

Helmut Plattner

# Abenteuer Zellbiologie – Streifzüge durch die Geschichte



Springer Spektrum

# Abenteuer Zellbiologie – Streifzüge durch die Geschichte

Helmut Plattner

# **Abenteuer Zellbiologie – Streifzüge durch die Geschichte**

Helmut Plattner  
Konstanz, Baden-Württemberg, Deutschland

ISBN 978-3-662-62117-2      ISBN 978-3-662-62118-9 (eBook)  
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-62118-9>

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

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert durch Springer-Verlag GmbH, DE, ein Teil von Springer Nature 2021

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung der Verlage. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Speicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag, noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Stefanie Wolf

Springer Spektrum ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer-Verlag GmbH, DE und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin, Germany

Für  
Claude

# Vorwort

---

Wen interessiert eine Geschichte der Zellbiologie und aus welcher Motivation? Es mag einerseits am rasanten Fortschritt liegen, den die Zellbiologie, gepaart mit Genetik und Medizin, in den letzten zwei Jahrzehnten gezeitigt hat und der auch in den Medien durchschlägt. Andererseits ist es interessant zu verfolgen, wie diese Entwicklung so manche Ansatzpunkte zeigt, wie es weitergehen könnte.

Das Buch schöpft aus zwei Quellen persönlicher Erfahrung. Zum einen war ich oft hier und da Zaungast oder eingeladener Gast und manchmal auch Akteur bei Entwicklungen in der Zellbiologie, die mir dadurch sehr nahegekommen ist; zum anderen lernte ich über die Jahre einige der führenden Zellbiologen kennen. Aus meiner persönlichen Erfahrung und aus meinem Interesse an historischen Entwicklungen als Teil von Kultur und Wissenschaft fühle ich mich gerüstet, als Chronist zu dienen. Die zweite Quelle ist die langjährige Lehrerfahrung im Fach Zellbiologie. All dieses offenbarte mir, dass die Rekapitulation des Werdeganges zellbiologischer Konzepte aus der historischen Entwicklung heraus die basalen Einsichten erst recht verständlich macht. Die Historie der Zellbiologie umfasst quasi eine Rekapitulation und Weiterentwicklung früherer Konzepte und deren verfeinerte Realisierung mit fortschreitender Entwicklung. Die Fragen, die sich jeder Unvoreingenommene stellen wird, werden auf diese Weise logisch, vom Einfachen zum Komplexen entwickelt. Vieles Althergebrachte blieb ja bestehen. Auch für Fachexperten kann es interessant sein, Probleme und Ergebnisse der Zellbiologie einmal aus einem historischen Blickwinkel zu betrachten, Verblassendes aufzufrischen und Neuentwicklungen außerhalb des eigenen Tätigkeitsfeldes zu verfolgen. Wir schreiten von längst Bekanntem zu neuen Aspekten aus der aktuellen Forschung fort. Aus dieser Sicht soll das Buch einem Bedürfnis jenseits des Anspruchs von Lehrbüchern und Fachpublikationen entgegenkommen.

Interessant ist die stetige Wechselwirkung zwischen experimentellen Beobachtungen, technisch-methodischen Entwicklungen und der Formulierung neuer Konzepte, auf deren Basis dieser synthetische Prozess stetig weiterläuft. Bei einigen Kapiteln kann ich all jene Leser vertrösten, die – wie gelegentliche Gasthörer in meinen Vorlesungen – sich umgehend die Darlegung der tiefsten Geheimnisse dieser Wissenschaft, ja die Erklärung der biologischen Welträtsel erwarten. Scheinbare Trivialitäten wie methodische Erörterungen sollten dabei möglichst außen vor bleiben, so wurde suggeriert. Dieses wäre ein falscher Ansatz, denn die Ergebnisse einer experimentellen Wissenschaft sind nur so viel wert, wie es die angewendeten Methoden hergeben. Also müssen Methoden in die Darstellung der geschichtlichen Entwicklung einbezogen werden. Neben streng fachspezifischen Fragen werden aber auch Fragen angeschnitten, die man so vielleicht gar nicht erwartet hätte. Einige Beispiele sind in ► Kap. 1 vorweggenommen und werden in späteren Textstellen im Detail aufgerollt. Wie wir sehen werden, hat die Zelle in ihrem Kern einen Computer mit höchster Dichte an Informationsspeicherung „gebaut“ und überdies das Rad, die Turbine, Nanomaschinen und Recycling erfunden, manches davon sogar mehrfach. In tierischen und pflanzlichen Zellen wurden – neben vielen Gemeinsamkeiten – auch alternative Problemlösungen erfunden.

Allerdings muss bei der Fülle der Aspekte, mit denen es die Zellbiologie zu tun hat, die Auswahl notwendigerweise selektiv ausfallen, insbesondere dann, wenn manche Bereiche von eigenen Teildisziplinen wie Mikrobiologie, Genetik, Immunologie und Botanik „betreut“ werden. Dadurch ist mehr Platz für Aspekte einer Zellbiologie im engeren Sinn, die vielfach einer differenzierteren Darstellung mit Fokus auf die jeweiligen Objekte – Tiere und Pflanzen – bedürfen, ebenso wie für die Anbindung an benachbarte Disziplinen und deren Entwicklungstendenzen. Der vorliegende Band konzentriert sich also auf Eukaryoten bis zu jener Spezies, die sich gerne als die Krone der Schöpfung sieht. Indes führt unsere Spurensuche bis zu den ersten Zellen in den Ozeanen und im Schlamm der Urzeit zurück. Wenn wir unsere vitalsten Bedürfnisse wie Atmung und Energiestoffwechsel, den Ursprung unseres Genoms und unserer Mitochondrien oder die Mechanismen der intrazellulären Signaltransduktion betrachten, haben wir da wirklich noch Lust, den Mars zu kolonisieren?

Wenn wir uns die Einsichten, die sich aus der Zellbiologie mit ihrer eigenen Evolution langsam herauschälten, vor Augen halten, sollte uns dies zu einer gewissen Bescheidenheit motivieren. Wir sind das Ergebnis einiger fundamentaler Kompromisse der Evolution, etwa was den Umgang mit den Elementen Sauerstoff und Calcium angeht. Die Natur war in der Lage, entsprechende Probleme in faszinierender Weise zu meistern und dabei offensichtliche Nachteile zu eminenten Vorteilen umzupolen, sodass die Evolution zu immer komplexeren Zellen und Zellverbänden fortschreiten konnte ...

Auch die angegebene Literatur stellt notgedrungen nur eine Auswahl dar. Trotzdem sollte sie ein Bild zur geschichtlichen Entwicklung der Zellbiologie vermitteln. Leider konnte ich aus Platzgründen nur einen Teil der am Fortschritt beteiligten Wissenschaftler zitieren – dafür bitte ich um Nachsicht. Übrigens enthält dieses Buch neben wichtigen Ergebnissen und zahlreichen Originalzitaten auch einiges Anekdotische. So etwa die Verdächtigung eines der besten Geiger aller Zeiten, Niccolò Paganini, dem man unterstellt hatte, er könne so geigen, wie nur er es konnte, weil er mit dem Teufel im Bunde sei. Dafür hat die Zellpathologie eine alternative Erklärung. Tatsächlich gingen Zellbiologie und Medizin seit den Uranfängen sehr oft Hand in Hand und molekulare Erkrankungen führen immer noch zu neuen zellbiologischen Erkenntnissen. Darüber hinaus waren zellbiologische Modellorganismen von unterschiedlichem evolutionärem Niveau wichtige Hinweisgeber für Problemlösungen – und sie sind es immer noch. Auch diesen Aspekten wird Rechnung getragen, ebenso wie dem molekularbiologischen Fortschritt als Impulsgeber für die Biologie und die Medizin. Anekdotisches kommt beispielsweise bei der Entdeckungsgeschichte von Stickstoffmonoxid, NO, als zellulärem Signalstoff zur Sprache; diese Geschichte wäre fast reif für einen Krimi, endete aber mit einem Nobelpreis. Oder die wenig bekannte persönliche Geschichte des Gregor Mendel: Erst ist er einmal wegen zu moderner Ansichten durch die Prüfung „gerasselt“ – hier war der Schüler klüger als sein Mentor. Und wohl auch klüger als sein Kaiser, der ihn für sein „patriotisches Wirken“ als Abt seines Klosters auszeichnete ...

Das Buch enthält notgedrungen Passagen, die beim Lesen vielleicht als Durststrecke empfunden werden, weil es in der zellbiologischen Forschung eben auch Durststrecken gab, bevor sie von Erfolg gekrönt wurden; da es sich dabei oft um entscheidende methodische Entwicklungen handelt, sollten derlei Aspekte auf keinen Fall ausgespart bleiben. Manche werden gerade daran besonderes Interesse

finden – das wird je nach persönlicher Interessenlage wohl recht unterschiedlich sein. Ein Glossar hilft jenen weiter, die beim Lesen auf für sie ungewohnte Termini stoßen. Die reproduzierten Abbildungen sollen einzelne Etappen aus der Geschichte der Zellbiologie illustrieren. Natürlich ist auch dieses nur in beschränktem Umfang möglich. Darüber hinaus wird auch in weniger bekannte Winkel hineingeleuchtet, die in Lehrbüchern kaum je zum Zug kommen. Dennoch hoffe ich, dass etwas von meiner eigenen Begeisterung für das Fach Zellbiologie und ihre Exponenten auf die Leser übergeht.

**Helmut Plattner**

## Danksagung

---

Als Autor danke ich Frau Prof. Dr. Claudia A. O. Stuermer, bis vor Kurzem Leiterin des Lehrstuhls für Entwicklungsneurobiologie an der Universität Konstanz, meiner früheren Mitarbeiterin Frau Dr. rer. nat. Karin Hauser (aktuell beim Georg Thieme Verlag, Stuttgart), meinem ehemaligen Studenten, Herrn Dr. rer. nat. Klaus Hensler vom Gymnasium „Kantonsschule Kreuzlingen“, Schweiz, sowie Herrn Prof. Dr. Martin Simon, Abteilung Molekulare Zellbiologie und Mikrobiologie an der Bergischen Universität Wuppertal. Ihnen gebührt Dank für die Durchsicht von Teilen des Manuskripts, für kritische Anregungen sowie Fehlermeldungen. Insbesondere bedanke ich mich bei Claudia Stuermer für die vielen Diskussionen über zellbiologisch relevante Aspekte der Neurobiologie, auch im Zusammenhang mit einer langjährigen Kooperation, bei der ich viel gelernt habe. Jedwede Fehler habe allein ich als Autor zu verantworten. Ich danke auch all jenen Kollegen und Kolleginnen (Prof. Gillian M. Griffiths, Cambridge Institute of Medical Research, GB, Prof. Kurt Mendgen, Universität Konstanz, Prof. Gerhard Wanner, Universität München, Prof. Wolfram Welte, Universität Konstanz), die Abbildungen zur Verfügung gestellt haben, sowie dem Thieme Verlag, Stuttgart, für die Erlaubnis, einige Bilder aus dem Buch „Zellbiologie“ (H. Plattner und J. Hentschel, 2017) zu reproduzieren. Schließlich gilt mein Dank auch den vielen Studenten, Mitarbeitern und kooperierenden Kollegen, mit denen ich über Jahrzehnte hinweg verbunden war, ebenso Frau Stefanie Wolf und Frau Carola Lerch vom Springer Verlag für ihre unermüdliche Unterstützung bei diesem Buchprojekt. Dies gilt auch für Frau Polepalli N. Roopashree von den Scientific Publishing Services für Springer/Nature Bücher. Schließlich ist es mir noch ein Bedürfnis, meinen Überlebenshelfern im Laufe meines akademischen Werdegangs zu danken und den emeritierten Rektoren Prof. Horst Sund und Prof. Bernd Rütters meine hohe Wertschätzung auszudrücken. Inzwischen haben sich einige Ideale gewaltig verschoben. Last but not least danke ich Herrn Dr. iur. Wilhelm Hansen, Konstanz, für seinen Einsatz für Ethos und Gerechtigkeit an der Universität Konstanz.

# Inhaltsverzeichnis

---

1	<b>Aufbruch zu neuem Denken und Fragen, die sich uns im Rückblick stellen</b> .....	1
1.1	Frühe Nutzenanwendungen förderten den Fortschritt .....	2
1.2	Was man sich im Rückblick alles fragt – eine Vorwegnahme .....	6
	Zitierte Literatur .....	8
2	<b>Die frühe Mikroskopie zeigte den zellulären Bau aller Organismen</b> .....	9
2.1	Die Urväter der Zellbiologie .....	10
2.2	Die Großväter und Väter der Zellbiologie – Aufbruch in die Moderne .....	11
2.3	Unsere Körperzellen .....	18
2.4	Beispiele für frühe Ansätze zu modernen Methoden, Korrekturen alter Ansichten, rezente Entwicklungen und neue Überheblichkeiten .....	20
2.5	Persönlicher Aufbruch zur Zellbiologie .....	22
	Zitierte Literatur .....	23
3	<b>Bakterien und Protozoen als Krankheitserreger: Segen und Fluch früher Entdeckungen</b> .....	25
3.1	Seuchen: Zellbiologie zwischen Erfolg und Resignation .....	26
3.2	Bakterien als Krankheitserreger: von ihrer Entdeckung bis zu heutigen Entwicklungen .....	27
3.3	Pathogene Protozoen .....	31
3.4	Biologische Waffen .....	34
	Zitierte Literatur .....	35
4	<b>Entdeckung von zellulären Innenstrukturen, Funktionen und Dynamik der Zelle</b> .....	37
4.1	Das Elektronenmikroskop hilft, zellbiologische Probleme zu lösen .....	40
4.2	Lichtmikroskopie: stetig verbesserte Auflösung auch für dynamische Prozesse .....	45
4.3	Elektronenmikroskopie für funktionelle Analysen .....	48
4.4	Organell- und membranspezifische Färbemethoden .....	49
4.5	Immunologische Techniken unterstützen die Zellbiologie .....	53
4.6	Radioaktivität in der Zellbiologie .....	57
4.7	Neue „Highlights“: molekularbiologische Markierungen (optogenetische Methoden) .....	59
4.8	Kryomethoden: aussagekräftige Alternativen für die Analyse der dynamischen Zellstruktur .....	61
4.9	Rückblick und einige weitere Entwicklungen in der mikroskopischen Technik .....	64
	Zitierte Literatur .....	65

5	<b>Zelluläre Membranen. Die Zellmembran: Umschlagplatz für Stoffe und Information</b> .....	69
5.1	Frühe Einsichten .....	70
5.2	Eine mit Proteinen bestückte Lipiddoppelschicht als Grundstruktur von Biomembranen .....	71
5.3	Elektrophysiologische Aspekte der Membranstruktur und -funktion .....	74
5.4	Komplexität der Membranproteine und ihre Mobilität .....	75
5.5	Zell-Zell- und Zell-Matrix-Verbindungen .....	81
5.6	Membran-Mikrodomänen .....	86
5.7	Stoffaustausch .....	91
	Zitierte Literatur .....	94
6	<b>Der Zellkern als Kommandozentrale. Modulation von „Befehlen“ bei der Umsetzung</b> .....	97
6.1	Historischer Rückblick: ein Start mit Hindernissen mit Nachwirkung uralter Vorurteile .....	100
6.2	DNA ab orgine – wie sie als Erbträger entdeckt wurde .....	101
6.3	Strukturelle und funktionelle Organisation des Zellkerns .....	106
6.4	Der Randbereich des Zellkerns im Fokus .....	112
6.5	Kernmembran mit Kernporen: Stoffaustausch zwischen Cytosol und Zellkern .....	114
6.6	Wer „sagt“ dem Kerngenom, was zu tun ist – Befehle an den Befehlshaber? .....	117
6.7	Das Geschlecht ist im Zellkern einer jeden unserer Zellen festgelegt .....	118
6.8	Ein paar Worte zu Nukleolus, Telomeren und Ribozymen .....	121
6.9	Umsetzung von „Befehlen“ aus dem Zellkern und das zentrale Dogma der Molekularbiologie .....	123
6.10	Moderne Methoden der Genetik in der Zellbiologie .....	125
6.11	Genauere Zielansprache im Genom ist gefragt .....	128
	Zitierte Literatur .....	132
7	<b>Wie man Zellen in ihre Bestandteile zerlegen kann</b> .....	135
7.1	Techniken zur Isolierung von Organellen .....	136
7.2	Isolierung von Molekülen .....	140
	Zitierte Literatur .....	142
8	<b>Biogenese verschiedener Zellorganellen</b> .....	145
8.1	Das endoplasmatische Retikulum: Proteinsynthese und Entgiftungsfunktion .....	146
8.2	Apparato reticolare interno – der Golgi-Apparat: ein schwieriges Objekt bis in die Gegenwart .....	149
8.3	Mitochondrien und Plastiden (Chloroplasten) .....	151
8.4	Peroxisomen .....	158
8.5	Späte Einsichten in Sonderfälle: Fetttropfen- und Biogenese des Golgi-Apparates bei der Zellteilung .....	162
8.6	Cilien und Flagellen .....	163
	Zitierte Literatur .....	165

9	<b>Dynamik intrazellulärer Prozesse: Gleitschienen, Zugstränge und gezielte „Paketzustellung“</b> .....	167
9.1	Signale für die Zielgebung und Lokalisierung von Proteinen .....	169
9.2	Posttranslationale Modifikationen zur Zielfindung .....	171
9.3	Qualitätskontrolle und Einbau von Proteinen in die Membran .....	172
9.4	Zielfindung von Proteinen auf der Schiene raues endoplasmatisches Retikulum→Golgi-Apparat und darüber hinaus .....	175
9.5	Reise vom und zum Mittelpunkt der Zelle: ein System von Gleitschienen an die Peripherie .....	181
9.6	Exocytose – Paketlieferung an die Zellmembran .....	187
9.7	Das lange Rätselraten über den Mechanismus der Membranfusion – ein langes Vorspiel .....	195
9.8	Dock- und Fusionsproteine .....	196
9.9	Endocytose .....	199
9.10	Exocytose-Endocytose-Kopplung .....	200
9.11	Molekulare Filter .....	202
9.12	Phagocytose .....	204
9.13	GPI-verankerte Proteine als Spezialfall .....	205
9.14	Intrazelluläre Filamente .....	206
9.15	Wanderung immer der Nase nach: Chemotaxis .....	208
	Zitierte Literatur .....	212
10	<b>Extra- und intrazelluläre Signalgebung: Wahrnehmung, Verstärkung und Umsetzung</b> .....	215
10.1	Elektrische Signale mit und ohne Zweitboten und $\text{Ca}^{2+}$ als Zweitbote .....	219
10.2	Kleine organische Moleküle (Metaboliten) als Zweitboten .....	222
10.3	Flexible $\text{Ca}^{2+}$ -Signalgebung und Nachweismethoden .....	224
10.4	Calciumsensoren dienen der Signalvermittlung, als Effektoren und zur Beendigung der Stimulation .....	229
10.5	Steroidhormone und weitere Primärboten .....	233
10.6	Weitere niedermolekulare Verbindungen als neuronale Primärboten .....	237
10.7	Proteine und Peptide als Primärboten und Signaltransduktion über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) – eine vertiefte Übersicht .....	241
10.8	Man glaubte es anfangs nicht: Hormone zur Steuerung und Freisetzung von Hormonen .....	247
10.9	Die fokale Adhäsionskinase – Signalgeber auch an unerwarteter Stelle .....	249
10.10	Stickoxid (NO) als Signalmolekül – eine erstaunliche Geschichte .....	251
	Zitierte Literatur .....	254
11	<b>Energieversorgung der Zelle: Frühe Erfindung von Turbine und ATP als Einheitswährung</b> .....	257
11.1	Prinzipielle Voraussetzungen: Offene Systeme im Fließgleichgewicht und die Gesetze der Thermodynamik .....	258
11.2	Eine kurze Übersicht: Woher bezieht die Zelle ihre Energie? .....	260
11.3	Eine lange Vorgeschichte: Einsichten in kleinen Portionen .....	262
11.4	Tiefere Einsichten kamen erst im 20. Jahrhundert .....	265

11.5	Ergebnisse aus neuerer Zeit .....	272
11.6	Nachlauf in jüngster Zeit und Rückblick .....	275
	Zitierte Literatur .....	277
12	<b>Selbstreproduktion: Zellteilung, Krebs, Stammzellen und Epigenetik</b> .....	279
12.1	Der Zellzyklus aus historischer Sicht: frühe Einsichten in ein komplexes Geschehen .....	281
12.2	Ablauf der Mitose: alte und neue Erkenntnisse im Einklang .....	283
12.3	Reduktionsteilung: auch hierzu gibt es rezente Erkenntnisse .....	285
12.4	Neue Ansätze aus der Molekularbiologie – ein kurzer Überblick .....	286
12.5	Ein erster Blick auf Stammzellen .....	287
12.6	Stammzellen und Vorläuferzellen: Ersatzteillager und Material für gentechnische Medizin .....	290
12.7	Einige Bemerkungen zum Phänomen Krebs .....	295
12.8	Es muss nicht immer Krebs sein: Evolutive Umprogrammierung am Beispiel von Giftdrüsen .....	298
12.9	Epigenetik – ein neues Feld der Zellbiologie .....	300
	Zitierte Literatur .....	310
13	<b>Abbau von Zellbestandteilen: kleine und große „Müllverbrennungsanlagen“</b> .....	313
13.1	Das „Falsche“ entdeckt und mit dem Nobelpreis geehrt: Die ungewollte Entdeckung der Lysosomen .....	314
13.2	Abbau extrazellulärer Proteine .....	319
13.3	Rezente Einsichten in die Autophagie .....	320
13.4	Proteasomaler Abbau und Beseitigung normaler und pathogener Proteine .....	326
13.5	Apoptose (programmierter Zelltod) .....	327
	Zitierte Literatur .....	329
14	<b>Erkenntnisse zu und aus Krankheiten. Eukaryotengifte als Impulsgeber für die Zellbiologie</b> .....	333
14.1	Chromosomenanomalien bzw. Aneuploidien und Genschäden .....	335
14.2	Störungen an Cilien und Flagellen – mit Folgen für Embryonalentwicklung und Gesundheit .....	339
14.3	Weitere genetische Störungen durch Mutationen, Deletion oder Genverlängerung .....	343
14.4	Störungen in den (semi-)autonomen Organellen .....	353
14.5	Rezente Volkskrankheiten .....	354
14.6	Protoonkogene und onkogene Viren .....	357
14.7	Lobpreisung von Eukaryotengiften – Geschenke für die Zellbiologen .....	358
14.8	Aus der Natur ins Zelllabor: Kanalhemmer, Pfeilgifte und weitere Gaben der Natur .....	364
14.9	Spätere Anläufe zu vertieftem Verständnis von „Gaben“ der Natur in der Zellbiologie .....	367
14.10	Toxine, Zivilisation und Zellbiologie .....	372
	Zitierte Literatur .....	376

15	<b>Infektiöse Agenzien: Viren, Bakterien, niedere Pilze und Protozoen</b> .....	379
15.1	Die Vielfalt von Viren und Viren als Pathogene .....	381
15.2	Cytopathologische Effekte von Viren .....	390
15.3	Viren als Werkzeuge in der Zellbiologie.....	392
15.4	Pathogene Bakterien und Bakterienpathogene .....	394
15.5	Pathogene Protozoen: Plasmodien und Trypanosomen im Fokus.....	402
15.6	Mikrobielle Antibiotika – eine Fundgrube für Zellbiologie und Medizin .....	405
15.7	Antihelminthika – Drogen gegen Wurminfektionen.....	410
15.8	Von Menschen erfundene Toxine und wirkungslose Pharmaka .....	411
	Zitierte Literatur .....	412
16	<b>Die energetisch autonome Pflanzenzelle. Ähnliche Probleme mit unterschiedlichen Lösungen bei Tieren und Pflanzen.</b> .....	415
16.1	Vesikeltransport über den Golgi-Apparat und darüber hinaus .....	417
16.2	Die moderne Zellbiologie der Pflanzen profitierte von Erkenntnissen an tierischen Zellen .....	418
16.3	Die Zellwand .....	421
16.4	Fettropfen und Oleosomen .....	424
16.5	Alternative zu tierischen Gap Junctions (Plasmodesmen) und parasitäre Interaktionen .....	424
16.6	Ionenhomöostase und Entwicklung von Kulturpflanzen .....	425
16.7	Weitere Besonderheiten der Pflanzenzelle .....	433
	Zitierte Literatur .....	437
17	<b>Ansichten zur Evolution der Zelle im Wandel der Zeit – vom Ursprung zur Vielfalt</b> .....	441
17.1	Ansichten zur präbiotischen Evolution und zur Bildung der ersten Zellen .....	443
17.2	Evolution der Eukaryotenzelle und ihre Entfaltung.....	448
17.3	Sexualität – eine alte Erfindung.....	456
17.4	Was die Eukaryotenzelle sonst noch erfunden hat .....	458
17.5	Sauerstoff in der Atmosphäre – Gefahr und Chance.....	463
17.6	Evolution von Mitochondrien und Chloroplasten – alte Hypothesen glänzend bestätigt.....	466
17.7	Evolution weiterer Organellen, Organellkomponenten und Motorproteine .....	472
17.8	Die komplexe Geschichte vom Calcium – wieder eine Ummünzung eines Nachteils zum Vorteil.....	476
17.9	Was haben Humanbiologie und Evolution des Menschen mit Zellbiologie zu tun?.....	477
17.10	Evolution höherer geistiger und emotionaler Fähigkeiten: die zellbiologische Perspektive .....	479
17.11	Neue Methoden, neue Daten und neues Denken über das Denken .....	488
	Zitierte Literatur .....	497

18	<b>Rundumblick aus der Warte der Zellbiologen</b> .....	501
18.1	Praktische Nutzbarkeit – ein Erfolgskriterium? Sind Modellsysteme passé? .....	502
18.2	Falsche Propheten: Kritik an Pharmafirmen und Auftragsgutachten .....	505
18.3	Seitenblicke – der Wert hochdotierter Forschungspreise .....	507
18.4	Unschärfe als Prinzip: Praktische Erwartungen und Forderungen .....	513
	Zitierte Literatur .....	518
 <b>Serviceteil</b>		
	Glossar .....	520
	Personenverzeichnis .....	543
	Stichwortverzeichnis .....	555



# Aufbruch zu neuem Denken und Fragen, die sich uns im Rückblick stellen

## Inhaltsverzeichnis

- 1.1 Frühe Nutzenwendungen förderten den Fortschritt – 2
- 1.2 Was man sich im Rückblick alles fragt – eine Vorwegnahme – 6
- Zitierte Literatur – 8

Die Geschichte zeigt Entwicklungen auf, die oft nicht vorhersehbar waren, dann aber getrieben wurden durch kleine oder auch großartige Beobachtungen, die neue Konzepte als Suchspur ergaben – oft weiter angetrieben durch wieder neue Beobachtungen und Konzepte. Vielfach gingen neuen Entdeckungen neue Erfindungen voraus. Dieses gilt, besonders im Zusammenhang mit der Entwicklung der Mikroskopie, auch für die Zellbiologie. Einen wesentlichen Antrieb bildeten die Erfolge im medizinischen bzw. hygienischen Bereich, die sich ab der Mitte des 19. Jahrhunderts eingestellt hatten. Diese Erfolge haben sehr zur Entwicklung der frühen Zellbiologie beigetragen, obwohl diese anfangs noch recht langsam verlief.

Insbesondere die Entwicklung der Mikroskopie hat die Geschichte der Zellbiologie begleitet und wesentlich mitgeprägt. Diese Geschichte ist gleichzeitig die Spur

dessen, vor dem wir heute nicht nur bewundernd stehen, sondern oft auch mit Skepsis und Sorge. Der rasante Fortschritt auf dem Gebiet der Zellbiologie hat uns neuerdings auch ein Gefühl zwischen Angst und Hoffnung eingebracht, wenn wir an die ungeahnten Möglichkeiten der Gentechnik denken, die sich derzeit abzeichnen.

## 1.1 Frühe Nutzenwendungen förderten den Fortschritt

Was vor 200 Jahren seinen Anfang nahm, führte im Laufe der Zeit zur Wechselwirkung verschiedener Methoden und Techniken, die sich gegenseitig befruchtet haben. Ohne Zweifel verdankt die Geschichte der Zellbiologie ihren Anfang der Erfindung des Mikroskops (▣ Abb. 1.1). Allerdings waren anfangs damit zunächst keinerlei praktische Konsequenzen verbunden. Bekannt ist die Verwendung als „Flohgläser“, mit deren Hilfe man die Marterwerkzeuge



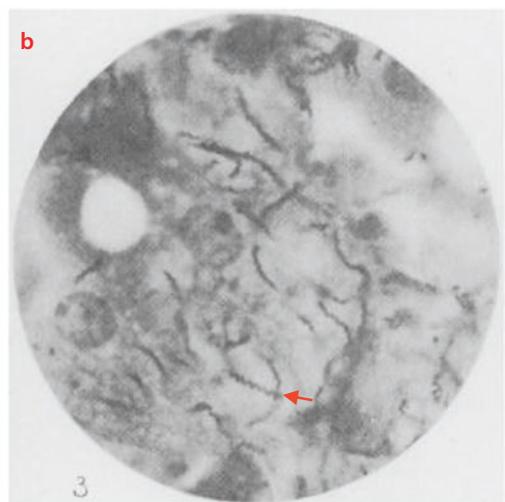
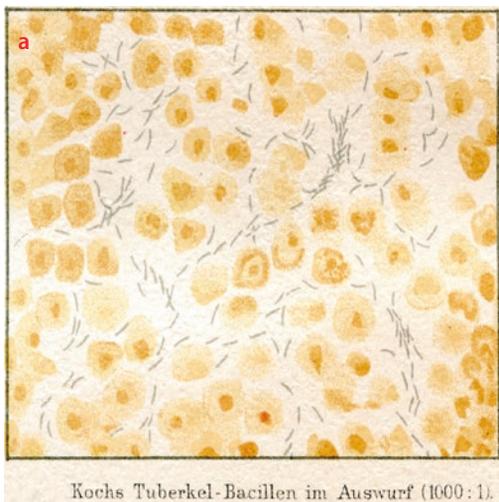
▣ **Abb. 1.1** Frühe Mikroskope: (a) von Antonie van Leeuwenhoek, 2. Hälfte des 17. Jahrhunderts, (b) von Galileo Galilei, Anfang des 17. Jahrhunderts und (c) von Robert Hooke um 1665. (a) zeigt ein „einfaches Mikroskop“ mit nur einer Linse, (b) und (c) zeigen „zusammengesetzte Mikroskope“ mit zwei Linsen (Objektiv und Okular). Bei (c) ist noch ein Längsschnitt gezeigt, ebenso wie eine Beleuchtungseinheit. Trotz seiner einfachen Zusammensetzung ergab das einfache Mikroskop (a) die besten Bilder bei relativ starken Vergrößerungen, weil der Erfinder offensichtlich Linsenfehler durch geeigneten Schliff vermindern konnte. (Quellen: (a) Wikimedia [1], (b) © Borkia/► [stock.adobe.com](https://stock.adobe.com), (c) © Science Source/Science Photo Library)

der allgegenwärtigen Parasiten in Augenschein nehmen konnte.

Diese Latenzphase dauerte so lange, bis bakterielle Krankheitserreger als solche erkannt werden konnten. Es ließen sich verschiedene Formen von Bakterien, längliche („Stäbchen“), rundliche („Kokken“) und schraubige („Spirillen“) differenzieren (■ Abb. 1.2). Der Tuberkulose-Erreger (*Mycobacterium tuberculosis*) wurde 1882 identifiziert, ebenso wie die Verursacher von Großstadtepidemien wie Typhus und Cholera. Frühe Hinweise führten zu praktischen Hygienemaßnahmen wie der Etablierung einer sauberen Trinkwasserversorgung, etwa ab 1870 für die Stadt Wien, und 1890 zur geregelten Abwasser- und Fäkalienbeseitigung in London. Aber bereits hier gab es Widerstand. Der Münchner Hygieniker Max von Pettenkofer glaubte nicht, dass Bakterien die Ursache von Cholera seien, sondern abiotische Faktoren wie Bodenbeschaffenheit – der alte Glaube an toxische Ausdünstungen („Miasmen“ = Verunreinigungen) war noch nicht verklungen. So trank Pettenkofer 1892 in einer öffentlichen

Demonstration einen Cocktail von Choleraerabakterien, den ihm Robert Koch „verehrt“ hatte – und wurde nicht krank. Quod erat demonstrandum. Unklar bleibt, ob da jemand wohlwollend mit wenig toxischen Proben ausgeholfen hat oder ob der Proband gegen Cholera bereits gefeit war.

Schon früh zeigte sich auch die Ambivalenz des Fortschritts, indem der um 1876 von Robert Koch in Berlin entdeckte Milzbranderreger *Bacillus anthracis* nicht nur bekämpfbar, sondern theoretisch auch als biologische Waffe einsetzbar wurde. (Ein ähnliches Drohszenarium entstand ab Anfang des 20. Jahrhunderts auch für chemische und ab 1945 für atomare Waffen, also die ABC-Waffen.) Dazu kam, ebenfalls in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts, die Erkenntnis, dass Protozoen Pathogene waren. Den Anfang machte Louis Pasteur (1865) in Paris mit der Pébrine-Krankheit der Seidenraupe – damals ein wichtiges wirtschaftliches Problem in Südfrankreich. Der Erreger, *Nosema bombycis*, ist ein Protozoon der Gruppe Microsporidia und damit ein enger Verwandter des Erregers der



■ **Abb. 1.2** Frühe mikroskopische Bilder von Bakterien: (a) Erreger der Tuberkulose (heute: *Mycobacterium tuberculosis*), (b) Spirochäten (*Treponema pallidum*, dem Syphiliserreger). Es sind dies Beispiele für Stäbchenbakterien und schraubige Spirillen (Pfeil), wie sie (neben runden Kokken) in der Frühzeit der Bakteriologie, vor und um 1900, charakterisiert wurden. (Quellen: (a) [Quagga Media/Alamy Stock Photo, 2], (b) [3])

Bienenruhr, *Nosema apis*, die gerade heutzutage wieder die heimischen Bienenvölker heimsucht.

Ebenfalls in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurden Protozoen der Gruppe Apicomplexa und der Flagellaten als Krankheitserreger ausgemacht, beispielsweise *Plasmodium* (Apicomplexa) als Erreger der Malaria und Trypanosomen als Verursacher verschiedener Tropenkrankheiten. Malaria ist immer noch eine weltweite Bedrohung, mit ca. 200 Mio. Erkrankten und bis zu 1,8 Mio. Toten, weil die zellbiologische Forschung nach 140 Jahren Forschung immer noch vor einigen unlösbaren Detailfragen steht. Viele dieser Initiativen gingen von der Charité-Klinik oder dem Tropeninstitut in Berlin aus, wo sich heute das Robert Koch-Institut befindet. Etwa die Hälfte der in den ersten Jahrzehnten ab 1901 gekürten Nobelpreisträger für Physiologie oder Medizin entstammte seinerzeit der Charité.

Die Entwicklung der Mikroskopie wurde bereits sehr früh von neuen Einsichten auf anderen Gebieten begleitet. So erbrachte 1828 von Friedrich Wöhler den Beweis, dass sich organische Substanzen, die man vorher nur aus der Natur kannte, durchwegs auch aus anorganischen Stoffen herstellen ließen. Am 22. Februar 1828 schrieb er an seinen schwedischen Lehrer Jöns Jakob Berzelius:

» Lieber Herr Professor! Ich kann, so zu sagen, mein chemisches Wasser nicht halten und muss Ihnen sagen, dass ich Harnstoff machen kann, ohne dazu Nieren oder überhaupt ein Tier, sey es Mensch oder Hund, nöthig zu haben.

Wöhler synthetisierte Harnstoff aus Silbercyanat ( $\text{AgOCN}$ ) und Ammoniumchlorid ( $\text{NH}_4\text{Cl}$ ). Bis dahin glaubte man an eine treibende Naturkraft („vis vitalis“) im aristotelischen Sinn, die für die Synthese allen biologischen Materials notwendig sei. Wöhlers Synthese läutete daher eine mechanistische Denkrichtung ein – gerade zu jener

Zeit, als sich die Zellbiologie als Fach zu entwickeln begann. (Ein weiterer Blick zeigt allerdings Gefahren auf: Im Nahen Osten wird aktuell der leicht herzustellende Harnstoff zur Herstellung von Sprengstoff für Attentate verwendet.) Wie hätte F. Wöhler wohl gestaunt, hätte er von der In-vitro-Synthese von DNA und Proteinen Mitte des darauffolgenden Jahrhunderts gewusst.

Eine schwerpunktmäßige Fortentwicklung bis fast zur Mitte des 20. Jahrhunderts lief dann unter dem Namen „Physiologische Chemie“, anschließend unter „Biochemie“ und schlussendlich als Molekularbiologie. Diese lieferte bis in die jüngste Zeit basale Einsichten zum zellulären Stoffwechsel von hoher Komplexität bis in die kleinsten Winkel der Zelle. Hier trafen sich funktionelle Daten mit strukturellen Beobachtungen: Man lernte, Funktionsprozesse einzelnen Zellkomponenten zuzuordnen. Dazu diente die licht- und elektronenmikroskopische Histochemie bzw. Cytochemie. Für viele Zellfunktionen, für die es Enzyme (Biokatalysatoren) braucht, konnten chemische Prozesse zur Bildung licht- und elektronenmikroskopisch sichtbarer Reaktionsprodukte herangezogen werden. Dadurch ergab sich die Möglichkeit, zahlreiche zelluläre Funktionen zu lokalisieren. Später lernte man, Proteine jedweder Art über markierte Antikörper mittels immunhistochemischer/immuncytochemischer Methoden in der Zelle zu lokalisieren. Dazu kam die neue Technik, Zellen in ihre Komponenten zu zerlegen (Zellfraktionierung). Bereits Otto H. Warburg hatte vor ca. 100 Jahren atmungsaktive Granula von Seegeleiern abgetrennt, die wir heute als Mitochondrien, als Orte der Zellatmung, kennen. Aber noch musste die konsequente Anwendung der Zellfraktionierung auf die Entwicklung anderer Geräte warten: die Ultrazentrifuge. Letztere wurde in den 1920er- und die Zellfraktionierung in den 1930er-Jahren entwickelt. Chemische und immunologische Methoden gingen Hand in

Hand mit Methoden der Zellfraktionierung und der Biochemie. So ist es im Prinzip bis heute.

Bereits vor beinahe zwei Jahrhunderten ließ die noch wenig fortgeschrittene Mikroskopie die Erkenntnis reifen, dass alle vielzelligen Organismen, Tiere und Pflanzen, aus Zellen mit einem Zellkern aufgebaut sind. Weitere technische Verfeinerungen in der Mikroskopie, insbesondere auch in der Herstellung von Gewebedünnschnitten und deren differenzielle Färbung, erlaubte die Beobachtung von Chromosomen und deren Umverteilung bei der Zellteilung („ $\chi\rho\acute{o}\mu\alpha$ , chrōma“ = Farbe; „ $\sigma\acute{o}\mu\alpha$ , sōma“ = Körper). Ab Beginn des 20. Jahrhunderts wurden die Chromosomen als Sitz der Erbanlagen erkannt. Zugriff zu weiteren Details erhielt man jedoch erst durch die Untersuchungen des US-Amerikaners Thomas H. Morgan ab den 1920er-Jahren, und zwar durch die mikroskopische Beobachtung der Chromosomenbänderung bei der Taufliege, *Drosophila*; deren polytäre Chromosomen erreichen durch Endoreplikation eine ausreichende Dicke für derlei Beobachtungen. Mit der „Crossing over-lethal-bar“ (CLB-) Methode konnte Morgan Mutationen aufspüren. Es war dies ein früher Schritt in Richtung molekulare Genetik bzw. Zellbiologie. Morgan erhielt 1933 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin „for his discoveries concerning the role played by the chromosome in heredity“ (für seine Entdeckungen der Rolle von Chromosomen bei der Vererbung), wie die Begründung des Nobel-Komitees lautete.

In den vergangenen 150 bis 200 Jahren hat sich die Zellbiologie also aus diesen einfachen Grundeinsichten zu einem Kenntnisstand entwickelt, der nicht nur für den Biologen sondern auch für die Medizin, die Wirtschaft und somit auch für die Politik von höchstem Interesse ist. Schon ab dem frühen 19. Jahrhundert hat man von der Bringschuld der Naturwissenschaften gesprochen. 1804 erzielte Justus von Liebig mit Kunstdünger überzeugende Ergebnisse.

Dass ein praktisch relevanter Fortschritt greifbar erschien, erhellt auch ein Tagungsbeitrag des deutschen Physiologen Herman Helmholtz (nach dem eine der Forschung verpflichtete wissenschaftliche Gesellschaft benannt ist), 1859 in Innsbruck, als er zum Thema „Über das Ziel und die Fortschritte der Naturwissenschaft“ sprach: „*Das schon Geleistete mag die Erreichung weiterer Fortschritte (der Naturwissenschaften) verbürgen.*“ In der Tat: Über Jahrzehnte wuchsen die Erkenntnisse über pathogene Bakterien und Protozoen und damit auch der Fortschritt der Infektionsbiologie, der Hygiene und ganz allgemein der Medizin.

Zu Anfang des 19. Jahrhunderts verdichteten sich die Anzeichen, dass es Strukturen geben müsse, die keine Bakterien, aber biologisch aktiv sind. Viren können von Bakterien bis zu Säugetieren und Blütenpflanzen so ziemlich alle Zellen heimsuchen. Sie entzogen sich jedoch der Beobachtung im Lichtmikroskop. Die Viren konnten nur durch Ultrafiltration dokumentiert werden, eine strukturelle Identifikation wurde erst in den 1930er-Jahren mit dem neu entwickelten Elektronenmikroskop möglich – das Tabakmosaikvirus war das erste. Bis hin zur Ausrottung der Pocken (Blattern) im Jahre 1979 (► Abschn. 15.1.2) war für die Schnelldiagnostik einer Infektion die Elektronenmikroskopie die Methode der Wahl. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden Viren zu wichtigen Hilfsmitteln der Zellbiologie, indem man die intrazellulären Transportwege von viralen Proteinen studieren konnte. Heute können Viren als Fährboote (Vektoren) für das zielgerichtete Einschleusen von distinkten Genabschnitten herangezogen werden. Dazu gibt es die Möglichkeit, ausgewählte Gene in Adeno- oder Lentiviren einzubauen. Derlei Transfektionsmethoden wurden ab 2000 zum Standardrepertoire der Zellbiologie und sind heute für die molekularbiologische Behandlung von genetisch bedingten Krankheiten unverzichtbar.

In der Neuzeit war in Europa wohl der französische Präsident Charles de Gaulle der Erste, der die Bedeutung der molekularen Zellbiologie für die Zukunft erfasste. So kommentiert 2002 Pour la Science.fr:

- » Lorsque, en 1958, le Général de Gaulle arrive au pouvoir en France, son objectif est de redonner à ce pays la position qui a été la sienne dans le passé ... sur l'intervention personnelle du Général de Gaulle, la biologie moléculaire constitue une des actions prioritaires de ce nouveau organisme“ [4]
- » [Als General de Gaulle 1958 in Frankreich an die Macht kam, war es sein Vorsatz, er müsse dem Land wieder die Position verschaffen, welche es in der Vergangenheit innehatte...auf persönliche Intervention von General de Gaulle bildet die Molekularbiologie eine der wichtigsten Prioritäten dieses neuen Organismus.]

Demnach wollte de Gaulle Frankreich die ihm zustehende Rolle wieder zurückgeben, und auf seine Intervention hin bekam die Molekularbiologie vorrangige Bedeutung. Das hört sich ganz anders an als die Begründung des Todesurteils für den Naturwissenschaftler A. Lavoisier durch die Revolutionäre, 1794: „*La révolution n'a pas besoin de savants*“ (Die Republik braucht keine Wissenschaftler; ► Abschn. 11.3). Tatsächlich folgte 1965 ein Nobelpreis für Jacques Monod und andere für die Entdeckung prinzipieller molekularer Mechanismen an Bakterien: Die Rückkopplung eines Genprodukts auf die Genaktivierung (Jacob & Monod 1961) [5]. Monods Buch „*Le Hasard et la Nécessité. Essai sur la Philosophie Naturelle de la Biologie Moderne*“ (1970; Deutsch [6]) machte den Menschen zu einem „Zigeuner am Rande des Weltalls“. Wer denkt da nicht an die „Seinsgeworfenheit“ des deutschen Existenzialphilosophen Martin Heidegger. Monod war später der Geist der Jacques-Monod-Konferenzen,

die über Jahrzehnte den Zellbiologen verschiedener Sparten ein Diskussionsforum boten. De Gaulles' Aktion zeigt, wie wichtig die gesellschaftspolitische Akzeptanz für den Fortschritt der Wissenschaften, eben auch der Zellbiologie, ist. Das belegt auch der gegenwärtige Sinneswandel in der chinesischen Politik: Unter Mao Zedong (Mao Tse-tung) und noch lange Zeit danach gab es kaum eine beachtenswerte zellbiologische Forschung. (Die Wiederentdeckung eines alten chinesischen Heilmittels gegen Fieber, auch gegen Malaria, war eine kriegsbedingte, pragmatische Ausnahme; ► Abschn. 15.5) Erst in den vergangenen zwei Jahrzehnten entwickelte sie sich zu internationalem Standard.

## 1.2 Was man sich im Rückblick alles fragt – eine Vorwegnahme

In den folgenden Kapiteln werden verschiedentlich unerwartete Aspekte auftauchen. Warum wurden manche Probleme erst spät als solche erkannt? Davon seien ein paar Beispiele vorweggenommen, die sich im Laufe der Geschichte der Zellbiologie eingefunden haben. Dies zeigt schon die historische Entwicklung, wenn man den heutigen Stand [7] mit den Uranfängen [8] vergleicht.

- Warum wurde das Lichtmikroskop über zwei Jahrhunderte praktisch nicht genutzt, obwohl es bereits relativ gute Beobachtungen erlaubt hätte?
- Wie kann man sein Ziel verfehlen – dafür aber ein besseres Ziel treffen? Physiker in Berlin hatten sich als eigentliches Ziel gesetzt, starke Spannungstöße von Blitzen zu registrieren. Als dies nicht gelang, wurde die Entwicklung des Kathodenstrahloszillographen auf ein anderes Ziel umgepolt, was zur Entwicklung des Rasterelektronenmikroskops führte.
- Warum konnte die klassische (Elektronen-)Mikroskopie lange Zeit, entgegen

- allen Erwartungen, kaum zum Verständnis von Bau und Funktion des Zellkerns beitragen?
- Wiederum Ziel verfehlt, aber ein besseres gefunden: Warum kann ein Forscher etwas suchen, jedoch nicht finden, dafür aber etwas ganz anderes von unerwarteter Innovationskraft entdecken? Das Beispiel der Lysosomen zeigt wiederum: erfolgreich vorbeigetroffen!
  - Was hat Nanotechnologie des Mittelalters (!) mit der gängigen Methode der Lokalisierung von Proteinen in der Zelle zu tun? (Immunogold-Markierung)
  - Wie kommt es, dass unser Körper pro Tag sein eigenes Gewicht an ATP, der „Einheitswährung“ der zellulären Bioenergetik, umsetzt? Wo befindet sich diese hocheffiziente „Münzstätte“, wie funktioniert sie, und wo wird das ganze Geld so spendabel ausgegeben?
  - Warum dreht eine Zelle nicht durch, sobald Stimulation den intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Spiegel ansteigen lässt, wenn  $\text{Ca}^{2+}$  doch eine Vielfalt von Mechanismen in einer Zelle steuert?
  - Wer weiss schon, dass die in jeder Sekunde in unserem Körper unzählige Male stattfindende sehr lokale chaotische Umstrukturierung von Lipiden eine Grundvoraussetzung für die Neurotransmitterfreisetzung ist?
  - Wie kam es zur „Karriere“ von Stickoxid – aus heutiger Sicht vom Umweltgift zum wichtigen Signalmolekül, mit seiner Rolle als Blutdruckregulator und Vermittler männlicher Potenz?
  - War er vom Teufel besessen, oder hatte er eine zellbiologische Anomalie, der angeblich weltbeste Geigenvirtuose aller Zeiten?
  - Was macht die Pflanzenzelle zu etwas so Besonderem, und welche Gemeinsamkeiten gibt es mit tierischen Zellen – mit uns?
  - Wer weiß schon, dass eine Bohne wegen ihrer hohen cytotoxischen Wirkung unter das Kriegswaffenkontrollgesetz fällt – auch in Deutschland?
  - Wie konnte es die Zelle bereits ab der frühen Evolution schaffen, mit dem lebensbedrohlichen Element Sauerstoff zurechtzukommen? (Sauerstoff gilt zwar zu Recht als Lebensspender, produziert jedoch auch cytotoxische Radikale.) Die Zelle hat es im Laufe der Evolution sogar geschafft, ihn zum eigenen Vorteil umzumünzen.
  - Haben sich basale Mechanismen aus Urzeiten erhalten, und wie viel vom Erbe bakterieller und einzelliger Eukaryotenvorläufer steckt noch in uns?
  - Wie kommt die im Laufe der Evolution zunehmende Komplexität der Zellen und Gewebe zustande, wo doch die Zahl der Gene in nur unerwartet geringem Umfang zunimmt?
  - Gibt es einen bleibenden Einfluss von Außenfaktoren auf das Genom, also die Vererbung auf dem Umweg der Epigenetik?
  - Kann die Zellbiologie etwas zum Wesen des Menschen, zu seinem Denken und Fühlen sagen?
- Zum Schluss fragen wir, worauf die moderne Zellbiologie abzielt? So lassen sich aus manchmal spröden Sachverhalten Details von besonderem Interesse herausfiltern. Die Geschichte der Zellbiologie – Ideengeschichte und experimentelle Geschichte – wirft oft genug die Frage auf: Warum hat man nicht schon früher daran gedacht?
- Wir werden schlussendlich auch noch der Frage nachgehen, wie objektiv und relevant die höchsten Auszeichnungen sind, die es in den Naturwissenschaften gibt. Viele Nobelpreise in Medizin („Physiologie oder Medizin“, wie es offiziell heißt), aber auch in Chemie und Physik, haben seit ihrer Einführung im Jahr 1901 hohe Relevanz für den Fortschritt der Zellbiologie erzielt. An manchen Forschern ging der Nobelpreis vorbei, obwohl sie ihn definitiv verdient hätten. Und warum bekam so mancher den Nobelpreis, obwohl die „scientific community“ ihnen nicht glaubte und bahnbrechende Ideen zunächst rundweg ablehnte.

## Zitierte Literatur

---

1. Foto von Jeroen Rouwkema Bildquelle: [Wikimedia](#)
2. Bildanbieter: [Quagga Media/Alamy Stock](#) Foto Bild-ID: PJ89NG
3. Schultz OT (1906) *Treponema pallidum*: Read in abstract before the meeting of the American Association of Pathologists and Bacteriologists, May, 1906
4. ► <https://www.pourlascience.fr/sd/biologie-moleculaire/quatre-patriciens-de-la-science-4619.php>
5. Jacob F, Monod J (1961) Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J Mol Biol* 3:318–356
6. Monod J (1979) Zufall und Notwendigkeit. Philosophische Fragen der Modernen Biologie. dtv, München
7. Microcopy Today. ► <https://doi.org/10.1017/48S1551929518000470>
8. ► <https://lensonleeuwenhoek.net/content/hooks-microscope>

## Ausgewählte Literatur

9. Fawcett DW (1966) *An Atlas of Fine Structure*. Saunders, Philadelphia
10. Mayr E (1979) *Evolution und die Vielfalt des Lebens*. Springer, Berlin
11. Jahn I, Löther R, Senglaub K (1985) *Geschichte der Biologie*, 2. Aufl. Gustav Fischer, Jena
12. Jahn I (2000) *Geschichte der Biologie*. Spektrum Gustav Fischer, Spektrum Akad. Verl., Heidelberg, Berlin
13. Brookes M (2002) *Drosophila – Die Erfolgsgeschichte der Fruchtfliege*. Rowohlt, Hamburg
14. Knippers R (2012) *Eine kurze Geschichte der Genetik*. Springer Spektrum, Berlin
15. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P (2017) *Molekularbiologie der Zelle*. Garland Science, 6. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim
16. Plattner H, Hentschel J (2017) *Zellbiologie*, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart



# Die frühe Mikroskopie zeigte den zellulären Bau aller Organismen

## Inhaltsverzeichnis

- 2.1 Die Urväter der Zellbiologie – 10
- 2.2 Die Großväter und Väter der Zellbiologie – Aufbruch in die Moderne – 11
- 2.3 Unsere Körperzellen – 18
- 2.4 Beispiele für frühe Ansätze zu modernen Methoden, Korrekturen alter Ansichten, rezente Entwicklungen und neue Überheblichkeiten – 20
- 2.5 Persönlicher Aufbruch zur Zellbiologie – 22
- Zitierte Literatur – 23

Zunächst wurden im 17. Jahrhundert mit den noch sehr primitiven Mikroskopen „höhere“ Zellen mit Zellkern (Eukaryoten) und erst im 19. Jahrhundert Bakterien (Prokaryoten) entdeckt, wobei Letzteres anfangs von wesentlich größerer Tragweite war. Gleich zu Anfang zeigte sich die Ambivalenz des Fortschritts auch in der Zellbiologie, indem eine der immer noch hochaktuellen Biowaffen gefunden wurde, der Milzbranderreger. Zu Ende der 1830er-Jahre wurde erkannt, dass sowohl Tiere als auch Pflanzen aus Zellen aufgebaut sind. Erst langsam entwickelte sich im 19. Jahrhundert eine Ahnung von der inneren Strukturierung der Eukaryotenzelle, und die Zellularpathologie wurde begründet. Die frühe Elektrophysiologie und ab den 1940er-Jahren auch die Elektronenmikroskopie bewirkten weitere Fortschritte in Richtung einer modernen Zellbiologie. Erst wesentlich später, Ende der 1970er-Jahre, reifte die Erkenntnis, dass Bakterien keine homogene Gruppe sind, sondern aus zwei Gruppen bestehen: Eubakterien und Archaeobakterien (Archaeota). Das sollte bedeutsam für das Verständnis der Evolution der Zelle werden (► Kap. 17). Im aktuellen Zusammenhang sind Eubakterien gemeint, wenn undifferenziert von „Bakterien“ die Rede ist, sind doch die Archaeota eine kleine Gruppe von Extremophilen, von denen keine humanpathogenen Formen bekannt sind.

## 2.1 Die Urväter der Zellbiologie

Häufig ist zu lesen, dass das erste Mikroskop vom Engländer Robert Hooke in den 1660er-Jahren in Oxford hergestellt wurde. Das ist nicht ganz korrekt, obwohl eine Plakette an der Wand am Ort eines nicht mehr existierenden Hauses an diese

„nebenberufliche“ Pioniertat erinnert. Hooke sollte ja eigentlich seinem Chef, einem Physiker, beim Bau von Luftpumpen behilflich sein. Hookes Mikroskop bestand bereits aus zwei Linsen („zusammengesetztes Mikroskop“). Der englische Philosoph Francis Bacon von Verulam hatte schon eine Generation vorher in seinem 1620 publizierten „Opus Novum Organum Scientiarum“ von einem Mikroskop und einem Teleskop geträumt. Als Vertreter des Empirismus war ihm an der Erweiterung des Gesichtssinnes gelegen, und das sehr bestimmt in Hinblick auf praktische Nutzwendungen, die sich später für das Mikroskop ja sehr wohl einstellten. Bereits eine Generation vor Hooke hatten fast zeitgleich der Niederländer Zacharias Janssen und Galileo Galilei (1624) ein „zusammengesetztes Mikroskop“ mit zwei Linsen vorgestellt [1] – was jedoch wegen geringer Auflösung und mangelnden Interesses ohne jede wissenschaftliche Konsequenz blieb. Anlässlich einer Ausstellung zum Zeitalter der Mediceer in den 1970er-Jahren in Florenz wurde ein solches Mikroskop gezeigt, mit Galileis Kommentar, es habe gedient „*per vedere da vicino le cose minime*“ (um kleinste Dinge aus der Nähe betrachten zu können).

Ab 1665 brachte Hooke sein bekanntestes Werk „Micrographia“ heraus, mit dem Untertitel „Of some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses“ [2]. Hooke stellte fest, dass dünn geschnittenes Korkgewebe aus kleinen Kammern („little boxes, cellulae“) besteht, d. h. eigentlich sah er nur die Zellwände leerer Zellen. In diesem Werk „Micrographia“ schrieb er:

» It seems improbable, but that by these helps the subtilty of the composition of bodies, the structure of their parts, the various texture of their matter, the instruments and manner of their inward motions, and all the other possible appearances of things, may come to be more fully discovered.

[Obwohl es unwahrscheinlich erscheinen mag, könnten mit dieser Hilfe [des Mikroskops] die Feinheit der Zusammensetzung von Körpern, die Struktur ihrer Teile, die Textur ihrer Stoffe, die Art und Weise und Mechanismen ihrer inneren Abläufe und alle anderen Erscheinungsmöglichkeiten in größerem Umfang entdeckt werden.]

Ich möchte dies als ein modernes Konzept der Korrelation von Struktur und Funktion („inward motions“) lesen, wie es vom mikroskopischen bis zum molekularen Niveau bis heute Programm ist.

Obwohl komplexer, haben diese und ähnliche Mikroskope wegen optischer Störungen (Linsenfehler) anfangs weniger Fortschritt gebracht als die Erfindung eines „einfachen Mikroskops“ durch Hookes Zeitgenossen, Antonie van Leeuwenhoek, Leinenhändler zu Delft (Niederlande) ab den 1660er-Jahren. Es bestand aus einem Blechstück mit einer Bohrung zur Aufnahme einer nur wenige Millimeter großen Linse und einem Stab, an dem ein Präparat fixiert werden konnte. Ein Nachbau, der für eine Ausstellung anlässlich eines internationalen Zellbiologiekongresses vor einigen Jahrzehnten hergestellt und nach Deutschland importiert wurde, mutete den Zollbeamten so simpel an, dass sie nicht glauben mochten, dass dieses überhaupt ein Mikroskop sei. (Ähnliches widerfuhr mir beim Bayerischen Zollamt in München mit einem Diamantmesser zur Herstellung ultradünner Schnitte für die Elektronenmikroskopie.) Es wird aber berichtet, dass es Hooke bereits verstanden hatte, Linsenfehler zu korrigieren, was die Entdeckung biologischer Erkenntnisse sehr befördert haben mag. Es erlaubte ihm als Erstem, lebende Zellen zu betrachten.

Die Dokumentation in der Frühzeit der Mikroskopie erfolgte mittels Zeichnungen. In rezenter Zeit wurden photographische Dokumentationen für einzelne Mikroskoptypen nachgestellt, die überraschend gute Ergebnisse im Submikrometerbereich zeigten,

beispielsweise für Gehäuse der Diatomeen (Kieselalgen).

Van Leeuwenhoek untersuchte Tümpelwasser, Blut und Samenflüssigkeit (► Abschn. 12.5.1). Er beobachtete bewegliche Einzelzellen (Protozoen) und beschrieb Spermatozoen, die sich ja auch bewegen, als „animalculae“ (Tierchen). Er war wohl auch der Erste, der wahrscheinlich einen Zellkern beobachtet hatte [3]. Publikationen in Briefform in den *Philosophical Transactions of the Royal Society* zwischen 1673 und 1723 förderten die Verbreitung dieser Erkenntnisse, unterbrochen in der Zeit, als Edmond Halley Herausgeber der *Transactions* war. Halley war der Astronom, nach dem der regelmäßig wiederkehrende Halleysche Komet (z. B. 1986) benannt ist. Er hatte offenkundig wenig Verständnis für Fortsetzungstitel wie „*Observations ... by the same curious and inquisitive person*“ (Beobachtungen der nämlichen wissbegierigen Person), in denen Details zu biologischen Objekten erörtert wurden. Indes war die Vielfalt an Beobachtungen von wesentlicher Bedeutung für die Entwicklung des Fachgebiets Zellbiologie. Genauer betrachtet: Van Leeuwenhoeks Beobachtungen hätten (!) bedeutungsvoll werden können, wenn jemand diese Spur aufgenommen hätte. Jedoch: Es hat niemand Fragen gestellt. Diese stellten sich erst anderthalb Jahrhunderte später ein. „*Am Anfang war das Wort*“ – wirklich? Oder sollte es nicht vielmehr heißen: „*Am Anfang stand die Frage*“?

## 2.2 Die Großväter und Väter der Zellbiologie – Aufbruch in die Moderne

1838 beschrieb der Deutsche Matthias Schleiden den zellulären Aufbau von pflanzlichem Gewebe. Schleiden motivierte seinen Kollegen Theodor Schwann zu ähnlichen Untersuchungen an tierischen Ge-

weben, was schwieriger zu zeigen war, weil hier keine dicken Zellwände die einzelnen Zellen klar voneinander trennen. Die Schwann-Zellen, die schnellleitende Nervenfasern umhüllen und so elektrisch isolieren, sind nach ihm benannt. Sein Werk aus 1839 betitelte er „Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmungen in der Struktur und dem Wachsthum der Tiere und Pflanzen“ [4]. Es folgte 1855 der deutsche Pathologe Rudolf Virchow mit seinem Grundsatz, dass jede Zelle aus einer Zelle entstände („*Omnis cellula e[x] cellula*“). Virchow war auch schon, in bescheidenem Ausmaß zwar, in der Lage, in den 1850er-Jahren eine „Zellulärpathologie“ zu begründen [5]; (► Kap. 14). Schließlich verdanken wir Max Schultze eine moderne Definition der Zelle von 1861:

» Die Zelle ist ein mit den Eigenschaften des Lebens begabtes Klümpchen Protoplasma, in welchem ein Kern liegt. [6]

Damit war die Zellbiologie, anfangs als „Cytologie“ bezeichnet (griech. „κύτος, kytos“ = Wölbung, Hohlraum, Leib; „λόγος, logos“ = Lehre), endgültig als Fachgebiet etabliert. Ab den 1960er- bis 1980er-Jahren wird der Terminus Cytologie fast nur noch für die Cytodiagnostik der Pathologen verwendet. Auch das *Journal of Biophysical and Biochemical Cytology* (Rockefeller University Press, New York) änderte 1962 seinen Namen in *Journal of Cell Biology*.

## 2.2.1 Bakterien – eine frühe Herausforderung der Zellbiologie

Bakterien rückten erst ab Mitte des 19. Jahrhunderts in den Fokus des Interesses, zunächst als Fäulniserreger (Louis Pasteur) und zunehmend als Krankheitskeime [7]. Bis dahin glaubten die meisten Autoren noch lange an die spontane Entstehung



■ **Abb. 2.1** Diese Abbildung vom 18. Jahrhundert aus dem Antiquariat eines Bouquinisten am Pariser Seine-Ufer dokumentiert mit seiner Titelschrift „Helminthology“ (Wurmkunde) und der Unterschrift „Infusoria or Worms generated in Infusions“, dass man damals keine differenzierte Systematik kannte und dass man noch lange an die spontane Entstehung von „einfachen“ Lebewesen glaubte, von Einzellern (*Paramecium*, rechts, #17) bis zu komplexen Formen wie Rundwürmern (Nematoden, Mitte unten, #20). (Quelle: unbekannter Autor)

von primitivem Leben („generatio spontanea“) durch Fäulniserreger (■ **Abb. 2.1**). Erst Louis Pasteur hat 1850 überzeugend dargelegt, dass Erhitzung in weitgehend geschlossenen Gefäßen mit vermindertem Luftzutritt die Fäulnis verhindert (Pasteurisieren). Erstaunlicherweise war ihm da sein Landsmann Voltaire ein Jahrhundert voraus: „Die Fäulnis gilt nicht mehr als Erzeuger der Tiere und Pflanzen“, schrieb er 1751 in seinem Historienwerk „Le Siècle de Louis XIV“ (Das Jahrhundert Ludwigs des Vierzehnten). Dieses richtete sich gegen die Ansicht des altgriechischen Philosophen Aristoteles (384–322 v. Chr.), der in seiner Abhandlung „Über die Geschichte der Tiere“ geschrieben hatte:

- » Unter den Tieren entstammen einige von Eltern entsprechend ihrer Art, wogegen andere spontan entstehen und nicht von verwandter Art sind.

Ganz konform mit Voltaire, diesem aber noch einmal ein Jahrhundert voraus, hatte der italienische Arzt Francesco Reddi 1668 demonstriert, dass sich an faulendem Fleisch nur Maden bilden, wenn Fliegen Zugang hatten. Daraus wird wieder einmal ersichtlich, wie träge sich damals neue Einsichten durchsetzten, bevor die Zeit reif war oder noch eher: als eine praktische Bedeutung unmittelbar greifbar wurde.

Im 19. Jahrhundert entdeckten Mikroskopiker Bakterien als Ursache verschiedener Krankheiten. Bakterien werden als Prokaryoten bezeichnet („κάρυον, karyon“ = Kern), denn sie besitzen keinen Zellkern; sie sind wesentlich kleiner und daher weniger leicht zu differenzieren. Daher ging es zunächst nur um Größe, Form (stab-, kugel- oder schraubenförmig) und Beweglichkeit, die offensichtlich Anhängen zu verdanken war (Flagellen = Geißeln; unten). Dann wurde 1884 vom Dänen Hans Christian Gram die nach ihm benannte Gram-Färbung eingeführt [8]. Grampositive und gramnegative Bakterien konnten unterschieden werden. Die Färbung beruht auf der Bindung eines basischen Farbstoffs wie Kristallviolett, mit Nachbehandlung mit einem Iod-Kaliumiodid-Komplex. Gram schrieb in bescheidener Weise:

- » I am aware that as yet it is [the stain] very defective and imperfect; but it is hoped that also in the hands of other investigations it will turn out to be useful.

Und so wurde die Methode über die Jahre denn auch vielfältig variiert.

Bakterien können pathogene Stoffe enthalten oder ausscheiden. Man unterscheidet bakterielle Ektotoxine, die als Stoffwechselprodukte abgegeben werden und den infizierten Körper durch spezifische Mechanismen schädigen (► Abschn. 15.4.1), und

Endotoxine, die Komponenten der bakteriellen Zelloberfläche enthalten. Dabei handelt es sich um hydrophile Lipopolysaccharidkomponenten der äußeren Membran von gramnegativen Bakterien. Sie werden bevorzugt frei, wenn Bakterien zerfallen; sie aktivieren Immunzellen und erzeugen so Fieber (pyrogener Effekt; „πῦρ, pyr“, Gen. „πῦρ = pyr, pyros“ = Feuer), schädigen aber auch Zellen bis zum Zelltod (Apoptose, ► Abschn. 13.5). Daher soll jetzt kurz auf die Entdeckungsgeschichte von Komponenten der bakteriellen Zelloberfläche eingegangen werden.

Die Gram-Reaktion färbt den Mureinsacculus, eine Peptidoglykanverbindung in der Zellwand, die bei grampositiven Bakterien sehr dick ausgebildet ist. Sie kommt zwar auch bei gramnegativen Arten vor, jedoch in viel geringerer Dicke. Während die Zellwand bei grampositiven Bakterien bis zu 50 Schichten dick ist mit einer Auflage von Teichonsäure, so ist sie bei gramnegativen Bakterien nur ein bis drei Schichten dick. Diese Einsichten waren erst durch die Entwicklung der Elektronenmikroskopie ab dem Zweiten Weltkrieg möglich. Die Hauptkomponente der Zellwand sind Peptidoglykane, auch Murein genannt, also Peptide mit vernetzten Zuckerderivaten wie N-Acetylglukosamin, N-Acetylmuraminsäure. Die Peptide ihrerseits enthalten die bei Eukaryoten äußerst seltenen D-Aminosäuren (anstatt der stereoisomeren L-Formen). Teichonsäure wurde 1958 entdeckt, ihr Derivat Lipoteichonsäure wirkt als Endotoxin.

Die Gram-Färbung allein ist nicht unbedingt entscheidend für die Pathogenität. Es ist dies lediglich ein weiteres Charakteristikum für eine grobe Diagnostik. Daneben gibt es noch Bakterien ohne Zellwand bzw. Mureinsacculus, die Mykoplasmen. Diese sind teils pathogen, teils leben sie als Fäulnisbewohner (Saprobionten) auf faulendem Erdreich oder in Detritus. Sie können Ursache von Erkrankungen des Urogenitaltrakts oder von Lungenentzündun-

gen sein und hießen ursprünglich nicht umsonst PPLOs („pleuropneumonia-like organisms“). Die Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika oder bakteriziden Substanzen unterscheidet sich von jener der übrigen Eubakterien, besonders von jenen mit Zellwand. Alle diese Gruppen von Bakterien gehören zu den Eubakterien (griech. „εὖ, eu“ = gut, echt), den „Baktrien“ im engeren Sinn, denen als zweite große Gruppe die nichtpathogenen Archaeobakterien („ἀρχαῖος, archäo“ = ursprünglich) entgegengestellt werden (unten).

Cyanobakterien wurden früher unter dem Namen Cyanophyceae oder Blaualgen geführt, obwohl sie keinen Zellkern besitzen. Sie haben eine dicke Zellwand und werden den gramnegativen Bakterien zugerechnet. Überhaupt: die Causa Cyanobakterien! 1967 schrieb der Göttinger „Algenpapst“ E. G. Pringsheim in der *Österreichischen Botanischen Zeitschrift* einen Aufsatz mit dem Titel „Bakterien und Cyanophyceen. Übereinstimmungen und Unterschiede“ [9]. Er doziert:

» Es ist beinahe 20 Jahre her, seit ich versucht habe, die systematischen Beziehungen zwischen Bakterien und Cyanophyceen, besonders den farblosen, zu erklären (PRINGSHEIM 1949).

Hat man endlich verstanden? Allein eine endgültige Zuordnung war erst nach den molekularbiologischen Untersuchungen von C. Woese möglich (unten).

### 2.2.2 Neue wissenschaftliche Gesellschaften wurden gegründet

Vorausgegangen waren US-Amerikaner, die sich 1959 zur Gründung der American Society for Cell Biology (ASCB) zusammenfanden, die am 31. Juli 1961 mit 480 Mitgliedern

legal etabliert wurde. Die Initiative ging von Keith R. Porter, Rockefeller University, NY, aus. Bald kamen für die weitere Entwicklung wichtige Wissenschaftler hinzu, von denen ich George E. Palade, Don W. Fawcett und Hans Ris persönlich kennenlernen durfte. Sie alle kamen aus der Elektronenmikroskopie, die Porter in den USA populär gemacht hatte. Heute hat die ASCB an die 8000 Mitglieder in 60 Ländern. Anfangs war die ASCB eine Anlaufstelle für allerdings nur wenige europäische Kollegen.

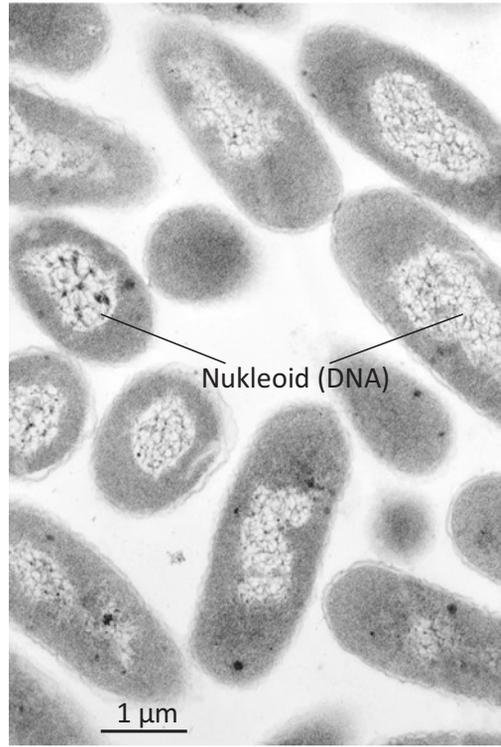
In Deutschland wurde in Düsseldorf am 16. Februar 1949 die Deutsche Gesellschaft für Elektronenmikroskopie gegründet. In den Vorstand wurden gewählt: Ernst Ruska als 1. Vorsitzender sowie Hans Mahl, Fritz Jung, Walter Kikuth, Otto Scherzer und Bodo von Borries. Ruska, Mahl, Scherzer und von Borries waren Physiker, Jung war Pharmakologe und Kikuth Mikrobiologe bzw. Tropenmediziner. Aus dem reichlich korrigierten und handschriftlich ergänzten Sitzungsprotokoll lässt sich nachvollziehen, dass hier noch gerungen wurde: Jemand hatte „Gesellschaft für Übermikroskopie“ hingekritzelt.

Erst am 1. Juni 1975 wurde in einer Sitzung in Heidelberg die Gründung der Deutschen Gesellschaft für Zellbiologie beschlossen, mit Peter Sitte als Präsident, Fritz Miller als Vizepräsident, Werner W. Franke als Geschäftsführer und Hanswalter Zentgraf als Sekretär. Alle außer Miller, der aus München kam, stammten aus Heidelberg. Damit war es Sitte gelungen, die Elektronenmikroskopie aus seinen Innsbrucker Anfängen in der Nachkriegszeit nach Heidelberg zu transferieren und dort die Zellbiologie aus der Taufe zu heben. Dazu gehörte auch die Gründung einer Fachzeitschrift, 1969 unter dem Titel *Cytobiologie*, 1979 in *European Journal of Cell Biology* umbenannt.

### 2.2.3 Bakterien waren auch noch eine Herausforderung für die frühe Elektronenmikroskopie

Alle Bakterienzellen enthalten, in freier Form im Cytoplasma eingebettet, ein DNA-Molekül, das ringförmig geschlossen und frei von Introns und von assoziierten Proteinen in der Art von Histonen ist (mit Ausnahmen bei Archaeobakterien). Alle Bakterien, Eubakterien wie Archaeobakterien, haben Ribosomen von geringerer Größe als Eukaryoten, nämlich 70S gegenüber 80S. (S bedeutet die relative Größe in Svedberg-Einheiten, benannt nach dem Erfinder der Ultrazentrifuge; ► Abschn. 7.1). Archaeobakterien besitzen als Zellwand eine abgewandelte Form von Murein, das Pseudomurein (Pseudopeptidoglykan); sie gelten daher als gramnegativ.

Bereits die Anwendung der DNA-spezifischen Feulgen-Färbung (► Kap. 4.4) hatte auf lichtmikroskopischem Niveau aufgezeigt, dass Bakterien ein „Nukleoid“ mit DNA enthalten. In den 1950er-Jahren zeigte sich dieses Nukleoid für die Deutschen P. Giesbrecht, dem später als Direktor am Robert Koch-Institut tätigen Bakteriologen, und dem späteren Parasitologen G. Piekarski als elektronendichtes Aggregat in einer „nuclear vacuole“ [10]. Zunehmend wurde indessen in Frage gestellt, ob dies die normale Struktur sei oder ob dabei präparative Artefakte wie Schrumpfungen lokaler Strukturen im Spiel sein könnten. Das konnte so nicht stimmen, wie man bereits in den 1960er-Jahren diskutierte. Man begann ab den frühen 1970er-Jahren mit vergleichenden Analysen. Der deutsche Mikrobiologe K. Lickfeld fand, dass bei der chemischen Fixierung die Bakterienzellen energetisch kompromittiert werden. Wird dies vermieden, so präsentiert sich die DNA ziemlich homogen verteilt (► Abb. 2.2).



■ **Abb. 2.2** Elektronenmikroskopische Abbildung der Standardlaborbakterien (*Escherichia coli*) nach Präparation mit einem Standardverfahren mittels chemischer Fixierung, Einbettung in Kunstharz, Ultradünnschnitttechnik und Kontraststeigerung mit Schwermetallsalzlösung. Die Zellgrenzen (hier nicht besonders aufgelöst) begrenzen ein homogenes Cytoplasma. Nur im Zentrum imponiert ein heller Bereich mit fädigen bis knotigen elektronendichten Strukturen (Nukleoid), welche die DNA darstellen. Trotz des überzeugenden Aspekts dieser distinkten Struktur repräsentiert sie bloß ein reproduzierbares Artefakt: Werden die Bakterien mit Kryomethoden (Einfrieren) fixiert, so ist die DNA homogen im Cytoplasma verteilt; die Umverteilung geht auf die metabolische Kompromittierung der Zellen bei der relativ langsamen chemischen Fixierung zurück. Mit Kryomethoden würde eine undifferenzierte, homogene Innensstruktur erscheinen (Dubochet et al. 1983) [11]. Es ist dies ein Beispiel für die Notwendigkeit der kritischen Bewertung der eingesetzten Methoden. (Quelle: H. Plattner (unveröffentlicht))

Überdies wurde beobachtet, dass auch noch eine membranäre Struktur, das Mesosom, erst bei der chemischen Fixie-