

Helmut Plattner

Abenteuer Zellbiologie – Streifzüge durch die Geschichte

2. Auflage



Springer Spektrum

Abenteuer Zellbiologie – Streifzüge durch die Geschichte

Helmut Plattner

Abenteuer Zellbiologie – Streifzüge durch die Geschichte

2. Auflage 2023

Helmut Plattner
Konstanz, Baden-Württemberg
Deutschland

ISBN 978-3-662-66739-2 ISBN 978-3-662-66740-8 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-662-66740-8>

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

© Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil von Springer Nature 2021, 2023

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. 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

Claudia Stürmer gewidmet, in Wertschätzung ihrer vielfältigen, erfolgreichen
Forschungsinitiativen für die Biologie an der Universität Konstanz.

Vorwort zur revidierten und ergänzten

2. Auflage

Das Buch schöpft aus zwei Quellen persönlicher Erfahrung. Zum einen war ich oft hier und da Gast oder auch Akteur bei Kongressen und Entwicklungen in der Zellbiologie, die mir dadurch sehr nahegekommen ist. Zum anderen lernte ich über die Jahre einige der führenden Zellbiologen kennen. Aus diesen persönlichen Erfahrungen und aus meinem Interesse an historischen Entwicklungen als Teil von Kultur und Wissenschaft fühle ich mich gerüstet und motiviert, als Chronist zu dienen.

Interessant ist die stetige Wechselwirkung zwischen experimentellen Beobachtungen, technisch-methodischen Entwicklungen und der Formulierung neuer Konzepte, auf deren Basis ein synthetischer Prozess stetig weiterläuft. Also müssen Methoden in die Darstellung der geschichtlichen Entwicklung einbezogen werden. Neben streng fachspezifischen Fragen werden am Rande aber auch Fragen angeschnitten, die man so vielleicht gar nicht erwartet hätte, beispielsweise zu kulturellen und soziologischen Zusammenhängen der Zellbiologie.

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. Auch die angegebene Literatur stellt notgedrungen nur eine Auswahl dar. Trotzdem sollte sie ein Bild zur geschichtlichen Entwicklung der Zellbiologie bis heute vermitteln.

Die Entwicklung des komplexen Gebiets der Zellbiologie hat sich in den letzten paar Jahren rasant beschleunigt, einerseits durch den Fortschritt der methodischen Entwicklungen und andererseits wegen des hohen Potenzials der Zellbiologie für den medizinischen, ökologischen und soziologischen Fortschritt. Die rasante Entwicklung motivierte mich, die Erstaufgabe zu aktualisieren und zu ergänzen, gleichzeitig ein paar Geschichten in der Geschichte zu kappen und einige Fehler im Inhalt und in der Präsentation zu beseitigen. Eine Verlegerin sagte mir einmal provokativ und doch verständnisvoll, ich meinte wohl, das perfekte Buch zu produzieren – was es nach ihrer langen Erfahrung nicht gäbe. Perfektion kann nur eine Approximation sein. Auch der wissenschaftliche Fortschritt ist eine Approximation. In diesem Sinne endet die Geschichte der Zellbiologie nicht beim Alteingefahrenen, sondern muss sich mit neuen Entwicklungstendenzen auseinandersetzen.

Abschließend möchte ich Frau Stefanie Wolf und Herrn Amose Stanislaus vom Verlag Springer Nature für ihre großzügige Hilfe und Unterstützung danken. Herrn Dr. Wilhelm Hansen bin ich für seine iuristische Hilfestellung während meiner Zeit als Emeritus an der Universität Konstanz zu Dank verpflichtet.

Helmut Plattner

Konstanz

den 1. Dezember 2022

Inhaltsverzeichnis

1	Aufbruch zu neuem Denken und Fragen, die sich uns im Rückblick stellen	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	Die frühe Mikroskopie zeigte den zellulären Bau aller Organismen	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	19
2.4	Beispiele für frühe Ansätze zu modernen Methoden, Korrekturen alter Ansichten, rezente Entwicklungen und neue Überheblichkeiten	19
2.5	Persönlicher Aufbruch zur Zellbiologie	22
	Zitierte Literatur	23
3	Bakterien und Protozoen als Krankheitserreger: Segen und Fluch früher Entdeckungen	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	32
3.4	Biologische Waffen	35
	Zitierte Literatur	35
4	Entdeckung von zellulären Innenstrukturen, Funktionen und Dynamik der Zelle	37
4.1	Das Elektronenmikroskop hilft, zellbiologische Probleme zu lösen	40
4.2	Lichtmikroskopie: stetig verbesserte Auflösung auch für dynamische Prozesse	44
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	66
5	Zelluläre Membranen. Die Zellmembran: Umschlagplatz für Stoffe und Information	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	76
5.5	Zell-Zell- und Zell-Matrix-Verbindungen	82
5.6	Membran-Mikrodomänen	87
5.7	Stoffaustausch	93
	Zitierte Literatur	95
6	Der Zellkern als Kommandozentrale. Modulation von „Befehlen“ bei der Umsetzung	99
6.1	Historischer Rückblick: ein Start mit Hindernissen mit Nachwirkung uralter Vorurteile	102
6.2	DNA <i>ab origine</i> – wie sie als Erbträger entdeckt wurde	103
6.3	Strukturelle und funktionelle Organisation des Zellkerns	108
6.4	Der Randbereich des Zellkerns im Fokus	116
6.5	Kernmembran mit Kernporen: Stoffaustausch zwischen Cytosol und Zellkern	117
6.6	Wer „sagt“ dem Kerngenom, was zu tun ist – Befehle an den Befehlshaber?	121
6.7	Das Geschlecht ist im Zellkern einer jeden unserer Zellen festgelegt	122
6.8	Ein paar Worte zu Nukleolus, Telomeren und Ribozymen	124
6.9	Umsetzung von „Befehlen“ aus dem Zellkern und das zentrale Dogma der Molekularbiologie	127
6.10	Moderne Methoden der Genetik in der Zellbiologie	128
6.11	Genauere Zielsprache im Genom ist gefragt	132
	Zitierte Literatur	136
7	Wie man Zellen in ihre Bestandteile zerlegen kann	139
7.1	Techniken zur Isolierung von Organellen	140
7.2	Isolierung von Molekülen	144
	Zitierte Literatur	147
8	Biogenese verschiedener Zellorganellen	149
8.1	Das endoplasmatische Retikulum: Proteinsynthese und Entgiftungsfunktion	150
8.2	<i>Apparato reticolare interno</i> – der Golgi-Apparat: ein schwieriges Objekt bis in die Gegenwart	153
8.3	Mitochondrien und Plastiden (Chloroplasten)	155
8.4	Peroxisomen	162
8.5	Späte Einsichten in Sonderfälle: Biogenese von Fetttropfen und des Golgi-Apparats bei der Zellteilung	166
8.6	Cilien und Flagellen	167
	Zitierte Literatur	169
9	Dynamik intrazellulärer Prozesse: Gleitschienen, Zugstränge und gezielte „Paketzustellung“	173
9.1	Signale für die Zielgebung und Lokalisierung von Proteinen	175
9.2	Posttranslationale Modifikationen zur Zielfindung	177
9.3	Qualitätskontrolle und Einbau von Proteinen in die Membran	179
9.4	Zielfindung von Proteinen auf der Schiene raues endoplasmatisches Retikulum → Golgi-Apparat und darüber hinaus	182

9.5	Reise vom und zum Mittelpunkt der Zelle: ein System von Gleitschienen an die Peripherie	188
9.6	Exocytose – Paketlieferung an die Zellmembran	194
9.7	Das lange Rätselraten über den Mechanismus der Membranfusion – ein langes Vorspiel	201
9.8	Dock- und Fusionsproteine	202
9.9	Endocytose	205
9.10	Exocytose-Endocytose-Kopplung	207
9.11	Molekulare Filter	209
9.12	Phagocytose	210
9.13	GPI-verankerte Proteine als Spezialfall	212
9.14	Intrazelluläre Filamente	213
9.15	Wanderung immer der Nase nach: Chemotaxis	215
	Zitierte Literatur	219
10	Extra- und intrazelluläre Signalgebung: Wahrnehmung, Verstärkung und Umsetzung	223
10.1	Elektrische Signale mit und ohne Zweitboten und Ca²⁺ als Zweitbote	227
10.2	Kleine organische Moleküle (Metaboliten) als Zweitboten	232
10.3	Flexible Ca²⁺-Signalgebung und Nachweismethoden	234
10.4	Calciumsensoren dienen der Signalvermittlung, als Effektoren und zur Beendigung der Stimulation	239
10.5	Steroidhormone und weitere Primärboten	243
10.6	Weitere niedermolekulare Verbindungen als neuronale Primärboten	247
10.7	Proteine und Peptide als Primärboten und Signaltransduktion über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren (GPCRs) – eine vertiefte Übersicht	253
10.8	Man glaubte es anfangs nicht: Hormone zur Steuerung und Freisetzung von Hormonen	259
10.9	Die fokale Adhäsionskinase – Signalgeber auch an unerwarteter Stelle	262
10.10	Stickstoffmonoxid (NO) als Signalmolekül – eine erstaunliche Geschichte	263
	Zitierte Literatur	266
11	Energieversorgung der Zelle: Frühe Erfindung von Turbine und ATP als Einheitswährung	269
11.1	Prinzipielle Voraussetzungen: Offene Systeme im Fließgleichgewicht und die Gesetze der Thermodynamik	270
11.2	Eine kurze Übersicht: Woher bezieht die Zelle ihre Energie?	272
11.3	Eine lange Vorgeschichte: Einsichten in kleinen Portionen	275
11.4	Tiefere Einsichten kamen erst im 20. Jahrhundert	278
11.5	Ergebnisse aus neuerer Zeit	285
11.6	Nachlauf in jüngster Zeit und Rückblick	288
	Zitierte Literatur	291
12	Selbstreproduktion: Zellteilung, Krebs, Stammzellen und Epigenetik	293
12.1	Der Zellzyklus aus historischer Sicht: frühe Einsichten in ein komplexes Geschehen	295
12.2	Ablauf der Mitose: alte und neue Erkenntnisse im Einklang	297

12.3	Reduktionsteilung: auch hierzu gibt es rezente Erkenntnisse	299
12.4	Neue Ansätze aus der Molekularbiologie – ein kurzer Überblick	300
12.5	Ein erster Blick auf Stammzellen	301
12.6	Stammzellen und Vorläuferzellen: Ersatzteillager und Material für gentechnische Medizin	305
12.7	Einige Bemerkungen zum Phänomen Krebs	310
12.8	Es muss nicht immer Krebs sein: evolutive Umprogrammierung am Beispiel von Giftdrüsen	314
12.9	Epigenetik – ein neues Feld der Zellbiologie	316
	Zitierte Literatur	327
13	Einige Bemerkungen zum Abbau von Zellbestandteilen: kleine und große „Müllverbrennungsanlagen“	331
13.1	Das „Falsche“ entdeckt und mit dem Nobelpreis geehrt: Die ungewollte Entdeckung der Lysosomen	332
13.2	Abbau extrazellulärer Proteine	338
13.3	Rezente Einsichten in die Autophagie	339
13.4	Proteasomaler Abbau und Beseitigung normaler und pathogener Proteine	345
13.5	Apoptose (programmierter Zelltod)	347
	Zitierte Literatur	349
14	Erkenntnisse zu und aus Krankheiten. Eukaryotengifte als Impulsgeber für die Zellbiologie	351
14.1	Chromosomenanomalien bzw. Aneuploidien und Genschäden	354
14.2	Störungen an Cilien und Flagellen – mit Folgen für Embryonalentwicklung und Gesundheit	358
14.3	Weitere genetische Störungen durch Mutationen, Deletion oder Genverlängerung	362
14.4	Störungen in den (semi-)autonomen Organellen	372
14.5	Rezente Volkskrankheiten	373
14.6	Protoonkogene und onkogene Viren	377
14.7	Lobpreisung von Eukaryotengiften – Geschenke für die Zellbiologen	378
14.8	Aus der Natur ins Zelllabor: Kanalhemmer, Pfeilgifte und weitere Gaben der Natur	385
14.9	Spätere Anläufe zu vertieftem Verständnis von „Gaben“ der Natur in der Zellbiologie	388
14.10	Toxine, Zivilisation und Zellbiologie	392
	Zitierte Literatur	398
15	Infektiöse Agenzien: Viren, Bakterien, niedere Pilze und Protozoen	403
15.1	Die Vielfalt von Viren, Viren als Pathogene und Entwicklungshelfer	405
15.2	Cytopathologische Effekte von Viren	414
15.3	Viren als Werkzeuge in der Zellbiologie	416
15.4	Pathogene Bakterien und Bakterienpathogene	418
15.5	Pathogene Protozoen: Plasmodien und Trypanosomen im Fokus	427
15.6	Mikrobielle Antibiotika – eine Fundgrube für Zellbiologie und Medizin	430

15.7	Antihelminthika – Drogen gegen Wurminfektionen	435
15.8	Von Menschen erfundene Toxine und wirkungslose Pharmaka	436
	Zitierte Literatur	437
16	Die energetisch autonome Pflanzenzelle. Ähnliche Probleme mit unterschiedlichen Lösungen bei Tieren und Pflanzen	441
16.1	Vesikeltransport über den Golgi-Apparat und darüber hinaus	443
16.2	Die moderne Zellbiologie der Pflanzen profitierte von Erkenntnissen an tierischen Zellen	444
16.3	Die Zellwand	448
16.4	Fettropfen und Oleosomen	451
16.5	Alternative zu tierischen Gap Junctions (Plasmodesmen) und parasitäre Interaktionen	451
16.6	Ionenhomöostase und Entwicklung von Kulturpflanzen	452
16.7	Weitere Besonderheiten der Pflanzenzelle	461
	Zitierte Literatur	465
17	Ansichten zur Evolution der Zelle im Wandel der Zeit – vom Ursprung zur Vielfalt	469
17.1	Ansichten zur präbiotischen Evolution und zur Bildung der ersten Zellen	470
17.2	Evolution der Eukaryotenzelle und ihre Entfaltung	476
17.3	Sexualität – eine alte Erfindung	484
17.4	Was die Eukaryotenzelle sonst noch erfunden hat	486
17.5	Sauerstoff in der Atmosphäre – Gefahr und Chance	491
17.6	Evolution von Mitochondrien und Chloroplasten – alte Hypothesen glänzend bestätigt	494
17.7	Evolution weiterer Organellen, Organellkomponenten und Motorproteine	501
17.8	Die komplexe Geschichte vom Calcium – wieder eine Ummünzung eines Nachteils zum Vorteil	504
17.9	Was haben Humanbiologie und Evolution des Menschen mit Zellbiologie zu tun?	506
17.10	Evolution höherer geistiger und emotionaler Fähigkeiten: die zellbiologische Perspektive	508
17.11	Neue Methoden, neue Daten und neues Denken über das Denken	518
	Zitierte Literatur	526
18	Rundumblick aus der Warte der Zellbiologen	531
18.1	Praktische Nutzbarkeit – ein Erfolgskriterium? Sind Modellsysteme passé?	532
18.2	Falsche Propheten: Kritik an Pharmafirmen und Auftragsgutachten	535
18.3	Seitenblicke – der Wert hoch dotierter Forschungspreise	536
18.4	Unschärfe als Prinzip: Praktische Erwartungen und Forderungen	542
	Zitierte Literatur	547
	Serviceteil	
	Glossar	550
	Personenverzeichnis	573
	Stichwortverzeichnis	585

Über den Autor

Helmut Plattner

studierte von 1959 bis 1965 an der Universität Innsbruck Biologie, mit den Nebenfächern Chemie, Physik und Philosophie. Er wurde an der Universität Innsbruck mit einer experimentellen Arbeit auf dem Gebiet Strahlenbiologie zum Dr. phil. promoviert. Nach einer kurzen Assistentenzeit ging er von 1965 bis 1968 als „Postdoc“ (Research Fellow) an die Cornell University, Ithaca (New York), kehrte 1970 wieder kurz an die Universität Innsbruck zurück, um dann von 1971 bis 1975 am Institut für Zellbiologie der Medizinischen Fakultät der Universität München zu arbeiten. In dieser Zeit hat er sich 1974 im Fach Zellbiologie an der Universität Innsbruck habilitiert. Es folgte 1977 eine Zeit als „Postdoc“ am Centre National de Recherche Scientifique in Gif-sur-Yvette nahe Paris und ein Aufenthalt an der Universität Innsbruck bis zur Berufung auf den Lehrstuhl für Zellbiologie an der Universität Konstanz, den er von 1978 bis 2006 führte. Hier forschte er an der Sekretionssteuerung im Protozoon *Paramecium tetraurelia* (Ciliaten, Alveolata) sowie an neurosekretorischen und neuronalen Zellen, auch unter Einsatz neu entwickelter Methoden. Er lehrte Zellbiologie und Histologie und war 1981/82 und 1992/93 Dekan der Biologischen Fakultät. Von 1984 bis 1986 war er Präsident der Deutschen Gesellschaft für Elektronenmikroskopie. 1985 und 1992 organisierte er große Kongresse mit 750 bzw. über 500 Teilnehmern für die Gebiete Elektronenmikroskopie (Internationale Dreiländer-Tagung) bzw. Zellbiologie. An Forschungspreisen erhielt er 1969 den „Theodor-Körner-Preis“ des österreichischen Bundespräsidenten, 1971 den Forschungspreis der Pharmafirma Sandoz und 1977 sowie 1980 den Forschungspreis der Pharmafirma Höchst. In den 1990er-Jahren war er zeitweise als Gastprofessor am Instituto de Biofísica der Universidad Federal do Rio Do Janeiro tätig. Bis 2006 forschte er an der Universität Konstanz mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft, in der letzten Zeit überwiegend zu den Themen intrazellulärer Vesikelverkehr und intrazelluläre Signalübertragung. Durch die Arbeiten mit Protozoen ergaben sich letztlich auch Kontakte und Publikationen mit brasilianischen und US-amerikanischen Kollegen, die an verwandten pathogenen Protozoen arbeiten (Malaria- und Toxoplasmose-Erreger aus der Gruppe der Apicomplexa, Trypanosomen). Darüber hinaus liefen Kooperationen mit Kollegen der Neurobiologie über Membran-Mikrodomänen und Prionprotein. Verschiedentlich wurden Arbeiten in führenden Fachjournalen veröffentlicht, u. a. im *Journal of Cell Biology* (Rockefeller University Press (N.Y.)), *Proceedings Nature* (London), *National Academy of Science USA*, *Proceedings of the Royal Society Cambridge* etc. Insgesamt wurden die über 265 Publikationen mehr als 10.000-mal in der Fachliteratur zitiert. Der Autor ist Herausgeber mehrerer Bücher über zellbiologische Spezialgebiete sowie Erstautor eines Einführungs-Lehrbuches für das Fach Zellbiologie, das auch in mehrere Sprachen, u. a. in Chinesisch, übersetzt wurde. Er ist Mitherausgeber (Associate Editor) des *Journal of Eukaryotic Microbiology*.



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

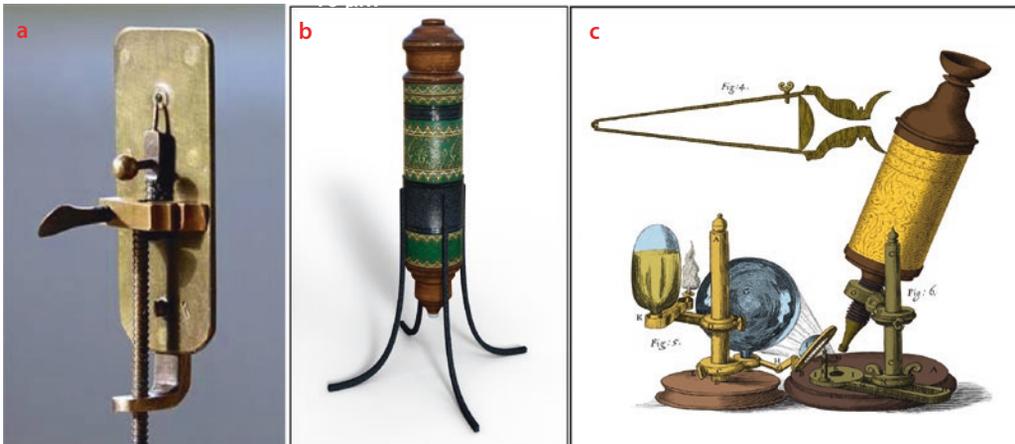
Die Geschichte zeigt Entwicklungen auf, die oft nicht vorhersehbar waren, dann aber getrieben wurden durch kleine oder auch großartige Beobachtungen, die neue Konzepte als Suchspur ergaben – oft weiter angetrieben durch wieder neue Beobachtungen und Konzepte. Vielfach gingen neuen Entdeckungen neue Erfindungen voraus. Dies 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



▣ **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 geeignete Herstellungstechnik vermindern konnte. (Quellen: (a) Wikimedia [1], (b) Borkia/stock.adobe.com, (c) © Science Source/Science Photo Library)

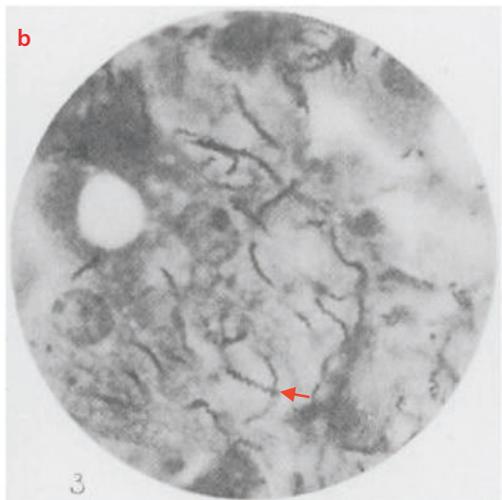
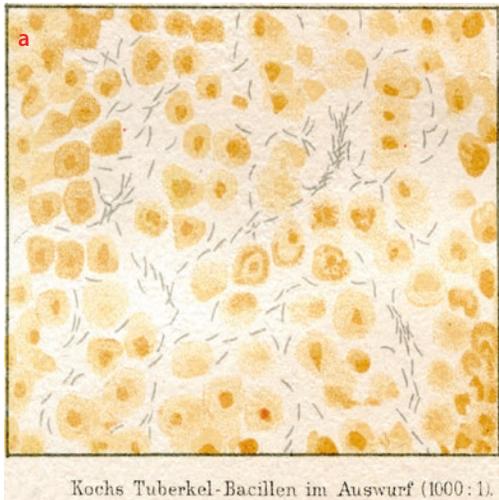
1.1 · Frühe Nutzenanwendungen förderten den Fortschritt

die Verwendung als „Flohgläser“, mit deren Hilfe man die Marterwerkzeuge 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 differenzieren: längliche („Stäbchen“), rundliche („Kokken“) und schraubige („Spirillen“) (■ Abb. 1.2). Der Tuberkulose-Erreger (*Mycobacterium tuberculosis*) wurde 1882 identifiziert, ebenso 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 Cholerabakterien, 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



■ **Abb. 1.2** Frühe mikroskopische Bilder von Bakterien: (a) Erreger der Tuberkulose (heute: *Mycobacterium tuberculosis*), (b) Spirochäten (*Treponema pallidum*, der 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])

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 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 nach wie vor 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 Friedrich Wöhler den Beweis, dass sich organische Substanzen, die man vorher nur aus der Natur kannte, durchweg 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 (AgOCN) und Ammoniumchlorid (NH_4Cl). Bis dahin glaubte man an eine treibende Naturkraft („*vis vitalis*“) im aris-

totalischen 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 Seeigeleiern 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 differenzieller Färbung, erlaubten 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 Hermann von 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 Transfektivi-

onsmethoden 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 folgten 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 ge-

- lang, 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 mehr als die Hälfte seines eigenen Gewichtes 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 Ca^{2+} -Spiegel ansteigen lässt, wenn 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 Stickstoffmonoxid – 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. *Microscopy Today*. ► <https://doi.org/10.1017/48S1551929518000470>
8. ► <https://lensonleeuwenhoek.net/content/hook-es-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 – 19
- 2.4 Beispiele für frühe Ansätze zu modernen Methoden, Korrekturen alter Ansichten, rezente Entwicklungen und neue Überheblichkeiten – 19
- 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.

rufliche“ 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 Nutzenwendungen, 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:

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 „nebenbe-

» 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 Halley'sche 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 schnell leitende Nervenfasern umhüllen und so elektrisch isolieren, sind nach ihm benannt. Sein Werk aus dem Jahr 1839 betitelte er „Mikroskopische Untersuchungen über die Übereinstimmungen in der Struktur und dem Wachstum 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 der Lage, in bescheidenem Ausmaß zwar, 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. Nicht nur F. Reddi hatte sich gegen die *generatio spontanea* ausgesprochen, sondern auch der französische Mikroskopiker und Protozoologe Louis Joblot, ein Zeitgenosse Van Leeuwenhoeks. Und noch 1986 zogen K. Hausmann und W. Foissner gegen die alte Ansicht zu Felde: in einem Artikel mit dem Titel „Das Pantoffeltierchen aus dem Heuaufguss gibt es nicht!“ 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 Murein-sacculus, 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 Lungenentzündungen 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, archaeo“ = ursprünglich) entgegengestellt werden (unten).

Cyanobakterien wurden früher unter dem Namen Cyanophyceae oder Blaualgen geführt, obwohl sie keinen Zellkern besitzen. Sie haben eine dicke Zellwand, werden aber zu 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 Cyanophyteen. Übereinstimmungen und Unterschiede“ [9]. Er doziert:

» Es ist beinahe 20 Jahre her, seit ich versucht habe, die systematischen Beziehungen zwischen Bakterien und Cyanophyteen, 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 (► Abschn. 2.2.4).

Bereits zu den Anfangszeiten, als man die ersten Blaualgen mikroskopisch zu untersuchen begann, konnte man entlang der schnurförmig zusammenhängenden grünen Zellen in Abständen dicke, farblose Heterocysten feststellen; später fand man, dass sie zur Stickstofffixierung in der Lage sind. Es kann also vereinzelt bereits auf frühem evolutionärem Niveau eine Zelldifferenzierung einfacher Art geben.

2.2.2 Neue wissenschaftliche Gesellschaften wurden gegründet

Vorausgegangen waren US-Amerikaner, die sich 1959 zur Gründung der American Society for Cell Biology (ASCB) zusammenschlossen, 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

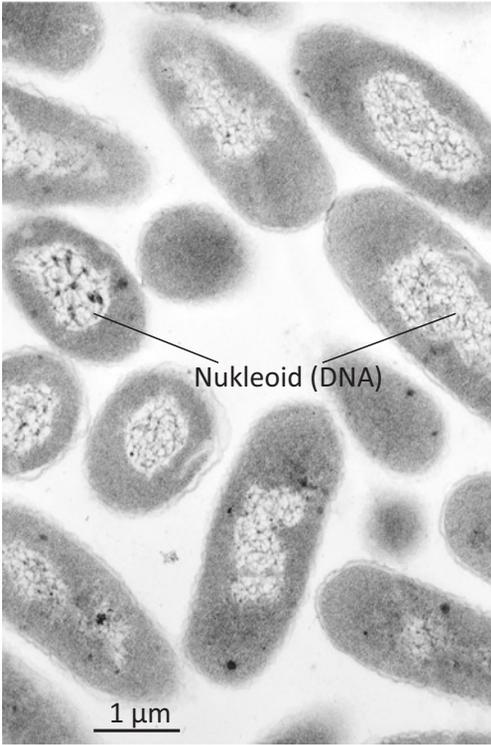
Alle Bakterienzellen enthalten, in freier Form im Cytoplasma eingebettet, ein DNA-Molekül, das ringförmig geschlossen und frei von Introns und von assoziierten Proteinen in der Art von Histonen ist (mit Ausnahmen bei Archaeobakterien). Alle Bakterien, Eubakterien wie Archaeobakterien, haben Ribosomen 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 (► Abschn. 4.4) hatte auf lichtmikroskopischem Niveau aufgezeigt, dass Bakterien ein „Nukleoid“ mit DNA enthalten. In den 1950er-Jahren zeigte sich dieses Nukleoid den Deutschen P. Giesbrecht, später als Direktor am Ro-

bert Koch-Institut tätiger Bakteriologe, und G. Piekarski, späterer Parasitologe, 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).

Überdies wurde beobachtet, dass auch noch eine membranäre Struktur, das Mesosom, erst bei der chemischen Fixierung entsteht; das Mesosom ist der Ort, an dem die bakterielle DNA angeheftet ist. Es wurde von Lickfeld als Techn(ik)osom gebrandmarkt. Klärung kam 1983, als Lickfeld gemeinsam mit dem späteren Nobelpreisträger für Chemie (2017), dem Schweizer J. Dubochet, das Problem mit nichtchemisch fixierten, schnell eingefrorenen Bakterien und ihrer Analyse im gefroren-hydratisierten Zustand in einem Elektronenmikroskop mit Objektkühlung anging [11]. Die DNA ist locker verteilt, und ein Mesosom war nicht sichtbar; es ist wohl ein kollabierter Bereich der Zellmembran, an den die DNA angeheftet ist, also ein reproduzierbares Artefakt.

Die Zahl der Gene in Bakterien liegt zwischen 500 und 7500, die Zahl der Nukleotidpaare wird mit zwischen ≈ 160 kbp (Kilobasenpaare) in *Carsonella ruddii* und ≈ 13 Mbp (Megabp) in *Sorangium cellulosum* angegeben – was eine gewisse Diskrepanz zwischen den Angaben für die Zahl der Gene und der Basenpaare beinhaltet. Im Vergleich dazu hat das Kerngenom des Menschen einen Umfang von 3 Gigabp mit ≈ 22.500 proteinkodierenden



■ **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])

Genen, wobei allerdings die Kodierdichte bei Bakterien wegen des weitestgehenden Fehlens von Introns (außer bei Archaea) wesentlich höher ist.

Auch Bakteriengeißeln wurden lichtoptisch erkannt, allein aufgrund der Fortbewegung der damit ausgestatteten Bakterien. 1977 erschien eine richtungweisende Publikation in den *Proceedings of the National Academy of Science USA* mit dem Titel „A protonmotive force drives bacterial flagella“ [12]. Damit war eine funktionelle Grunderkenntnis formuliert und es war der Grundstock gelegt für zahlreiche Untersuchungen bis in den molekularen Bereich, die bis in unsere Tage andauern. Auf dieser Grundlage konnte 2003 ein Artikel von H. C. Berg die molekulare *In-situ*-Struktur des Flagellenmotors und seine Funktion eng an den aktuellen Stand heranbringen [13]. Diese komplexen, multimeren Molekülaggregate bestehen aus einem Ankerteil in der (inneren) Zellmembran und einem aufgesetzten Teil, an dem die Bakteriengeißel ansetzt (■ Abb. 17.3). Hier wird ein Protonengradient, ΔH^+ , zwischen dem Außenraum (äußere Lipidschicht bzw. Peptidoglykanschicht) einerseits und dem Cytosol andererseits ausgenutzt. Die Protonen werden über verschiedene Transportmechanismen unter ATP-Verbrauch andauernd aus der Zelle transportiert und bilden so einen Stausee, der nur über die Motorproteine des Flagellums ins Cytosol zurückfließen kann. Dabei wird der in der Zellmembran verankerte Basisteil zur Rotation gebracht, was seinerseits den äußeren Teil mit der angehefteten Geißel ins Rotieren bringt und auf diese Weise das Bakterium vorwärtstreibt. So hat die Natur bei den Bakterien das Rad, den Rotationsmotor, die Turbine und die Schiffsschraube bereits sehr früh in der Evolution erfunden (► Abschn. 17.3).

Mit der Elektronenmikroskopie wurden weitere, immobile Anhänge der Bakterienzelle, die früher Fimbrien genannten Pili, entdeckt. Den Anfang machten 1950 die Niederländer A. L. Houwink und W. Iterson mit der Arbeit „Electron microscopical observations on bacterial cytology. II. A study on flagellation“ [14]. Im Appendix

bemühen sie sich noch einmal, Zweifel zu beseitigen:

- » That they do not represent young flagella can be derived from the manner in which flagella grow out; they also lack the smooth undulation of flagella.
[Dass sie keine jungen Geißeln darstellen, kann aus der Art erschlossen werden, wie sie auswachsen; ihnen fehlt auch die glatte Wellenbewegung der Geißeln.]

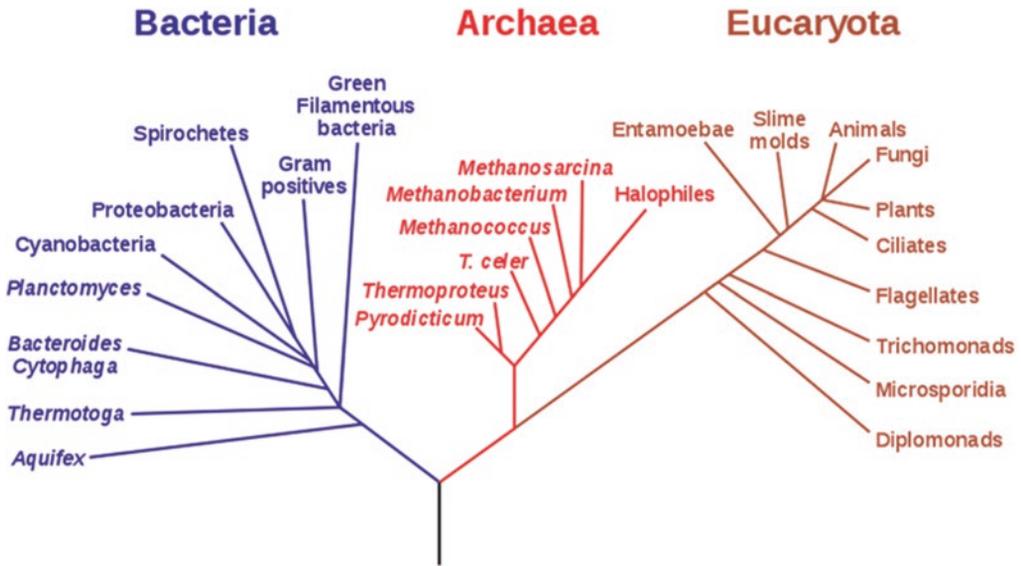
Damit war eine vorsichtige Abgrenzung der starren und relativ kurzen Pili von den Flagellen erreicht. 1955 beschrieb eine schottische Gruppe unter dem Titel „Non-flagellar filamentous appendages (fimbriae) and haemagglutinin activity in *Bacterium coli*“ den agglutinierenden (verklebenden) Effekt der Pili [15]. Diese sind filamentär-polymere Lektine (► Abschn. 4.4.2), die an spezifische Zuckerreste der Glykokalyx von Eukaryotenzellen binden und diese, wie im Falle der Erythrocyten, zur Verklumpung bringen. Zunächst kannte man Pili nur von gramnegativen und erst mit Verzögerung auch von grampositiven Bakterien. Da sie auch pathogenen Formen zum Andocken verhelfen, rückten Pili immer mehr in den Fokus von Hygiene und Pathologie (► Abschn. 15.4).

2.2.4 Eine moderne Weichenstellung in der Bakteriologie

Die Unterscheidung zwischen Eubakterien und Archaeobakterien wurde ab 1977 vom US-amerikanischen Mikrobiologen Carl Woese begründet [16] und 1981 gemeinsam mit dem deutschen Botaniker und Mikrobiologen Otto Kandler auf dem (sehr leicht zu besteigenden) Hochhiss-Gipfel im Tiroler Rofangebirge gefeiert. Das Hauptkriterium war ursprünglich der Unterschied in der 16S-RNA der Ribosomen, jenen mak-

romolekularen „Self-assembly“-Strukturen (wörtlich: Selbstzusammenbau), welche die Proteinsynthese durchführen. Woese wählte die 16S-rRNA wegen besserer Vergleichbarkeit, da diese Form von rRNA in allen Prokaryoten und in vergleichbarer Größe (18S) auch in Eukaryoten vorkommt. Auch hat die 16S-rRNA mit ca. 1500 Nukleotiden genügend Bausteine, um statistisch sicherere Aussagen zu erzielen als etwa mit der 5S-RNA (ca. 120 Nukleotide). Ab 1990 differenzierte Woese unter Einbeziehung weiterer Kriterien drei Organismenreiche: Bacteria (Eubakterien), Archaea (= Archaeota, Archaeobakterien) und Eucarya mit Protisten (tierische Protozoen und pflanzliche Algen) sowie mit höheren Pflanzen und Tieren, wie in ► Abschn. 17.2 und 17.4 genauer besprochen wird (■ Abb. 2.3). Die Eucarya werden jetzt meist als Eukaryoten geführt – Zellen mit einem mikroskopisch sichtbaren, also distinkten Zellkern („εὔ, *eu*“ = schön, gut; „κάρυον, *káryon*“ = Nuss), im Gegensatz zu allen Prokaryoten („Bakterien“).

Archaeobakterien – das hört sich nach alten Stammformen an, zumal sie in so unwirtlicher Umgebung vorkommen wie sauren, methanhaltigen oder sehr heißen Habitaten („Extremophile“). Obwohl das an harsche Urzeiten erinnert, sind die Archaeobakterien jünger als die Eubakterien, und sie bilden eine Komponente zur Evolution der Eukaryoten, mit denen sie verschiedene Merkmale teilen: das Vorkommen von Introns, Spleißvorgänge, Bindung von histonähnlichen Proteinen an die DNA und übrigens auch die Existenz von Proteasomen zum intrazellulären Abbau von Proteinen. Lediglich die Größe der Ribosomen (70S) ist wie bei Eubakterien. Manche der extremophilen Archaeobakterien gerieten in den letzten Jahren in den Fokus, weil sie Prozesse beherrschen, die für moderne Technologien wegweisend sein könnten. Das geht aus einem Forschungsbericht des Max-Planck-Instituts in Bremen in 2020 hervor. So beherrscht das marine



■ **Abb. 2.3** Phylogenetischer Stammbaum (Dendrogramm) der drei Organismenreiche nach den Erkenntnissen von Carl Woese (um 1980). Die „Bakterien“ (kernlose Prokaryoten) wurden getrennt in „echte/eigentliche“ Bakterien (Bacteria, u. a. mit Proteo- und Cyanobakterien und Spirochäten) und in Archaeobakterien (Archaea, mit thermophilen, halophilen [salzliebenden] und methanogenen Arten). Die Archaeobakterien suggerieren durch ihre Eigenschaften eher die Entstehung in einer unwirtlichen Urwelt, obwohl sie jünger sind als die anderen Bakterien. Daneben entwickelten sich die Eukaryoten (mit Zellkern), zu denen Einzeller (Algen und Protozoen) und Vielzeller gehören (Tiere und Pflanzen). (Quelle: [16])

Bakterium *Methanothermococcus thermolithotrophicus* die Umwandlung von Sulfat (SO_4^{2-}), Sulfit (SO_3^{2-}), N_2 und CO_2 in ihre reduzierteste Form, nämlich Dihydrogensulfid, Ammoniak und Methan. *Clostridium autoethanogenum* kann toxisches Kohlenmonoxid (CO), H_2 und CO_2 in Biokraftstoffe umwandeln.

Woese wurde für seinen epochalen Vorschlag harsch kritisiert, auch von hochrangigen Fachkollegen wie Ernst Mayr. Dieser aus dem Allgäu stammende US-amerikanische Biologe, Autor des lesenswerten Wälzers „The Growth of Biological Thought“ [17], dominierte die Evolutionsbiologie über Generationen wie kaum ein anderer; darüber gab es Klagen, Autoren nichtkon-

former Manuskripte hätten es nicht leicht gehabt. Unser Konstanzer Kollege Hubert Markl († 2015), Ex-Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft und späterer Präsident der Max-Planck-Gesellschaft und selbst Evolutionsbiologe, hat den alten Patriarchen Mayr anlässlich der Verleihung der Ehrendoktorwürde in Philosophie (!) 1994 in launiger Weise als „selbst ein wissenschaftliches Fossil“ vorgestellt. Darüber hat sich der damals 90-Jährige sichtlich gefreut: Vom Subjekt war er sozusagen selbst schon zum Objekt wissenschaftlichen Interesses geworden. Woese aber wurde in der Zeitschrift *Science* einmal als „microbiology’s scarred revolutionary“ (narbenbedeckter Revolutionär) bezeichnet. Gerechtigkeit