

Inhaltsverzeichnis

1	Das genetische Material	1
1.1	Nachweis der DNA als Erbmolekül	2
1.1.1	Das transformierende Prinzip	2
1.1.2	Radioaktive Markierung von Viren	3
1.1.3	Lokalisation von DNA und RNA.....	4
1.2	Chemie von DNA und RNA	4
1.2.1	Das einzelne Nucleotid	5
1.2.2	Die Verknüpfung der Nucleotide	6
1.3	Die Struktur der DNA	7
1.3.1	Das Doppelhelixmodell von Watson und Crick	7
1.3.2	Konformationen der DNA	9
1.3.3	Schmelzen und Hybridisieren	9
1.4	RNA-Moleküle	10
2	Organisation des Erbguts	13
2.1	Struktur des Chromosoms und Organisation des Genoms bei Bakterien	14
2.1.1	Größenvergleich	14
2.1.2	Topologie von DNA-Ringen und Verdrillung.....	14
2.1.3	Ordnung durch DNA-bindende Proteine.....	15
2.1.4	Organisation von Genen und nichtcodierende DNA	16
2.1.5	Wiederholungssequenzen und bewegliche DNA	16
2.1.6	Plasmide.....	16
2.2	Genom von Archaeen	17
2.3	Genom von Eukaryoten	18
2.3.1	Größe, Komplexität und Teilgenome.....	18
2.3.2	Organisationsebenen.....	19
2.3.3	Färbemethoden.....	22
2.3.4	Klassifizierung von DNA-Abschnitten	23
2.3.5	Gestalt von Metaphasechromosomen	25
2.3.6	Ungewöhnliche Chromosomen	25
2.3.7	Struktur des Genoms bei Eukaryoten	26
2.3.8	Mitochondriengenom und Plastom	29
2.3.9	Viren und Bakteriophagen	31
3	DNA-Replikation	33
3.1	Prinzipien	34
3.1.1	Überblick	34
3.1.2	Enzymfunktionen und Hilfsproteine	35
3.1.3	Startpunkte der Replikation.....	37
3.1.4	Syntheserichtung	37
3.2	Initiation der Replikation	38
3.2.1	Initiation bei Bakterien.....	38

3.2.2	Initiation bei Archaeen	39
3.2.3	Initiation bei Eukaryoten	39
3.3	Elongation der Replikation	40
3.3.1	Elongation bei Bakterien	41
3.3.2	Elongation bei Archaeen	41
3.3.3	Elongation bei Eukaryoten	41
3.4	Termination der Replikation	42
3.4.1	Termination bei Bakterien	42
3.4.2	Termination bei Eukaryoten	43
3.5	Replikation ohne Zellteilung	45
3.6	Kontrolle der Replikation	45
3.6.1	Kontrolle bei Bakterien	46
3.6.2	Kontrolle bei Eukaryoten	46
3.7	Phagen und Viren	48
3.8	Replikation des Mitochondrien- und Plastidengenoms	50
4	Transkription	51
4.1	Überblick und Grundbegriffe	52
4.2	Funktionell gleiche Elemente und Strukturen bei Bakterien, Archaeen und Eukaryoten	54
4.2.1	RNA-Polymerase	54
4.2.2	Regulierende DNA-Elemente (<i>cis</i> -Elemente)	55
4.2.3	Regulierende Proteine (<i>trans</i> -Faktoren)	56
4.3	Prinzip der Transkriptionsinitiation	57
4.4	Initiation bei <i>E. coli</i>	57
4.4.1	Aufbau der RNA-Polymerase	57
4.4.2	Aufbau der Promotoren	59
4.5	Initiation bei Archaeen und Eukaryoten	60
4.5.1	RNA-Polymerase und Promotoren von Archaeen	60
4.5.2	Eukaryotische RNA-Polymerasen und ihre Promotoren	60
4.5.3	Aufbau des Präinitiationskomplexes für die Pol II	62
4.6	Elongation	64
4.6.1	Elongation bei <i>E. coli</i>	64
4.6.2	Elongation bei Archaeen und Eukaryoten	64
4.7	Termination	65
4.7.1	Termination bei Bakterien	65
4.7.2	Termination bei Archaeen und Eukaryoten	66
4.8	Prozessierung von Transkripten	66
4.8.1	Prozessierung bei Bakterien	66
4.8.2	Prozessierung bei Eukaryoten	67
4.9	RNA-Editing	72
5	Translation	75
5.1	Überblick und Grundbegriffe	76
5.2	Der genetische Code	77
5.3	tRNA-Moleküle als Dolmetscher („Adaptoren“)	79
5.3.1	Struktur der tRNA	79

5.3.2	Beladung der tRNA	80
5.3.3	Der Wobble-Effekt	81
5.4	Das Ribosom	81
5.4.1	Struktur der Ribosomen	82
5.5	Translation bei Bakterien	84
5.5.1	Initiation	84
5.5.2	Elongation	84
5.5.3	Termination	87
5.5.4	Geschwindigkeit und Genauigkeit	87
5.6	Translation bei Archaeen	88
5.7	Translation bei Eukaryoten	88
5.7.1	Initiation	88
5.7.2	Elongation	89
5.7.3	Termination	90
5.8	Prozessierung von Proteinen	90
5.8.1	Proteinfaltung	91
5.8.2	Spaltung und Transport von Proteinen	91
5.8.3	Chemische Veränderungen und Modifikationen	92
5.8.4	Proteinspleißen	93
5.9	Abbau von Proteinen, Degradation	93
6	Regulation der Genexpression: Allgemeines und Regulation bei Prokaryoten	97
6.1	Grundlagen	98
6.1.1	Notwendigkeit zur Regulation	98
6.1.2	Allgemeine Regulationsmöglichkeiten und beteiligte Elemente	98
6.1.3	Regulationsebenen	99
6.1.4	DNA-bindende Proteine bei Pro- und Eukaryoten	99
6.2	Regulation der Transkription bei Prokaryoten	102
6.2.1	Einleitung und grundsätzliche Regulationsmöglichkeiten	102
6.2.2	Das <i>lac</i> -Operon von <i>E. coli</i> : Regulation eines Abbauwegs	103
6.2.3	Das <i>trp</i> -Operon von <i>E. coli</i> : Regulation eines Synthesewegs	104
6.2.4	Regulation an der DNA des Phagen λ	106
6.2.5	Regulation über σ -Faktoren	106
6.2.6	Stringente Kontrolle	107
6.2.7	Riboswitches (RNA-Schalter)	108
6.3	Regulation der Translation	108
6.3.1	Antisense-RNA	108
6.3.2	CRISPR/Cas	108
7	Regulation der Genexpression bei Eukaryoten	111
7.1	Allgemeiner Vergleich zur Regulation bei Prokaryoten	113
7.2	Gewebe- und entwicklungsspezifische Regulation der Globingene beim Menschen	113
7.2.1	Allgemeines	113
7.2.2	Differenzielle Genexpression der Globingene	114
7.3	Regulation der Gene	115

7.3.1	Regulation der RNA-Polymerase-I-Gene	115
7.3.2	Regulation der RNA-Polymerase-II-Gene	116
7.3.3	Regulation der RNA-Polymerase-III-Gene	117
7.4	Signaltransduktion bei Eukaryoten	117
7.4.1	Überblick	117
7.4.2	Beispiele für Signalwege: vom äußeren Signal zur Regulation der Transkription	118
7.4.3	cAMP und CREB-Signalweg	120
7.4.4	Steroidhormone	120
7.5	Regulation der Translation	121
7.5.1	eIF4E	121
7.5.2	eIF2	122
7.6	Regulatorische RNA-Moleküle und RNA-Interferenz	122
7.6.1	Überblick	122
7.6.2	Ablauf mit siRNAs	123
7.6.3	Ablauf mit miRNAs	124
7.6.4	Ablauf mit piRNA	124
7.7	Epigenetik	125
7.7.1	Chromatin-Remodeling	126
7.7.2	Histonmodifikationen	126
7.7.3	DNA-Methylierung	128
8	Formalgenetik und Geschlechtsbestimmung	131
8.1	Grundbegriffe	133
8.2	Mitose und Meiose	134
8.2.1	Zusammenfassung zur Meiose	135
8.2.2	Kernphasenwechsel	135
8.2.3	Phasen der Meiose	136
8.2.4	Besondere Aspekte zur Mitose	141
8.3	Mendel'sche Regeln	142
8.3.1	Mendels Kreuzungsexperimente	142
8.3.2	Erste Mendel'sche Regel: Uniformitätsregel	143
8.3.3	Zweite Mendel'sche Regel: Spaltungsregel	144
8.3.4	Dritte Mendel'sche Regel: Unabhängigkeitsregel oder Neukombinationsregel	144
8.4	Statistik	145
8.5	Kopplung	146
8.6	Biologische und physikalische Genkarten	146
8.7	Abweichungen von den Mendel'schen Regeln und Ausnahmen	147
8.7.1	Abweichungen	147
8.7.2	Vererbung ohne Mendel'sche Regeln: cytoplasmatisch	148
8.7.3	Haploide Organismen	148
8.8	Geschlechtsbestimmung und -ausbildung	149
8.8.1	Phänotypische Geschlechtsbestimmung	149
8.8.2	Genotypische Geschlechtsbestimmung und Fehlbildungen beim Menschen	150

8.9	Populationsgenetik	154
8.9.1	Der Genpool	154
8.9.2	Frequenzen und das Hardy-Weinberg-Gesetz	155
9	Rekombination und Variabilität	157
9.1	Homologe Rekombination	158
9.1.1	Modelle für die homologe Rekombination	158
9.1.2	Genkonversion	161
9.1.3	Proteine der Rekombination bei <i>E. coli</i>	161
9.1.4	Proteine der Rekombination bei Eukaryoten	163
9.2	Ortsspezifische Rekombination	165
9.2.1	Allgemeines und Bedeutung	165
9.2.2	Der Ablauf im Überblick	166
9.2.3	Die Rekombinasen	166
9.3	Illegitime Rekombination	169
9.3.1	Überblick	169
9.3.2	DNA-Transposons	169
9.3.3	Poly(A)-Retrotransposons bei Eukaryoten	172
10	Horizontaler Gentransfer bei Bakterien	175
10.1	Überblick	176
10.2	Konjugation	176
10.2.1	Das F-Plasmid	176
10.2.2	Integration und Exzision	177
10.2.3	Ablauf der Konjugation	178
10.2.4	Frühe Genkartierung bei <i>E. coli</i>	179
10.3	Transduktion	179
10.3.1	Der Aufbau von Phagen	180
10.3.2	Infektionswege von Phagen	180
10.3.3	Aufnahme chromosomaler DNA	184
10.3.4	Folgen für die Empfängerzelle	185
10.4	Transformation und Transfektion	185
10.4.1	Transformation bei Bakterienzellen	185
10.4.2	Transfektion bei eukaryotischen Zellen	186
11	Mutationen und DNA-Reparatur	187
11.1	Ursachen von Mutationen	188
11.1.1	Physikalische Strahlung	188
11.1.2	Chemische Veränderungen	190
11.1.3	Biologische Ursachen	191
11.2	Mutationsklassen	193
11.2.1	Punktmutationen	194
11.2.2	Strukturelle Anomalien oder Aberrationen oder Chromosomenmutationen	196
11.2.3	Numerische Aberrationen	202
11.3	Häufigkeit von Mutationen	205

11.4	Spontane und induzierte Mutationen	207
11.5	Mechanismen zur Aufhebung von Mutationen	207
11.6	Reparatur von DNA-Schäden	208
11.6.1	Direkte Reparatur	209
11.6.2	Basenexzisionsreparatur	209
11.6.3	Nucleotidexzisionsreparatur	209
11.6.4	Mismatch-Reparatur (Fehlpaarungsreparatur)	211
11.6.5	Reparatur von DNA-Brüchen	212
11.6.6	SOS-Mechanismus	213
11.6.7	Brustkrebs und DNA-Reparatur	213
12	Humangenetik	215
12.1	Stammbaumanalysen mendelnder Merkmale	216
12.1.1	Kennzeichen mendelnder Erbgänge	216
12.1.2	Kennzeichen mitochondrialer Erbgänge	221
12.1.3	Schwierigkeiten bei der Interpretation von Stammbäumen	222
12.1.4	Schwierigkeiten bei der Zuordnung von Genen	224
12.2	Untersuchungsmethoden in der Humangenetik	226
12.2.1	Pränataldiagnostik	227
12.2.2	Genetischer Fingerabdruck	227
12.2.3	Kartierung von Krankheitsgenen	228
12.2.4	Assoziationsstudien	230
12.2.5	Nachweis von Mutationen	230
12.3	Komplexe Erkrankungen	231
12.3.1	Diabetes mellitus	232
12.3.2	Allgemeines zu Krebs und Tumorgenetik	234
12.3.3	Tumorsuppressorgene	235
12.3.4	Onkogene	237
12.3.5	Mutatorgene	239
12.4	Behandlung erblich bedingter Krankheiten	239
13	Immungenetik	241
13.1	Überblick	242
13.1.1	Einteilung des Immunsystems	242
13.1.2	Die genetische Komplexität der erworbenen Immunantwort	242
13.2	B-Lymphocyten	243
13.2.1	Einteilung der Antikörper	243
13.2.2	Struktur der Antikörper oder Immunglobuline	243
13.3	Aufbau der Immunglobulingene und Antikörpervielfalt	244
13.4	T-Zell-Rezeptoren	246
13.5	Haupthistokompatibilitätskomplex	247
14	Entwicklungsgenetik	249
14.1	Entwicklungsphasen	250
14.2	Die Entwicklung von <i>Drosophila</i>	250
14.2.1	Ablauf der Entwicklung	250
14.2.2	Genetische Charakteristika	251

14.2.3	Musterbildung und Einteilung der Gene nach Stadien	252
14.2.4	Maternale Gene	252
14.2.5	Zygotische Gene	253
14.2.6	Homöotische Gene	254
14.3	Entwicklungsgene bei <i>Arabidopsis</i>	255
14.3.1	Mutanten von <i>Arabidopsis</i>	255
14.3.2	Das ABC-System	255
14.4	Apoptose – programmierter Zelltod	256
14.5	Stammzellen	258
14.5.1	Embryonale Stammzellen	259
14.5.2	Kerntransfer und Klonen	259
14.5.3	Somatische Stammzellen und induzierte pluripotente Stammzellen	260
14.5.4	Transfer und Keimbahntherapie	261
15	Genomik	263
15.1	Überblick und Einteilung des Gebiets	264
15.2	Kartierung von Genomen	264
15.2.1	Biologische Karten	265
15.2.2	Physikalische Karten	266
15.2.3	Sequenzierung	268
15.2.4	Annotierung	270
15.3	Variabilität und Individualität im menschlichen Genom	270
15.3.1	Einzelnucleotidpolymorphismen und Einzelnucleotidvarianten	270
15.3.2	Kopienzahlvarianten (CNVs)	272
15.3.3	Mikrosatelliten	272
15.4	Funktionelle Genomik	273
15.4.1	Untersuchung des Transkriptom	273
15.4.2	Proteomik	276
15.5	Komparative Genomik	279
15.6	Evolution des Menschen	280
16	Methoden	281
16.1	Isolierung von Nucleinsäuren	283
16.1.1	Isolierung von DNA	283
16.1.2	Isolierung von RNA	283
16.1.3	Präparation von Plasmid-DNA	284
16.2	Polymerasekettenreaktion (PCR)	284
16.2.1	Standard-PCR	285
16.2.2	<i>Nested</i> PCR	285
16.2.3	RT-PCR (Reverse-Transkriptase-PCR)	287
16.2.4	Multiplex-PCR	287
16.2.5	Echtzeit-PCR (<i>real-time</i> PCR)	287
16.3	Gelelektrophorese	288
16.4	Blotting und Hybridisierung	289
16.5	DNA-Sequenzierung	290
16.5.1	DNA-Sequenzierung nach Sanger	290
16.5.2	Pyrosequenzierung	291

16.5.3	Hochdurchsatzsequenzierung: <i>Next Generation Sequencing</i>	292
16.5.4	Sequenzierung von RNA	293
16.6	Klonierung von DNA	293
16.7	Transgene Tiere	295
16.7.1	<i>Gene-Targeting</i> oder gezielte Genmanipulation.	296
16.7.2	Konditionale <i>Knock-out</i> -Mäuse	296
16.7.3	<i>Knock-down</i>	297
16.8	Genome Editing	297
16.8.1	CRISPR/ <i>Cas9</i> -System	297
16.8.2	TALEN (<i>transcription activator-like effector nuclease</i>)	298
16.9	Modellorganismen	299
16.9.1	<i>Escherichia coli</i>	299
16.9.2	Bäcker- oder Bierhefe (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	300
16.9.3	Taufliege (<i>Drosophila melanogaster</i>)	300
16.9.4	<i>Caenorhabditis elegans</i>	301
16.9.5	Ackerschmalwand (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	301
16.9.6	Zebrafisch oder Zebrafisch (<i>Danio rerio</i>)	302
16.9.7	Hausmaus (<i>Mus musculus</i>)	302
	Serviceteil	303
	Stichwortverzeichnis	304