchaya C, Fournous G, Chibani-Chennoufi S, Dillmann ML, Brüßow H (August 2003). "Phagen als Agenten des lateralen Gentransfers". *Current Opinion in Microbiology*. **6** (4): 417–24. doi:10.1016/S1369-5274(03)00086-9. PMID 12941415.
184. Rybicki EP (1990). "Die Klassifizierung von Organismen am Rande des Lebens oder Probleme mit der Virussystematik". *South African Journal of Science*. **86**: 182-86.
185. Koonin EV, Starokadomskyy P (Oktober 2016). "Are viruses alive? The replicator paradigm sheds decisive light on an old but misguided question". *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. **59**: 125-34. doi:10.1016/j.shpsc.2016.02.016. PMC 5406846. PMID 26965225.
186. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "The plant body". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 521-536. ISBN 978-1464175121.
187. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Pflanzenernährung und Transport".

- Principles of Life (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 537-554. ISBN 978-1464175121.
188. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Pflanzenwachstum und Entwicklung". Principles of Life (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 555-572. ISBN 978-1464175121.
189. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Reproduction of flowering plants". Principles of Life (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 573-588. ISBN 978-1464175121.
190. "Selbstbefruchtung und Fremdbefruchtung | Biologie für Hauptfachstudenten II", courses.lumenlearning.com.
191. Harmer SL, Panda S, Kay SA (2001). "Molekulare Grundlagen der zirkadianen Rhythmen". Annual Review of Cell and Developmental Biology. **17**: 215-53. doi:10.1146/annurev.cellbio.17.1.215. PMID 11687489.
192. Strong, Donald R.; Ray, Thomas S. (1. Januar 1975). "Host Tree Location Behavior of a Tropical Vine (*Monstera gigantea*) by Skototropism". Wissenschaft. **190** (4216): 804-806. Bibcode:1975Sci...190.. 804S. doi:10.1126/science.190.4216.804. JSTOR 1741614. S2CID 84386403.

193. Jaffe MJ, Forbes S (Februar 1993). "Thigmomorphogenesis: the effect of mechanical perturbation on plants". *Plant Growth Regulation*. **12** (3): 313–24. doi:10.1007/BF00027213. PMID 11541741. S2CID 29466083.
194. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Fundamentals of animal function". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 605-623. ISBN 978-1464175121.
195. Rodolfo, Kelvin (Januar 2000). "Was ist Homöostase?". *Scientific American*. Archiviert vom Original am 2013-12-03.
196. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Wasser- und Salzhaushalt". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 751-767. ISBN 978-1464175121.
197. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Ernährung, Fütterung und Verdauung". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 624-642. ISBN 978-1464175121.
198. Campbell, Neil A. (1990). *Biology* (2nd ed.). Redwood City, Calif.: Benjamin/Cummings Pub. Co. pp. 834-835. ISBN 0-8053-1800-3.

199. Hsia, CC; Hyde, DM; Weibel, ER (15. März 2016). "Lung Structure and the Intrinsic Challenges of Gas Exchange". *Comprehensive Physiology*. **6** (2): 827–95. doi:10.1002/cphy.c150028. PMC 5026132. PMID 27065169.
200. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Circulation". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 661-680. ISBN 978-1464175121.
201. "Herz-Kreislauf-System" bei Dorland's Medical Dictionary
202. "Wie funktioniert das Blutkreislaufsystem?". PubMed Health. 1 August 2016.
203. Pawlina, Wojciech; Ross, Michael H. (2011). *Histologie : ein Text und Atlas : mit korrelierter Zell- und Molekularbiologie* (6. Aufl.). Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health. ISBN 9780781772006. OCLC 548651322.
204. Standring, Susan (2016). *Gray's Anatomie: die anatomische Grundlage der klinischen Praxis* (einundvierzigste Auflage). Philadelphia. ISBN 9780702052309. OCLC 920806541.
205. Hillis, David M.; Sadava, David E.; Price, Mary V. (2014). "Muskeln und Bewegung". *Principles of Life* (2nd

- ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 681-698. ISBN 978-1-464-10947-8.
206. Gardner, C.R. (1976). "Die neuronale Kontrolle der Fortbewegung beim Regenwurm". *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*. **51** (1): 25-52. doi:10.1111/j.1469-185X.1976.tb01119.x. PMID 766843. S2CID 9983649.
207. Alexander, R. McNeill (2003). "Muskeln, der Motor". *Principles of Animal Locomotion* (2. Aufl.). Princeton, N.J.: Princeton University Press. pp. 15-37. ISBN 978-0-691-12634-0.
208. Josephson, R. K.; Malamud, J. G.; Stokes, D. R. (2000-09-15). "Asynchroner Muskel: eine Einführung". *Zeitschrift für experimentelle Biologie*. **203**(18): 2713-2722. doi:10.1242/jeb.203.18.2713. ISSN 0022-0949. PMID 10952872.
209. Lee WC, Huang H, Feng G, Sanes JR, Brown EN, So PT, Nedivi E (Februar 2006). "Dynamische Umgestaltung dendritischer Verzweigungen in GABAergen Interneuronen des visuellen Kortex von Erwachsenen". *PLOS Biology*. **4** (2): e29. doi:10.1371/journal.pbio.0040029. PMC 1318477. PMID 16366735.
210. "Nervensystem". *Columbia Encyclopedia*. Columbia University Press.

211. Aidley, David J. (1998). "Einführung". *The Physiology of Excitable Cells* (4. Aufl.). New York: Cambridge University Press. pp. 1-7. ISBN 978-0521574211.
212. Aidley, David J. (1998). "Die ionische Grundlage der Nervenleitung". *The Physiology of Excitable Cells* (4. Aufl.). New York: Cambridge University Press. pp. 54-75. ISBN 978-0521574211.
213. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Neuronen, Sinnesorgane und Nervensysteme". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 699-732. ISBN 978-1464175121.
214. Freeman, Scott; Quillin, Kim; Allison, Lizabeth; Black, Michael; Podgorski, Greg; Taylor, Emily; Carmichael, Jeff (2017). "Animal sensory systems". *Biological Science* (6th ed.). Hoboken, N.J.: Pearson. pp. 922-941. ISBN 978-0321976499.
215. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Steuerung durch das endokrine System und das Nervensystem". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 733-750. ISBN 978-1464175121.

216. Shuster M (2014-03-14). *Biology for a changing world, with physiology*(Second ed.). New York, NY. ISBN 9781464151132. OCLC 884499940.
217. Marieb E (2014). *Anatomie und Physiologie*. Glenview, IL: Pearson Education, Inc. ISBN 978-0-321-86158-0.
218. Knobil, Ernst (1998). *Enzyklopädie der Fortpflanzung, Band 1*. Academic Press. p. 315. ISBN 978-0-12-227020-8.
219. Schwartz, Jill (2010). *Master the GED 2011. Peterson's*. p. 371. ISBN 978-0-7689-2885-3.
220. Hamilton, Matthew B. (2009). *Populationsgenetik*. Wiley-Blackwell. p. 55. ISBN 978-1-4051-3277-0.
221. Ville, Claude Alvin; Walker, Warren Franklin; Barnes, Robert D. (1984). *Allgemeine Zoologie*. Saunders College Pub. p. 467. ISBN 978-0-03-062451-3.
222. Hamilton, William James; Boyd, James Dixon; Mossman, Harland Winfield (1945). *Human embryology: (prenatal development of form and function)*. Williams & Wilkins. p. 330.
223. Philips, Joy B. (1975). *Entwicklung der Anatomie der Wirbeltiere*. Mosby. p. 176. ISBN 978-0-8016-3927-2.
224. *Die Encyclopedia Americana: eine Bibliothek des universellen Wissens, Band 10*. Encyclopedia Americana Corp. 1918. S. 281.

225. Romoser, William S.; Stoffolano, J. G. (1998). Die Wissenschaft der Entomologie. WCB McGraw-Hill. p. 156. ISBN 978-0-697-22848-2.
226. Adiyodi, K.G.; Hughes, Roger N.; Adiyodi, Rita G. (Juli 2002). Reproduktionsbiologie der wirbellosen Tiere, Band 11, Fortschritte bei der ungeschlechtlichen Fortpflanzung. Wiley. p. 116. ISBN 978-0-471-48968-9.
227. Schatz, Phil. "Konzepte der Biologie | Wie sich Tiere fortpflanzen". OpenStax College. Archiviert vom Original am 6. März 2018. Zurückgeholt am 5. März 2018.
228. Jungnickel MK, Sutton KA, Florman HM (August 2003). "Am Anfang: Lektionen aus der Befruchtung bei Mäusen und Würmern". *Cell*. **114** (4): 401–4. doi:10.1016/s0092-8674(03)00648-2. PMID 12941269.
229. Gilbert, S. F.; Barresi, M. J. F. (2017-05-01). "Developmental Biology, 11Th Edition 2016". *American Journal of Medical Genetics Part A*. **173** (5): 1430. doi:10.1002/ajmg.a.38166. ISSN 1552-4833.
230. Edlund, Helena (Juli 2002). "Organogenese: Organogenese der Bauchspeicheldrüse - Entwicklungsmechanismen und Auswirkungen auf die Therapie". *Nature Reviews Genetics*. **3** (7): 524-532. doi:10.1038/nrg841. ISSN 1471-0064. PMID 12094230. S2CID 2436869.

231. Rankin, Scott (2018). "Timing is everything: Reiterative Wnt-, BMP- und RA-Signalgebung regulieren die Entwicklungskompetenz während der Endoderm-Organogenese". *Developmental Biology*. **434** (1): 121–132. doi:10.1016/j.ydbio.2017.11.018. PMC 5785443. PMID 29217200 - via NCBI.
232. Ader, Marius; Tanaka, Elly M (2014). "Modeling human development in 3D culture". *Current Opinion in Cell Biology*. **31**: 23-28. doi:10.1016/j.ceb.2014.06.013. PMID 25033469.
233. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Animal behavior". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 827-844. ISBN 978-1464175121.
234. Páez-Rondón, Oscar; Aldana, Elis; Dickens, Joseph; Otálora-Luna, Fernando (Mai 2018). "Ethological description of a fixed action pattern in a kissing bug (Triatominae): vision, gustation, proboscis extension and drinking of water and guava". *Journal of Ethology*. **36** (2): 107–116. doi:10.1007/s10164-018-0547-y. ISSN 0289-0771.
235. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Tierisches Verhalten".

- Campbell Biology (11th ed.). New York: Pearson. pp. 1137-1161. ISBN 978-0134093413.
236. Begon, M; Townsend, CR; Harper, JL (2006). *Ökologie: From individuals to ecosystems* (4. Aufl.). Blackwell. ISBN 978-1-4051-1117-1.
237. *Lebensräume der Welt*. New York: Marshall Cavendish. 2004. p. 238. ISBN 978-0-7614-7523-1.
238. Tansley (1934); Molles (1999), S. 482; Chapin et al. (2002), S. 380; Schulze et al. (2005); S. 400; Gurevitch et al. (2006), S. 522; Smith & Smith 2012, S. G-5
239. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Die Verteilung der ökologischen Systeme der Erde". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 845-863. ISBN 978-1464175121.
240. Odum, Eugene P. (1971). *Grundlagen der Ökologie* (dritte Auflage). New York: Saunders. ISBN 978-0-534-42066-6.
241. Chapin III, F. Stuart; Matson, Pamela A.; Mooney, Harold A. (2002). "Das Ökosystemkonzept". *Grundsätze der terrestrischen Ökosystemökologie*. New York: Springer. p. 10. ISBN 978-0-387-95443-1.
242. Planton, Serge (Frankreich; Herausgeber) (2013). "Anhang III. Glossar: IPCC - Intergovernmental Panel on

- Climate Change" (PDF). IPCC Fifth Assessment Report. S. 1450. Archived from the original (PDF) on 2016-05-24. Abgerufen am 25. Juli 2016.
243. Shepherd, Dr. J. Marshall; Shindell, Drew; O'Carroll, Cynthia M. (1. Februar 2005). "Was ist der Unterschied zwischen Wetter und Klima?". NASA. Abgerufen am 13. November 2015.
244. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Populations". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 864-897. ISBN 978-1464175121.
245. Urry, Lisa; Cain, Michael; Wasserman, Steven; Minorsky, Peter; Reece, Jane (2017). "Populationsökologie". *Campbell Biology* (11th ed.). New York: Pearson. pp. 1188-1211. ISBN 978-0134093413.
246. "Bevölkerung". *Biologie Online*. Abgerufen am 5. Dezember 2012.
247. "Definition von Population (Biologie)". *Oxford Dictionaries*. Oxford University Press. Abgerufen am 5. Dezember 2012. eine Gemeinschaft von Tieren, Pflanzen oder Menschen, unter deren Mitgliedern Kreuzungen stattfinden.

248. Hartl, Daniel (2007). Grundlagen der Populationsgenetik. Sinauer Associates. p. 45. ISBN 978-0-87893-308-2.
249. Chapman, Eric J.; Byron, Carrie J. (2018-01-01). "The flexible application of carrying capacity in ecology". *Global Ecology and Conservation*. **13**: e00365. doi:10.1016/j.gecco.2017.e00365. ISSN 2351-9894.
250. Odum, E. P.; Barrett, G. W. (2005). Grundlagen der Ökologie (5. Aufl.). Brooks/Cole, ein Teil von Cengage Learning. ISBN 978-0-534-42066-6. Archiviert vom Original am 2011-08-20.
251. Wootton, JT; Emmerson, M (2005). "Messung der Interaktionsstärke in der Natur". *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*. **36**: 419-44. doi:10.1146/annurev.ecolsys.36.091704.175535. JSTOR 30033811.
252. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Ökologische und evolutionäre Konsequenzen innerhalb und zwischen Arten". *Principles of Life* (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 882-897. ISBN 978-1464175121.
253. Smith, AL (1997). *Oxford-Wörterbuch der Biochemie und Molekularbiologie*. Oxford [Oxfordshire]: Oxford University Press. p. 508. ISBN 978-0-19-854768-6.

Photosynthese - die Synthese organischer chemischer Verbindungen, insbesondere von Kohlenhydraten, durch Organismen aus Kohlendioxid unter Verwendung von Lichtenergie anstelle der Oxidation von chemischen Verbindungen.

254. Edwards, Katrina. "Mikrobiologie eines Sedimentteichs und der darunter liegenden jungen, kalten, hydrologisch aktiven Ridge Flank". Woods Hole Oceanographic Institution.
255. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Ökologische Gemeinschaften". Principles of Life (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 898-915. ISBN 978-1464175121.
256. Riebeek, Holli (16. Juni 2011). "Der Kohlenstoffkreislauf". Earth Observatory. NASA. Archiviert vom Original am 5. März 2016. Abgerufen am 5. April 2018.
257. Hillis, David M.; Sadava, David; Hill, Richard W.; Price, Mary V. (2014). "Die Verteilung der ökologischen Systeme der Erde". Principles of Life (2nd ed.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. pp. 916-934. ISBN 978-1464175121.
258. IPCC AR5 WG1 Summary for Policymakers 2013, S. 4: Die Erwärmung des Klimasystems ist eindeutig, und seit den 1950er Jahren sind viele der beobachteten

Veränderungen über Jahrzehnte bis Jahrtausende beispiellos. Die Atmosphäre und die Ozeane haben sich erwärmt, die Schnee- und Eismengen sind zurückgegangen, der Meeresspiegel ist gestiegen, und die Konzentrationen von Treibhausgasen haben zugenommen; IPCC SR15 Ch1 2018, S. 54: Zahlreiche empirische Belege für die beispiellose Geschwindigkeit und das globale Ausmaß der Auswirkungen des menschlichen Einflusses auf das Erdsystem (Steffen et al., 2016; Waters et al., 2016) haben viele Wissenschaftler dazu veranlasst, anzuerkennen, dass die Erde in eine neue geologische Epoche eingetreten ist: das Anthropozän.

259. EPA 2020: Kohlendioxid (76%), Methan (16%), Distickstoffoxid (6%).
260. EPA 2020: Kohlendioxid gelangt durch die Verbrennung fossiler Brennstoffe (Kohle, Erdgas und Öl), fester Abfälle, Bäume und anderer biologischer Materialien sowie durch bestimmte chemische Reaktionen (z. B. bei der Herstellung von Zement) in die Atmosphäre. Die Nutzung fossiler Brennstoffe ist die Hauptquelle für CO₂. CO₂ kann auch durch direkte, vom Menschen verursachte Auswirkungen auf die Forstwirtschaft und andere Landnutzungsformen freigesetzt werden, z. B. durch Abholzung von Wäldern, Rodung von Flächen für die

Landwirtschaft und Verschlechterung der Böden. Methan wird bei der Förderung und dem Transport von Kohle, Erdgas und Erdöl emittiert. Methanemissionen entstehen auch bei der Viehzucht und anderen landwirtschaftlichen Praktiken sowie bei der Zersetzung von organischen Abfällen in Mülldeponien für feste Siedlungsabfälle.

261. Sahney, S.; Benton, M. J (2008). "Erholung vom größten Massenaussterben aller Zeiten". *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*. **275** (1636): 759–65. doi:10.1098/rspb.2007.1370. PMC 2596898. PMID 18198148.
262. Soulé, Michael E.; Wilcox, Bruce A. (1980). *Conservation biology: an evolutionary-ecological perspective*. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. ISBN 978-0-87893-800-1.
263. Soulé, Michael E. (1986). "Was ist Naturschutzbiologie?" (PDF). *BioScience*. Amerikanisches Institut für Biologische Wissenschaften. **35** (11): 727-34. doi:10.2307/1310054. JSTOR 1310054.
264. Jäger, Malcolm L. (1996). *Grundlagen der Naturschutzbiologie*. Oxford: Blackwell Science. ISBN 978-0-86542-371-8.

265. Meffe, Gary K.; Martha J. Groom (2006). *Prinzipien der Erhaltungsbiologie* (3. Aufl.). Sunderland, Mass.: Sinauer Associates. ISBN 978-0-87893-518-5.
266. Van Dyke, Fred (2008). *Naturschutzbiologie: Grundlagen, Konzepte, Anwendungen* (2. Aufl.). New York: Springer-Verlag. doi:10.1007/978-1-4020-6891-1. ISBN 9781402068904. OCLC 232001738.
267. Sahney, S.; Benton, M. J.; Ferry, P. A. (2010). "Verbindungen zwischen globaler taxonomischer Vielfalt, ökologischer Vielfalt und der Ausbreitung von Wirbeltieren an Land". *Biology Letters*. **6** (4): 544–7. doi:10.1098/rsbl.2009.1024. PMC 2936204. PMID 20106856.
268. Koh, Lian Pin; Dunn, Robert R.; Sodhi, Navjot S.; Colwell, Robert K.; Proctor, Heather C.; Smith, Vincent S. (2004). "Koexistenz von Arten und die Krise der biologischen Vielfalt". *Wissenschaft*. **305** (5690): 1632-4. Bibcode:2004Sci...305.1632K. doi:10.1126/science.1101101. PMID 15361627. S2CID 30713492.
269. Millennium Ecosystem Assessment (2005). *Ökosysteme und menschliches Wohlergehen: Biodiversitäts-Synthese*. World Resources Institute, Washington, D.C. [1]

270. Jackson, J. B. C. (2008). "Ökologisches Aussterben und Evolution im schönen neuen Ozean". *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **105** (Suppl 1): 11458-65. Bibcode:2008PNAS..10511458J. doi:10.1073/pnas.0802812105. PMC 2556419. PMID 18695220.
271. Soule, Michael E. (1986). *Conservation Biology: Die Wissenschaft von Knappheit und Vielfalt*. Sinauer Associates. p. 584. ISBN 978-0-87893-795-0.
272. Gabe Buckley. (2020). *Eukaryotische Zelle*. Überprüft von: BD Editors. Zuletzt aktualisiert: November 6, 2020. *Biologie-Wörterbuch*
273. Goodsell, D. S.: *Escherichia coli*. *Biochem. Mol. Biol. Educ.* **37**, 325-332 (2009).
274. Pilhofer, M., Ladinsky, M. S., McDowall, A. W. & Jensen, G. J. Bacterial TEM: new insights from cryo-microscopy. *Methods Cell Biol.* **96**, 21-45 (2010).
275. Pilhofer, M. et al. Architecture and host interface of environmental chlamydiae revealed by electron cryotomography. *Environ. Microbiol.* **16**, 417-429 (2014).
276. An, L. & Jensen, G. J. Elektronentomographie von Zellen. *Q. Rev. Biophys.* **45**, 27-56 (2012).

277. Beeby, M., Gumbart, J. C., Roux, B. & Jensen, G. J. Architecture and assembly of the Gram-positive cell wall. *Mol. Microbiol.* **88**, 664-672 (2013).
278. Tocheva, E. I. et al. Peptidoglykanumwandlungen während der Sporenbildung von *Bacillus subtilis*. *Mol. Microbiol.* **88**, 673-686 (2013).
279. Howland, John L. (2000). *The Surprising Archaea: Discovering Another Domain of Life*. Oxford: Oxford University Press. pp. 69-71. ISBN 0-19-511183-4.
280. C. Michael Hogan 2010. Abiotischer Faktor. *Enzyklopädie der Erde*. eds Emily Monosson und C. Cleveland. National Council for Science and the Environment. Washington DC
281. van Heijenoort J (2001). "Bildung der Glykanketten bei der Synthese von bakteriellem Peptidoglykan". *Glycobiology*. **11** (3): 25R–36R. doi:10.1093/glycob/11.3.25R. PMID 11320055.
282. Koch A (2003). "Die Bakterienwand als Angriffsziel: Vergangenheit, Gegenwart und zukünftige Forschung". *Clin Microbiol Rev.* **16** (4): 673–87. doi:10.1128/CMR.16.4.673-687.2003. PMC 207114. PMID 14557293.

283. Cantwell H, Krankenschwester P (2019). "Unravelling nuclear size control". *Current Genetics*. Springer. **65** (6): 1282. doi:10.1007/s00294-019-00999-3. PMC 6820586. PMID 31147736.
284. Lodish HF, Berk A, Kaiser C, Krieger M, Bretscher A, Ploegh H, et al. (2016). *Molecular Cell Biology* (Eighth ed.). New York: W.H. Freeman. ISBN 978-1-4641-8339-3.
285. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002). *Molekularbiologie der Zelle* (4. Aufl.). New York: Garland Science. p. 197. ISBN 978-0-8153-4072-0.
286. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P (2015). *Molecular Biology of the Cell* (6 ed.). New York: Garland Science.
287. Rhoades R, Pflanze R, eds. (1996). "Ch3". *Humanphysiologie* (3. Aufl.). Saunders College Publishing.
288. Shulga N, Mosammaparast N, Wozniak R, Goldfarb DS (Mai 2000). "Hefe-Nukleoporeine, die an der passiven Kernhüllenpermeabilität beteiligt sind". *Primär. Das Journal der Zellbiologie*. **149** (5): 1027–38. doi:10.1083/jcb.149.5.1027. PMC 2174828. PMID 10831607.
289. Lodish H, Berk A, Matsudaira P, Kaiser CA, Krieger M, Scott MP, Zipursky SL, Darnell J (2004). *Molekulare*

Zellbiologie (5. Aufl.). New York: WH Freeman. ISBN 978-0-7167-2672-2.

290. Pemberton LF, Paschal BM (März 2005). "Mechanismen des rezeptorvermittelten Kernimports und Kernexports". Review. *Traffic*. **6** (3): 187-98. doi:10.1111/j.1600-0854.2005.00270.x. PMID 15702987. S2CID 172279.
291. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, eds. (2002). "Kapitel 4: DNA und Chromosomen". *Molecular Biology of the Cell* (4. Aufl.). New York: Garland Science. pp. 191-234. ISBN 978-0-8153-4072-0.
292. Stuurman N, Heins S, Aebi U (1998). "Nukleäre Lamine: ihre Struktur, ihr Zusammenbau und ihre Interaktionen". Review. *Journal of Structural Biology*. **122** (1-2): 42–66. doi:10.1006/jsbi.1998.3987. PMID 9724605.
293. Goldman AE, Moir RD, Montag-Lowy M, Stewart M, Goldman RD (November 1992). "Der Weg des Einbaus von mikroinjiziertem Lamin A in die Kernhülle". Primär. *Das Journal der Zellbiologie*. **119** (4): 72535. doi:10.1083/jcb.119.4.725. PMC 2289687. PMID 1429833.
294. Goldman RD, Gruenbaum Y, Moir RD, Shumaker DK, Spann TP (März 2002). "Nukleare Lamine: Bausteine der nuklearen Architektur". Review. *Genes & Development*. **16** (5): 533–47. doi:10.1101/gad.960502. PMID 11877373.

295. Broers JL, Ramaekers FC (2004). "Dynamics of nuclear lamina assembly and disassembly". Review. *Symposia der Gesellschaft für experimentelle Biologie* (56): 177-92. ISBN 9781134279838. PMID 15565881.
296. Moir RD, Yoon M, Khuon S, Goldman RD (Dezember 2000). "Nukleare Lamine A und B1: unterschiedliche Wege des Zusammenbaus während der Kernhüllenbildung in lebenden Zellen". Primär. *Das Journal der Zellbiologie*. **151** (6): 1155–68. doi:10.1083/jcb.151.6.1155. PMC 2190592. PMID 11121432.
297. Spann TP, Goldman AE, Wang C, Huang S, Goldman RD (Februar 2002). "Veränderung der nukleären Lamin-Organisation hemmt RNA-Polymerase II-abhängige Transkription". Primär. *Das Journal der Zellbiologie*. **156** (4): 603–8. doi:10.1083/jcb.200112047. PMC 2174089. PMID 11854306.
298. Mounkes LC, Stewart CL (Juni 2004). "Alterung und Kernorganisation: Lamine und Progerie". Rezension. *Current Opinion in Cell Biology*. **16** (3): 322–7. doi:10.1016/j.ceb.2004.03.009. PMID 15145358.
299. Ehrenhofer-Murray AE (Juni 2004). "Chromatindynamik bei DNA-Replikation, Transkription und Reparatur". Rezension. *Europäische Zeitschrift für*

- Biochemie. **271** (12): 2335-49. doi:10.1111/j.1432-1033.2004.04162.x. PMID 15182349.
300. Grigoryev SA, Bulynko YA, Popova EY (2006). "Der Zweck heiligt die Mittel: Heterochromatinumbau während der terminalen Zelldifferenzierung". Review. *Chromosome Research*. **14** (1): 53–69. doi:10.1007/s10577-005-1021-6. PMID 16506096. S2CID 6040822.
301. Schardin M, Cremer T, Hager HD, Lang M (Dezember 1985). "Spezifische Färbung menschlicher Chromosomen in Hybridzelllinien des chinesischen Hamsters x des Menschen zeigt Chromosomengebiete in der Interphase" (PDF). Primär. *Humangenetik*. **71** (4): 281-7. doi:10.1007/BF00388452. PMID 2416668. S2CID 9261461.
302. Lamond AI, Earnshaw WC (April 1998). "Struktur und Funktion des Zellkerns" (PDF). Rezension. *Wissenschaft*. **280** (5363): 54753. CiteSeerX 10.1.1.323.5543. doi:10.1126/science.280.5363.547. PMID 9554838.
303. Kurz A, Lampel S, Nickolenko JE, Bradl J, Benner A, Zirbel RM, et al. (Dezember 1996). "Aktive und inaktive Gene lokalisieren sich bevorzugt in der Peripherie von Chromosomenterritorien". Primär. *Das Journal der Zellbiologie*. **135** (5): 1195205. doi:10.1083/jcb.135.5.1195. PMC 2121085. PMID 8947544. Archiviert vom Original am 29. September 2007.

304. Rothfield NF, Stollar BD (November 1967). "The relation of immunoglobulin class, pattern of anti-nuclear antibody, and complement-fixing antibodies to DNA in sera from patients with systemic lupus erythematosus". Primär. *The Journal of Clinical Investigation*. **46** (11): 1785-94. doi:10.1172/JCI105669. PMC 292929. PMID 4168731.
305. Barned S, Goodman AD, Mattson DH (Februar 1995). "Häufigkeit von antinukleären Antikörpern bei Multipler Sklerose". Primary. *Neurologie*. **45** (2): 384-5. doi:10.1212/WNL.45.2.384. PMID 7854544. S2CID 30482028.
306. Hernandez-Verdun D (Januar 2006). "Nukleolus: von der Struktur zur Dynamik". Rezension. *Histochemie und Zellbiologie*. **125** (1-2): 127-37. doi:10.1007/s00418-005-0046-4. PMID 16328431. S2CID 20769260.
307. Lamond AI, Sleeman JE (Oktober 2003). "Nukleare Substruktur und Dynamik". Rezension. *Aktuelle Biologie*. **13**(21): R8258. doi:10.1016/j.cub.2003.10.012. PMID 14588256. S2CID 16865665.
308. Cioce M, Lamond AI (2005). "Cajal-Körper: eine lange Geschichte der Entdeckung". Review. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. **21**: 105-31. doi:10.1146/annurev.cellbio.20.010403.103738. PMID 16212489. S2CID 8807316.

309. Lafarga M, Berciano MT, Pena E, Mayo I, Castaño JG, Bohmann D, et al. (August 2002). "Clastosom: ein Subtyp des Kernkörpers, angereichert mit 19S- und 20S-Proteasomen, Ubiquitin und Proteinsubstraten des Proteasoms". Primär. *Molekularbiologie der Zelle*. **13** (8): 2771-82. CiteSeerX 10.1.1.321.6138. doi:10.1091/mbc.e02-03 0122. PMC 117941. PMID 12181345.
310. Pollard TD, Earnshaw WC (2004). *Zellbiologie*. Philadelphia: Saunders. ISBN 978-0-7216-3360-2.
311. Dundr M, Misteli T (Juni 2001). "Funktionelle Architektur im Zellkern". Rezension. *The Biochemical Journal*. **356**(Pt 2): 297–310. doi:10.1042/0264-6021:3560297. PMC 1221839. PMID 11368755.
312. Bond CS, Fox AH (September 2009). "Paraspeckles: Kernkörper, die auf langer nichtkodierender RNA aufgebaut sind". Review. *The Journal of Cell Biology*. **186** (5): 637–44. doi:10.1083/jcb.200906113. PMC 2742191. PMID 19720872.
313. Goebel HH, Warlo I (Januar 1997). "Nemaline Myopathie mit intranukleären Stäbchen - intranukleäre Stäbchenmyopathie". Review. *Neuromuscular Disorders*. **7** (1): 13–9. doi:10.1016/S0960-8966(96)00404-X. PMID 9132135. S2CID 29584217.

314. Matera AG, Frey MR (August 1998). "Gewundene Körper und Edelsteine: Janus or gemini?". Review. *American Journal of Human Genetics*. **63** (2): 317-21. doi:10.1086/301992. PMC 1377332. PMID 9683623.
315. Matera AG (August 1998). "Von gewundenen Körpern, Edelsteinen und Lachsen". Rezension. *Zeitschrift für Zelluläre Biochemie*. **70** (2): 181–92. doi:10.1002/(sici)1097-4644(19980801)70:2< 181::aid-jcb4>3.0.co;2-k. PMID 9671224.
316. Navascues J, Berciano MT, Tucker KE, Lafarga M, Matera AG (Juni 2004). "Targeting SMN to Cajal bodies and nuclear gems during neuritogenesis". Primär. *Chromosoma*. **112** (8): 398–409. doi:10.1007/s00412-004-0285-5. PMC 1592132. PMID 15164213
317. Saunders WS, Cooke CA, Earnshaw WC (November 1991). "Kompartimentalisierung innerhalb des Zellkerns: Entdeckung einer neuen subnuklearen Region". Primär. *Das Journal der Zellbiologie*. **115**(4): 919–31. doi:10.1083/jcb.115.4.919. PMC 2289954. PMID 1955462.
318. Pombo A, Cuello P, Schul W, Yoon JB, Roeder RG, Cook PR, Murphy S (März 1998). "Regionale und zeitliche Spezialisierung im Zellkern: eine transkriptionsaktive Kerndomäne, die reich an PTF-, Oct1- und PIKA-Antigenen ist, assoziiert mit bestimmten Chromosomen zu Beginn des

- Zellzyklus". Primär. *Das EMBO Journal*. **17** (6): 1768–78. doi:10.1093/emboj/17.6.1768. PMC 1170524. PMID 9501098.
319. Zimmer A, Nguyen QD, Gespach C (Oktober 2004). "Nuclear bodies and compartments: functional roles and cellular signalling in health and disease". Review. *Zelluläre Signalübertragung*. **16** (10): 1085–104. doi:10.1016/j.cellsig.2004.03.020. PMID 15240004.
320. Lallemand-Breitenbach V, de Thé H (Mai 2010). "PML-Kernkörper". Review. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. **2** (5): a000661. doi:10.1101/cshperspect.a000661. PMC 2857171. PMID 20452955.
321. Spector DL, Lamond AI (Februar 2011). "Nuclear speckles". Review. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. **3** (2): a000646. doi:10.1101/cshperspect.a000646. PMC 3039535. PMID 20926517.
322. Kimballs Biologie-Seiten Archiviert am 25.01.2009 auf der Wayback Machine, Zellmembranen
323. Singleton P (1999). *Bacteria in Biology, Biotechnology and Medicine* (5. Auflage). New York: Wiley. ISBN 978-0-471-98880-9.

324. Tom Herrmann¹; Sandeep Sharma². (März 2, 2019). "Physiologie, Membranen". StatPearls. 1 SIU School of Medicine 2 Baptist Regional Medical Center. PMID 30855799
325. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. (2002). Molekularbiologie der Zelle (4. Aufl.). New York: Garland Science. ISBN 978-0-8153-3218-3. Archiviert vom Original am 2017-12-20.
326. Budin I, Devaraj NK (Januar 2012). "Membrane assembly driven by a biomimetic coupling reaction". Journal of the American Chemical Society. **134** (2): 751-3. doi:10.1021/ja2076873. PMC 3262119. PMID 22239722.
327. Mitarbeiter (25. Januar 2012). "Chemists Synthesize Artificial Cell Membrane". ScienceDaily. Archiviert vom Original am 29. Januar 2012. Abgerufen am 18. Februar 2012.
328. Mitarbeiter (26. Januar 2012). "Chemiker schaffen künstliche Zellmembran". kurzweilai.net. Archiviert vom Original am 26. Februar 2012. Retrieved February 18, 2012.
329. Zeidi, Mahdi; Kim, Chun IL (2018). "The effects of intra-membrane viscosity on lipid membrane morphology: complete analytical solution". Scientific Reports. **8** (1): 12845. doi:10.1038/s41598-018-31251-6. ISSN 2045-2322.

330. Lombard J (Dezember 2014). "Es waren einmal die Zellmembranen: 175 Jahre Zellgrenzenforschung". *Biology Direct.* **9**: 32. doi:10.1186/s13062-014-0032-7. PMC 4304622. PMID 25522740.
331. Leray, C. Chronologische Geschichte des Lipidzentrums. Cyberlipid Center. Zuletzt aktualisiert am 11. November 2017. link Archived 2017-10-13 at the Wayback Machine.
332. Gorter E, Grendel F (März 1925). "On Bimolecular Layers of Lipoids on the Chromocytes of the Blood". *Die Zeitschrift für experimentelle Medizin.* **41** (4): 439–43. doi:10.1084/jem.41.4.439. PMC 2130960. PMID 19868999.
333. S. J. Singer und G. L. Nicolson: "The fluid mosaic model of the structure of cell membranes". *Science.* (1972) 175. 720-731.
334. de Vries H (1885). "Plasmolytische Studien über die Wand der Vakuolen". *Jahrb. Wiss. Bot.* **16**: 465-598.
335. Pfeffer, W. 1877. *Osmotische Untersuchungen: Studien zur Zellmechanik.* Engelmann, Leipzig.
336. Pfeffer, W., 1900-1906. *The Physiology of Plants*, [1] Archived 2018-06-02 at the Wayback Machine. Übersetzt von A. J. Ewart aus der 2. deutschen Ausgabe der

- Pflanzenphysiologie, 1897-1904, [2] Archived 2018-06-01 at the Wayback Machine. Clarendon Press, Oxford.
337. Sharp, L. W. (1921). Einführung in die Zytologie. New York: McGraw Hill, S. 42.
338. Kleinzeller, A. 1999. Charles Ernest Overton's Konzept der Zellmembran. In: Membrane permeability: 100 years since Ernest Overton (ed. Deamer D.W., Kleinzeller A., Fambrough D.M.), pp. 1-18, Academic Press, San Diego.
339. Mast SO (1924). "Struktur und Fortbewegung bei Amoeba proteus". Anat. Rec. **29** (2): 88. doi:10.1002/ar.1090290205.
340. Plowe JQ (1931). "Membranen in der Pflanzenzelle. I. Morphological membranes at protoplasmic surfaces". Protoplasma. **12**: 196-220. doi:10.1007/BF01618716.
341. Wayne R (2009). Pflanzenzellbiologie: Von der Astronomie zur Zoologie. Amsterdam: Elsevier/Academic Press. p. 17. ISBN 9780080921273.
342. Noutsi P, Gratton E, Chaieb S (2016-06-30). "Assessment of Membrane Fluctuations during Cellular Development Reveals Time and Cell Type Specificity". PLOS ONE. **11** (6):0158313. Bibcode:2016PLoSO..1158313N. doi:10.1371/journal.pone.0158313. PMC 4928918. PMID 27362860.

343. Lodish H, Berk A, Zipursky LS, et al. (2000). "Biomembranen: Strukturelle Organisation und grundlegende Funktionen". Molekulare Zellbiologie (4. Aufl.). New York: Scientific American Books. ISBN 978-0-7167-3136-8.
344. Cooper GM (2000). "Struktur der Plasmamembran". The Cell: A Molecular Approach (2. Aufl.). Archived from the original on 2017-09-19.
345. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J (2000). "Biomembranen: Strukturelle Organisation und grundlegende Funktionen". Molecular Cell Biology (4th ed.). Archived from the original on 2018-06-05.
345. Brandley BK, Schnaar RL (Juli 1986). "Cell-surface carbohydrates in cell recognition and response". Zeitschrift für Leukozytenbiologie. **40** (1): 97–111. doi:10.1002/jlb.40.1.97. PMID 3011937.
346. Jesse Gray; Shana Groeschler; Tony Le; Zara Gonzalez (2002). "Membranstruktur" (SWF). Davidson College. Archiviert vom Original am 2007-01-08. Abgerufen am 11.01.2007.
347. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J (2000). "Posttranslationale Modifikationen und Qualitätskontrolle im rauen ER". Molekulare Zellbiologie (4. Aufl.).

348. Cooper, Geoffrey M. (2000). "Transport of Small Molecules". *The Cell: A Molecular Approach* (2. Aufl.). Archiviert vom Original am 2018-06-05.
349. Kramer EM, Myers DR (April 2013). "Osmose wird nicht durch Wasserverdünnung angetrieben". *Trends in Plant Science*. **18** (4): 195–7. doi:10.1016/j.tplants.2012.12.001. PMID 23298880.
350. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002). "Membrane Proteins". *Molecular Biology of the Cell* (4. Aufl.). Archiviert vom Original am 2018-06-05.
351. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002). "Transport in die Zelle von der Plasmamembran: Endocytosis". *Molekularbiologie der Zelle* (4. Aufl.). Garland Science. Archived from the original on 2018-06-05.
352. Salton MR, Kim K (1996). Baron S (ed.). *Medizinische Mikrobiologie* (4. Aufl.). Galveston (TX): Universität von Texas Medical Branch in Galveston. ISBN 978-0963117212. PMID 21413343.
353. Mishra NN, Liu GY, Yeaman MR, Nast CC, Proctor RA, McKinnell J, Bayer AS (Februar 2011). "Carotenoid-related alteration of cell membrane fluidity impacts *Staphylococcus aureus* susceptibility to host defense

- peptides". *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. **55** (2): 526–31. doi:10.1128/AAC.00680-10. PMC 3028772. PMID 21115796.
354. Alexander C, Rietschel ET (2001). "Bakterielle Lipopolysaccharide und angeborene Immunität". *Zeitschrift für Endotoxinforschung*. **7** (3): 167–202. doi:10.1177/09680519010070030101. PMID 11581570.
355. YashRoy RC (1999). "A structural model for virulence organellae of gram negative organisms with reference to Salmonella pathogenicity in chicken ileum". *Indian Journal of Poultry Science*. **34** (2): 213–219. Archived from the original on 2014-11-07.
356. Saier MH (2013). "Mikrokompartimente und Proteinmaschinen in Prokaryoten". *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology*. **23** (4-5): 243-69. doi:10.1159/000351625. PMC 3832201. PMID 23920489
- Singer SJ, Nicolson GL (Februar 1972). "Das Flüssigkeitsmosaikmodell der Struktur von Zellmembranen". *Science*. **175** (4023): 720-31. Bibcode:1972Sci...175.. 720S. doi:10.1126/science.175.4023.720. PMID 4333397.
357. Zeidi, Mahdi; Kim, Chun IL (2018). "The effects of intra-membrane viscosity on lipid membrane morphology:

- complete analytical solution". *Scientific Reports*. **8** (1): 12845. doi:10.1038/s41598-018-31251-6. ISSN 2045-2322.
358. Doherty GJ, McMahon HT (2008). "Vermittlung, Modulation und Konsequenzen von Membran-Zytoskelett-Interaktionen". *Annual Review of Biophysics*. **37**: 65-95. doi:10.1146/annurev.biophys.37.032807.125912. PMID 18573073. S2CID 17352662.
359. Whatley JM, John P, Whatley FR (April 1979). "From extracellular to intracellular: the establishment of mitochondria and chloroplasts". *Proceedings of the Royal Society of London. Serie B, Biologische Wissenschaften*. **204** (1155): 165-87. Bibcode:1979RSPSB.204.. 165W. doi:10.1098/rspb.1979.0020. PMID 36620.
360. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002). "Die Struktur und Funktion der DNA". *Molecular Biology of the Cell* (4. Aufl.). Garland Science.
361. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P (2002). "The Transport of Molecules between the Nucleus and the Cytosol". *Molekularbiologie der Zelle* (4. Aufl.). Garland Science.
362. Cooper GM (2000). "Das endoplasmatische Retikulum". *The Cell: A Molecular Approach* (2. Aufl.). Archiviert vom Original am 2017-10-03.

363. Xu H, Su W, Cai M, Jiang J, Zeng X, Wang H (2013-04-16). "The asymmetrical structure of Golgi apparatus membranes revealed by in situ atomic force microscope". *PLOS ONE*. **8** (4): e61596. Bibcode:2013PLoS...861596X. doi:10.1371/journal.pone.0061596. PMC 3628984. PMID 23613878.
364. Reed R, Wouston TW, Todd PM (Juli 1966). "Structure and function of the sarcolemma of skeletal muscle". *Nature*. **211** (5048): 534-6. Bibcode:1966Natur.211.. 534R. doi:10.1038/211534b0. PMID 5967498.
365. Campbell KP, Stull JT (April 2003). "Skelettmuskel-Basismembran-Sarkolemm-Zytoskelett-Interaktion - Minireview-Serie". *The Journal of Biological Chemistry*. **278** (15): 12599–600. doi:10.1074/jbc.r300005200. PMID 12556456.
366. Mitra K, Ubarretxena-Belandia I, Taguchi T, Warren G, Engelman DM (März 2004). "Modulation of the bilayer thickness of exocytic pathway membranes by membrane proteins rather than cholesterol". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **101** (12): 4083-8. Bibcode:2004PNAS.. 101.4083M. doi:10.1073/pnas.0307332101. PMC 384699. PMID 15016920.

367. Wessel GM, Wong JL (Oktober 2009). "Zelloberflächenveränderungen in der Eizelle bei der Befruchtung". *Molekulare Fortpflanzung und Entwicklung*. **76** (10): 942-53. doi:10.1002/mrd.21090. PMC 2842880. PMID 19658159.
368. Raine CS (1999). "Merkmale des Neurons". *Basic Neurochemistry: Molekulare, zelluläre und medizinische Aspekte* (6. Aufl.).
369. Fitzpatrick MO, Maxwell WL, Graham DI (März 1998). "Die Rolle des Axolemmas bei der Auslösung einer traumatisch induzierten axonalen Verletzung". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. **64** (3): 285–7. doi:10.1136/jnnp.64.3.285. PMC 2169978. PMID 9527135.
370. Kerfeld CA, Sawaya MR, Tanaka S, Nguyen CV, Phillips M, Beeby M, Yeates TO (August 2005). "Proteinstrukturen, die die Hülle primitiver Organellen bilden". *Wissenschaft*. **309** (5736): 936-8. Bibcode:2005Sci...309.. 936K. CiteSeerX 10.1.1.1026.896. doi:10.1126/science.1113397. PMID 16081736. S2CID
371. Murat, Dorothee; Byrne, Meghan; Komeili, Arash (2010-10-01). "Zellbiologie der prokaryotischen Organellen". *Cold Spring Harbor-Perspektiven in der Biologie*. **2** (10): a000422.

doi:10.1101/cshperspect.a000422. PMC 2944366. PMID 20739411.

372. Peterson L (April 17, 2010). "Die Teile einer Zelle beherrschen". Lektion Planet. Zurückgeholt 2010-04-19.
373. Di Gregorio MA (2005). Von hier bis zur Ewigkeit: Ernst Haeckel und der wissenschaftliche Glaube. Göttingen: Vandenhoeck & Ruprecht. S. 218.
374. Bütschli O (1888). Dr. H. G. Bronn's Klassen u. Ordnungen des Thier-Reichs wissenschaftlich dargestellt in Wort und Bild. Erster Band. Protozoen. Dritte Abtheilung: Infusoria und System der Radiolaria. p. 1412. Die Vacuolen sind demnach in strengem Sinne keine beständigen Organe oder Organula (wie Möbius die Organe der Einzelligen im Gegensatz zu denen der Vielzelligen zu nennen vorschlug).
375. Ryder JA, Hrsg. (Februar 1889). "Embryologie: The Structure of the Human Spermatozoon". American Naturalist. **23**: 184. Möglicherweise ist es von Vorteil, hier das Wort Organula anstelle von Organ zu verwenden, in Anlehnung an einen Vorschlag von Möbius. Funktionell differenzierte mehrzellige Aggregate in mehrzelligen Formen oder Metazoen sind in diesem Sinne Organe, während für funktionell differenzierte Teile von Einzellern oder für solche differenzierten Teile der einzelligen

Keimelemente von Metazoen der Diminutiv Organula angemessen ist.

376. Robin C, Pouchet G, Duval MM, Retterrer E, Tourneux F (1891). Journal de l'anatomie et de la physiologie normales et pathologiques de l'homme et des animaux. F. Alcan.
377. Möbius K. (September 1884). "Das Sterben der einzelligen und der vielzelligen Tiere. Vergleichend betrachtet". Biologisches Centralblatt. **4** (13, 14): 389-392, 448. Während die Fortpflanzungszellen der vielzelligen Tiere unthätig fortleben bis sie sich loslösen, wandern und entwickeln, treten die einzelligen Tiere auch durch die an der Fortpflanzung beteiligten Leibesmase in Verkehr mit der Außenwelt und viele bilden sich dafür auch besondere Organula". Fußnote auf S. 448: "Die Organe der Heteroplastiden bestehen aus vereinigten Zellen. Da die Organe der Monoplastiden nur verschieden ausgebildete Teile e i n e r Zelle sind, schlage ich vor, sie "Organula" zu nennen
378. Walker, Patrick (2009). Nuklearer Import von Histonfaltungsmotiv-haltigen Heterodimeren durch Importin 13. Niedersächsische Staats- und Universitätsbibliothek Göttingen.
379. Keeling PJ, Archibald JM (April 2008). "Organelle Evolution: Was steckt in einem Namen?". Aktuelle Biologie.

- 18** (8): R345-7. doi:10.1016/j.cub.2008.02.065. PMID 18430636. S2CID 11520942.
380. Imanian B, Carpenter KJ, Keeling PJ (März-April 2007). "Mitochondriales Genom eines tertiären Endosymbionten behält Gene für Elektronentransportproteine". *Zeitschrift für eukaryotische Mikrobiologie*. **54** (2): 146-53. doi:10.1111/j.1550-7408.2007.00245.x. PMID 17403155. S2CID 20393495.
381. Mullins C (2004). "Theorie der Biogenese von Organellen: A Historical Perspective". *Die Biogenese der zellulären Organellen*. Springer Science+Business Media, National Institutes of Health. ISBN 978-0-306-47990-8.
382. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. "The Genetic Systems of Mitochondria and Plastids". *Molecular Biology of the Cell* (4. Aufl.). ISBN 978-0-8153-3218-3.
383. Campbell NA, Reece JB, Mitchell LG (2002). *Biologie* (6. Aufl.). Benjamin Cummings. ISBN 978-0-8053-6624-2.
384. Nott TJ, Petsalaki E, Farber P, Jervis D, Fussner E, Plochowietz A, Craggs TD, Bazett-Jones DP, Pawson T, Forman-Kay JD, Baldwin AJ (März 2015). "Phase transition of a disordered nuage protein generates environmentally responsive membranless organelles". *Molecular Cell*. **57** (5):

- 936–947. doi:10.1016/j.molcel.2015.01.013. PMC 4352761. PMID 25747659.
385. Banani SF, Lee HO, Hyman AA, Rosen MK (Mai 2017). "Biomolekulare Kondensate: Organisatoren der zellulären Biochemie". *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. **18** (5): 285–298. doi:10.1038/nrm.2017.7. PMC 7434221. PMID 28225081.
386. Cormack DH (1984). *Einführung in die Histologie*. Lippincott. ISBN 978-0-397-52114-2.
387. Brangwynne CP, Eckmann CR, Courson DS, Rybarska A, Hoege C, Gharakhani J, Jülicher F, Hyman AA (Juni 2009). "Keimbahn-P-Granula sind flüssige Tröpfchen, die sich durch kontrollierte Auflösung/Kondensation lokalisieren". *Science*. **324** (5935): 1729-32. Bibcode:2009Sci...324.1729B. doi:10.1126/science.1172046. PMID 19460965. S2CID 42229928.
388. Fahey RC, Newton GL, Arrick B, Overdank-Bogart T, Aley SB (April 1984). "Entamoeba histolytica: ein Eukaryote ohne Glutathion-Stoffwechsel". *Wissenschaft*. **224** (4644): 70-2. Bibcode:1984Sci...224...70F. doi:10.1126/science.6322306. PMID 6322306.
389. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff MC, Roberts K, Walter P, Wilson JH, Hunt T (2014-11-18).

- Molekularbiologie der Zelle (Sixth ed.). Garland Science. p. 679. ISBN 978-0815345244.
390. Badano JL, Mitsuma N, Beales PL, Katsanis N (September 2006). "The ciliopathies: an emerging class of human genetic disorders". *Annual Review of Genomics and Human Genetics*. **7**: 125-48. doi:10.1146/annurev.genom.7.080505.115610. PMID 16722803.
391. Anderson P, Kedersha N (März 2008). "Stress-Granula: das Tao der RNA-Triage". *Trends in Biochemical Sciences*. **33** (3): 141–50. doi:10.1016/j.tibs.2007.12.003. PMID 18291657.
392. Tsai Y, Sawaya MR, Cannon GC, Cai F, Williams EB, Heinhorst S, Kerfeld CA, Yeates TO (Juni 2007). "Strukturanalyse von CsoS1A und der Proteinhülle des Carboxysoms von *Halothiobacillus neapolitanus*". *PLOS Biology*. **5**(6): e144. doi:10.1371/journal.pbio.0050144. PMC 1872035. PMID 17518518.
393. Ryter A (Januar-Februar 1988). "Beitrag der neuen Kryomethoden zu einer besseren Kenntnis der bakteriellen Anatomie". *Annales de l'Institut Pasteur. Mikrobiologie*. **139** (1): 33–44. doi:10.1016/0769-2609(88)90095-6. PMID 3289587.

394. Komeili A, Li Z, Newman DK, Jensen GJ (Januar 2006). "Magnetosomen sind Zellmembran-Invaginationen, die durch das aktinähnliche Protein MamK organisiert werden"(PDF). *Wissenschaft*. **311** (5758): 242-5. Bibcode:2006Sci...311.. 242K. doi:10.1126/science.1123231. PMID 16373532. S2CID 36909813.
395. Scheffel A, Gruska M, Faivre D, Linaroudis A, Plitzko JM, Schüler D (März 2006). "Ein saures Protein richtet Magnetosomen entlang einer fadenförmigen Struktur in magnetotaktischen Bakterien aus". *Nature*. **440** (7080): 110-4. Bibcode:2006Natur.440.. 110S. doi:10.1038/nature04382. PMID 16299495. S2CID 4372846.
396. Lindsay, M. R.; Webb, R. I.; Strous, M; Jetten, M. S.; Butler, M. K.; Forde, R. J.; Fuerst, J. A. (2001). "Zellkompartimentierung bei Planktomyceten: Neuartige Arten der strukturellen Organisation der Bakterienzelle". *Archive der Mikrobiologie*. **175** (6): 413–29. doi:10.1007/s002030100280. PMID 11491082. S2CID 21970703.
397. Jetten, Mike S. M.; Niftrik, Laura van; Strous, Marc; Kartal, Boran; Keltjens, Jan T.; Op den Camp, Huub J. M. (2009-06-01). "Biochemie und Molekularbiologie von Anammox-Bakterien". *Kritische Berichte in Biochemie und*

- Molekularbiologie. **44** (2-3): 65–84.
doi:10.1080/104092309027222783. PMID 19247843. S2CID
205694872. Abgerufen am 2020-08-03.
398. Fuerst JA (13. Oktober 2005). "Intrazelluläre
Kompartimentierung bei Planktomyceten". *Annual Review
of Microbiology*. **59**: 299-328.
doi:10.1146/annurev.micro.59.030804.121258. PMID
15910279
399. "Was ist DNA". Was ist DNA. Linda Clarks. Abgerufen
am 6. August 2016.
400. Bill Bryson, *A Short History of Nearly Everything*,
Broadway Books, 2015.S. 500.
401. Dahm R (Januar 2008). "Die Entdeckung der DNA:
Friedrich Miescher und die frühen Jahre der
Nukleinsäureforschung". *Humangenetik*. **122** (6): 565-81.
doi:10.1007/s00439-007-0433 0. PMID 17901982. S2CID
915930.
402. Cox M, Nelson D (2008). *Grundlagen der Biochemie*.
Susan Winslow. p. 288. ISBN 9781464163074.
403. "DNA-Struktur". Was ist DNA. Linda Clarks.
Abgerufen am 6. August 2016.
404. Lander ES, Linton LM, Birren B, Nusbaum C, Zody
MC, Baldwin J, et al. (Februar 2001). "Erste Sequenzierung

- und Analyse des menschlichen Genoms"(PDF). Nature. **409** (6822): 860-921. Bibcode:2001Natur.409.. 860L. doi:10.1038/35057062. PMID 11237011.
405. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. (Februar 2001). "Die Sequenz des menschlichen Genoms". Wissenschaft. **291**(5507): 1304-51. Bibcode:2001Sci...291.1304V. doi:10.1126/science.1058040. PMID 11181995.
406. Budowle B, van Daal A (April 2009). "Extracting evidence from forensic DNA analyses: future molecular biology directions". BioTechniques. **46** (5): 339-40, 342-50. doi:10.2144/000113136. PMID 19480629.
407. Elson D (1965). "Metabolismus von Nukleinsäuren (makromolekulare DNA und RNA)". Annual Review of Biochemistry. **34**: 449-86. doi:10.1146/annurev.bi.34.070165.002313. PMID
408. Dahm R (Januar 2008). "Die Entdeckung der DNA: Friedrich Miescher und die frühen Jahre der Nukleinsäureforschung". Human Genetics. nih.gov. **122** (6): 565–81. doi:10.1007/s00439-007-0433-0. PMID 17901982. S2CID 915930.
409. Brock TD, Madigan MT (2009). Brock Biologie der Mikroorganismen. Pearson / Benjamin Cummings. ISBN 978-0-321-53615-0.

410. Hardinger, Steven; Universität von Kalifornien, Los Angeles (2011). "Knowing Nucleic Acids" (PDF). ucla.edu.
411. Mullis, Kary B. Die Polymerase-Kettenreaktion (Nobelpredigt). 1993. (abgerufen am 1. Dezember 2010) http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1993/mullis-lecture.html
412. Verma S, Eckstein F (1998). "Modifizierte Oligonukleotide: Synthese und Strategie für Anwender". Annual Review of Biochemistry. **67**: 99-134. doi:10.1146/annurev.biochem.67.1.99. PMID 9759484.
413. Gregory SG, Barlow KF, McLay KE, Kaul R, Swarbreck D, Dunham A, et al. (Mai 2006). "Die DNA-Sequenz und die biologische Annotation des menschlichen Chromosoms 1". Nature. **441** (7091): 315-21. Bibcode:2006Natur.441.. 315G. doi:10.1038/nature04727. PMID 16710414.
414. Todorov TI, Morris MD (April 2002). Nationale Gesundheitsinstitute. "Vergleich des Verhaltens von RNA, einzelsträngiger DNA und doppelsträngiger DNA während der Kapillarelektrophorese in halbverdünnten Polymerlösungen". Electrophoresis. nih.gov. **23** (7-8): 1033–44. doi:10.1002/1522-2683(200204)23:7/8< 1033::AID-ELPS1033>3.0.CO;2-7. PMID 11981850.

415. Margaret Hunt; Universität von South Carolina (2010). "RN Virus Replikationsstrategien". sc.edu.
416. McGlynn P, Lloyd RG (August 1999). "RecG-Helicase-Aktivität bei drei- und viersträngigen DNA-Strukturen". *Nucleic Acids Research*. **27** (15): 3049–56. doi:10.1093/nar/27.15.3049. PMC 148529. PMID 10454599418. Stryer, Lubert; Berg, Jeremy Mark; Tymoczko, John L. (2007). *Biochemie*. San Francisco: W.H. Freeman. ISBN 978-0-7167-6766-4.
417. Rich A, RajBhandary UL (1976). "Transfer RNA: molecular structure, sequence, and properties". *Annual Review of Biochemistry*. **45**: 805-60. doi:10.1146/annurev.bi.45.070176.004105. PMID 60910.
418. Watson JD, Crick FH (April 1953). "Molekulare Struktur von Nukleinsäuren; eine Struktur für Desoxyribose-Nukleinsäure". *Nature*. **171** (4356): 737-8. Bibcode:1953Natur.171... 737W. doi:10.1038/171737a0. PMID 13054692. S2CID 4253007.
419. Ferré-D'Amaré AR, Doudna JA (1999). "RNA-Faltungen: Erkenntnisse aus neuen Kristallstrukturen". *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. **28**: 57-73. doi:10.1146/annurev.biophys.28.1.57. PMID 10410795. 422- Alberts, Bruce (2008). *Molekularbiologie*

- der Zelle. New York: Garland Science. ISBN 978-0-8153-4105-5.
420. Gilbert, Walter G. 1980. DNA-Sequenzierung und Genstruktur (Nobelpredlesung)
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1980/gilbert-lecture.html
421. Sanger, Frederick. 1980. Bestimmung von Nukleotidsequenzen in der DNA (Nobelpredlesung)
http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1980/sanger-lecture.html
422. NCBI Resource Coordinators (Januar 2014). "Datenbankressourcen des National Center for Biotechnology Information". Nucleic Acids Research. 42(Database issue): D7-17. doi:10.1093/nar/gkt1146. PMC 3965057. PMID:24259429
423. Krieger M, Scott MP, Matsudaira PT, Lodish HF, Darnell JE, Lawrence Z, Kaiser C, Berk A (2004). "Abschnitt 4.1: Structure of Nucleic Acids". Molekulare Zellbiologie. New York: W.H. Freeman and CO. ISBN 978-0-7167-4366-8. 427. "Struktur der Nukleinsäuren". SparkNotes.
424. Anthony-Cahill SJ, Mathews CK, van Holde KE, Appling DR (2012). Biochemistry (4th Edition). Englewood Cliffs, N.J: Prentice Hall. ISBN 978-0-13-800464-4.

425. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Wlaser P (2002). *Molekularbiologie der Zelle* (4. Aufl.). New York NY: Garland Science. ISBN 978-0-8153-3218-3.
426. Mao C (Dezember 2004). "Die Entstehung von Komplexität: Lektionen aus der DNA". *PLoS Biology*. **2** (12): e431. doi:10.1371/journal.pbio.0020431. PMC 535573. PMID 15597116.
427. Katsuyuki, Aoki; Kazutaka, Murayama; Hu, Ning-Hai (2016). "Chapter 3, section3. Nucleic Acid Constituent Complexes". In Astrid, Sigel; Helmut, Sigel; Roland K.O., Sigel (eds.). *The Alkali Metal Ions: Their Role in Life. Metall-Ionen in den Lebenswissenschaften*. **16**. Springer. pp. 43–66. doi:10.1007/978-3-319-21756-7_3. ISBN 978-3-319-21755-0. PMID 26860299.
428. Sedova A, Banavali NK (2017). "Geometric Patterns for Neighboring Bases Near the Stacked State in Nucleic Acid Strands". *Biochemistry*. **56** (10): 1426–1443. doi:10.1021/acs.biochem.6b01101. PMID 28187685
429. Tinoco I, Bustamante C (Oktober 1999). "Wie sich RNA faltet". *Zeitschrift für Molekularbiologie*. **293** (2): 271–81. doi:10.1006/jmbi.1999.3001. PMID 10550208.
430. "RNA-Struktur (Molekularbiologie)".

431. Hollyfield JG, Besharse JC, Rayborn ME (Dezember 1976). "Die Wirkung von Licht auf die Menge der Phagosomen im Pigmentepithel". *Experimentelle Augenforschung*. **23** (6): 623–35. doi:10.1016/0014-4835(76)90221-9. PMID 1087245.
432. Rietveld K, Van Poelgeest R, Pleij CW, Van Boom JH, Bosch L (März 1982). "The tRNA-like structure at the 3' terminus of turnip yellow mosaic virus RNA. Differences and similarities with canonical tRNA". *Nucleic Acids Research*. **10** (6): 1929–46. doi:10.1093/nar/10.6.1929. PMC 320581. PMID 7079175.
433. Staple DW, Butcher SE (Juni 2005). "Pseudoknots: RNA-Strukturen mit verschiedenen Funktionen". *PLoS Biology*. **3** (6): e213. doi:10.1371/journal.pbio.0030213. PMC 1149493. PMID 15941360.
434. Sperschneider J, Datta A, Wise MJ (Dezember 2012). "Predicting pseudoknotted structures across two RNA sequences". *Bioinformatics*. **28**(23): 3058–65. doi:10.1093/bioinformatics/bts575. PMC 3516145.
435. Dickerson RE, Drew HR, Conner BN, Wing RM, Fratini AV, Kopka ML (April 1982). "Die Anatomie der A-, B- und Z-DNA". *Wissenschaft*. **216** (4545): 475–85. doi:10.1126/science.7071593. PMID 7071593.

436. Chen X; Ramakrishnan B; Sundaralingam M (1995). "Kristallstrukturen von DNA-RNA-Chimern der B-Form im Komplex mit Distamycin". *Natur Strukturelle Biologie*. **2** (9): 733–735. doi:10.1038/nsb0995-733.
437. Sedova A, Banavali NK (2016). "RNA nähert sich der B-Form in gestapelten Einzelstrang-Dinukleotid-Kontexten". *Biopolymers*. **105** (2): 65-82. doi:10.1002/bip.22750. PMID 26443416.
438. Mirkin SM (2001). DNA-Topologie: Fundamentals. *Encyclopedia of Life Sciences*. doi:10.1038/npg.els.0001038. ISBN 978-0470016176.
439. "Strukturelle Biochemie/Nukleinsäure/DNA/DNA-Struktur". Abgerufen am 11. Dezember 2012.
440. Tang, Wei; Hu, Shichao; Wang, Huaming; Zhao, Yan; Li, Na; Liu, Feng (23. September 2014). "A universal molecular translator for non-nucleic acid targets that enables dynamic DNA assemblies and logic operations". *Chem. Commun.* **50** (92): 14352–14355. doi:10.1039/C4CC07041K. PMID 25295484.
441. Ihalainen, Petri; Pettersson, Fredrik; Pesonen, Markus; Viitala, Tapani; Määttänen, Anni; Österbacka, Ronald; Peltonen, Jouko (7. März 2014). "An impedimetric study of DNA hybridization on paper-supported inkjet-printed gold electrodes". *Nanotechnology*. **25** (9): 094009.

- Bibcode:2014Nanot.. 25i4009I. doi:10.1088/0957-4484/25/9/094009. PMID 24522116.
442. Berney, H.; Oliver, K. (2005). "Dual polarization interferometry size and density characterisation of DNA immobilisation and hybridisation". *Biosensorik und Bioelektronik*. **21** (4): 618–626. doi:10.1016/j.bios.2004.12.024. PMID 16202875.
443. Dixon, Matthew C. (Juli 2008). "Quarzkristall-Mikrowaage mit Dissipationsüberwachung: Ermöglichung der Echtzeit-Charakterisierung biologischer Materialien und ihrer Wechselwirkungen". *Zeitschrift für Biomolekulare Techniken*. **19** (3): 151-158. PMC 2563918. PMID 19137101.
444. Hannon, Gregory J. (Juli 2002). "RNA-Interferenz". *Nature*. **418** (6894): 244-251. doi:10.1038/418244a. ISSN 1476-4687
445. Saiki RK, Scharf S, Faloona F, Mullis KB, Horn GT, Erlich HA, Arnheim N (Dezember 1985). "Enzymatische Amplifikation von Beta-Globin-Genomsequenzen und Restriktionsstellenanalyse für die Diagnose der Sichelzellanämie". *Wissenschaft*. **230** (4732): 1350-4. Bibcode:1985Sci...230.1350S. doi:10.1126/science.2999980. PMID 2999980.

446. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. (Januar 1988). "Primer-gesteuerte enzymatische Amplifikation von DNA mit einer thermostabilen DNA-Polymerase". *Wissenschaft*. **239** (4839): 487-91. Bibcode:1988Sci...239.. 487S. doi:10.1126/science.239.4839.487. PMID 2448875.
447. Enners, Edward; Porta, Angela R. (2012). "Determining Annealing Temperatures for Polymerase Chain Reaction". *The American Biology Teacher*. **74** (4): 256–260. doi:10.1525/abt.2012.74.4.9. S2CID 86708426.
448. Ninfa, Alexander; Ballou, David; Benore, Marilee (2009). *Fundamental Laboratory Approaches for Biochemistry and Biotechnology*. United States: Wiley. pp. 408-10. ISBN 978-0-47008766-4.
449. Cheng S, Fockler C, Barnes WM, Higuchi R (Juni 1994). "Effektive Amplifikation langer Ziele aus geklonten Inserts und menschlicher genomischer DNA". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **91** (12): 5695. Bibcode:1994PNAS...91.5695C. doi:10.1073/pnas.91.12.5695. PMC 44063. PMID 8202550.
450. Carr AC, Moore SD (2012). Lucia A (ed.). "Robuste Quantifizierung von Polymerase-Kettenreaktionen mit globaler Anpassung". *PLOS ONE*. **7** (5): e37640. Bibcode:2012PLoSO...737640C.

- doi:10.1371/journal.pone.0037640. PMC 3365123. PMID 22701526.
451. Joseph Sambrook & David W. Russel (2001). Molekulares Klonen: A Laboratory Manual (3. Aufl.). Cold Spring Harbor, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press. ISBN 978-0-879-69576-7. Kapitel 8: In-vitro-Amplifikation von DNA durch die Polymerase-Kettenreaktion
452. "Polymerase-Kettenreaktion (PCR)". National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.
453. "PCR". Genetic Science Learning Center, Universität von Utah.
454. Pavlov AR, Pavlova NV, Kozyavkin SA, Slesarev AI (Mai 2004). "Jüngste Entwicklungen bei der Optimierung von thermostabilen DNA-Polymerasen für effiziente Anwendungen". Trends in der Biotechnologie. **22** (5): 253–60. doi:10.1016/j.tibtech.2004.02.011. PMID 15109812.
455. Rychlik W, Spencer WJ, Rhoads RE (November 1990). "Optimierung der Annealing-Temperatur für die DNA-Amplifikation in vitro". Nucleic Acids Research. **18** (21): 6409–12. doi:10.1093/nar/18.21.6409. PMC 332522. PMID 2243783.

456. Sharkey DJ, Scalice ER, Christy KG, Atwood SM, Daiss JL (Mai 1994). "Antikörper als thermolabile Schalter: Hochtemperaturauslösung für die Polymerase-Kettenreaktion". *Bio/Technology*. **12** (5): 506–9. doi:10.1038/nbt0594-506. PMID 7764710. S2CID 2885453.
457. Chien A, Edgar DB, Trela JM (September 1976). "Desoxyribonukleinsäure-Polymerase aus dem extremen Thermophilen *Thermus aquaticus*". *Zeitschrift für Bakteriologie*. **127** (3): 1550–7. doi:10.1128/jb.127.3.1550-1557.1976. PMC 232952. PMID 8432.
458. Lawyer FC, Stoffel S, Saiki RK, Chang SY, Landre PA, Abramson RD, Gelfand DH (Mai 1993). "High-level expression, purification, and enzymatic characterization of full-length *Thermus aquaticus* DNA polymerase and a truncated form deficient in 5' to 3' exonuclease activity". *PCR Methoden und Anwendungen*. **2** (4): 275–87. doi:10.1101/gr.2.4.275. PMID 8324500.
459. Schochetman G, Ou CY, Jones WK (Dezember 1988). "Polymerase-Kettenreaktion". *The Journal of Infectious Diseases*. **158** (6): 1154–7. doi:10.1093/infdis/158.6.1154. JSTOR 30137034. PMID 2461996.
460. Borman, Jon; Schuster, David; Li, Wu-bo; Jessee, Joel; Rashtchian, Ayoub (2000). "PCR aus problematischen

- Vorlagen" (PDF). Focus. **22** (1): 10. Archiviert vom Original (PDF) am 7. März 2017.
461. Bogetto, Prachi; Waidne, Lisa; Anderson, Holly (2000). "Hilfreiche Tipps für die PCR" (PDF). Schwerpunkt. **22** (1): 12. Archiviert vom Original (PDF) am 7. März 2017.
462. Sarkar G, Kapelner S, Sommer SS (Dezember 1990). "Formamid kann die Spezifität der PCR drastisch verbessern". Nucleic Acids Research. **18**(24): 7465. doi:10.1093/nar/18.24.7465. PMC 332902. PMID
463. "Elektronische PCR". NCBI - National Center for Biotechnology Information. Abgerufen am 13. März 2012.
464. Pavlov AR, Pavlova NV, Kozyavkin SA, Slesarev AI (2006). "Thermostabile DNA-Polymerasen für ein breites Spektrum von Anwendungen: Comparison of a Robust Hybrid TopoTaq to other enzymes". In Kieleczawa J (ed.). DNA Sequencing II: Optimizing Preparation and Cleanup. Jones & Bartlett. pp. 241-57. ISBN 978-0-7637-3383-4.
465. Pombert JF, Sistek V, Boissinot M, Frenette M (Oktober 2009). "Evolutionäre Beziehungen zwischen Salivarius-Streptokokken, abgeleitet aus Multilocus-Phylogenien auf der Grundlage von 16S rRNA-kodierenden, recA-, secA- und secY-Gensequenzen". BMC Microbiology. **9**: 232. doi:10.1186/1471-2180-9-232. PMC 2777182. PMID 19878555.

466. "Chemische Synthese, Sequenzierung und Amplifikation von DNA (Unterrichtsnotizen zu MBB/BIO 343)". Arizona State University. Archiviert vom Original am 9. Oktober 1997. Abgerufen am 29. Oktober 2007.
467. Bustin SA, Benes V, Garson JA, Hellemans J, Huggett J, Kubista M, et al. (April 2009). "Die MIQE-Richtlinien: Mindestangaben für die Veröffentlichung von quantitativen Echtzeit-PCR-Experimenten" (PDF). *Klinische Chemie*. **55** (4): 611–22. doi:10.1373/clinchem.2008.112797. PMID 19246619.
468. Garibyan L, Avashia N (März 2013). "Polymerase-Kettenreaktion". *The Journal of Investigative Dermatology*. **133** (3): 1-4. doi:10.1038/jid.2013.1. PMC 4102308. PMID 23399825.
469. Schnell, S.; Mendoza, C. (Oktober 1997). "Theoretische Beschreibung der Polymerase-Kettenreaktion". *Zeitschrift für Theoretische Biologie*. **188** (3): 313–318. doi:10.1006/jtbi.1997.0473. PMID 9344735.
470. Schnell, S.; Mendoza, C. (21. Februar 1997). "Enzymologische Überlegungen zur theoretischen Beschreibung der quantitativen kompetitiven Polymerase-Kettenreaktion (QC-PCR)". *Zeitschrift für Theoretische Biologie*. **184**(4): 433–440. doi:10.1006/jtbi.1996.0283. ISSN 0022-5193. PMID 9082073.

471. Becker, Sven; Böger, Peter; Oehlmann, Ralfh; Ernst, Anneliese (1. November 2000). "PCR Bias in Ecological Analysis: a Case Study for Quantitative Taq Nuclease Assays in Analyses of Microbial Communities". *Angewandte und Umweltmikrobiologie*. **66** (11): 4945-4953. doi:10.1128/AEM.66.11.4945-4953.2000. ISSN 1098-5336. PMC 92404. PMID 11055948.
472. Solomon, Anthony W.; Peeling, Rosanna W.; Foster, Allen; Mabey, David C. W. (1. Oktober 2004). "Diagnose und Bewertung von Trachom". *Klinische Mikrobiologie Reviews*. **17** (4): 982–1011. doi:10.1128/CMR.17.4.982-1011.2004. ISSN 0893-8512. PMC 523557. PMID 15489358.
473. Ramzy, Reda M.R. (April 2002). "Recent advances in molecular diagnostic techniques for human lymphatic filariasis and their use in epidemiological research". *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. **96**: S225-S229. doi:10.1016/S0035-9203(02)90080-5. PMID 12055843.
474. Sachse, Konrad (2003). Sachse, Konrad; Frey, Joachim (eds.). *Spezifität und Leistungsfähigkeit von diagnostischen PCR-Tests. PCR-Nachweis von mikrobiellen Krankheitserregern. Methoden der Molekularbiologie*. **216**. Totowa, New Jersey: Humana Press. pp. 3–29.

- doi:10.1385/1-59259-344-5:03. ISBN 978-1-59259-344-6.
PMID 12512353.
475. Federkiel E (März 2008). "Medizin. Blutabgleich wird genetisch". *Wissenschaft*. **319** (5869): 1478–9. doi:10.1126/science.319.5869.1478. PMID 18339916. S2CID 36945291.
476. Tomar, Rukam (2010). *Molekulare Marker und Pflanzenbiotechnologie*. Pitman Pura, New Delhi: New India Publishing Agency. p. 188. ISBN 978-93-80235-25-7.
477. Cai HY, Caswell JL, Prescott JF (März 2014). "Nonculture molecular techniques for diagnosis of bacterial disease in animals: a diagnostic laboratory perspective". *Veterinary Pathology*. **51** (2): 341–50. doi:10.1177/0300985813511132. PMID 24569613.
478. Salis AD (2009). "Anwendungen in der klinischen Mikrobiologie". *Real-Time PCR: Aktuelle Technologie und Anwendungen*. Caister Academic Press. ISBN 978-1-904455-39-4.
479. Kwok S, Mack DH, Mullis KB, Poiesz B, Ehrlich G, Blair D, et al. (Mai 1987). "Identification of human immunodeficiency virus sequences by using in vitro enzymatic amplification and oligomer cleavage detection". *Zeitschrift für Virologie*. **61** (5): 1690–4.

- doi:10.1128/jvi.61.5.1690-1694.1987. PMC 254157. PMID 2437321.
480. "Coronavirus: il viaggio dei test". Istituto Superiore di Sanità.
481. Finger, Horst; von Koenig, Carl Heinz Wirsing (1996). Baron, Samuel (Hrsg.). *Medizinische Mikrobiologie* (4. Aufl.). Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston. ISBN 978-0-96311721-2. PMID 21413270.
482. Yeh, Sylvia H.; Mink, ChrisAnna M. (2012). "Bordetella pertussis und Pertussis (Keuchhusten)". *Netter's Infectious Diseases. Netter's Infectious Diseases*. pp. 11-14. doi:10.1016/B978-1-4377-0126-5.00003-3. ISBN 978-1-43770126-5.
483. Alonso A, Martín P, Albarrán C, García P, García O, de Simón LF, et al. (Januar 2004). "Real-Time PCR Designs to Estimate Nuclear and Mitochondrial DNA Copy Number in Forensic and Ancient DNA Studies". *Forensische Wissenschaft International*. **139** (2-3): 141–9. doi:10.1016/j.forsciint.2003.10.008. PMID 15040907.
484. Boehnke M, Arnheim N, Li H, Collins FS (Juli 1989). "Fine-structure genetic mapping of human chromosomes using the polymerase chain reaction on single sperm: experimental design considerations". *American Journal of*

- Human Genetics. **45** (1): 21-32. PMC 1683385. PMID 2568090.
485. Zhou YH, Zhang XP, Ebright RH (November 1991). "Zufällige Mutagenese von DNA-Molekülen in Gengröße unter Verwendung von PCR mit Taq-DNA-Polymerase". *Nucleic Acids Research*. **19** (21): 6052. doi:10.1093/nar/19.21.6052. PMC 329070. PMID 1658751.
486. Stursberg, Stephanie (2021). "Ein PCR-Labor von Grund auf aufbauen". INTEGRA Biosciences.
487. Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, et al. (April 1989). "Analyse jeder Punktmutation in der DNA. Das Amplifikations-Refraktär-Mutations-System (ARMS)". *Nucleic Acids Research*. **17** (7): 2503–16. doi:10.1093/nar/17.7.2503. PMC 317639. PMID 2785681.
488. Stemmer WP, Cramer A, Ha KD, Brennan TM, Heyneker HL (Oktober 1995). "Single-step assembly of a gene and entire plasmid from large numbers of oligodeoxyribonucleotides". *Gene*. **164** (1): 49–53. doi:10.1016/0378-1119(95)00511-4. PMID 7590320.
489. Innis MA, Myambo KB, Gelfand DH, Brow MA (Dezember 1988). "DNA-Sequenzierung mit *Thermus aquaticus* DNA-Polymerase und direkte Sequenzierung von durch Polymerase-Kettenreaktion amplifizierter DNA".

- Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **85** (24): 9436-40. Bibcode:1988PNAS...85.9436I. doi:10.1073/pnas.85.24.9436. PMC 282767. PMID 3200828.
490. Pierce KE, Wangh LJ (2007). Linear-after-the-exponential polymerase chain reaction and allied technologies Real-time detection strategies for rapid, reliable diagnosis from single cells. *Methoden der Molekularen Medizin*. **132**. pp. 65-85. doi:10.1007/978-1-59745-298-4_7. ISBN 978-1-58829-578-1. PMID 17876077.
491. Krishnan M, Ugaz VM, Burns MA (Oktober 2002). "PCR in einer Rayleigh-Bénard-Konvektionszelle". *Wissenschaft*. **298** (5594): 793. doi:10.1126/science.298.5594.793. PMID 12399582.
492. Priye A, Hassan YA, Ugaz VM (November 2013). "Mikroskalige chaotische Advektion ermöglicht robuste konvektive DNA-Replikation". *Analytical Chemistry*. **85** (21): 10536–41. doi:10.1021/ac402611s. PMID 24083802.
493. Schwartz JJ, Lee C, Shendure J (September 2012). "Accurate gene synthesis with tag-directed retrieval of sequence-verified DNA molecules". *Nature Methods*. **9** (9): 9135. doi:10.1038/nmeth.2137. PMC 3433648. PMID 22886093.

494. Vincent M, Xu Y, Kong H (August 2004). "Helicase-abhängige isothermische DNA-Amplifikation". *EMBO Reports*. **5** (8): 795–800. doi:10.1038/sj.embor.7400200. PMC 1249482. PMID 15247927.
495. Chou Q, Russell M, Birch DE, Raymond J, Bloch W (April 1992). "Verhinderung von falschem Priming vor der PCR und Primer-Dimerisierung verbessert Amplifikationen mit geringer Kopienzahl". *Nucleic Acids Research*. **20** (7): 1717–23. doi:10.1093/nar/20.7.1717. PMC 312262. PMID 1579465.
496. Kellogg DE, Rybalkin I, Chen S, Mukhamedova N, Vlasik T, Siebert PD, Chenchik A (Juni 1994). "TaqStart-Antikörper: "hot start" PCR erleichtert durch einen neutralisierenden monoklonalen Antikörper, der gegen Taq DNA Polymerase gerichtet ist". *BioTechniques*. **16** (6): 1134-7. PMID 8074881.
497. San Millán RM, Martínez-Ballesteros I, Rementeria A, Garaizar J, Bikandi J (Dezember 2013). "Online-Übung für die Planung und Simulation von PCR- und PCR-RFLP-Experimenten". *BMC Research Notes*. **6**: 513. doi:10.1186/1756-0500-6-513. PMC 4029544. PMID 24314313.
498. Zietkiewicz E, Rafalski A, Labuda D (März 1994). "Genome fingerprinting by simple sequence repeat (SSR)-

- anchored polymerase chain reaction amplification". *Genomics*. **20** (2): 176–83. doi:10.1006/geno.1994.1151. PMID 8020964.
499. Ochman H, Gerber AS, Hartl DL (November 1988). "Genetische Anwendungen einer inversen Polymerase-Kettenreaktion". *Genetics*. **120** (3): 621–3. doi:10.1093/genetics/120.3.621. PMC 1203539. PMID 2852134.
500. Mueller PR, Wold B (November 1989). "In vivo footprinting of a muscle specific enhancer by ligation mediated PCR". *Wissenschaft*. **246** (4931): 780-6. Bibcode:1989Sci...246.. 780M. doi:10.1126/science.2814500. PMID 2814500.
501. Herman JG, Graff JR, Myöhänen S, Nelkin BD, Baylin SB (September 1996). "Methylierungsspezifische PCR: ein neuer PCR-Test für den Methylierungsstatus von CpG-Inseln". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. **93** (18): 9821-6. Bibcode:1996PNAS...93.9821H. doi:10.1073/pnas.93.18.9821. PMC 38513. PMID 8790415.
502. Isenbarger TA, Finney M, Ríos-Velázquez C, Handelsman J, Ruvkun G (Februar 2008). "Miniprimer PCR, ein neues Objektiv für die Betrachtung der mikrobiellen Welt". *Angewandte und Umweltmikrobiologie*. **74** (3): 840–

9. doi:10.1128/AEM.01933-07. PMC 2227730. PMID 18083877.
503. Shen C, Yang W, Ji Q, Maki H, Dong A, Zhang Z (November 2009). "NanoPCR-Beobachtung: verschiedene Stufen der DNA-Replikationstreue in Nanopartikel-verstärkten Polymerasekettenreaktionen". *Nanotechnology*. **20** (45): 455103. Bibcode:2009Nanot.. 20S5103S. doi:10.1088/0957-4484/20/45/455103. PMID 19822925. S2CID 3393115.
504. Shen, Cenchao (2013). "An Overview of Nanoparticle-Assisted Polymerase Chain Reaction Technology". *An Overview of Nanoparticle-Assisted Polymerase Chain Reaction Technology (Überblick über die Nanopartikel-unterstützte Polymerase-Kettenreaktionstechnologie)*. US: Wiley-Blackwell Publishing Ltd. pp. 97-106. doi:10.1002/9781118451915.ch5. ISBN 9781118451915.
505. Horton RM, Hunt HD, Ho SN, Pullen JK, Pease LR (April 1989). "Engineering hybrid genes without the use of restriction enzymes: gene splicing by overlap extension". *Gene*. **77** (1): 61–8. doi:10.1016/0378-1119(89)90359-4. PMID 2744488.
506. Moller, Simon (2006). *PCR: The Basics*. US: Taylor & Francis Group. p. 144. ISBN 9780415355476.

507. David F, Turlotte E (November 1998). "[A method of isothermal gene amplification]" [Eine Methode der isothermen Amplifikation]. *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences, Série III*. **321** (11): 909-14. Bibcode:1998CRASG.321.. 909D. doi:10.1016/S0764-4469(99)80005-5. PMID 9879470.
508. Fabrice David (September-Oktober 2002). "Utiliser les propriétés topologiques de l'ADN: une nouvelle arme contre les agents pathogènes"(PDF). Fusion. Archiviert vom Original (PDF) am 28. November 2007.(auf Französisch)
509. Dobosy JR, Rose SD, Beltz KR, Rupp SM, Powers KM, Behlke MA, Walder JA (August 2011). "RNase H-dependent PCR (rhPCR): improved specificity and single nucleotide polymorphism detection using blocked cleavable primers". *BMC Biotechnology*. **11**: 80. doi:10.1186/1472-6750-11-80. PMC 3224242. PMID 21831278.
510. Shyamala, V.; Ferro-Luzzi, Ames G. (1993). Single Specific Primer-Polymerase Chain Reaction (SSP-PCR) und Genome Walking. *Methoden in der Molekularbiologie*. **15**. pp. 339–48. doi:10.1385/0-89603-244-2:339. ISBN 978-0-89603-244-6. PMID 21400290.
511. Bing DH, Boles C, Rehman FN, Audeh M, Belmarsh M, Kelley B, Adams CP (1996). "Bridge amplification: a solid phase PCR system for the amplification and detection

- of allelic differences in single copy genes". Genetic Identity Conference Proceedings, Seventh International Symposium on Human Identification. Archiviert vom Original am 7. Mai 2001.
512. Khan Z, Poetter K, Park DJ (April 2008). "Enhanced solid phase PCR: mechanisms to increase priming by solid support primers". *Analytische Biochemie*. **375** (2): 391–3. doi:10.1016/j.ab.2008.01.021. PMID 18267099.
513. Raoult D, Aboudharam G, Crubézy E, Larrouy G, Ludes B, Drancourt M (November 2000). "Molekulare Identifizierung von *Yersinia pestis* als Erreger des mittelalterlichen Schwarzen Todes durch "Selbstmord-PCR". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. **97** (23): 12800-3. Bibcode:2000PNAS...9712800R. doi:10.1073/pnas.220225197. PMC 18844. PMID 11058154.
514. Liu YG, Whittier RF (Februar 1995). "Thermal asymmetric interlaced PCR: automatisierbare Amplifikation und Sequenzierung von Insert-End-Fragmenten aus P1- und YAC-Klonen für das Chromosomenwandern". *Genomics*. **25** (3): 674–81. doi:10.1016/0888-7543(95)80010-J. PMID 7759102.

515. Don RH, Cox PT, Wainwright BJ, Baker K, Mattick JS (Juli 1991). "'Touchdown' PCR to circumvent spurious priming during gene amplification". *Nucleic Acids Research*. **19** (14): 4008. doi:10.1093/nar/19.14.4008. PMC 328507. PMID 1861999.
516. Myrick KV, Gelbart WM (Februar 2002). "Universal Fast Walking für die direkte und vielseitige Bestimmung der flankierenden Sequenz". *Gene*. **284** (1-2): 125–31. doi:10.1016/S0378-1119(02)00384-0. PMID 11891053.
517. "Volltext - LaNe RAGE: ein neues Werkzeug zur Bestimmung der flankierenden Sequenz genomischer DNA". www.ejbiotechnology.info.
518. Park DJ (Januar 2005). "Ein neues 5'-terminales murines GAPDH-Exon identifiziert mit 5'RACE LaNe". *Molekulare Biotechnologie*. **29** (1): 39-46. doi:10.1385/MB:29:1:39. PMID 15668518. S2CID 45702164.
519. Park DJ (April 2004). "3' RACE LaNe: eine einfache und schnelle vollständig verschachtelte PCR-Methode zur Bestimmung der 3'-terminalen cDNA-Sequenz". *BioTechniques*. **36** (4): 586-8, 590. doi:10.2144/04364BM04. PMID 15088375.

520. "Hauptbestandteil der Coronavirus-Tests stammt aus den Yellowstone-Seen". Wissenschaft. 31 March 2020. Zurückgeholt am 13. Mai 2020.
521. Kleppe K, Ohtsuka E, Kleppe R, Molineux I, Khorana HG (März 1971). "Studien über Polynukleotide. XCVI. Repair replications of short synthetic DNA's as catalyzed by DNA polymerases". Zeitschrift für Molekularbiologie. **56**(2): 341–61. doi:10.1016/0022-2836(71)90469-4. PMID 4927950.
522. Rabinow, Paul (1996). Die Herstellung der PCR: Eine Geschichte der Biotechnologie. Chicago: University of Chicago Press. ISBN 978-0-226-70146-2.
523. Mullis, Kary (1998). Nackt im Gedankenfeld tanzen. New York: Pantheon Books. ISBN 978-0-679-44255-4.
524. Mullis KB (April 1990). "Der ungewöhnliche Ursprung der Polymerase-Kettenreaktion". Scientific American. **262** (4): 56-61, 64-5. Bibcode:1990SciAm.262d..56M. doi:10.1038/scientificamerican0490-56. PMID 2315679.
525. Patidar M, Agrawal S, Parveen F, Khare P (2015). "Molecular insights of saliva in solving paternity dispute". Journal of Forensic Dental Sciences. **7**(1): 76–9. doi:10.4103/0975-1475.150325. PMC 4330625. PMID 25709326.

526. Nichols D, Barker E (2016). "Psychedelics". *Pharmacological Reviews*. **68**(2): 356. doi:10.1124/pr.115.011478. PMC 4813425. PMID 26841800. "Der Nobelpreis für Chemie 1993". NobelPreis.org. "Der Nobelpreis für Chemie 1993". NobelPreis.org.
527. "Zitate für Preisträger der Chemical Breakthrough Awards 2017". Abteilung für die Geschichte der Chemie. Abgerufen am 12. März 2018.
528. "Ratschläge, wie man die Taq-Kriege überlebt". GEN Genetic Engineering News - Biobusiness Channel. **26** (9). 1. Mai 2006.
529. Freeman WM, Walker SJ, Vrana KE (Januar 1999). "Quantitative RT-PCR: Fallstricke und Potenzial". *BioTechniques*. **26** (1): 112-22, 124-5. doi:10.2144/99261rv01. PMID .
530. Mackay, Ian (2007). *Real-time PCR in der Mikrobiologie: From Diagnosis to Characterization*. Norfolk, England: Caister Academic Press. pp. 440. ISBN 978-1-904455-18-9.
531. Joyce C (2002). Quantitative RT-PCR. Ein Überblick über die aktuellen Methoden. *Methods Mol. Biol.* **193**. pp. 83-92. doi:10.1385/1-59259-283-X:083. ISBN 978-1-59259-283-8. PMID 12325527.

532. Kang XP, Jiang T, Li YQ, et al. (2010). "A duplex real-time RT-PCR assay for detecting H5N1 avian influenza virus and pandemic H1N1 influenza virus". *Virology*. **7**: 113. doi:10.1186/1743-422X-7-113. PMC 2892456. PMID 20515509.
533. Bustin SA, Benes V, Nolan T, Pfaffl MW (Juni 2005). "Quantitative Echtzeit-RT-PCR - eine Perspektive". *J. Mol. Endocrinol.* **34** (3): 597-601. CiteSeerX 10.1.1.528.6638. doi:10.1677/jme.1.01755. PMID 15956331.
534. Varkonyi-Gasic E, Hellens RP (2010). "qRT-PCR von kleinen RNAs". *Plant Epigenetics. Methods in Molecular Biology.* **631**. pp. 109-22. doi:10.1007/978-1-60761-646-7_10. ISBN 978-1-60761-645-0. PMID 20204872.
535. Taylor S, Wakem M, Dijkman G, Alsarraj M, Nguyen M (April 2010). "A practical approach to RT-qPCR-Publishing data that conform to the MIQE guidelines". *Methods.* **50** (4): S1-5. doi:10.1016/j.ymeth.2010.01.005. PMID 20215014.
536. Spackman E, Senne DA, Myers TJ, et al. (September 2002). "Development of a real-time reverse transcriptase PCR assay for type A influenza virus and the avian H5 and H7 hemagglutinin subtypes". *J. Clin. Microbiol.* **40** (9): 3256-60. doi:10.1128/jcm.40.9.3256-3260.2002. PMC 130722. PMID 12202562.

537. "ZUSAMMENFASSUNG DER BESCHLEUNIGTEN NOTFALLZULASSUNG (EUA) COVID-19 RT-PCR TEST (LABORATORY CORPORATION OF AMERICA)". FDA. Abgerufen am 3. April 2020.
538. Alwine JC, Kemp DJ, Stark GR (Dezember 1977). "Method for detection of specific RNAs in agarose gels by transfer to diazobenzyloxymethyl-paper and hybridization with DNA probes". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **74** (12): 5350-4. Bibcode:1977PNAS...74.5350A. doi:10.1073/pnas.74.12.5350. PMC 431715. PMID 414220.
539. Streit S, Michalski CW, Erkan M, Kleeff J, Friess H (2009). "Northern blot analysis for detection and quantification of RNA in pancreatic cancer cells and tissues". Nat Protoc. **4** (1): 37–43. doi:10.1038/nprot.2008.216. PMID 19131955.
540. Bustin SA (Oktober 2000). "Absolute Quantifizierung von mRNA unter Verwendung von Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktionstests für die reverse Transkription". J. Mol. Endocrinol. **25** (2): 169–93. doi:10.1677/jme.0.0250169. PMID 11013345.
541. Hierro N, Esteve-Zarzoso B, González A, Mas A, Guillamón JM (November 2006). "Quantitative Echtzeit-PCR (QPCR) und reverse Transkription-QPCR für den Nachweis und die Zählung von Hefen in Wein". Appl.

- Environ. Microbiol. **72** (11): 7148-55.
doi:10.1128/AEM.00388-06. PMC 1636171. PMID
17088381.
542. Slomka MJ, Pavlidis T, Coward VJ, et al. (Juli 2009).
"Validierte RealTime Reverse Transkriptase PCR-Methoden
für die Diagnose und Pathotypisierung von Eurasischen H7-
Vogelgrippeviren". *Influenza und andere Respirationsviren.*
3 (4): 151-64. doi:10.1111/j.1750-2659.2009.00083.x. PMC
4634683. PMID 19627372.
543. Zusammenfassung der Mission: WHO-Feldbesuch in
Wuhan, China 20-21 Januar 2020:
[https://www.who.int/china/news/detail/22-01-2020-field-
visit-wuhan-china-jan-2020](https://www.who.int/china/news/detail/22-01-2020-field-visit-wuhan-china-jan-2020)
544. Deepak S, Kottapalli K, Rakwal R, et al. (Juni 2007).
"Real-Time PCR: Revolutionierung der Detektion und
Expressionsanalyse von Genen". *Curr. Genomics.* **8** (4):
234–51. doi:10.2174/138920207781386960. PMC 2430684.
PMID 18645596.
545. Bustin SA (August 2002). "Quantifizierung von
mRNA mittels Reverse-Transkriptions-PCR (RT-PCR) in
Echtzeit: Trends und Probleme". *J. Mol. Endocrinol.* **29** (1):
23–39. doi:10.1677/jme.0.0290023. PMID 12200227.
546. Souazé F, Ntodou-Thomé A, Tran CY, Rostène W,
Forgez P (August 1996). "Quantitative RT-PCR: Grenzen

- und Genauigkeit". *BioTechniques*. **21** (2): 280-5. doi:10.2144/96212rr01. PMID 8862813.
547. Wong ML, Medrano JF (Juli 2005). "Echtzeit-PCR für die Quantifizierung von mRNA". *BioTechniques*. **39** (1): 75-85. doi:10.2144/05391rv01. PMID 16060372.
548. Li, Lang; He, Jian-an; Wang, Wei; Xia, Yun; Song, Li; Chen, Ze-han; Zuo, Hang-zhi; Tan, Xuan-Ping; Ho, Aaron Ho-Pui; Kong, Siu-Kai; Loo, Jacky Fong-Chuen (2019-08-01). "Development of a direct reverse-transcription quantitative PCR (dirRT-qPCR) assay for clinical Zika diagnosis". *International Journal of Infectious Diseases*. **85**: 167-174. doi:10.1016/j.ijid.2019.06.007. ISSN 1201-9712. PMID 31202908.
549. Bachofen, Claudia; Willoughby, Kim; Zadoks, Ruth; Burr, Paul; Mellor, Dominic; Russell, George C. (2013-06-01). "Direct RT-PCR from serum enables fast and cost-effective phylogenetic analysis of bovine viral diarrhoea virus". *Journal of Virological Methods*. **190** (1): 1–3. doi:10.1016/j.jviromet.2013.03.015. ISSN 0166-0934. PMID 23541784.
550. Schmittgen TD, Zakrajsek BA, Mills AG, Gorn V, Singer MJ, Reed MW (Oktober 2000). "Quantitative reverse Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion zur Untersuchung des mRNA-Zerfalls: Vergleich von Endpunkt-

- und Echtzeitmethoden". *Anal. Biochem.* **285** (2): 194–204. doi:10.1006/abio.2000.4753. PMID 11017702. S2CID 258810.
551. Rajeevan MS, Vernon SD, Taysavang N, Unger ER (Februar 2001). "Validierung von Array-basierten Genexpressionsprofilen durch Echtzeit-(kinetische) RT-PCR". *J Mol Diagn.* **3** (1): 26–31. doi:10.1016/S1525-1578(10)60646-0. PMC 1907344. PMID 11227069.
552. Stone-Marschat M, Carville A, Skowronek A, Laegreid WW (März 1994). "Nachweis des Virus der Afrikanischen Pferdepest durch reverse Transkription-PCR". *J. Clin. Microbiol.* **32** (3): 697–700. doi:10.1128/JCM.32.3.697-700.1994. PMC 263109. PMID 8195381.
553. Minton AP (April 1995). "Confinement as a determinant of macromolecular structure and reactivity. II. Effects of weakly attractive interactions between confined macrosolutes and confining structures". *Biophys. J.* **68** (4): 1311–22. Bibcode:1995BpJ....68.1311M. doi:10.1016/S0006-3495(95)80304-8. PMC 1282026. PMID 7787020.
554. Hsu M, Yu EY, Sprušanský O, McEachern MJ, Lue NF (Juli 2012). "Functional analysis of the single Est1/Ebs1 homologue in *Kluyveromyces lactis* reveals roles in both

- telomere maintenance and rapamycin resistance". *Eukaryotic Cell.* **11** (7): 932–42. doi:10.1128/EC.05319-11. PMC 3416500. PMID 22544908.
555. Schmittgen TD, Livak KJ (2008). "Analyse von Echtzeit-PCR-Daten durch die vergleichende C(T)-Methode". *Nat Protoc.* **3** (6): 1101–8. doi:10.1038/nprot.2008.73. PMID 18546601.
556. Tang, Yi-Wei (2012-09-13), Fortgeschrittene Techniken der diagnostischen Mikrobiologie, ISBN 978-1461439691
557. Gause WC, Adamovicz J (Juni 1994). "Die Verwendung der PCR zur Quantifizierung der Genexpression". *PCR Methods Appl.* **3** (6): S123–35. doi:10.1101/gr.3.6.s123. PMID 7522722.
558. Tsai SJ, Wiltbank MC (November 1996). "Quantifizierung von mRNA mittels kompetitiver RT-PCR mit Standardkurvenmethodik". *BioTechniques.* **21**(5): 862–6. doi:10.2144/96215st04. PMID 8922627.
559. Ramakers C, Ruijter JM, Deprez RH, Moorman AF (März 2003). "Annahmenfreie Analyse von quantitativen Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktionsdaten (PCR)". *Neurosci. Lett.* **339** (1): 62–6. doi:10.1016/S0304-3940(02)01423-4. PMID 12618301.

560. Halford WP, Falco VC, Gebhardt BM, Carr DJ (Januar 1999). "Die inhärente quantitative Kapazität der reversen Transkriptions-Polymerase-Kettenreaktion". *Anal. Biochem.* **266** (2): 181–91. doi:10.1006/abio.1998.2913. PMID 9888974.
561. König N (2010). "Die Verwendung von vergleichender quantitativer RT-PCR zur Untersuchung der Wirkung von Cystein-Inkubation auf die GPx1-Expression in frisch isolierten Kardiomyozyten". *RT-PCR Protocols. Methoden in der Molekularbiologie.* **630**. pp. 215-32. doi:10.1007/978-1-60761-629-0_14. ISBN 978-1-60761-628-3. PMID 20301000.
562. Chang JT, Chen IH, Liao CT, et al. (November 2002). "A reverse transcription comparative real-time PCR method for quantitative detection of angiogenic growth factors in head and neck cancer patients". *Clin. Biochem.* **35** (8): 591–6. doi:10.1016/S0009-9120(02)00403-4. PMID 12498992.
563. Holden, M. J.; Wang, L. (2008). "Quantitative Real-Time PCR: Fluorescent Probe Options and Issues". *Standardization and Quality Assurance in Fluorescence Measurements II. Springer Series on Fluorescence.* **6**. p. 489. doi:10.1007/4243_2008_046. ISBN 978-3-540-70570-3.
564. Yang DK, Kweon CH, Kim BH, et al. (Dezember 2004). "TaqMan Reverse Transkription Polymerase Chain

- Reaction for the detection of Japanese Encephalitis Virus". *J. Vet. Sci.* **5** (4): 345–51. doi:10.4142/jvs.2004.5.4.345. PMID 15613819.
565. Sharkey FH, Banat IM, Marchant R (Juli 2004). "Nachweis und Quantifizierung der Genexpression in der Umweltbakteriologie". *Appl. Environ. Microbiol.* **70** (7): 3795–806. doi:10.1128/AEM.70.7.3795-3806.2004. PMC 444812. PMID 15240248.
566. Ratcliff RM, Chang G, Kok T, Sloots TP (Juli 2007). "Molekulare Diagnose von medizinischen Viren". *Curr Issues Mol Biol.* **9** (2): 87-102. PMID 17489437.
567. Elnifro EM, Ashshi AM, Cooper RJ, Klapper PE (Oktober 2000). "Multiplex-PCR: Optimierung und Anwendung in der diagnostischen Virologie". *Clin. Microbiol. Rev.* **13** (4): 559–70. doi:10.1128/cmr.13.4.559-570.2000. PMC 88949. PMID 11023957.
568. Bustin SA (Juli 2005). "Quantitative Echtzeit-PCR auf Fluoreszenzbasis: eine Momentaufnahme der aktuellen Verfahren und Präferenzen". *Expert Rev. Mol. Diagn.* **5**(4): 493–8. doi:10.1586/14737159.5.4.493. PMID 16013967. S2CID 1833811.
569. Lin L, Chamberlain L, Zhu LJ, Green MR (Februar 2012). "Analysis of Gal4-directed transcription activation using Tral mutants selectively defective for interaction with

- Gal4". Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. **109** (6): 1997-2002.
Bibcode:2012PNAS.. 109.1997L.
doi:10.1073/pnas.1116340109. PMC 3277556. PMID 22308403.
570. Torres RJ, Garcia MG, Puig JG (Dezember 2012). "Träger und pränatale Diagnose der Lesch-Nyhan-Krankheit aufgrund eines Defekts in der HPRT-Genexpressionsregulation". Gene. **511** (2): 306–7. doi:10.1016/j.gene.2012.09.121. PMID 23046577.
571. Xi L, Nicastrì DG, El-Hefnawy T, Hughes SJ, Luketich JD, Godfrey TE (Juli 2007). "Optimale Marker für den quantitativen Echtzeit-Reverse-Transkriptions-PCR-Nachweis von zirkulierenden Tumorzellen aus Melanom, Brust-, Darm-, Speiseröhren-, Kopf- und Hals- sowie Lungenkrebs". Clin. Chem. **53** (7): 1206–15. doi:10.1373/clinchem.2006.081828. PMID 17525108.
572. "Coronavirus: il viaggio dei test". Istituto Superiore di Sanità.
573. Shiao YH (Dezember 2003). "Eine neue Methode der reversen Transkription-Polymerase-Kettenreaktion für eine genaue Quantifizierung". BMC Biotechnol. **3**: 22. doi:10.1186/1472-6750-3-22. PMC 317330. PMID 14664723.

574. Gettemy JM, Ma B, Alic M, Gold MH (Februar 1998). "Reverse Transkriptions-PCR-Analyse der Regulierung der Manganperoxidase-Genfamilie". Appl. Environ. Microbiol. **64** (2): 569–74. doi:10.1128/AEM.64.2.569-574.1998. PMC 106084. PMID 9464395.
575. Martel, Fatima; Dirk Grundemann; Edgar Schöig (2002-03-31). "Eine einfache Methode zur Eliminierung von falsch-positiven Ergebnissen in der RT-PCR". J Biochem Mol Biol. **35** (2): 248–250. doi:10.5483/BMBRep.2002.35.2.248. PMID 12297038.
576. "High Transcript Tools OneStep Kit". Biotools. Archived from the original on 20 May 2013. Abgerufen am 12. Dezember 2012.
577. Degen, Hans-Joachim; Deufel, Annette; Eisel, Doris; Grünwald-Janho, Stefanie; Keesey, Joe (2006). PCR Applications Manual (PDF) (3 ed.). Roche Diagnostics. pp. 135-137.
578. "RT-PCR Zwei-Schritt-Protokoll" (PDF). MIT. Abgerufen am 12. Dezember 2012.
579. "www.microarrays.ca" (PDF).
580. Bustin SA (April 2010). "Warum braucht es qPCR-Publikationsrichtlinien? - Der Fall für MIQE". Methods. **50**

(4): 217–26. doi:10.1016/j.ymeth.2009.12.006. PMID 20025972.

581. Bustin SA, Benes V, Garson JA, et al. (April 2009). "Die MIQE-Richtlinien: Mindestangaben für die Veröffentlichung von quantitativen Echtzeit-PCR-Experimenten". Clin. Chem. **55** (4): 611–22. doi:10.1373/clinchem.2008.112797. PMID 19246619.

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

FOR AUTHOR USE ONLY

**More
Books!**



yes
I want morebooks!

Buy your books fast and straightforward online - at one of world's fastest growing online book stores! Environmentally sound due to Print-on-Demand technologies.

Buy your books online at
www.morebooks.shop

Kaufen Sie Ihre Bücher schnell und unkompliziert online – auf einer der am schnellsten wachsenden Buchhandelsplattformen weltweit! Dank Print-On-Demand umwelt- und ressourcenschonend produziert.

Bücher schneller online kaufen
www.morebooks.shop

KS OmniScriptum Publishing
Brivibas gatve 197
LV-1039 Riga, Latvia
Telefax: +371 686 20455

info@omniscryptum.com
www.omniscryptum.com

OMNIScriptum



FOR AUTHOR USE ONLY