

# Nobelpreiswürdig: Aufklärung der Ribosomenstruktur und Einblicke in den Mechanismus der Translation\*\*

Knud H. Nierhaus\*

Elektronenmikroskopie · Ribosomen · Röntgenbeugung · Strukturaufklärung · Strukturelle Biologie

**I**m Jahr 1999 wurde in vier Beiträgen über Kristallstrukturen ribosomaler Partikel bei mäßiger Auflösung (ca. 5 Å) berichtet<sup>[1–4]</sup> – ein Indiz, dass ein wissenschaftlicher Durchbruch besonders auf dem Gebiet der Proteinbiosynthese kurz bevorstand. Tatsächlich folgte in den Jahren 2000 und 2001 eine zweite Welle von Beiträgen aus denselben Arbeitsgruppen, in denen über hoch aufgelöste (2.4–3.0 Å) ribosomale Untereinheiten<sup>[5–7]</sup> sowie das vollständige Ribosom bei 5.5 Å berichtet wurde.<sup>[8]</sup> Diese Arbeiten kamen für die Ribosomenforschung einem Erdbeben gleich – nach etwa einem Jahrzehnt langsamem Fortschritts hatten wir nun plötzlich die Struktur eines der kompliziertesten Komplexe der Zelle, des Ribosoms, direkt vor unseren Augen. Das Ribosom wandelt die in den Genen kodierte Information in Proteine um, die aus Ketten von Aminosäuren aufgebaut sind, und existiert seit dem Beginn der Entwicklung der ersten Zellen auf unserem Planeten vor etwa 3.5 Milliarden Jahren. Es war sofort klar, dass ein Durchbruch dieser Größenordnung mit dem Nobelpreis geehrt werden sollte, es gab jedoch ein offensichtliches Dilemma: An den entscheidenden Arbeiten waren vier Gruppen beteiligt, der Nobelpreis kann jedoch von höchstens drei Forschern geteilt werden.

Denjenigen Forschern, die im weiteren oder engeren Sinne mit dem Gebiet der Translation und Ribosomenstruktur zu tun hatten, war bewusst, dass diese revolutionären Arbeiten nicht vom Himmel gefallen waren. So war Ada Yonath (Abbildung 1) in den späten 1970ern einer Einladung von Heinz-Günther Wittmann, dem damaligen Direktor des Max-Planck-Instituts für Molekulare Genetik in Berlin, gefolgt, um die Ribosomenstruktur mithilfe der Röntgenkristallographie zu untersuchen – in jenen Tagen eine mutige, als schier unmöglich geltende Aufgabe. Wittmann machte seine Abteilung am Berliner Institut in den 1970ern und 1980ern zu einem Mekka der Ribosomenforschung. Er und Masayasu Nomura galten in den späten 1980ern als Hauptkandidaten für den Nobelpreis. In Nomuras Labor wurde das Verfahren zur Rekonstitution der kleinen ribosomalen Untereinheit aus ihren Komponenten entwickelt; dies lieferte zugleich den



**Abbildung 1.** Die drei Nobelpreisträger. Von links: Venkatraman Ramakrishnan, Thomas A. Steitz und Ada E. Yonath (Scanpix/AFP/US; Michael Marsland/Yale University; Micheline Pelletier/Corbis).

Hinweis, dass die ribosomalen Komponenten die Information enthalten, die benötigt wird, um die korrekte Ribosomenstruktur anzunehmen („das Wunder von Masayasu“). Nomura legte den Grundstein für unser Verständnis der translationalen Kontrolle der Synthese von ribosomalen Proteinen in Madison und setzte seine Forschung anschließend in Irvine mit bahnbrechenden Arbeiten zur Ribosomenbiogenese in Eukaryoten und der Organisation der Nucleolen fort.<sup>[9]</sup>

Yonath und Wittmann demonstrierten als erste, dass die Kristallisierung ribosomaler Partikel tatsächlich möglich ist. Die Struktur der ersten Kristalle wurde 1980 veröffentlicht;<sup>[10]</sup> dabei handelte es sich um solche der großen Untereinheit, die aus dem Extremophil *Bacillus stearothermophilus* isoliert wurde. Es sollte allerdings noch weitere 15 lange Jahre dauern, bis gut beugende Kristalle erhalten wurden, und dank wesentlicher technischer Verbesserungen, die in der Zwischenzeit gelungen waren, konnten zufriedenstellende Beugungsmuster gesammelt werden, fünf Jahre nach dem zu frühen Tod von Wittmann im Jahr 1990. Zu diesen Verbesserungen zählte Yonaths Einführung von Tieftemperaturbedingungen, ohne die die Ribosomenkristalle durch die enorme Lumineszenz des Synchrotronstrahls zerstört werden, bevor Beugungsdaten gesammelt werden können. Weitere bedeutende technische Entwicklungen umfassten die Verbesserung der Intensität der Synchrotronstrahlen sowie die Erhöhung der Detektorempfindlichkeit. Wittmanns Gruppe wurde nach dessen Tod von Francois Franceschi (jetzt bei Rib-X in New Haven, USA) übernommen, und unter seiner Anleitung wurden praktisch all die Kristalle präpariert, deren Daten von Ada Yonath (die mittlerweile zur Max-Planck-

[\*] K. H. Nierhaus  
Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik, AG Ribosomen,  
Ihnestraße 73, 14195 Berlin (Deutschland)  
E-Mail: nierhaus@molgen.mpg.de

[\*\*] Ich danke meinen Kollegen Markus Pech, Christian M. T. Spahn und Daniel N. Wilson für ihre Hilfe und Diskussionen.

Outstation am DESY nach Hamburg gewechselt war) und ihren Mitarbeitern gesammelt und analysiert wurden.

Thomas Steitz (Abbildung 1) hatte zwei exzellente junge Wissenschaftler unter sich, Nenad Ban und Poul Nissen, die wesentlich zur Ribosomenkristallographie in der Steitz-Gruppe beitrugen und ihre herausragenden Arbeiten später in Zürich bzw. Aarhus fortsetzten. Ich erinnere mich, dass Tom nach ihrem Fortgang erwähnte, dass er sich kaum vorstellen könne, je wieder solch hervorragende Mitarbeiter zu haben (allerdings geschah dies später doch wieder, wie er hinzufügte). Die herausragende Qualität der Arbeitsgruppe von Steitz beruht darauf, dass er sich auf Enzyme und Faktoren der molekularen Genetik (Replikation, Transkription und Translation) konzentriert, mit dem Resultat, dass der enormen Zahl an Strukturen, die in seiner Gruppe in den letzten Jahrzehnten gelöst wurden, größte Aufmerksamkeit zuteil wurde.

Venki Ramakrishnan (Abbildung 1) ist der jüngste der drei Preisträger und von enormem Intellekt. Dies wird durch die Tatsache verdeutlicht, dass er im Laufe seiner Karriere mehrere Male innerhalb des breiten Ribosomenforschungsgebiets die Fachrichtung gewechselt hat: Befasste er sich anfangs noch zusammen mit Don Engelman und Peter Moore mit der Neutronenbeugungsanalyse der kleinen ribosomalen Untereinheit, wechselte er später zur Kristallographie ribosomaler Proteine, um dann plötzlich (für uns fast wie aus dem Nichts) zu einem der führenden Forscher auf dem Gebiet der Ribosomenkristallographie zu werden. Venki vereint eine umfassende Kenntnis ribosomaler Funktionen mit der Kenntnis technischer Erfordernisse der Strukturforschung, ist bewandert auf dem Gebiet der klassischen Musik (sein Sohn spielt Cello in einem jungen und begabten Quartett), spricht Spanisch und ist in der Lage, Beiträge in russischer Sprache zu lesen.

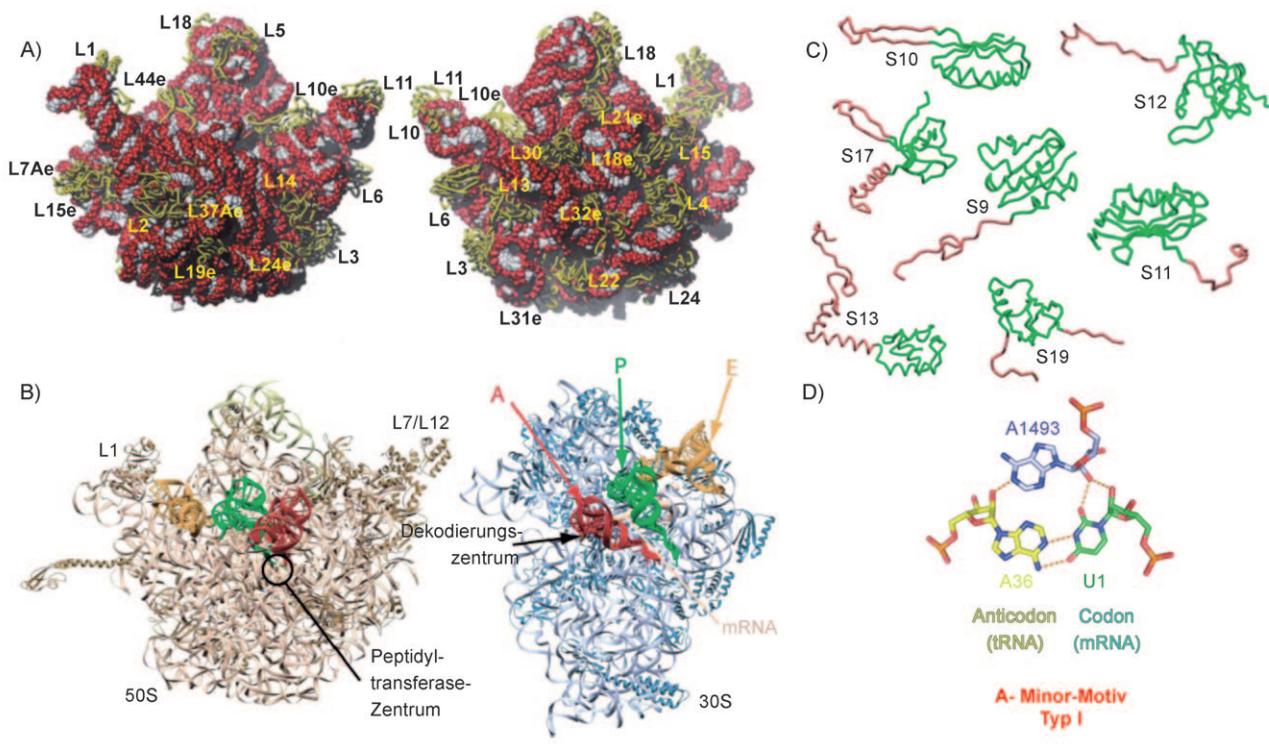
Bevor wir einen Blick auf die besonderen Leistungen der Preisträger und die revolutionäre Bedeutung ihrer Arbeiten werfen, wollen wir kurz zurück in die Zeit um das Jahr 1990 gehen, als die ersten vielversprechenden Beugungsmuster erhalten wurden, deren Phasenabgleich jedoch noch nicht möglich war. Was die Kristallisationstechnik angeht, so ist der Beitrag einer russischen Gruppe in Pushchino<sup>[11]</sup> zu erwähnen, die kurz vor Yonath et al. ein Kristallisationsverfahren für Ribosomen aus *Thermus thermophilus* entwickelte; die Ribosomen dieses Bakterienstammes wurden zu Modellribosomen für die Ribosomenkristallographie. Ein Mitglied der russischen Gruppe war Marat Yusupov, der zehn Jahre später zusammen mit Jamie Cate die Kristallisationsstudien in Harry Nollers Gruppe vorantreiben sollte. Auch diese jungen Wissenschaftler setzten ihre herausragenden Arbeiten zu Ribosomen als unabhängige Wissenschaftler in Straßburg bzw. Berkeley fort.

Um 1995 machte man sich auf die Suche nach frischen Ideen zur Lösung des lästigen Phasenproblems. Drei Strategien eröffneten schließlich den Zugang zu hoch aufgelösten Strukturen; über zwei davon wurde 1998 in einem Beitrag von Steitz et al. berichtet.<sup>[12]</sup> 1) Tieftemperatur-Elektronenmikroskopie(Kryo-EM)-Strukturen der großen ribosomalen Untereinheit, bestimmt durch die Gruppe von Joachim Frank in Albany (jetzt in Columbia, New York), waren hilfreich für

die ersten Schritte. Die Phasen wurden dabei nach der klassischen Methode des molekularen Ersatzes (molecular replacement) berechnet. 2) Isomorpher Ersatz mit Schweratomclustern führte zu experimentellen Phasen, wie sie zuvor für Nucleosomen gezeigt worden waren.<sup>[13]</sup> 3) Eine dritte Strategie bestand darin, die starke anomale Streuung einiger Schweratome zu nutzen, die vorher bereits für die Strukturaufklärung kleinerer Enzyme zum Einsatz gekommen waren.<sup>[14]</sup>

Welches sind nun die wesentlichen Errungenschaften dieser Revolution in der Strukturbioologie?

1. Die Proteinbiosynthese geschieht an der Grenzfläche zwischen beiden Untereinheiten im 70S-Ribosom, die praktisch frei von Proteinen ist (Abbildung 2A,B). Die beiden essenziellen Zentren des Ribosoms – das dekodierende Zentrum auf der kleinen Untereinheit und das Peptidyltransferase-Zentrum auf der großen – bestehen hauptsächlich aus rRNA, was Tom Cech zu der berühmten Feststellung veranlasste: „Das Ribosom ist ein Rizym“.<sup>[15]</sup>
2. Ein Ribosom enthält 50 bis 70 Proteine je nach Stamm/Organismus. Trotz dieser großen Zahl sind jedoch üblicherweise rRNAs die Hauptkomponenten und stellen  $\frac{2}{3}$  der Ribosomenmasse in Bakterien ( $\frac{1}{2}$  in Eukaryoten und  $\frac{1}{3}$  in einigen Mitochondrien). Viele ribosomale Proteine zeigen das auffällige Merkmal einer kugelförmigen Domäne, die sich meist auf der Ribosomenoberfläche befindet und lange Fortsätze aufweist, die in das Ribosom hineinragen (Abbildung 2C). Diese Fortsätze spielen eine wichtige Rolle für die korrekte Bildung und Stabilität des Ribosoms.
3. Mit den ersten Kristallstrukturen erhöhte sich die Zahl der bekannten RNA-Strukturen schlagartig um das 10-Fache. Trotz dieses enormen Fortschritts wurden erstaunlicherweise aber nur zwei neue Motive von RNA-Strukturen beobachtet, und zwar das A-Minor-Motiv und der K-Turn. Charakteristisch für das A-Minor-Motiv (siehe Abbildung 2D) ist ein Adeninnucleotid, das sich in die kleine Furche einer Helix hineinfaltet und dabei H-Brücken mit den 2'-OH-Gruppen eines einzelnen Basenpaares bildet.<sup>[16]</sup> 186 solcher Adeninreste wurden in der großen ribosomalen Untereinheit von *H. marismortui* identifiziert und sind daher eines der wesentlichen Elemente für die Stabilisierung der dreidimensionalen Ribosomenstruktur. Weiterhin spielen A-Minor-Motive eine wichtige Rolle bei den entscheidenden Schritten des ribosomalen Dekodierungsprozesses (siehe unten) und am Peptidyltransferase-Zentrum. Das zweite Motiv, der K-Turn, ist von geringerer Bedeutung; es verbindet zwei Helices in einem Winkel von 120° aufgrund eines Knicks der Phosphodiesterkette innerhalb einer internen Schleife zwischen den beiden Helices.
4. Alle drei Preisträger erkannten von Anfang an, dass sich Ribosomenkristalle in Lösungen von Liganden, z.B. Antibiotika, einweichen ließen, was die genaue Charakterisierung der spezifischen Bindungsstelle des Wirkstoffs ermöglicht. Dies ist wichtig nicht nur für die Aufklärung des Wirkmechanismus und der Resistenzmechanismen von Antibiotika, sondern auch für die Identifizierung von



**Abbildung 2.** Die Ribosomenstruktur. A) Die große ribosomale Untereinheit des Archaeabakteriums *H. marismortui* aus zwei Blickwinkeln; links: die Grenzflächenseite, die in der Mitte, wo sich das Peptidyltransferase-Zentrum befindet, keine ribosomalen Proteine (gelb) zeigt; rechts: zytoplasmatische Seite, wo die ribosomalen Proteine gleichmäßig über die Oberfläche verteilt sind.<sup>[22]</sup> B) Grenzflächenseite beider Untereinheiten mit den Anknüpfungspunkten für eine tRNA, die sich während der Proteinbiosynthese durch die drei ribosomalen Bindungsstellen A, P und E bewegt; braun: große Untereinheit, blau: kleine Untereinheit.<sup>[23]</sup> C) Beispiele für die Struktur einiger ribosomaler Proteine der kleinen Untereinheit.<sup>[24]</sup> D) Das erste Basenpaar der Codon-Anticodon-Wechselwirkung im Dekodierungszentrum; Erklärungen siehe Text.<sup>[18]</sup>

Regionen des Wirkstoffmoleküls, die sich modifizieren lassen, um seine Bindungseigenschaften mit dem Ziel einer höheren medizinischen Effizienz zu verbessern; beides sind Aspekte, die von großem Interesse für die Pharmaindustrie sind. Wegen seiner vielen Angriffspunkte ist das Ribosom eines der Hauptziele für Antibiotika. Es ist klar, dass die Ribosomenstrukturen eine zentrale Rolle für das zukünftige Wirkstoff-Design zur Entwicklung besserer Inhibitoren spielen werden.

- Eine herausragende Leistung von Ramakrishnan war die Entschlüsselung der Prinzipien des Dekodierungsmechanismus an der A-Position der kleinen ribosomalen Untereinheit. Jahrzehntelang hatten wir angenommen, dass das Ribosom die Stabilität der Basenpaarung der Codon-Anticodon-Wechselwirkung am Dekodierungszentrum in der A-Position misst, um eine hohe Translationsgenauigkeit sicherzustellen. Die Konsequenz wäre, dass AU-reiche Codon-Anticodon-Wechselwirkungen fehleranfälliger als GC-reiche sein sollten. Ein 25 Jahre zuvor von Siv Andersson und Chuck Kurland veröffentlichter Beitrag<sup>[17]</sup> hatte jedoch gezeigt, dass dies nicht den Tatsachen entsprach: Beide Arten von Codons werden mit gleicher Genauigkeit dekodiert. Ramakrishnans Strukturen lösten dieses Rätsel:<sup>[18]</sup> Als Beispiel ist in Abbildung 2D das erste Basenpaar der Codon-Anticodon-Wechselwirkung (U1-Rest aus dem UUU-Codon und A36-Rest aus dem 3'-Nucleotid des Anticodons) gezeigt. Der universell kon-

servierte A1493-Rest dreht sich in die kleine Furche des Basenpaares hinein und bildet drei sequenzunabhängige H-Brücken mit den 2'-OH-Gruppen beider Ribosereste und einem O2-Substituenten der Uracileinheit; die letztgenannte Brücke ist auch unspezifisch, da bei Vorliegen eines Purins an dieser Codonstelle ein N3-Substituent dieselbe Position einnehmen und ebenso als Protonenakzeptor fungieren würde wie O2. Nur im Fall einer korrekten (kognaten) Watson-Crick-Wechselwirkung befinden sich die H-Brücken in einer optimalen räumlichen Anordnung und haben damit die höchste Bindungsenergie und Stabilität. Ein unkorrektes Basenpaar (nah-kognitive Codon-Anticodon-Wechselwirkung) wäre weniger stabil; diese Energiedifferenz ist der unterscheidende Faktor für die Auswahl der korrekten Aminoacyl-tRNA. Die wichtige Konsequenz dieses Mechanismus besteht darin, dass nicht die Stabilität des Basenpaares, sondern vielmehr die Korrektheit der räumlichen Anordnung eines Watson-Crick-Paares vom Dekodierungszentrum gemessen wird. Dasselbe Prinzip ist auch maßgeblich für das mittlere Basenpaar der Codon-Anticodon-Duplexstruktur, bei dem der Energieunterschied noch größer ist, während das dritte Basenpaar nicht dieser Regel folgt und – in der Wobble-Position – nicht stark zur Unterscheidung beiträgt. In der Tat hat ein Dekodierungsfehler infolge eines Fehlers an der dritten Position üblicherweise keine drastischen Konsequenzen für die Faltung, Struktur und

- Funktion eines Proteins (siehe Lit. [19] für eine Diskussion).
6. Die Struktur der großen ribosomalen Untereinheit löste gleich nach der Veröffentlichung durch die Steitz-Gruppe eine hitzige Diskussion über den Peptidbindungsmechanismus des ribosomalen Peptidyltransferase-Zentrums aus, und damit eine Flut genialer Mutagenesestudien aus verschiedenen Laboratorien zur Prüfung einer Beteiligung konservierter Nucleotide am Zentrum. In Kombination mit einer Moleküldynamikstudie wurde als Ergebnis ein zufriedenstellendes Bild des molekularen Mechanismus der einzigen enzymatischen Aktivität des Ribosoms erhalten.<sup>[20]</sup>

Wie eingangs erwähnt ist der Grund für die späte Vergabe des Nobelpreises für die Ribosomenstruktur die Tatsache, dass zu viele exzellente Forscher zu berücksichtigen waren. Zusätzlich zu den drei Preisträgern galten mindestens zwei weitere Forscher als Hauptkandidaten für den Preis, nämlich Harry Noller (Santa Cruz) und Joachim Frank (Albany). Noller und Mitarbeiter veröffentlichten 2001 die ersten Strukturen von 70S-Ribosomen, die mRNA und tRNAs an allen drei tRNA-Bindungsstellen – A, P und E – tragen (Abbildung 2B), und lieferten so wertvolle Hinweise auf die Bindung der tRNAs und auf Brücken zwischen Untereinheiten.<sup>[8]</sup> Ein Jahr zuvor hatten Joachim Frank und seine Mitarbeiter die Struktur der wichtigsten Komplexe des Elongationszyklus ermittelt (wobei sie Proben verwendet hatten, die in meiner Gruppe präpariert worden waren) und hatten damit den Grundstein für das erste Video gelegt, das die Proteinbiosynthese auf Basis experimenteller Befunde beschreibt.<sup>[21]</sup> Das Leistungsvermögen der Kryo-EM zeigt sich an der Tatsache, dass ca. 300 000 Partikel verwendet werden können, um eine hoch aufgelöste Ribosomenrekonstruktion mit einer Auflösung von bis hinab zu 5.5 Å zu erhalten, die anschließend für einen Abgleich mit den bekannten atomaren Strukturen des Ribosoms genutzt werden kann, um eine pseudo-atomare Auflösung zu erzielen. 300 000 Partikel entsprechen einer äußerst geringen Menge an Ribosomen, wenn man bedenkt, dass ein pmol  $6 \times 10^{12}$  Partikel enthält! Viele der funktionellen Komplexe haben bisher keine Kristalle ergeben, aber die meisten liefern Kryo-EM-Rekonstruktionen, sofern eine homogene Population in der Probe vorhanden ist. Mehrpartikel-Kryo-EM kann uns sogar Einblicke in die Strukturdynamik von Ribosomen in Lösung geben.

Der vorige Abschnitt deutet bereits an, dass die Aufklärung der Ribosomenstruktur im Kristall nicht das Ende der Ribosomenforschung ist – das Gegenteil ist der Fall. Die Kenntnis der Kristallstruktur ermöglicht das Design maßgeschneiderter biochemischer Experimente, und mit dem Aufkommen neuer Techniken wie der Einzelmoleküluntersuchung rückt das ultimative Ziel der Ribosomenforschung – die Aufklärung der Funktion und Dynamik des Ribosoms – in Reichweite. Noch verstehen wir kaum, welche Vorgänge sich auf molekularer Ebene abspielen, wenn tRNAs sich durch das Ribosom bewegen, beginnend mit der Besetzung der A-Position, gefolgt von zwei Translokationen zur P- und schließlich zur E-Position, von wo die tRNAs schließlich

freigesetzt werden. Man bedenke nur, dass eine tRNA ein großes Molekül von der Größe eines durchschnittlichen zytoplasmatischen Proteins ist und dass sich zwei dieser großen Moleküle zusammen und verbunden mit der mRNA über Codon-Anticodon-Wechselwirkungen auf präzise Weise durch das Ribosom bewegen müssen. Zu guter Letzt ist auch die Struktur eines eukaryotischen Ribosoms noch aufzuklären, am besten des Ribosoms von einem höheren Eukaryoten, z. B. von Ratten, Kaninchen, Schweinen oder Menschen. Ein Vergleich mit der Struktur des bakteriellen Ribosoms wäre von höchster Wichtigkeit für das Wirkstoff-Design.

Die Entscheidung des Nobelkomitees war äußerst schwierig. Abbildung 3 zeigt das Komitee während der Verkündung der Preisträger, rechts Måns Ehrenberg, ein aner-



Abbildung 3. Bekanntgabe der Chemie-Nobelpreisträger 2009 (dpa).

kannter Wissenschaftler auf dem Gebiet der Ribosomenforschung aus Uppsala, der wesentliche Beiträge zur Aufklärung der Funktion und (zusammen mit der Frank-Gruppe) der Struktur funktioneller Komplexe geliefert hat. Er spielte sicher eine entscheidende Rolle bei der weisen Entscheidung des Komitees. Wir gratulieren den Preisträgern für ihre herausragenden Leistungen und spenden dem Komitee unseren Beifall.

Eingegangen am 15. Oktober 2009  
Online veröffentlicht am 7. November 2009

- 
- [1] A. Tocilj, F. Schlünzen, D. Janell, M. Glühmann, H. Hansen, J. Harms, A. Bashan, H. Bartels, I. Agmon, F. Franceschi, A. Yonath, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 14252.
  - [2] W. M. J. Clemons, J. L. May, B. T. Wimberly, J. P. McCutcheon, M. S. Capel, V. Ramakrishnan, *Nature* **1999**, *400*, 833.
  - [3] N. Ban, P. Nissen, J. Hansen, M. Capel, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Nature* **1999**, *400*, 841.
  - [4] J. H. Cate, M. M. Yusupov, G. Z. Yusupova, T. N. Earnest, H. F. Noller, *Science* **1999**, *285*, 2095.
  - [5] N. Ban, P. Nissen, J. Hansen, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Science* **2000**, *289*, 905.
  - [6] F. Schlüzen, A. Tocilj, R. Zarivach, J. Harms, M. Gluehmann, D. Janell, A. Bashan, H. Bartels, I. Agmon, F. Franceschi, A. Yonath, *Cell* **2000**, *102*, 615.
  - [7] B. T. Wimberly, D. E. Brodersen, W. M. Clemons, R. J. Morgan-Warren, A. P. Carter, C. Vonrhein, T. Hartsch, V. Ramakrishnan, *Nature* **2000**, *407*, 327.
  - [8] M. M. Yusupov, G. Z. Yusupova, A. Baucom, K. Lieberman, T. N. Earnest, J. H. Cate, H. F. Noller, *Science* **2001**, *292*, 883.
  - [9] Übersicht: M. Nomura, *J. Biol. Chem.* **2009**, *284*, 9625.
  - [10] A. Yonath, J. Müssig, B. Tesche, S. Lorenz, V. A. Erdmann, H. G. Wittmann, *Biochem. Int.* **1980**, *1*, 428.

- [11] S. D. Trakhanov, M. M. Yusupov, S. C. Agalarov, M. B. Garber, S. N. Ryazantsev, S. V. Tischenko, V. A. Shirokov, *FEBS Lett.* **1987**, *220*, 319.
- [12] N. Ban, B. Freeborn, P. Nissen, P. Penczek, R. A. Grassucci, R. A. Sweet, J. Frank, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Cell* **1998**, *93*, 1105.
- [13] T. V. O'Halloran, S. J. Lippard, T. J. Richmond, A. Klug, *J. Mol. Biol.* **1987**, *194*, 705.
- [14] W. I. Weis, R. Kahn, R. Fourme, K. Drickamer, W. A. Hendrickson, *Science* **1991**, *254*, 1608.
- [15] T. Cech, *Science* **2000**, *289*, 878.
- [16] P. Nissen, J. A. Ippolito, N. Ban, P. B. Moore, T. A. Steitz, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, *98*, 4899.
- [17] S. G. Andersson, R. H. Buckingham, C. G. Kurland, *EMBO J.* **1984**, *3*, 91.
- [18] J. M. Ogle, F. V. Murphy, M. J. Tarry, V. Ramakrishnan, *Cell* **2002**, *111*, 721.
- [19] V. Di Giacco, V. Marquez, Y. Qin, M. Pech, F. J. Triana-Alonso, D. N. Wilson, K. H. Nierhaus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 10715.
- [20] Kurze Übersicht: M. Pech, K. H. Nierhaus, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 417.
- [21] R. K. Agrawal, C. M. T. Spahn, P. Penczek, R. A. Grassucci, K. H. Nierhaus, J. Frank, *J. Cell Biol.* **2000**, *150*, 447.
- [22] D. Klein, P. Moore, T. Steitz, *J. Mol. Biol.* **2004**, *340*, 141.
- [23] V. Ramakrishnan, *Cell* **2002**, *108*, 557.
- [24] V. Ramakrishnan, P. B. Moore, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2001**, *11*, 144.

## Wiley-VCH BOOK SHOP



G. Schwedt  
**Chemische Experimente  
in Schlössern, Klöstern  
und Museen**

Aus Hexenküche und Zauberlabor  
Zweite, vollständig überarbeitete Auflage

Was haben Zauber und Alchemisten so auf Lager? Welche Tinten und Farben zieren mittelalterliche Bücher? Was man über Arzneimittel und rund ums Salz wissen sollte. Tauchen Sie mit Georg Schwedt in die Welt der Experimente und deutschen Kultursäten ein!

approx. 281 pp, pr, € 29.90  
ISBN: 978-3-527-32718-8

G. Schwedt  
**Noch mehr Experimente  
mit Supermarktprodukten**

Das Periodensystem als Wegweiser  
Kann man mit Supermarktprodukten Chemieversuche machen? Ist die Chemie so allgegenwärtig und selbstverständlich? Kann man anhand dieser spannenden „Alltagschemie“ wertvolles lernen? Dreimal eindeutig ja! Für alle, die Spaß am Experimentieren haben, ist dieses Buch ein Knüller!

252 pp, pr, € 29.90  
ISBN: 978-3-527-32476-7



Prices are subject to change without notice.

You can order online via <http://www.wiley-vch.de>  
Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA · POB 10 11 61 · D-69451 Weinheim, Germany  
Phone: 49 (0) 6201/606-400 · Fax: 49 (0) 6201/606-184 · E-Mail: [service@wiley-vch.de](mailto:service@wiley-vch.de)

BSC\_0908\_C1-AC-1-2q-gu

WILEY-VCH