

BIOLOGIE - allgemeine und molekulare Genetik

Patrick Messner

Folgendes Dokument ist ausschließlich für den persönlichen Gebrauch bestimmt. Eine Weitergabe in veränderter Form, besonders die Unkenntlichmachung des Verfassers oder eine Verwertung unter finanziellen Aspekten ist verboten. Alle Bilder unterliegen geltenden Copyrightbestimmungen und sind für den privaten Gebrauch verwendet, eine darüber hinausgehende Verbreitung und Verwendung ist nicht gestattet.

Inhaltsverzeichnis:

1. Genetik (allgemein):	4
1.1. Mendel'sche Regeln	4
1.1.1. Erbgang mit einem Merkmal	5
1.1.2. Erbgang mit zwei Merkmalen	6
1.2. Zellteilung:	9
1.2.1. Mitose	9
1.2.1.1. Phasen der Mitose	10
1.2.2. Meiose	12
1.2.2.1. Ablauf der Meiose	13
1.2.2.1.1. Erste Reifeteilung	14
1.2.2.1.2. Zweite Reifeteilung	15
1.3. Chromosomentheorie der Vererbung	16
1.3.1. Grundlagen	17
1.3.2. Gen-Kopplung	18
1.3.3. Crossing-over	21
1.4. Nicht-chromosomale Vererbung	22
1.5. Mitochondrien	22
1.5.1. Struktur, Aufbau	23
1.6. Das Genom bei Eukaryoten	24
1.7. Mutationen:	25
1.7.1. Definition	25
1.7.2. Auslöser von Mutationen	26
1.7.3. Genom-Mutationen	26
1.7.4. Chromosomen-Mutationen	27
1.7.4.1. Numerische Chromosomenstörungen	27
1.7.4.2. Strukturelle Chromosomenstörungen	28
1.7.5. Gen-Mutationen	30
1.7.5.1. Punktmutationen	30
1.7.5.2. Missense- und Nonsense-Mutationen	31
1.7.5.3. Spleißmutationen	31
1.7.5.4. Kleinere Deletionen und Insertionen	32
1.7.5.5. Größere genomische Rearrangements	32
1.7.5.6. Veranschaulichungen (anhand eines Beispielsatzes)	33
1.7.5.7. Funktionelle Konsequenzen von Genmutationen	33

2. Genetik auf molekularer Ebene:	35
2.1. DNA:	35
2.1.1. Aufbau	37
2.1.2. Replikation und Reparatur	38
2.2. Vom Gen zum Merkmal	39
2.2.1. Genetischer Code	39
2.2.2. Aufbau eukaryotischer Gene	41
2.2.2.1. Genregulation bei Eukaryoten	41
2.2.2.2. Eukaryotisches Gen	42
2.3. Bildung eines Proteins aus einem Gen (Proteinsynthese)	43
2.4. Transkription und Translation	45
2.5. RNA und alternatives Splicing	46

1. GENETIK (allgemein)

1.1 Mendel'sche Regeln:

Gregor Mendel verwendete für seine Untersuchungen Erbsenpflanzen, da sie sich einerseits in großen Mengen züchten lassen und weil sie andererseits Selbstbefruchter sind. Das heißt, sie bilden reine **Sorten**, da sie **reinerbig** hinsichtlich bestimmter Merkmale sind. Daher blühen alle reinerbigen Erbsennachkommen rot, gleich wie ihre Vorgängergeneration. Es stellte sich nun aber die Frage, welche Eigenschaften die Nachkommen zeigen, wenn die Selbstbestäubung verhindert wird und die reinen Sorten künstlich bestäubt werden. Um dieser Frage nachzugehen, kreuzte er zwei reinerbige Sorten, die sich jeweils in nur einem Merkmal unterschieden (Art der Erkenntnisgewinnung).

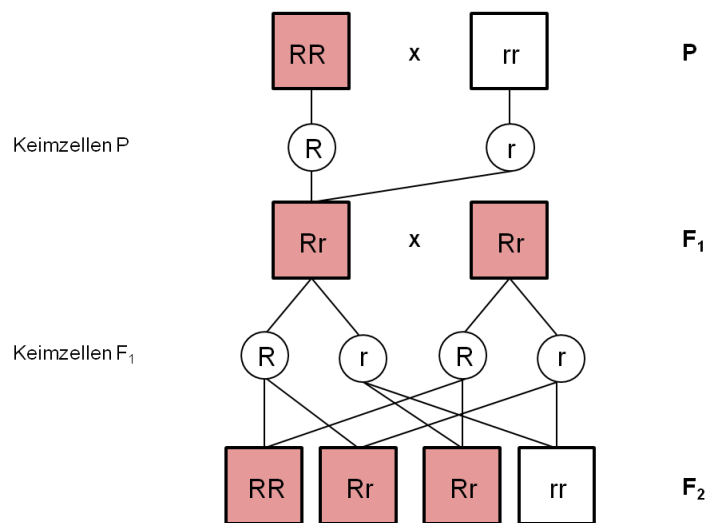
Mendel kreuzte so beispielsweise eine rot blühende Sorte der Gartenerbse mit einer weiß blühenden und säte die entstehenden Samen aus. Er nannte die Ausgangsformen der zur Kreuzung verwendeten Pflanzen (rot und weiß blühend) Elterngeneration (Parentalgeneration, abgekürzt P). In der ersten Tochtergeneration (Filialgeneration F_1) erhielt er nur rot blühende Pflanzen. Damit er ausschließen konnten, dass das Geschlecht der Eltern das Kreuzungsergebnis beeinflussen könnte, übertrug Mendel sowohl den Pollen der rot blühenden Pflanze auf die Narbe der weiß blühenden als auch den Pollen der weiß blühenden auf die Narbe der rot blühenden. Diese sogenannten **reziproken Kreuzungen** führten immer zu rot blühenden Nachkommen.

Mendel kreuzte aber auch die rot blühenden Pflanzen der F_1 -Generation untereinander, wobei wieder beide Blütenfarben der Eltern (rot und weiß) auftraten. So entstanden in der zweiten Filialgeneration (F_2) $\frac{3}{4}$ rot blühende und $\frac{1}{4}$ weiß blühende Pflanzen. Nach dem Auszählen vieler Nachkommen stellte sich das Zahlenverhältnis 3:1 fest. Man fand heraus, dass die Kreuzungsergebnisse der F_1 - und F_2 -Generation nicht im Einklang mit der Vermischungshypothese standen.

Mendel schloss also aus seinen unzähligen Versuchen, dass es für die Weitergabe bestimmter Merkmale (wie etwa Farbe, Form, usw.) Vererbungseinheiten geben müsse, die als **Erbanlagen** („Faktoren“) bezeichnet wurden. Außerdem postulierte Gregor Mendel, dass diese Anlagen in den Lebewesen paarweise vorliegen, sich im Zuge der Geschlechtszellenbildung trennen und bei der Befruchtung wieder zusammengeführt werden. Daher sollten reinerbige Pflanzen zwei gleichartige Erbanlagen besitzen. Da aber in unserem oben genannten Beispiel die Erbsen der F_1 nie weiß blühten, wohingegen weiße Blüten in der F_2 -Generation sehr wohl wieder auftraten, müsse es in der F_1 -Generation neben der Anlage für Rot auch eine für Weiß geben. Diese wird aber in der F_1 unterdrückt.

Aus diesem Grund nannte Mendel die Anlage für Weiß **rezessiv** (zurücktretend), die für Rot **dominant** (beherrschend). Im niedergeschriebenen Kreuzungsschema kennzeichnete er dominante Anlagen mit großen Buchstaben, rezessive mit kleinen.¹

Abb. 1:²



1.1.1 Erbgang mit einem Merkmal:

Gregor Mendel fasste all seine Versuchsergebnisse und seine Beobachtungen in sogenannte Vererbungsregeln zusammen und benannte sie dementsprechend:

1. Mendel'sche Regel (**Uniformitätsregel**):

Kreuzt man zwei Individuen der gleichen Art, die sich jedoch in einem Merkmal unterscheiden (und somit beide Individuen reinerbig aufweisen), so sind die Individuen der F₁-Generation im betrachteten Merkmal gleich. Die Uniformität der F₁-Individuen tritt auch bei der reziproken Kreuzung auf.

2. Mendel'sche Regel (**Spaltungsregel**):

Kreuzt man jedoch die Mischlinge der F₁-Generation unter einander, so spalten sich in der Enkelgeneration F₂ die Merkmale im durchschnittlichen Zahlenverhältnis 3:1 auf. Aufgrund dieses besonderen Zahlenverhältnisses schloss man auf einen dominant-rezessiven Erbgang zurück.

Damit Mendel diese Hypothese überprüfen konnte (dass die Anlage für die weiße Blütenfarbe auch in der rot blühenden F₁-Generation vorhanden sein muss), kreuzte er solche Pflanzen (F₁-Hybride) mit weiß blühenden Pflanzen einer reinerbigen Erbsensorte (P).

¹ Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 169

² Abb. 1: Kreuzungsversuch mit Erbsen (nur 1 Merkmal), Linder Biologie, Seite 169

Gemäß seiner Hypothese besaßen die weiß blühenden Pflanzen also zwei gleiche Erbanlagen für die Blütenfarbe (und waren somit nicht gemischt), die rot blühende dagegen zwei unterschiedliche Erbanlagen (und war daher gemischt). Aus den Versuchen gingen rot und weiß blühenden Pflanzen im Verhältnis 1:1 hervor.

Dieses Ergebnis stützte somit Gregor Mendels vorhergehende Hypothese, die besagte: Die in der F₁-Generation entstandenen Hybriden (F₁-Hybriden) mussten je zur Hälfte Gameten mit den Erbanlagen *R* und *r* gebildet haben. So lässt sich auch durch Rückkreuzung mit reinerbigen rezessiven Pflanzen die Reinerbigkeit nachweisen (Testkreuzung). Daher ergab sich, dass alle Nachkommen, die diese Eigenschaften aufweisen, reinerbig sind.

Anstelle der Bezeichnung Erbanlage verwendet man heute den Begriff **Allel**. Darunter versteht man die Ausbildungsform eines Gens. Dementsprechend sind die Paare von Erbanlagen in einem Organismus Allelpaare. So zeigten alle Allelpaare, die Mendel bei der Erbse untersuchte, einen dominant-rezessiven Erbgang.

Der selbe Erbgang gilt für die heterozygoten Träger des Allels für Sichelzellanämie. Bei Homozygoten verläuft diese Erbkrankheit tödlich. Heterozygote Träger sind zwar gesund, zeigen aber bei körperlicher Anstrengung geringe Symptome der Krankheit. In dieser Situation nehmen einige der roten Blutzellen eine Sichelform an. So dominiert das Allel für die normale Ausprägung der roten Blutzellen nicht vollständig über das Sichelzellenallel. Hier spricht man also von einer **unvollständigen Dominanz**. So bewirken dabei zwei verschiedene Allele eines Allelpaars bei den Heterozygoten ein mittleres (intermediäres) Erscheinungsbild im Vergleich mit den homozygoten Eltern. Im Erbschema spalten sich in der F₂-Generation die Merkmale im Verhältnis 1:2:1 auf.³

Der Begriff **Gen** wurde von Wilhelm L. Johannsen 1909 eingeführt. Dieser fasste wiederum die Allelpaare unter einer Bezeichnung zusammen und gibt somit einen Teil des Genoms an, der zur Ausbildung eines Merkmals beiträgt.

1.1.2 Erbgang mit zwei Merkmalen:

Nun stellt sich auch die Frage was passiert, wenn man Erbsenpflanzen kreuzt, die sich nicht nur in einem, sondern in zwei Merkmalen unterschieden und für die sie jeweils reinerbig sind? Dieser Frage ging Mendel ebenfalls nach, indem er eine Erbsensorte mit gelben runden und eine mit grünen kantigen Samen kreuzte. Aufgrund seiner ersten Kreuzung wusste er also schon, dass die Samenfarbe Gelb über Grün und die Samenform Rund über Kantig dominierte. Dementsprechend erhielt er gemäß der Uniformitätsregel in der F₁-Generation nur runde gelbe Erbsen.

Mendel erhielt überraschenderweise in der F₂-Generation vier Phänotypen, darunter zwei ganz neue Sorten: Erbsenpflanzen, die gelbe runde und Erbsen mit grünen kantigen Samen, aber auch Erbsenpflanzen mit gelben kantigen und weitere mit grünen runden Samen.

³ Prof. Dr. Hermann Lindner: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 170

Er interpretierte diese diese Ergebnisse folgendermaßen: Mendel sah für die Gametenbildung der F₁-Hybriden zwei Möglichkeiten. Entweder bleiben die Anlagen in den Gameten zusammen und werden gekoppelt vererbt.

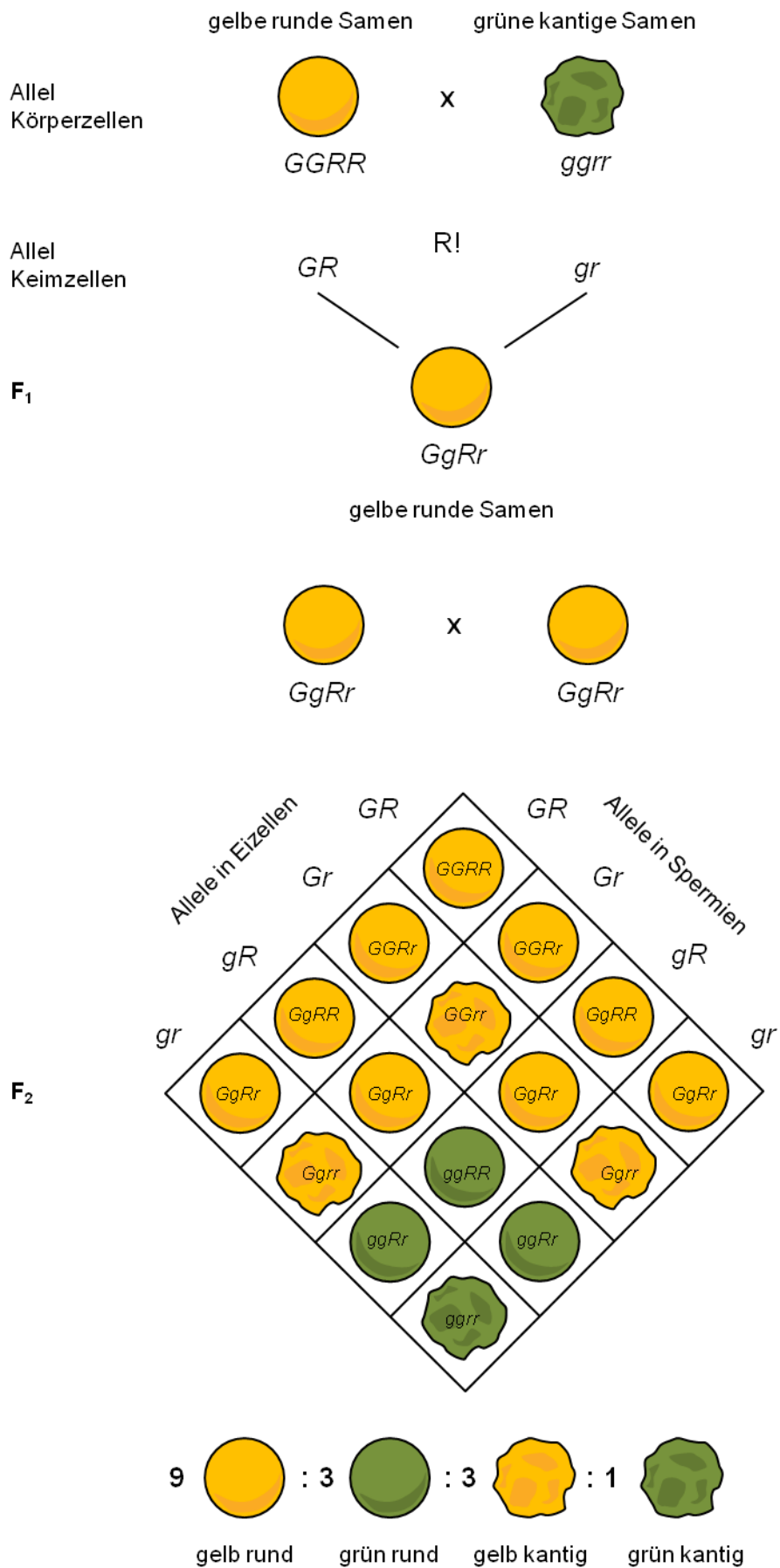
In diesem Falle können nur zwei Gametensorten entstehen. Andererseits werden die Anlagen der Eltern unabhängig voneinander weitergegeben und es werden jeweils vier Gametensorten gebildet. Die vorher beschriebenen Samenmerkmale gelb rund, gelb kantig, grün rund und grün kantig traten laut seinen Versuchen im Zahlenverhältnis 9:3:3:1 auf. In diesem Schema prägen sich jedoch dominante und rezessive Merkmale im Verhältnis 3:1 aus.

3. Mendel'sche Regel (**Unabhängigkeitsregel**):

Daraus wird geschlossen, dass die einzelnen Gene frei kombinierbar sind. Man kann auch sagen, dass sie unabhängig voneinander vererbt und bei der Keimzellenbildung neu kombiniert (3. Mendel'sche Regel, Unabhängigkeitsregel) werden. Man nennt den Vorgang, bei dem neue Allelkombinationen entstehen, **Rekombination** und die betreffenden Nachkommen Rekombinanten. Man muss jedoch wissen, dass die Unabhängigkeitsregel nur für Gene gilt, die auf unterschiedlichen Chromosomen liegen.⁴

⁴ Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 171

Abb. 2:⁵



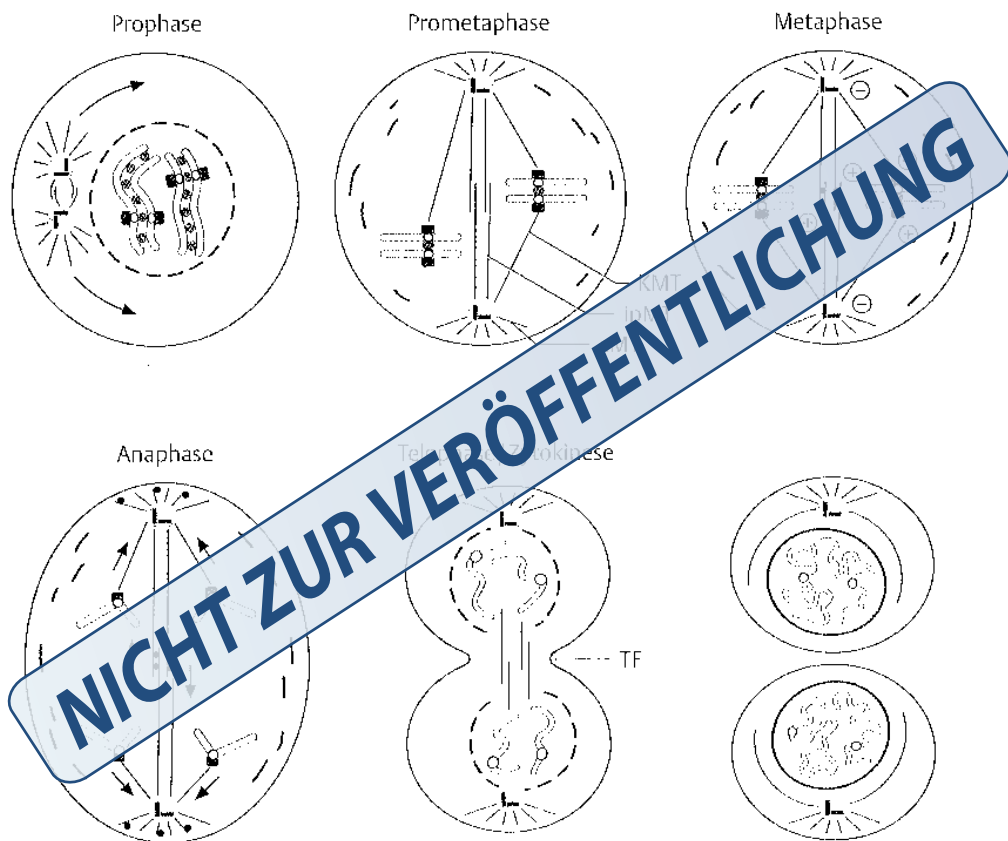
⁵ Abb. 2: Kreuzungsversuch mit Erbsen (2 Merkmale), Linder Biologie, Seite 171

1.2 Zellteilung:

1.2.1 Mitose:

Einzeller, wie es etwa die Amöben, Pantoffeltierchen oder *Chlamydomonas* sind, vermehren sich, indem sich die Zelle in zwei Tochterzellen teilt, die dann zur Größe der Ausgangszelle heranwachsen. Vielzeller hingegen wachsen durch Zellteilungen, die häufig von einer einzigen Zelle oder einer Spore ihren Ausgang nehmen. Sowohl bei den einzelligen als auch bei den vielzelligen Eukaryoten läuft die Zellteilung auf die gleiche Weise ab: Zuerst einmal teilt sich der Zellkern und erst anschließend das Cytoplasma. Den Vorgang der Kernteilung bezeichnet man in der Biologie als **Mitose** (von gr. *mitos* Faden). Man kann diesen Abschnitt des Zellzyklus wiederum in mehrere Phasen unterteilen, die man Prophase, Metaphase, Anaphase und Telophase bezeichnet.⁶

Abb. 3:⁷



⁶ Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 58

⁷ Abb. 3: Mitose (Stadien), Renate Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme-Verlag, 4. Auflage, Seite 83

In anderen Worten: Zellen vermehren sich durch die sogenannte **mitotische Teilung**, das heißt, durch symmetrische Verteilung der zuvor verdoppelten DANN-Moleküle auf die Tochterzellen und anschließende Teilung des Zelleibes. Als Ergebnis erhält man zwei Tochterzellen mit 2 mal 23 Chromosomen, die in ihrer DANN-Zusammensetzung identisch mit denen der Mutterzelle sind (insofern keine „Pannen“ passieren). Die daher als proliferierend bezeichnenden Zellen durchlaufen einen **Zellzyklus** (Zellteilungszyklus), der alle Ereignisse zwischen dem Ende der einen und dem Ende der nächsten Zellteilung umfasst. So kann der Zellzyklus grob in eine kurze Teilungsphase (**Mitose-Phase, M-Phase**) und eine viel längere Interphase untergliedert werden. Die Interphase wird wiederum in eine **G₁-, S- und G₂-Phase** unterteilt. Bei schnell proliferierenden Zellen des Menschen dauert der Zellzyklus zwischen 12-24 Stunden, wovon die M-Phase lediglich eine Stunde beansprucht.⁸

In der M-Phase (auch als **Mitose** bezeichnet) werden die Schwesterchromatiden und der Zelleib auf die Tochterzellen verteilt. So sind folgende Strukturmerkmale kennzeichnend für die meisten Mitose-Stadien: **kondensierte Chromosomen, fehlende Kernhülle, Mitosespindel.**

Man muss sich daran erinnern, dass das Zentrosom aus einem Paar Zentriolen und einer umgebenden Wolke von dichtem Material besteht, aus dem die Mikrotubuli hervorstechen. Außerdem sollte man wissen, dass schon während der S-Phase die *Zentriolen* sich verdoppeln, es liegen somit in der G₂-Phase zwei Zentriolenpaare in einem Zentrosomenkomplex vor. Im weiteren Verlauf werden zum Beginn der Prophase daraus **zwei Schwesterzentrosomen** und anschließend die Mitosespindel.

Die Mitose-Spindel beginnt im Zuge der Prophase sich zu formieren. Schließlich ist sie für die Trennung der Schwesterchromatiden verantwortlich und besteht aus bipolar angeordneten Mikrotubuli und assoziierten Motorproteinen.⁹

Außerdem entspricht der Äquator der Spindel der Ebene, in der sich die Chromosomen während der Metaphase anordnen (Metaphaseplatte).

1.2.1.1 Phasen der Mitose:

Der gesamte mitotische Vorgang dauert in etwa **eine Stunde** und gliedert sich in folgende sechs einzelne Abschnitte:

1) Prophase:

Hier findet die Kondensierung der Chromosomen (unter der Mitwirkung eines Proteinkomplexes namens **Condensin**) statt; anschließend die Teilung des Zentrosomenkomplexes und die Bildung der Mitosespindel. Aufgrund der allmählichen Kondensierung der Chromosomen werden sie mikroskopisch sichtbar.¹⁰

2) Prometaphase:

Hier findet ein völliges Verschwinden der Kernhülle statt und gleichzeitig heften sich die Chromosomen an die Spindel-Mikrotubuli an.

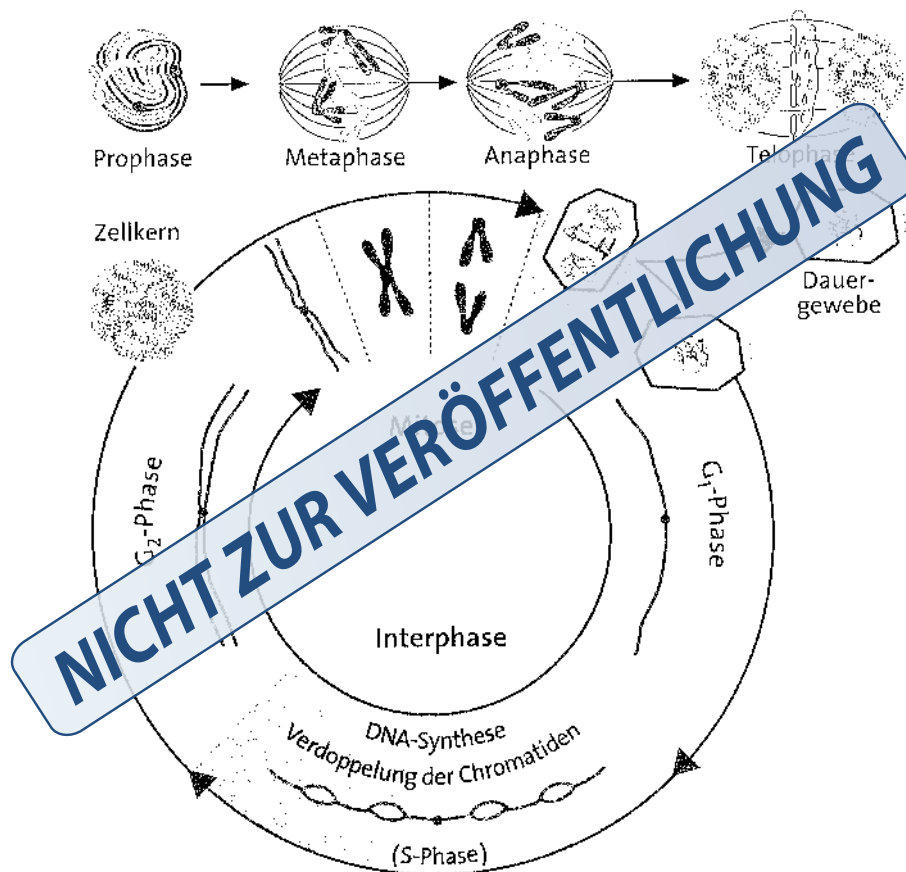
⁸-

⁹-

¹⁰ Renate Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme-Verlag, 4. Auflage, ISBN 978-3-13-129244-5, Seite 80-84

- 3) Metaphase:
Im Laufe der Metaphase bildet sich die Metaphasenplatte. Dies geschieht, indem alle Kinetochor-Mikrotubuli in eine Ebene dirigiert werden, die in der Mitte der Spindel liegt (**Metaphasenplatte**).
- 4) Anaphase:
In der Anaphase findet die Trennung der Schwesterchromatiden statt. Durch den Prozess des Auseinanderziehens werden die Chromatiden zu den Spindelpolen transportiert.
- 5) Telophase:
Hier findet der Zerfall der Mitosespindel statt, wobei die Dekondensierung der getrennten Chromatiden beginnt. Anschließend findet eine Neuformierung der Kernhülle statt, wobei sich der Zelleib langsam durchschnürt.
- 6) Zytokinese:
Im Laufe der Zytokines erfolgt eine vollständige Trennung des Zelleibs in der Teilungsfurche.¹¹

Abb. 4:¹²



¹¹ Renate Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme-Verlag, 4. Auflage, ISBN 978-3-13-129244-5, Seite 85

¹² Abb. 4: Zellzyklus (zeitliche Abfolge der Phasen), Linder Biologie, Seite 59

1.2.2 Meiose:

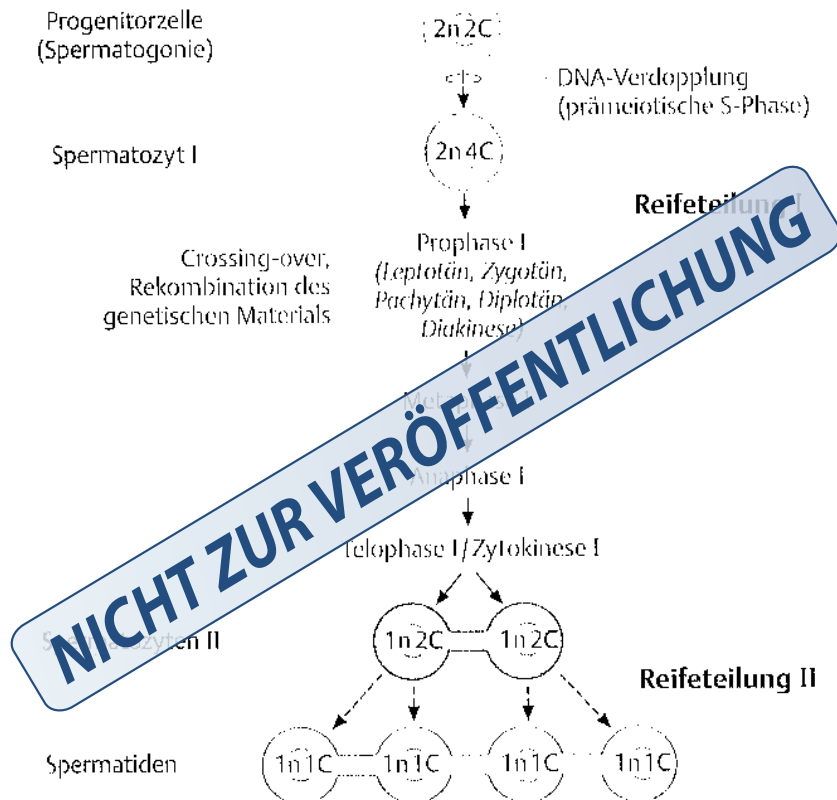
Die Meiose läuft während der Reifung der männlichen und weiblichen **Keimzellen** (Spermazellen, Eizellen) ab und hat folgende Ziele:

- **Reduktion** des diploiden Chromosomensatzes ($2n$) auf den einfachen (haploiden) Satz (n),
- **Rekombination** des genetischen Materials.

So entsteht aus einer diploiden Zelle, die die Meiose eintritt, im Laufe von zwei Teilungsrunden (**Reifeteilung I** und **II**) theoretisch vier haploide Zellen mit neu gemischtem genetischen Material.¹³

Zum Beginn der Meiose steht eine Zelle (Abkömmling der Urkeimzellen) mit 46 Chromosomen, deren DNA gerade in der prämeiotischen S-Phase verdoppelt worden sind. Dies ist auch der Grund, weshalb der chromosomale Status dieser Zelle in Kurzfassung mit **$2n4C$** zu umschreiben ist: diploider Chromosomensatz, 4 Chromatiden pro Chromosomenpaar. So gehen aus der Reifeteilung I zwei Zellen mit dem Status **$1n2C$** hervor, das heißt, dass ein einfacher Chromosomensatz aber mit noch 2 Chromatiden pro Chromosom vorliegt. Erst durch die Reifeteilung II entstehen insgesamt vier Zellen (**$1n1C$**) mit haploidem Chromosomensatz und einer Chromatide pro Chromosom.¹⁴

Abb. 5:¹⁵



¹³-

¹⁴ Renate Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme-Verlag, 4. Auflage, ISBN 978-3-13-129244-5, Seite 92-93

¹⁵ Abb. 5: Meiose (schematische Darstellung), Taschenlehrbuch Histologie, Renate L-R., Seite 93

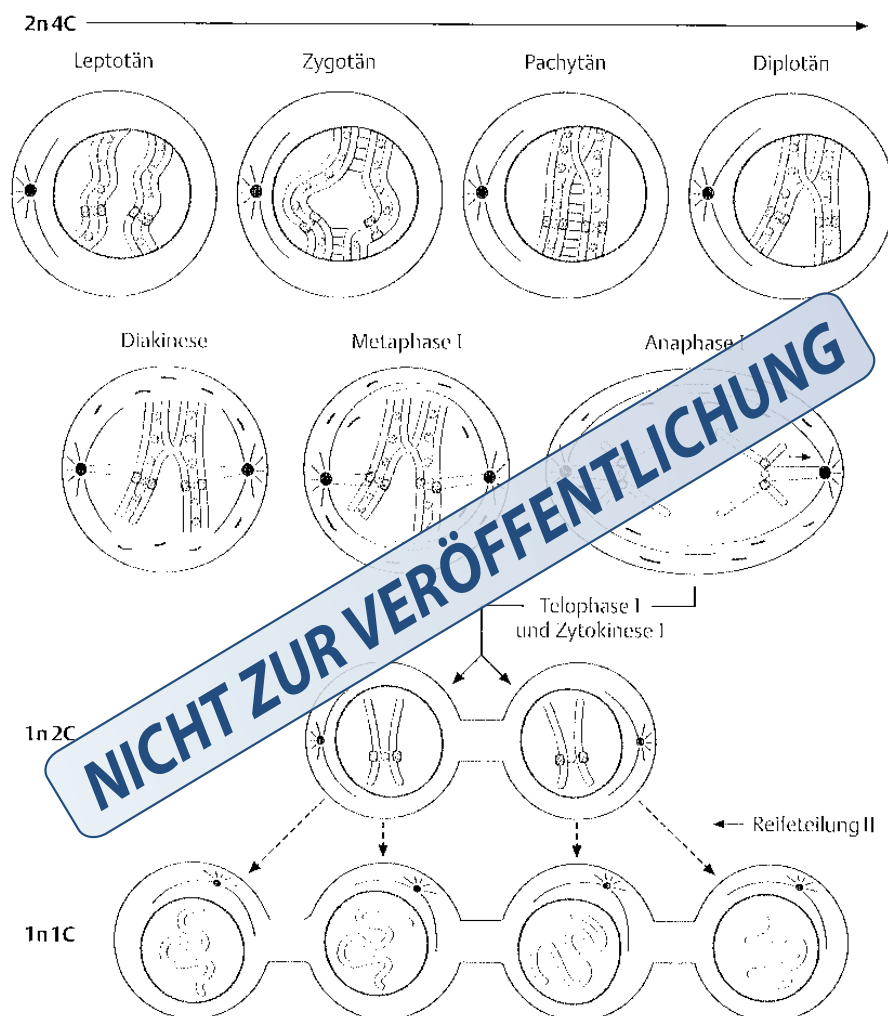
1.2.2.1 Ablauf der Meiose:

Aufgrund der ausgedehnten Prophase I dauert die Meiose: bei männlichen Keimzellen (Spermien) *ca. 3 Wochen*, bei weiblichen Keimzellen (Eizelle) wegen eines eingeschalteten Ruhestadiums bis zu *Jahrzehnten*. So sind die wesentlichen Ereignisse der **Reifeteilung I**:

- **Paarung** der homologen Chromosomen,
- **Austausch** von DNA-Segmenten zwischen den (Nicht-Schwester-)Chromatiden der homologen Chromosomen,
- und **Trennung** der homologen Chromosomen. Hier ist der wichtige Unterschied gegenüber der Mitose jener, dass die Schwesterchromatiden jedes Chromosoms zusammen bleiben und dann zu demselben Spindelpol gezogen werden.

Im Anschluss an die Reifeteilung I schließt sich die **Reifeteilung II** an. Ihr geht – im Gegensatz zur Mitose – *keine* DNA-Verdopplung voraus. Grundsätzlich entsprechen die einzelnen Schritte denen der Mitose, das heißt grob, dass die Schwesterchromatiden getrennt werden.

Abb. 6:¹⁶



¹⁶ Abb. 6: Meiose (schematische Darstellung), Taschenlehrbuch Histologie, Renate L-R., Seite 94

1.2.2.1.1 Erste Reifeteilung:

Bei der Samenzellreifung dauert die **Prophase I** 24 Tage, wohingegen sie bei der Eizellreifung bereits in der Embryonalzeit beginnt und nach einem Ruhestadium (*Diktyotän*) erst 10-50 Jahre später wieder weitergeführt. Man muss wissen, dass während der ersten vier Stadien der Prophase die **Kernhülle erhalten** bleibt und die Chromosomen sind mit ihren Enden an der inneren Kernmembran befestigt. So ist die Kohäsion zwischen den Schwesterchromatiden schon seit der prämeiotischen S-Phase auf der ganzen Länge der Arme durch Cohesin gesichert (**Prophase I, Metaphase I, Anaphase I, Telophase I**):

Morphologisch sind **fünf Prophase I-Stadien** zu unterscheiden:

- 1) **Leptotän** (*leptos*, zart und taenia, Band):
Im Zuge des Leptotäns beginnen die Chromosomen mit der Kondensation und werden als zarte Strukturen mikroskopisch sichtbar. Außerdem ereignen sich hier die DNA-Doppelstrangbrüche in den Chromatiden, da dies die Voraussetzung für die folgende Rekombination ist.
- 2) **Zygotän** (*zyg-*, vereinigen):
Hier paaren sich die homologen Chromosomen, das heißt, sie legen sich in identischer Ausrichtung nebeneinander. Dabei beginnt sich eine leiterartige Struktur auszubilden, die die homologen Chromosomen zusammenhalten wird (**synaptonemaler Komplex**).
- 3) **Pachytän** (*pachys*, dick):
Aufgrund des synaptonemalen Komplexes sind die Chromosomen auf ganzer Länge aneinander gebunden und erscheinen daher als dicke Strukturen. Außerdem werden im Pachytän die DNA-Doppelstrangbrüche repariert, sodass es dabei zum Austausch von homologen Segmenten väterlicher und mütterlicher Chromatiden (**Rekombination, Crossing-over**) kommt. Dies geschieht in jedem Chromosom an mindestens einer, oftmals aber auch an mehreren Stellen.
- 4) **Diplotän** (*diploos*, doppelt):
Hier verschwindet der zuvor gebildete synaptonemaler Komplex wieder, sodass wieder beide Chromosomen eines Paares zu sehen sind (und nicht mehr nur eine dicke Struktur). Zugleich werden die Rekombinationsstellen als Überkreuzungen (**Chiasmata**) sichtbar. Diese sind jetzt die einzigen Verbindungen zwischen den homologen Chromosomen und Voraussetzung für die fehlerfreie Montage der¹⁷ Teilungsspindel. Betrachtet man die nicht-homologen **X- und Y-Chromosomen**, so ist es hier besonders bemerkenswert, dass jedes dieser zwei kleine homologe Strecken (**pseudoautosomale Regionen**) besitzt, die bei der Meiose der männlichen Keimzellen ebenfalls Chiasmata bilden. Im Gegensatz dazu werden die weiblichen Keimzellen im Diplotän in ein Ruhestadium (**Diktyotän**) versetzt.

¹⁷ Renate Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme-Verlag, 4. Auflage, ISBN 978-3-13-129244-5, Seite 95

5) **Diakinese** und Beginn der Prometaphase:

Das schon vorher verdoppelt vorliegende Zentrosom hat sich geteilt. Außerdem zerfällt die Kernhülle und die Meiose-Spindel beginnen sich zu formieren.

In den darauf **folgenden Phasen** der ersten Reifeteilung werden die homologen Chromosomen voneinander getrennt. Damit das geschehen kann, müssen zunächst einmal *beide Chromatiden* eines Chromosoms in der **Metaphase I** an den Mikrotubuli *derselben* Spindelhälfte befestigt werden. Erst wenn sich dieser Vorgang vollzogen hat, wird das Cohesion zwischen den Armen der Chromatiden beseitigt. Anschließend wandern die Chiasmata ans Ende der Chromosomen und lösen sich dann auf. Nach der erfolgten Trennung der homologen Chromosomen in der **Anaphase I** folgen **Telophase I** und **Zytokinese I**. Die letztere Phase ist unvollständig, da zwischen den Tochterzellen Zytoplasmabrücken verbleiben.¹⁸

- **Metaphase I:**

Hier sind die Chromosomenpaare in der Äquatorialebene angeordnet.

- **Anaphase I:**

Die Spindelfasern trennen die homologen Chromosomen voneinander und ziehen sie zu den jeweils entgegengesetzten Polen.

- **Telophase I:**

Nun befindet sich an jedem Pol ein haploider Chromosomensatz, sodass sich die Zelle teilen kann. Dabei entschrauben sich die Chromosomen und verlängern sich somit nur unvollständig. Außerdem verschwindet die Kernspindel.¹⁹

1.2.2.1.2 Zweite Reifeteilung:

Der gesamte Ablauf der Reifeteilung II gleicht jener der mitotischen Teilung. Hier lösen sich für die Anaphase II die Kohäsion zwischen den Zentromeren der Schwesterchromatiden, sodass diese dadurch voneinander separiert werden. Auch hier ist die Zytokinese II wieder nicht vollständig (Zytoplasmabrücken).²⁰

- **Prophase II:**

Hier verkürzen sich die Chromosomen wieder ganz und es bildet sich eine Kernspindel.

- **Metaphase II:**

Die Chromosomenpaare ordnen sich erneut in der Äquatorialebene an.

¹⁸ Renate Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme-Verlag, 4. Auflage, ISBN 978-3-13-129244-5, Seite 96

¹⁹ Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 167

²⁰ Renate Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme-Verlag, 4. Auflage, ISBN 978-3-13-129244-5, Seite 96

- **Anaphase II:**
Die Schwesterchromatiden der Chromosomen werden durch den Spindelapparat getrennt und zu den entgegengesetzten Polen gezogen.
- **Telophase II:**
Die Chromatiden entschauben sich und verlängern sich dadurch. Nun entstehen vier Kerne mit Kernhüllen und die Zellen teilen sich voneinander.²¹

1.3 Chromosomentheorie der Vererbung:

Schon Ende des 19. Jahrhunderts wurden bei mikroskopischen Untersuchungen in den Kernen sich teilender Zellen fädige Strukturen entdeckt. Da diese anfärbbar sind, z.B. mit Karminessigsäure, wurden sie als Chromosomen (gr. *chroma*, Farbe) bezeichnet. Diese werden bekanntlich geordnet an die Tochterzellen weitergegeben (Vererbungslehre).


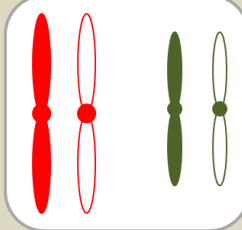
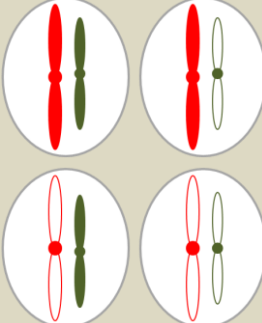

Als man 1900 die von Mendel aufgestellten Vererbungsgesetze wiederentdeckte, stellten Zellforscher verblüffende Gemeinsamkeiten zwischen den von Gregor Mendel postulierten Erbanlagen und den Chromosomen fest. Dementsprechend gibt es von jeder Erbanlage zwei Allele, von den Chromosomen je zwei homologe. Gleich den Allelpaaaren trennen sich auch die homologen Chromosomen während der Gametenbildung. Daraus folgt, dass die Zahl der Chromosomen in den Körperzellen aller mehrzelligen Tiere gerade ist.

Aufgrund dieser Gemeinsamkeit stellten Theodor Boveri und Walter Sutton 1903 die **Chromosomentheorie der Vererbung** auf. Diese zeigt auf, dass Teile der Chromosomen den von Mendel postulierten Erbanlagen entsprechen. Zirka 10 Jahre später wurde diese Chromosomentheorie durch die Arbeiten von Thomas H. Morgan erweitert. Dieser wies wiederum nach, dass auf einem Chromosom viele Anlagen gekoppelt vererbt werden. In der heutigen Zeit kann man so z.B. mit der Hilfe von Marker-DNA homologe Chromosomen sichtbar machen. Da jedes Chromosom eine spezifische Nucleotidsequenz hat kann dieses auch spezifisch gefärbt werden. Auf diesem Wege erhält jedes homologe Chromosomenpaar eine bestimmte Farbe.²²

²¹ Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 167

²² Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 172

Abb. 7:²³

Annahmen der Vererbungstheorie	Beobachtungen der Zelforschung		
<p>Erbanlagen sind Erbinheiten; werden von Generation zu Generation weitergegeben.</p>			<p>Chromosomen sind Erbinheiten; werden von Generation zu Generation weitergegeben.</p>
<p>Erbanlagen treten in den Körperzellen paarweise auf, z.B. AA, Aa, aa.</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;">Aa Bb</div>		<p>Chromosomen kommen in den Körperzellen als homologe Paare vor und bilden so einen doppelten Satz (2n).</p>
<p>Allele von verschiedenen Erbanlagen werden bei der Keimzellbildung wieder neu kombiniert.</p>	<div style="display: flex; flex-wrap: wrap; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; margin: 5px;">AB</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; margin: 5px;">Ab</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; margin: 5px;">aB</div> <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; margin: 5px;">ab</div> </div>		<p>Die Chromosomen, die von der Mutter und vom Vater stammen, werden bei der Keimzellbildung neu kombiniert.</p>
<p>Pro Erbanlage ist auch nur ein Allel in einer Keimzelle aufzufinden.</p>	<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; padding: 10px; display: inline-block;">AB</div>		<p>Chromosomen treten in Keimzellen stets nur im einfachen Satz (n) auf.</p>

1.3.1 Grundlagen:

Wichtige Beobachtungen, die zur vollständigen Theorie beigetragen haben:

- Das Verhalten der Chromosomen, sowohl bei der Mitose als auch bei der Meiose, lässt sich mit der Verteilung der Erbinformation in Kreuzungsexperimenten (Kreuzung) parallellisieren.
- Kopplungsgruppen entsprechen den Chromosomen.
- Die Entwicklung des Geschlechts eines Individuums kann mit der An- bzw. Abwesenheit bestimmter Chromosomen geregelt werden.
- Jene Tatsache, dass es bestimmte Merkmale gibt, die gemeinsam mit dem Geschlecht vererbt werden (Geschlechtschromosomengebundene Vererbung),

²³ Abb. 7: Kreuzungsversuch mit Erbsen (2 Merkmale), Linder Biologie, Seite 172

belegt, dass auf diesen speziellen Chromosomen (Geschlechtschromosomen) Erbinformation lokalisiert ist.

- Sogenannte Riesenchromosomen zeigen beim Verlust einer Merkmalsausprägung den Verlust eines entsprechenden Abschnitts.

Durch den Kopplungsbruch (Crossing-over) kommt es zur getrennten Vererbung von normalerweise gekoppelten Merkmalen. Diese bilden das Auftreten von überkreuzten Chromatiden homologer Chromosomen während der Prophase der Meiose, die als Chiasmata bezeichnet werden.

24

1.3.2 Gen-Kopplung:

Thomas H. Morgan nutzte Anfang des 20. Jahrhunderts die *Drosophila melanogaster* (in Wohnungen häufig anzufindende Taufliege an reifen Früchten) für seine genetischen Forschungsarbeiten. Gemeinsam mit einem seiner Mitarbeiter untersuchte er die Vererbung von Merkmalen, die von denen des **Wildtyps** deutlich abweichen. Unter Wildtyp versteht man jenen Phänotyp, der in der natürlichen Population am häufigsten auftritt. So ließen die Forscher nur Fliegen mit gleichen Merkmalen zur Paarung zu, sodass sie reinerbige Stämme erhielten.

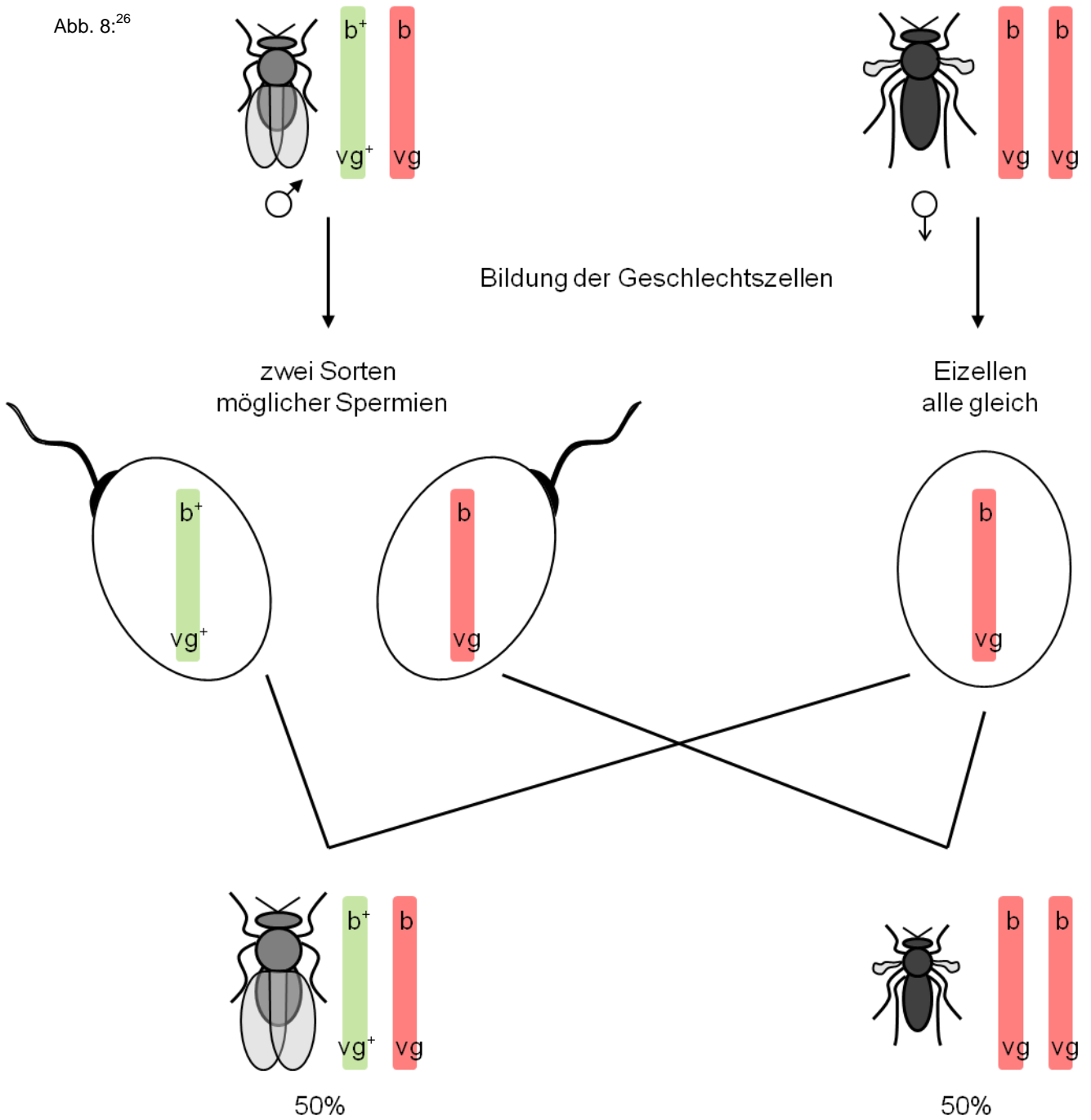
Morgan wählte für seinen Kreuzungsversuch Weibchen eines Laborstammes, die einen schwarzen Körper (*black*, Allel *b*) und verkümmerte Flügel (*vestigial wings*, Allel *vg*) aufwies und Wildtypmännchen mit grauem Körper und normal ausgebildeten Flügeln. Hierbei ist anzumerken, dass die Weibchen bezüglich der Merkmale reinerbig (*b/b* und *vg/vg*) waren, die Männchen hingegen reinerbig (*b⁺/b* und *vg⁺/vg*). Die hier angeführten hochgestellten Pluszeichen kennzeichnen Wildtypallele. Morgan erhielten als Nachkommen die Phänotypen der Eltern, also graue normalflügelige und schwarze stummelflügelige *Drosophila melanogaster*, und zwar im Verhältnis 1:1. Vergleicht man dieses Resultat mit der dritten Mendel'schen Regel (*Unabhängigkeitsregel*), so fällt auf, dass man hier jedoch vier unterschiedliche Phänotypen erhalten hätte müssen, und zwar im Verhältnis 1:1:1:1.

Morgans Mitarbeiter und er selbst schlossen daraus, dass die Gene für die Körperfarbe sowie der Flügelform nicht frei kombinierbar sind. Sie werden also gekoppelt weitergegeben. Die Kopplung erklären die Wissenschaftler damit, dass die Gene gemeinsam auf ein und demselben Chromosom liegen müssen.²⁵ Dementsprechend bilden auch alle Allele eines Chromosoms eine Kopplungsgruppe. Aufgrund weiterer intensiver Forschungen fanden sie zudem heraus, dass bei *Drosophila* insgesamt vier **Kopplungsgruppen** vorkommen. Sie entsprechen der Anzahl der Chromosomen im haploiden Chromosomensatz einer *Drosophila*.

²⁴ Weblink: <http://www.spektrum.de/lexikon/biologie/chromosomentheorie-der-vererbung/13987>

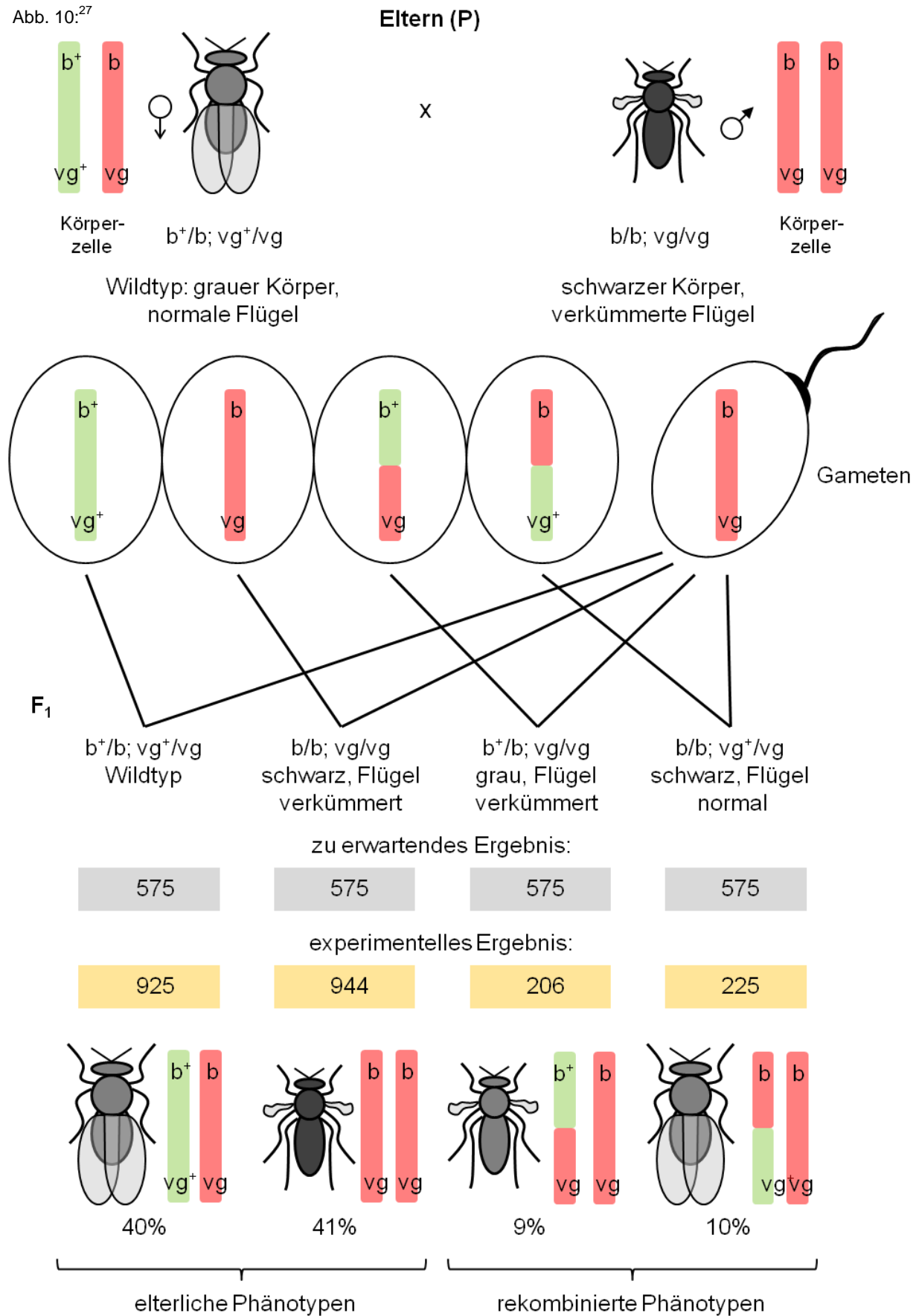
²⁵ Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 174

Abb. 8:²⁶



²⁶ Abb. 9: Nachweis der Genkopplung bei der Taufliege *Drosophila melanogaster*, Linder Biologie, Seite 174

Abb. 10.²⁷



²⁷ Abb. 10: Nachweis der Genkopplung bei der Taufliede *Drosophila melanogaster*, Linder Biologie, Seite 175

Als Morgan reziproke Kreuzungen mit mischerbigen Weibchen und reinerbigen Männchen durchführte, fielen die Kreuzungsergebnisse anders aus. Dabei traten zwar ebenfalls die Elterntypen auf, aber nur zu jeweils 40 bzw. 41%. Die restlichen 19% waren Rekombinanten, je etwa zur Hälfte mit einem grauen Körper und Stummelflügeln und einem schwarzen Körper und normalen Flügeln (Abb. 10). Dabei hatten die mischerbigen Weibchen offensichtlich vier verschiedene Eizellen produziert, solche mit $b\ vg$, $b^+ vg^+$, $b\ vg^+$ und $b^+ vg$. Thomas H. Morgan schloss daraus, dass bei den Weibchen während der Meiose die Gene der Kopplungsgruppen eines Chromosoms wieder entkoppelt werden können. So sind rekombinante Phänotypen die Folge. Außerdem führte er den Austausch von Genen zwischen homologen Chromosomen auf Crossover zurück. Da bei der Kreuzung mit den heterozygoten Männchen keine Rekombinanten entstanden, vermutete Morgan, dass bei der Spermienproduktion kein Crossover stattfindet.

Aufgrund zahlreicher weiterer Versuche fand Morgan für jedes gekoppelte Genpaar einen charakteristischen Prozentsatz von Rekombinanten heraus, die durch Crossover entstanden waren. Man nennt diesen Prozentsatz der Entkoppelung zweier Gene deren **Austauschwert**. Bei seinen Versuchen fand er heraus, dass für die Gene b und vg dieser Wert 19% beträgt. In zwei weiteren Kreuzungsversuchen fand Morgan zudem für die Gene b und pr (purpurne Augen) einen Austauschwert von 6% und für die Gene pr und vg 13% heraus. Man kann aus diesen Austauschwerten herauslesen, dass die Gene b , vg und pr einer Kopplungsgruppe angehören und damit auf einem Chromosom liegen. Man sollte jedoch wissen, dass aus der Höhe der Austauschwerte noch mehr abzuleiten ist: So wächst nämlich die Wahrscheinlichkeit für einen Chromatidenbruch zwischen zwei Genen und damit für ein Crossover mit dem Abstand der Gene (voneinander). Daher ist der Austauschwert ein relatives Maß für den Abstand der Gene auf dem Chromosom. Außerdem zeigte es sich, dass der Austauschwert gekoppelter Gene unter konstanten Bedingungen stets gleich ist. Aufgrund dessen sind die Gene auf den Chromosomen hintereinander, also linear, angeordnet. Man bezeichnet eine Häufigkeit von 1% Crossover auch als eine Morgan-Einheit. So beträgt der Genabstand von b und vg 19 Morgan-Einheiten.²⁸

1.3.3 Crossing-over:

Die Meiose vollzieht sich bekanntlich in zwei Schritten, wobei bei der ersten Reifeteilung, die auch als Reduktionsteilung bekannt ist, das Chromatin schraubig verkürzt wird. Dabei lagern sich die homologen Chromosomen zusammen, sodass im mikroskopischen Bild Komplexe aus vier Chromatiden, sogenannten Chromatidentetraden, erscheinen. Die Chromatiden umwinden sich dabei an vielen Stellen. In dieser Phase können Nicht-Schwesterchromatiden an homologen Stellen zerbrechen und wieder über Kreuz verknüpft werden. Man bezeichnet diesen Vorgang auch als **Crossover**. Entwinden sich anschließend die Chromatiden wieder und rücken immer weiter auseinander, werden als Folgen der Crossover am Ende der Prophase I Überkreuzungstellen im Lichtmikroskop sichtbar, die als **Chiasmata** bezeichnet werden.²⁹

²⁸ Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 174-175

²⁹ Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 166

1.4 Nicht-chromosomale Vererbung:

Als eine **nicht-chromosomale Vererbung** (auch bekannt unter: **extrachromosomale Vererbung**, zytoplasmatische Vererbung, plasmatische Vererbung) bezeichnet man die Weitergabe von Erbinformationen, die sich auf DNA-Abschnitten außerhalb des Zellkerns befinden. Diese Abschnitte liegen somit im Zytoplasma.

Da einige Zellorganellen (so auch die Mitochondrien) über ein eigenes Erbgut verfügen, reproduzieren sie sich weitgehend eigenständig. Aufgrund der Größenunterschiede der Keimzellen werden die im Zytoplasma eingebundenen Zellorganellen nur über die maternale Linie weitergegeben. Dies ist auch der Grund, weshalb die extrachromosomale Vererbung *nicht* den Mendel'schen Regeln gehorcht.³⁰

1.5 Mitochondrien:

Mitochondrien sind Organellen, die eine charakteristische Ultrastruktur aufweisen. Sie bestehen also aus einer glatten **äußeren Membran** und einer **inneren Membran**, die durch Falten (**Cristae**) oder Tubuli stark vergrößert ist. Mitochondrien zählen daher zu den Organellen mit zwei Membranen. In ihnen wird der größte Teil der energiereichen Verbindung Adenosintriphosphat (**ATP**) synthetisiert. Jene Energie, die für diesen Vorgang notwendig ist, stammt vor allem aus dem oxidativen Abbau von *Glucose* und *Fettsäuren* zu CO₂ und Wasser. Diese Abbauewege, die im Mitochondrium stattfinden, vereinigen sich also in eine gemeinsame Endstrecke - die als **Zitratzyklus** bezeichnet wird – und münden schließlich in die **Atmungskette** ein. Die Atmungskette ist durch Multienzymkomplexe der inneren Mitochondrienmembran repräsentiert. Die im Zuge der Atmungskette frei werdende Energie wird in die ATP-Synthese investiert und somit konserviert. Der Vorgang ist eine **oxidative Phosphorylierung**. Außerdem spielen die Mitochondrien eine wichtige Rolle bei der **Apoptose**.

Mitochondrien sind (außer in reifen Erythrozyten) in allen Zellen auffindbar. Sie kommen in besonders großer Zahl in Zellen vor, in denen viel ATP für energiefordernde Prozesse verbraucht wird (z.B. Kontraktion: Muskulatur; Ionenpumpen: transportierende Epithelien; Syntheseleistung: Leberzelle). Neben der Funktion für die Energiebereitstellung – ihrer Hauptfunktion – übernehmen sie noch weitere Aufgaben:

- Speicherung von Calcium³¹ (Pufferfunktion zur Verhinderung zellschädigender erhöhter Ca²⁺-Ionenkonzentrationen im Zytosol),
- Beteiligung an der Harnstoffsynthese (in Leberzellen; Entgiftung des beim Aminosäure-Abbau anfallenden Ammoniak) und
- Synthese von Steroidhormonen sowie
- Vermittlung der Apoptose durch Freisetzung von Cytochrom c.

³⁰ Weblink: flexikon.doccheck.com/de/Extrachromosomale_Verbung

³¹ Renate Lüllmann-Rauch, Taschenlehrbuch Histologie, Thieme-Verlag, 4. Auflage, ISBN 978-3-13-129244-5, Seite 66

1.6 Genom bei Eukaryoten:

Bei den Eukaryoten (alle Lebewesen, die einen Zellkern besitzen) liegt die DNA überwiegend in Form von Chromosomen im Zellkern vor. Diese DNA besteht – je nach Zustand der Zelle – entweder aus ein oder gar zwei linearen Chromatiden, sodass jede Chromatide eine DNA-Doppelhelix enthält. Die DNA einer menschlichen Zelle ist insgesamt ungefähr zwei Meter lang. So ist sie in weitgehend regelmäßigen Abständen um Proteine, sogenannte **Histone**, gewunden. Im Gegensatz zu Prokaryoten, entstehen so Histon-DNA-Partikel, die als **Nucleosomen** bezeichnet werden. Die so wie eine Perlenkette aufgereihten Nucleosomen sind wiederum weiter verschraubt, sodass eine Überschraubenstruktur - ähnlich einer Glühlampenwendel - entsteht. Nur auf diesem Wege ist es möglich, die (doch) sehr langen DNA-Moleküle im Zellkern unterzubringen. Dieser weist nämlich nur einen Durchmesser von 5 µm auf. Deshalb bilden DNA und Histone das Chromatin. Außerdem kommen bei einigen Eukaryoten (wie etwa bei der Hefe) neben den Chromosomen auch Plasmide vor.

Bei den Eukaryoten befindet sich außerhalb des Zellkerns DNA auch in den Mitochondrien und Chloroplasten. Daher muss man wissen, dass die DNA dieser Organellen unabhängig von der Kern-DNA verdoppelt wird und deshalb wie bei Prokaryoten in Form ringförmiger DNA-Moleküle ohne Histone vorliegt.³⁴

Abb. 12:³⁵



³⁴ Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 128

³⁵ Abb. 12: Modell einer Chromatide (Feinstruktur), Lindner Biologie, Seite 128

1.7 Mutationen:

1.7.1 Definition:

Halten wir uns in der Sonne auf, so trifft UV-Strahlung auf den Körper. Unsere DNA absorbiert diese energiereiche Strahlung und kann dabei geschädigt werden. Meistens werden die Schäden umgehend repariert, jedoch können einige Mutationen zur Veränderung einzelner Nucleotide eines Gens zur Folge haben. Solche Mutationen bezeichnet man als **Genmutationen**.

Sind also beim Sonnenbaden nur Körperzellen betroffen, so spricht man von **somatischen Mutationen**. Gleich alle anderen Mutationen erfolgen diese zufällig und werden an Tochterzellen weitergegeben. Aufgrund dessen kann die Sonneneinstrahlung zu Hautkrebs führen. Da das Farbpigment Melanin in der Haut UV-Strahlung absorbiert und in Wärme umwandelt, sind dunklere Hauttypen weniger gefährdet.

Mittlerweile wissen wir, dass Zigarettenrauch verschiedene Auswirkungen auf den Körper hat. So kommt es beim Rauchen insbesondere im Lungengewebe zu Mutationen. Wichtig ist aber, dass auch alle anderen Zellen und die Keimzellen geschädigt werden können. Sind also die Keimzellen betroffen, spricht man von **Keimbahn-Mutationen**. Deshalb haben Raucher und Passivraucher nicht nur ein erhöhtes Krebsrisiko, sie können mögliche Keimbahnmutationen auch an ihre nachfolgenden Generationen weitergeben.

Es gibt jedoch nicht nur die UV-Strahlung sondern auch andere energiereiche Strahlen wie etwa Röntgen- oder radioaktive Strahlung. Hinzu kommt eine Reihe von Chemikalien, die ebenso zu Mutationen führen können. Man nennt deshalb Faktoren, die die Häufigkeit von Mutationen steigern, **Mutagene**.

Glücklicherweise führt aber nicht jede Schädigung der DNA zwangsläufig zu einer bleibenden Genmutation. Die meisten aller entstehenden DNA-Schäden werden durch **Reparaturenzyme** behoben. Diese speziellen Enzyme sind dazu in der Lage, beschädigte Strangstücke herauszuschneiden und anschließend abzubauen. Anschließend wird das fehlende Stück neu gebildet, wobei der komplementäre, unbeschädigte Strang als Vorlage dient.³⁶

³⁶ Prof. Dr. Hermann Linder: Linder Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 143

1.7.2 Auslöser von Mutationen:

Grundsätzlich werden genetische Krankheiten von zahlreichen verschiedenen Mutationstypen verursacht. Hier wird grob in 2 Gruppen unterschieden:

- Chromosomenstörungen: Hier ist die Zahl oder Struktur von Chromosomen verändert.
- Genmutationen: Verändern die Funktion einzelner Gene.

Hier können beide Mutationstypen entweder konstitutionell (in allen Körperzellen) oder somatisch (klonal nur in einem Teil der Körperzellen) vorliegen:

1. **Konstitutionelle Mutationen:**

Diese liegen bereits in der befruchteten Eizelle vor und sind gegebenenfalls in der Meiose oder in der mütterlichen oder väterlichen Keimbahn neu entstanden. Potenziell weisen sie eine Krankheitsbedeutung in allen Organen auf.

2. **Somatische Mutationen:**

Diese sind in der Befruchtung während der embryonalen/fetalen Entwicklung oder gar im Laufe des Lebens entstanden und haben pathogenetisch eine große Bedeutung, z.B. bei der Entstehung und auch der Progression von Tumoren der verschiedensten Art.³⁷

1.7.3 Genom-Mutation:

Auf etwa 600 Geburten kommt ein Kind mit **Down-Syndrom** auf die Welt. Diese erbliche Krankheit wird auch **Trisomie 21** bezeichnet, da man im Karyogramm dreimal das Chromosom 21 findet. Die Trisomie 21 wird dadurch verursacht, dass in einer der beiden Keimzellen (entweder von der Mutter oder vom Vater) das 21. Chromosom doppelt enthalten ist.

Das ist darauf zurückzuführen, dass dieses Chromosomenpaar in der Meiose nicht getrennt wurde. So liegt bei Müttern unter 30 Jahren die Wahrscheinlichkeit, dass ihr Kind diese Erkrankung aufweist bei etwa 0,04%. Diese Zahl steigt natürlich mit dem zunehmenden Alter an und beträgt bei Müttern über 45 Jahren schon 6%. Man muss hierzu aber wissen, dass in etwa einem Viertel bis Drittel aller Fälle das überzählige Chromosom vom Vater stammt.

Trisomie 21 zählt also zu den sogenannten **Genommutationen**. Diese Art von Mutationen kann unter Umständen beinhalten, dass im diploiden Satz auch einzelne Chromosomen fehlen. Liegen also zu viele oder gar zu wenige Chromosomen vor, so spricht man von einer **Aneuploidie** (z.B. Turner-Syndrom). Wird hingegen der gesamte Chromosomensatz vervielfacht wird in der Genetik von **Polyploidie** gesprochen. Dies kann u.a. daran liegen, dass bei der Meiose die Chromatidenpaare nicht getrennt werden.

³⁷ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 33

Hier entstehen dann z.B. statt haploider Keimzellen (1n) diploide (2n). Werden diese diploiden Keimzellen dann mit einer haploiden Keimzelle befruchtet, erhält man einen dreifachen Chromosomensatz (triploid, 3n). Treten jedoch zwei diploide Keimzellen zusammen, entsteht ein vierfacher Chromosomensatz (tetraploid, 4n). Man muss jedoch wissen, dass nur geradzahlige Polyploide fortpflanzungsfähig sind, wohingegen bei ungeradzahligen in der Meiose Störungen bei der Reduktionsteilung auftreten.³⁸

Wird hingegen wie bei der Polyploidisierung ein ganzer Chromosomensatz verändert, liegt **Euploidie** vor.³⁹

1.7.4 Chromosomen-Mutation:

Unter Chromosomenmutationen versteht man eine Änderung in der Struktur oder gar in der Anzahl einzelner Chromosomen. In der Genetik wird also zwischen folgenden zwei Chromosomenstörungen unterschieden:⁴⁰

- zahlenmäßige Chromosomenstörung
- strukturelle Chromosomenstörung

1.7.4.1 Zahlenmäßige (numerische) Chromosomenstörung:

Von numerischen Chromosomenaberrationen spricht man immer dann, wenn Veränderungen an der Gesamtzahl der Chromosomen (Aneuploidie) stattgefunden haben. Bei Neugeborenen kommen sie mit einer Häufigkeit von 1:400 vor und sind in der Regel die Folge einer fehlerhaften Aufteilung (Non-Disjunction) der Chromosomen im Rahmen der Meiose oder Mitose.

So kann im Rahmen der Meiose die falsche Aufteilung der Chromosomen bzw. Chromatiden auf die Tochterzellen entweder in der 1. Reifeteilung (2 homologe Chromosomen bewegen sich gemeinsam zu einem Zellpol statt zu entgegengesetzten Polen, 75% der Fälle) oder auch in der 2. meiotischen Reifeteilung (2 Schwesterchromatiden eines homologen Chromosoms gelangen zum gleichen Zellpol, 25% der Fälle) stattfinden. Sowohl die eine, als auch die andere Konstellation führen zu einer oder 2 Tochterzelle(n) mit unterzähligem Chromosomensatz. Wie man jedoch aufgrund Untersuchungen aneuploider Feten weiß, ist in der großen Mehrzahl der Fälle (> 90%) die Aneuploidie auf meiotische Störungen bei der Mutter zurückzuführen.

Sogenanntes Non-Disjunction von Chromosomen bei der Keimzellbildung bzw. der Meiose führt zu durchgängigen Chromosomenstörungen bei den Nachkommen. So finden sich jedoch postzygotisch entstandene Fehlverteilungen durch Mitosefehler nur in einem Teil der Zellen eines Organismus.

³⁸ Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 180

³⁹ Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 181

⁴⁰ Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 178

Hier liegt dann ein **somatisches Mosaik** aus normalen Zellen und Zellen mit Chromosomenabberationen vor.

Daher können auch neben einzelnen Chromosomen auch ganze Chromosomensätze vervielfacht vorliegen. In diesem Fall spricht man von **Polyploidisierungen**. So werden z.B. triploide (3n) und tetraploide (4n) Chromosomensätze im Rahmen der pränatalen Chromosomenanalyse beobachtet. Triploide Kinder werden teilweise sogar lebend geboren, versterben aber dann in der Regel in den ersten Lebenstagen. Zur häufigsten Ursache für die Entstehung von Triploidie ist die Befruchtung einer Eizelle durch 2 Spermien (Dispermie). Im selteneren Fall kommen Oozyten oder Spermien mit diploidem Chromosomensatz vor. So haben Tetraploidien immer einen Karyotyp 92,XXXX oder 92,XXYY. Dies spricht dafür, dass diese immer aus normalen Zygoten hervorgehen, die in den allerersten Zellteilungen eine unvollständige Teilung erfahren haben.

Bei **Trisomien** ist ein einzelnes Chromosom 3-fach vorhanden, wohingegen bei **Monosomien** ein ganzes Chromosom fehlt (die anderen Chromosomenpaare sind normal), stellen mit Abstand die häufigsten und klinisch bedeutsamsten Chromosomenstörungen des Menschen dar. In der Regel ist eine Non-Disjunction in der 1. oder 2. meiotischen Reifeteilung die Ursache. Eine derartige Fehlverteilung kann sowohl in der Oogenese als auch in der Spermatogenese auftreten (maternale versus paternale Non-Disjunction), ist jedoch in der weiblichen Keimbahn häufiger, v.a. dann, wenn die Mutter sich schon im höheren Alter befindet.

Hierbei sollte man wissen, dass nur Trisomien der Chromosomen 13 (Patau-Syndrom), 18 (Edwards-Syndrom) und 21 (Down-Syndrom), sowie der Geschlechtschromosomen, mit dem Leben vereinbar sind. Dabei können andere autosomale Trisomien als Mosaik (also nur in einem Teil der Körperzellen) vorliegen, wobei die klinischen Folgen davon variabel sind. Durchgehend auftretende Monosomien sind embryonal oder fetal letal. Als einzige Ausnahme hierfür gilt die Monosomie des X-Chromosoms, die sich klinisch als Turner-Syndrom darstellt.⁴¹

1.7.4.2 Strukturelle Chromosomenstörung:

Die strukturellen Chromosomenaberrationen haben eine geschätzte kumulative Häufigkeit von ca. 1:375 Neugeborenen. Als Ursache gelten chromosomale Bruchereignisse mit anschließender Neuzusammensetzung. Diese Fehlregulierungen geschehen häufig spontan, können aber auch die Folge der Einwirkung von ionisierenden Strahlen, viraler Infektionen oder unterschiedlicher Chemikalien (v.a. alkylierender Substanzen) sein.

Bei den **balancierten** Strukturanomalien liegt trotz Rearrangement kein Verlust oder Zugewinn an chromosomalem Material in der Zelle vor. Deshalb ist die Gesamtmenge des genetischen Materials auch normal.

⁴¹ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 35

Aberrationen die diese Eigenschaft aufweisen haben in der Regel keine klinischen Auswirkungen, es sei denn, sie zerstören ein Gen (bzw. Regulationszusammenhänge, etc.) mit dominanten klinischen Effekten oder führen zu neuen Funktionen in dem Fusionssegment.⁴²

Die **unbalancierten** Chromosomenaberrationen hingegen sind mit einem Zugewinn oder Verlust von Chromosomensegmenten verbunden und führen in der Regel zu klinischen Auffälligkeiten. So werden die strukturell veränderten Chromosomen anhand der Herkunft des Zentromers jeweils einem Ursprungschromosom zugeordnet und als **Derivatchromosom** bezeichnet.⁴³

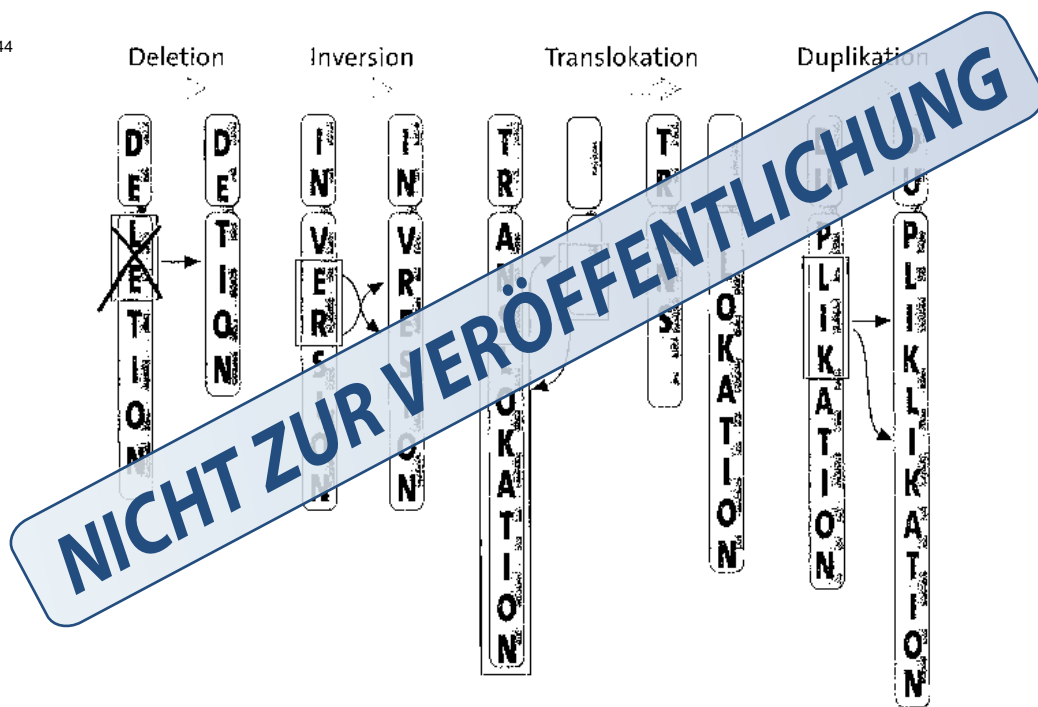
Bei den strukturellen Chromosomenaberrationen wird zwischen folgenden Störungen unterschieden:

- **Deletion:**
Chromosomen können beispielsweise auseinanderbrechen und dabei Stücke verlieren. Diese werden im Anschluss abgebaut. Aufgrund dieses Verlustes nennt man diese Störung Deletion.
- **Inversion:**
Inversionen sind dadurch gekennzeichnet, dass ein solches abgelöste Chromosomenstück nicht abgebaut, sondern innerhalb eines Chromosoms umgekehrt eingefügt wird.
- **Duplikation:**
Wird das abgebrochene Chromosomenstück in die Schwesterchromatide eingegliedert, entsteht auf diesem Wege eine Duplikation.
- **Translokation:**
Wird ein abgelöstes Chromosomenstück an eine Chromatide eines nicht homologen Chromosoms angeheftet, nennt man diesen Vorgang als Translokation.

⁴² Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 36

⁴³ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 37

Abb. 13.⁴⁴



1.7.5 Gen-Mutationen:

Die sogenannten monogenen Krankheiten (Krankheiten, die auf einen Defekt eines einzelnen Gens beruhen) werden durch zahlreiche unterschiedliche Mutationstypen verursacht, sowohl in Bezug auf die Veränderung der DNA-Sequenz (z.B. Punktmutationen, Trinukleotidrepeat-Expansion, usw.) als auch in Bezug auf die funktionellen Auswirkungen (z.B. veränderte Expression, gestörtes mRNA-Spleißen, usw.).⁴⁵

1.7.5.1 Punktmutationen:

Sie ist die mit Abstand am häufigste Mutationsart bei monogenen Krankheiten, da sie die Änderung eines einzelnen Basenpaares betrifft. Hierbei unterscheidet man zwischen folgenden 3 Arten:

- **Substitution** (Basenaustausch, am häufigsten):
 - ✓ *Transition* (Austausch eines Purins, A oder G durch ein Purin bzw. Pyrimidin, C oder T)
 - ✓ *Transversion* (Austausch von einem Purin zu einem Pyrimidin oder umgekehrt)
- **Insertion** (Einfügung einer Base)
- **Deletion** (Verlust einer einzelnen Base)

⁴⁴ Abb. 13: Chromosomenmutationen (Schema), Linder Biologie, Seite 178

⁴⁵ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 40

1.7.5.2 Missense- und Nonsense-Mutationen:

Man nennt Punktmutationen, die den Einbau einer anderen Aminosäure in ein Protein verursachen **Missense-Mutationen**. Es ist daher schwierig vorherzusagen, wie die funktionelle Auswirkung einer solchen Mutation aussieht. Computerprogramme können ebenfalls nur bedingte Aussagen dazu betreffen:

- In vielen Fällen führt sie zu einer verringerten Stabilität des Proteins bzw. zur Erkennung des mutierten Proteins durch die Qualitätskontrollsysteme der Zelle, was daher typischerweise den vorzeitigen Abbau des Proteins den Verlust der Genfunktion bedingt.
- In manchen Fällen ist zwar die Stabilität des Proteins gewahrt, dennoch gehen durch den Aminosäureaustausch wichtige funktionelle Eigenschaften des Proteins (z.B. aktives Zentrum eines Enzyms) verloren.
- Es kann auch vorkommen, dass Mutationen die korrekte posttranslationelle Modifikation eines Proteins (z.B. Phosphorylierung) verhindert oder das Spleißen der prä-mRNA verändert.
- Es gibt auch Missense-Mutationen, die keine Auswirkungen auf die Funktionstüchtigkeit des betroffenen Proteins haben.

Führen Punktmutationen jedoch zu Stoppcodons, so werden sie als **Nonsense-Mutationen** bezeichnet. Diese führen zu einem vorzeitigen Abbruch der Polypeptidkette und daher üblicherweise zum vollständigen Funktionsverlust. Außerdem bewirken sie - insofern sie nicht im letzten Exon bzw. kurz vor dem letzten Intron eines Gens lokalisiert sind - den sogenannten nonsense-mediated decay (NMD), den vorzeitigen Abbau der mRNA.

1.7.5.3 Spleißmutationen:

Es gibt Mutationen, die die Sequenzen der Intron-Exon-Übergänge (oder auch andere wichtige Sequenzen) so stark verändern, dass das korrekte Verknüpfen der Exone bzw. des Entfernen der Introne aus dem primären mRNA-Transkript nicht mehr funktioniert. Diese Spleißmutationen betreffen besonders häufig die ersten beiden bzw. die letzten beiden Nukleotide eines Introns. Es kommt aber auch vor, dass z.B. das letzte Nukleotid eines Exons oder das 5. Nukleotid eines Introns betroffen ist.

In den meisten Fällen werden als Folge von Spleißmutationen entweder ganze Exone übersprungen (sog. exon skipping) oder falsche Spleißstellen verwendet. Dabei wird das Leseraster der Translation zerstört, wenn die Zahl der zusätzlich eingefügten bzw. entfernten Nukleotide in der reifen mRNA nicht durch 3 teilbar ist. Häufig (aber nicht immer) führen Spleißmutationen zu einer starken Veränderung der Proteinstruktur und sind meist Nullmutationen. Aus diesem Grund führen manche Sequenzvarianten innerhalb⁴⁶ der Introne mit mehr oder weniger großer Wahrscheinlichkeit zum fehlerhaften Spleißen (Bsp.: 5T-Variante an der Spleißakzeptorstelle von Intron 8 des *CFTR*-Gens).

⁴⁶ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 41

1.7.5.4 Kleinere Deletionen und Insertionen:

Liegen kleinere Deletionen oder Insertionen weniger Basenpaare vor, ist es hier v.a. wichtig zu wissen, ob die Mutation innerhalb einer kodierenden Region liegt und wenn ja, ob die Anzahl der fehlenden oder zusätzlich eingefügten Basenpaare ein Vielfaches der Zahl 3 ist:

- Ist es kein Vielfaches von 3, so verschiebt sich das gesamte Leseraster jenseits der Deletion und es kommt zu einer veränderten Polypeptidkette. In diesem Fall spricht man von einer **Frameshift-Mutation**. In den meisten Fällen entsteht dann (früher oder später) ein Stoppcodon, das wiederum zum vorzeitigen Abbruch der Proteinsequenz und meist auch zu nonsense-mediated decay der mRNA führt.
- Sind die verlorenen oder eingefügten Basen ein Vielfaches von der Zahl 3, dann entspricht die Deletion oder Insertion auf DNA-Ebene einer Deletion im entsprechenden Oligopeptid. Hier spricht man von **In-Frame-Deletionen** oder **-Insertionen**. Solche kleinen Deletionen sind eine nicht seltene Ursache vieler monogener Krankheiten und kommen weitaus öfter vor als Insertionen.⁴⁷

1.7.5.5 Größere genomische Rearrangements:

Durch die üblichen PCR-basierte Sequenzierung werden große Deletionen oder Insertionen, welche die Funktion einzelner Gene verändern, üblicherweise nicht erkannt. Grund hierfür ist u.a., dass Deletionen mehrere Exone oder ganze Gene entfernen und somit auch die Bindungsstelle für die bei der PCR-Amplifikation benutzten Primer nicht mehr vorhanden sind. Hier müssen dann andere quantitative Methoden (z.B. multiplex ligation-dependent probe amplification, MLPA oder hochauflösende Mikroarrays) angewendet werden. Hier handelt es somit nahezu immer um Nullmutationen, welche die Funktion des Proteins völlig beseitigen.⁴⁸

⁴⁷ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 42

⁴⁸ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 43

1.7.5.6 Veranschaulichung anhand eines Beispielsatzes:

Um ein besseres Verständnis für die Auswirkungen solcher Mutationen zu bekommen, sollte folgender Beispielsatz Abhilfe schaffen:⁴⁹

ICH HAB MUT UND DAS TUT GUT

Abbildung 14:⁵⁰

Mutationsart:	Folge:	Beispiel:
Missense-Mutation:	Veränderung einer Aminosäure (eines Buchstaben)	ICH HAB GUT UND DAS IST GUT.
Nonsense-Mutation:	Hat einen Abbruch des Textes zur Folge.	ICH HAB MUT UND XXX .
Frameshift-Mutation: (z.B. Insertion einer Base)	Verändert das Leseraster und macht damit auch den Rest des Satzes unlesbar.	ICH HAB MUU TUN DDA SIS TGU .
In-Frame-Mutation: (z.B. Deletion von 3 Nukleotiden)	Kann zu einer Veränderung des Satzes führen, jedoch behält er oftmals den Sinn.	ICH HAB MUT DAS IST GUT.

1.7.5.7 Funktionelle Konsequenzen von Genmutationen:

Klinisch betrachtet lassen sich alle Mutationen in Bezug auf ihre funktionellen Auswirkungen klassifizieren. So gibt es:

- **Nullmutationen:**
Führen Mutationen zu einem vollständigen Funktionsverlust des Proteins, so werden sie als Nullmutationen bezeichnet.
- **Hypomorphe (attenuierte, milde) Mutationen:**
Mutationen, die zwar funktionelle Konsequenzen nach sich ziehen, jedoch noch eine Restfunktion des Proteins belassen, werden als hypomorphe Mutationen beschrieben.
- **Stille Mutationen:**
Als stille Mutationen bezeichnet man Mutationen, die in Form von Punktmutationen keine funktionellen Auswirkungen haben, da die kodierte Aminosäure gleich bleibt und daher auch keine Folgen nach sich zieht.

⁴⁹ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 42

⁵⁰ Abb. 14: Auswirkungen (Mutationen) anhand eines Beispielsatzes, Schaaf, Zschocke, Seite 42

Mutationen sind dazu in der Lage, Krankheiten über unterschiedliche **Pathomechanismen** zu verursachen:

1. **Funktionsverlust** (loss of function):

- Durch Veränderungen der Sekundär- und Tertiärstruktur woraus eine gestörte Stabilität und vorzeitiger Abbau erfolgt.
- Der Verlust einer funktionell bedeutsamen Domäne des Genprodukts mit der daraus resultierenden Verminderung der physiologischen Aktivität des Proteins (z.B. Mutationen in der katalytischen Domäne eines Enzyms) können ebenfalls zu einem Funktionsverlust führen.
- Wird die Stelle zur Bindung an andere Proteine verändert, können oftmals Unfähigkeit, weiterhin als Substrat anderer Proteine zu fungieren, resultieren.

2. **Dominant-negativer Effekt:**

Ein dominant-negativer Effekt entsteht durch Interferenz des mutierten Proteins mit dem normalen Protein in einem Multimer-Komplex.

3. **Steigerung der normalen Funktion** (gain of function)

Durch Genduplikationen können beispielsweise Steigerungen der normalen Funktion erzielt werden, woraus eine erhöhte Genexpression oder aktivierende Veränderung in einer funktionell relevanten Proteindomäne entstehen.

4. **Neue Funktion:**

Werden z.B. Veränderungen des Proteins oder der Expression des Proteins in einem anderen Organ durch Mutationen verursacht, so können neue Funktionen entstehen.⁵¹

⁵¹ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 43

2. GENETIK (auf molekularer Ebene)

2.1 DNA (Desoxyribonukleinsäure):

Man versteht die DNA (**Desoxyribonukleinsäure**) als die Trägerin der Erbinformation. Hierbei handelt es sich um ein fadenförmiges Makromolekül aus zahlreichen **Nukleotiden**, die jeweils aus folgenden Bestandteilen aufgebaut sind:

- Base
- Zucker
- Phosphatgruppe

Hierbei sollte man wissen, dass die Zucker- und Phosphatgruppen dem Makromolekül seine Struktur verleihen, wohingegen die Basen die eigentlichen Träger der genetischen Information und somit die Buchstaben des genetischen Textes sind.

In der DNA ist der Zuckeranteil die Desoxyribose, wobei die Vorsilbe "Desoxy-" besagt, dass dieser Zucker ein Sauerstoffatom weniger besitzt als die Ribose, aus der er hervorgeht. Die Ribose ist der Zuckeranteil der Nukleotide der RNA (Ribonukleinsäure).

Die Basen der DNA, die allesamt stickstoffhaltig sind, sind Derivate des Purins oder des Pyrimidins. So findet man folgende Purin- und Pyrimidinbasen in der DNA sowie RNA:

DNA:		RNA:	
Purinbase:	Pyrimidinbase:	Purinbase:	Pyrimidinbase:
Adenin (A)	Thymin (T)	Adenin (A)	Uracil (U)
Guanin (G)	Cytosin (C)	Guanin (G)	Cytosin (C)

Mittlerweile weiß man, dass die DNA als Doppelstrang aus 2 **komplementären Nukleotidketten** besteht. So entspricht die Sequenz der Nukleotidbasen des einen Strangs (in 5' → 3'-Richtung) der komplementären Abfolge der Nukleotidbasen auf dem anderen Strang (in 3' → 5'-Richtung). Somit kann behauptet werden, dass die beiden Nukleotidketten **antiparallel** verlaufen. Das heißt, dass sie um eine gemeinsame (imaginäre) Achse gewunden sind, die über Wasserstoffbrücken zwischen den Basen A und T (2 H-Brücken) und zwischen den Basen G und C (3 H-Brücken) miteinander verbunden sind. So bilden sie die Form einer **Doppelhelix**. Aus diesem Grund spricht man von komplementären **Basenpaaren** A-T und G-C. Interessant zu wissen ist, dass das Verhältnis von A zu T und G zu C jeweils 1:1 beträgt. Daher kann man aus dem Anteil einer einzigen Nukleotidbase die Anteile aller anderen Basen berechnen.

Rechenbeispiel:

Der Anteil der Nukleotidbase Adenin (A) beträgt beim Mensch 29%. Aufgrund der vorher aufgestellten Theorie folgt daraus automatisch ein gleich großer Anteil von Thymin (T) mit ebenfalls 29%. Daher gilt die Gleichung:

$$(A+T) + (G+C) = 100\%$$

Daraus kann formuliert werden:

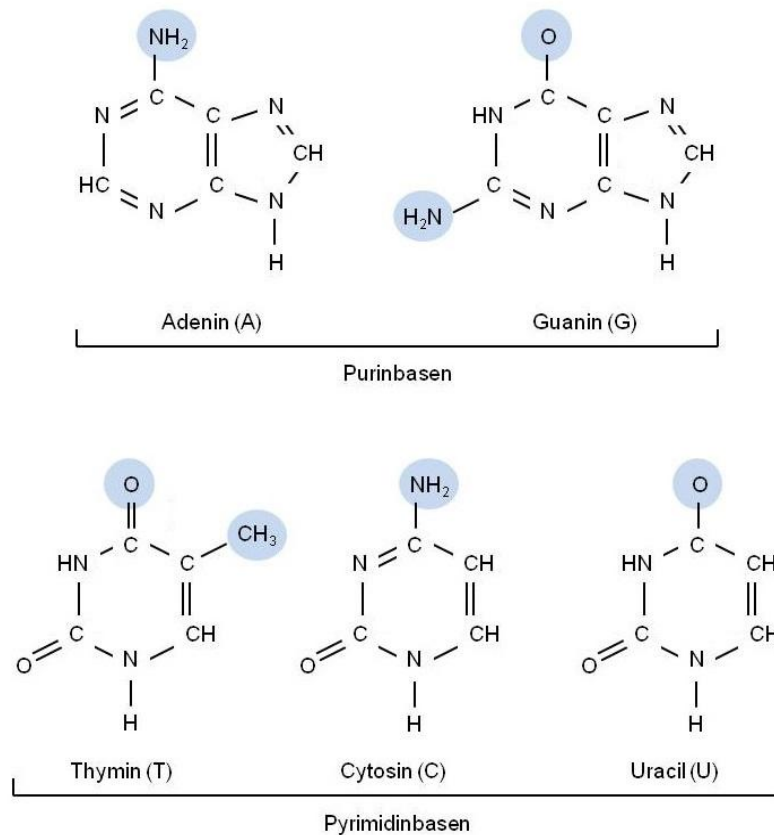
$$(G+C) = 100\% - (A+T) = 100\% - (29\%+29\%) = 42\%$$

Da G und C ebenfalls aus den gleichen Anteilen bestehen, weisen beide einen Anteil von 21% an Nukleotidbasen der menschlichen DNA auf.

Aus der Rechnung kann man nun erschließen, dass G und C jeweils einen Anteil von 21% an den Nukleotidbasen der menschlichen DNA ausmachen.

Hierbei sollte man wissen, dass die Purin- und Pyrimidinbasen zum Inneren der Doppelhelix gekehrt sind, wohingegen die Zucker- und Phosphatreste nach außen zeigen. Aufgrund der festgelegten räumlichen Beziehung der sich gegenüberliegenden⁵² Basen sind die beiden Ketten der Doppelhelix exakt komplementär.

Abbildung 15:⁵³



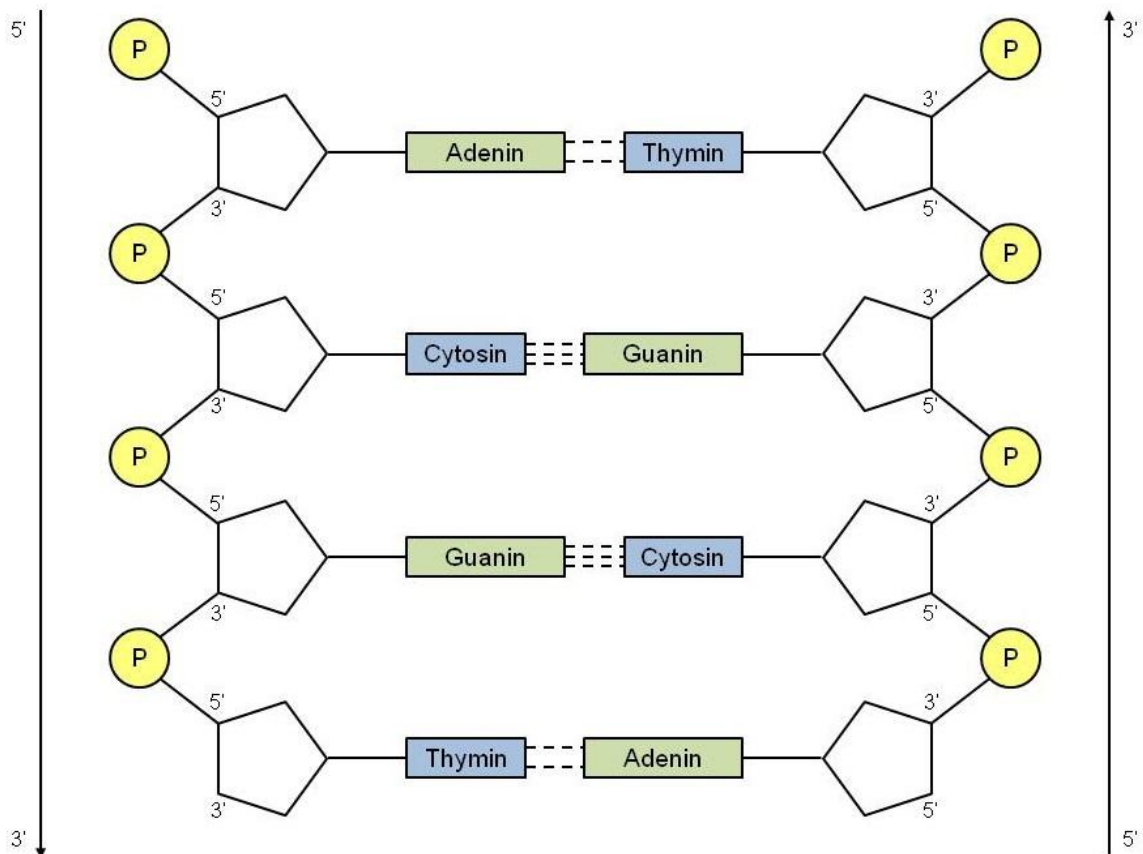
⁵² Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-28960-4, Seite 6

⁵³ Abb. 15: Nukleotidbasen, Schaaf, Zschocke, Seite 7

2.1.1 Aufbau:

Der gesamte Durchmesser der Helix beträgt 2 nm. So sind benachbarte Basen entlang der Helixachse 0,34 nm voneinander entfernt. Aufgrund dessen entspricht eine Windung der DNA-Doppelhelix 10 aufeinanderfolgenden Basenpaaren, das heißt, 3,4 nm. Da außen bekanntlich die Zucker- und Phosphatgruppen liegen, ist die Doppelhelix nicht symmetrisch. So unterscheidet man hier eine rechtsdrehende Form (B-Form) von einer linksdrehenden Form (Z-Form). Jedoch liegt die DNA im Zellkern hauptsächlich in der (stabileren) rechtsdrehenden B-Form.

Abbildung 16:⁵⁴



In der Regel misst man die Länge der DNA nach der Anzahl der Basenpaare (bp) bzw. der Nukleotide (nt). Größere Abschnitte hingegen gibt man in Kilobasen (kb) bzw. Megabasen (Mb) an:

- 1 Mb = 1 Millionen bp
- 1 kb = 1000 bp

⁵⁴ Abb. 16: Nukleotidbasen, Schaaf, Zschocke, Seite 7

2.1.2 Replikation und Reparatur:

Da **James Watson** und **Francis Crick** im Jahre 1953 die dreidimensionale Struktur der DNA erkannten, leiteten sie daraus⁵⁵ unmittelbar den Mechanismus ihrer Replikation ab. Dieser Mechanismus gewährleistet auf eine zuverlässige Weise die Weitergabe genetischer Information von einer Generation zur nächsten.

So sorgt die Replikation im Rahmen einer jeden Zellteilung für die Entstehung zweier identischer Kopien der DNA-Moleküle einer Zelle. Diese Schritte beginnen parallel an mehr als 10.000 Startpunkten (Origins), die von speziellen Replikations-Initiationsproteinen erkannt werden. Die jeweils dazwischen liegenden DNA-Abschnitte werden als Replikationseinheiten bzw. Replikons bezeichnet. So erfolgt die Replikation mit Hilfe eines Multienzymkomplexes aus Helikasen, Topoisomerase, verschiedenen DNA-Polymerasen und anderen Proteinen. Durch diesen Mechanismus wird über eine Länge von ca. 2000 bp die DNA einzelsträngig als Matrize für die Bildung einer neuen, komplementären Kette bereitgestellt. So erfolgt die Replikation vom Startpunkt aus in beide Richtungen in die Replikons hinein, bis sich die beiden aufeinander zulaufenden Replikationsblasen treffen. Auf diesem Wege beginnt sie mit einem kleinen komplementären⁵⁶ **RNA-Primer**, der von der **Polymerase α** gebildet und später herausgeschnitten und durch die DNA ersetzt wird.

Man muss jedoch wissen, dass die eigentliche Synthese des Nukleotidstrangs durch die **Polymerase δ** erfolgt. So kann die neue DNA nur in **5' → 3'-Richtung synthetisiert** werden, denn nur am 3'-Ende der wachsenden Kette lässt sich das jeweils nächste Nukleotid anheften. Das bedeutet also für die sich auftrennenden DNA-Elternstränge:

- Es kann nur an einem der beiden, und zwar dem Leitstrang, kontinuierlich in 5' → 3'-Richtung synthetisiert werden.
- Am anderen, den sogenannten Folgestrang, wird ebenfalls in 5' → 3'-Richtung synthetisiert, jedoch nur abschnittsweise in kleineren Fragmenten (diskontinuierlich). Bei Eukaryonten etwa sind diese Abschnitte in etwa 200 bp lang und werden als **Okazaki-Fragmente** bezeichnet. So benötigt jedes einzelne Fragment einen neuen RNA-Primer. Außerdem fügen **Ligasen** die entsprechenden Schnittstücke wieder zusammen.

Hinzu kommt, dass im Laufe der Replikation die Qualitätskontrollfunktion (proofreading) der DNA-Polymerase zum Tragen kommt. Sie erkennt Fehler, schneidet die entsprechenden Basen heraus und ersetzt sie durch die richtigen Basen.

Als Resultat der Replikation erhält man 2 DNA-Tochtermoleküle, von denen jeweils ein Strang neu synthetisiert ist, der andere Strang von der Eltern-DNA stammt. Man nennt diese Verteilung als semikonservativ. Auf diesem Weg kopiert sich das Genom im Laufe eines Lebens über Millionen von Zellteilungen mit erstaunlicher Präzision, die nicht nur diesem semikonservativen Prinzip, sondern auch ausgefeilten Reparaturmechanismen zu verdanken ist.⁵⁷

⁵⁵-

⁵⁶-

⁵⁷ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 7-9

2.2 Vom Gen zum Merkmal:

Im Zuge der Transkription werden die komplementären RNA-Nucleotide an die DNA angelagert und so verknüpft. Dieser Vorgang wird von einer **RNA-Polymerase** katalysiert. Hierbei bindet dieses Enzym zunächst an den **Promotor** (engl. *promotor*, Förderer), ein DNA-Stück, das vor dem zu transkribierenden Gen liegt. So wird nur einer der beiden, der codogene Strang, abgelesen. Anschließend löst sich die RNA von der DNA und wandert zu einem Ribosom.

2.2.1 Genetischer Code:

In der Regel kommen in den Proteinen aller Lebewesen 20 verschiedene Aminosäuren vor. Geht man also davon aus, dass eine Aminosäure durch ein einziges der vier Nucleotide bestimmt wird, ließen sich nur $4^1 = 4$ verschiedene Aminosäuren miteinander verknüpfen. Codieren dementsprechend zwei Nucleotide für eine Aminosäure, könnten 4^2 Aminosäuren in ein Protein eingebaut werden. Erst bei einer Kombination von drei Nucleotiden, einem sogenannten **Triplet**, ergeben sich hinreichend viele, nämlich $4^3 = 64$ Möglichkeiten. Dementsprechend liegt (vermutlich) ein Triplet-Code vor.

Mithilfe von Mutationen lässt sich diese Annahme bestätigen, bei denen z.B. ein Acridin-Molekül zwei Nucleotide "eingeschoben" wird. So wird dann bei der Replikation der DNA an dieser Stelle im komplementären Strang irgendein Nucleotid neu eingesetzt, sodass von dort an die Triplets in der DNA verändert sind. Folglich wird also auch eine veränderte RNA abgelesen, sodass sich ein anderes Protein bildet. Dieser Prozess gilt auch für das Hinzufügen von zwei Nucleotiden. Beim Einfügen von drei Nucleotiden jedoch bleibt die DNA im darauf folgenden Teil unverändert. So sind die entstehenden Proteine nur geringfügig in ihrem Bau verändert. Daraus schließt man, dass *ein* Triplet für *eine* Aminosäure codiert. Solche Mutationen zeigen außerdem, dass zwischen den Triplets keine "Pausenzeichen" liegen und jedes Nucleotid nur an *einem* Triplet beteiligt ist. Wird also ein Nucleotid durch ein anderes ersetzt, ändert sich somit nur eine Aminosäure im Protein. So erfolgt die Ablesung des Codes "ohne Überlappung" weshalb ein Leseraster vorliegt, welches die Nucleotide beim Ablesen zu Dreiergruppen zusammenfasst. Eine so beschriebene Punktmutation nennt man daher auch **Rastermutation**.

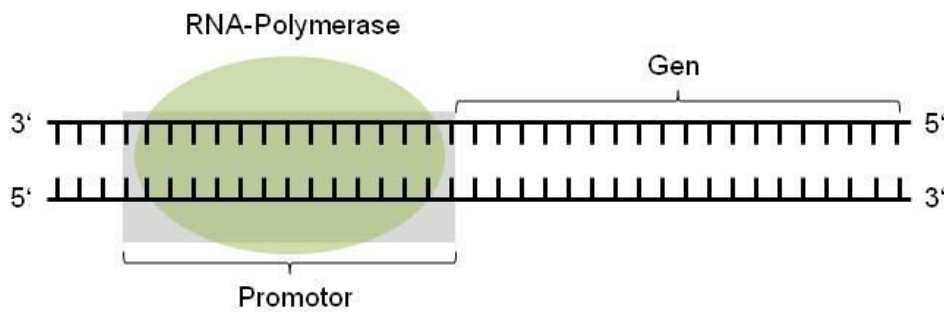
Aufgrund dieser Tatsachen werden die Triplets für die verschiedenen Aminosäuren und damit meint man den gesamten genetischen Code meistens als Codesonne dargestellt. Da bekanntlich der genetische Code anhand von mRNA-Molekülen⁵⁸ aufgeklärt wurde, verwendet man als Code-Wörter die RNA-Basentriplets. Man bezeichnet diese auch als Codons. So zeigt die Codesonne, dass es für die meisten Aminosäuren mehrere Codons gibt. Man kann so einem Basentriplet eindeutig eine Aminosäure zuordnen, jedoch einer Aminosäure nicht immer ein bestimmtes Basentriplet.

⁵⁸ Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 136

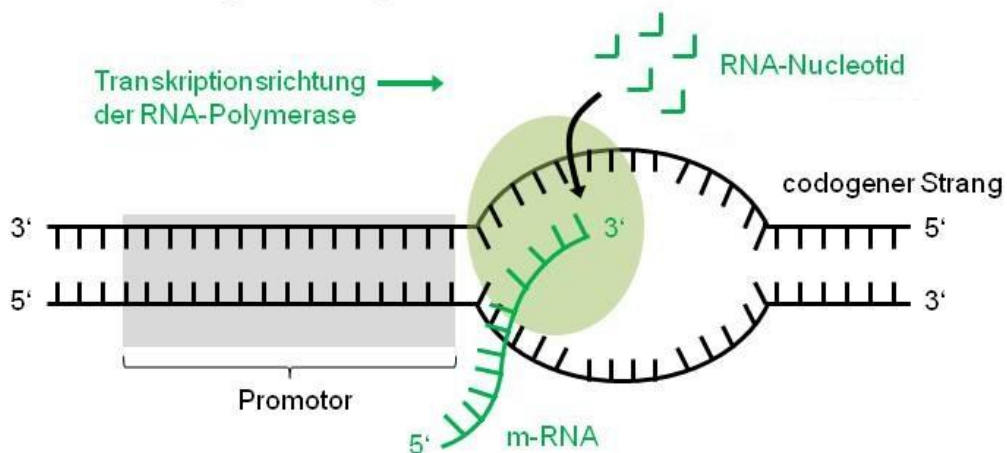
Das Codon UAG definiert ein Startcodon. Es codiert also für die Aminosäure Methionin, mit der in der Zelle der Aufbau einer Peptidkette stets beginnt. Die Codons UAG, UAA und UGA liefern hingegen die Information für den Abbruch der Proteinsynthese und sind so Stopcodons.⁵⁹

Abbildung 17:⁶⁰

Bindung der RNA-Polymerase an den Strang:



Ablesen des codogenen Strangs:



⁵⁹ Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 137

⁶⁰ Abb. 17: Transkription (Stufen), Linder Biologie, Seite 136

2.2.2 Aufbau eukaryotischer Gene:

2.2.2.1 Genregulation bei Eukaryoten:

Bei den Eukaryoten findet man die DNA überwiegend in Form von Chromosomen im Zellkern. Diese bestehen - abhängig vom Zustand der Zelle - entweder aus ein oder zwei linearen Chromatiden. So enthält jede Chromatide eine DNA-Doppelhelix, sodass die DNA einer menschlichen Zelle ungefähr zwei Meter lang ist.⁶¹

So sind beim Menschen und anderen Eukaryoten nicht nur das Genom umfangreicher als bei Prokaryoten, sondern auch die Genregulation komplexer. Diese kann entweder vor, während und auch nach der Transkription erfolgen.

So sind aufgrund der dichten Anordnung des Chromatins viele Gene für RNA-Polymerasen nicht zugänglich und können daher nicht abgelesen werden. So muss, damit eine Transkription stattfinden kann, das Chromatin aufgelockert werden. Dieser Vorgang kann durch Binden von Acetylresten an die Histone erfolgen. Entfernt man die Acetylreste wieder, verdichtet sich das Chromatin wieder. Außerdem kann die Transkription selektiv auch durch Anhängen von Methylgruppen an die Base Cytosin der DNA bestimmter Gene verhindert werden.

Neben all diesen Mechanismen tragen bei der Transkription eine Reihe weiterer Faktoren zur Regulation der Genaktivität bei. Eukaryotische Gene enthalten keine Operons, jedoch ebenfalls einen Promotor, an den wie bei den Prokaryoten die RNA-Polymerase für die Bildung von mRNA bindet. So wird die Aktivität dieses speziellen Enzyms durch eine Reihe von Proteinen gesteuert, die man als Transkriptionsfaktoren und Hilfsfaktoren bezeichnet. Im menschlichen Genom wurden bislang mehr als 2000 derartige Faktoren identifiziert. Da diese unterschiedlich kombiniert werden können, werden auch einige Transkriptionsfaktoren durch Aktivatorproteine beeinflusst. Diese wiederum binden an Verstärkerelemente (vom Promotorbereich oft weit entfernte Abschnitte der DNA). Weitere Proteine regeln die Funktion der Aktivatorproteine, sodass ein hemmendes Protein das Ablösen des Aktivatorproteins von dem Verstärkerelement bewirkt. So wird die Aktivität des Transkriptionsfaktors vermindert. Sowohl Bildung von Transkriptionsfaktoren als auch Aktivatorproteine und hemmende Proteine werden von Genen gesteuert.

Außerdem kann auch nach der Bildung der prä-mRNA auch noch beim Spleißen reguliert werden. So können die Zellen des Menschen trotz weniger als 22.000 Gene weit über 100.000 verschiedene Proteine herstellen. Von **alternativem Spleißen** spricht man immer dann, wenn beim Spleißen nicht nur Introns, sondern auch Exons herausgeschnitten werden. Aufgrund dieser Variante entstehen viele verschiedenartige Proteine, die sich in ihrer Primär-, Sekundär- oder Tertiärstruktur unterscheiden. Durch das zusätzliche Anhaften von Zuckerketten und Phosphatresten kann die Vielfalt noch erheblich vergrößert werden.⁶²

⁶¹ Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 128

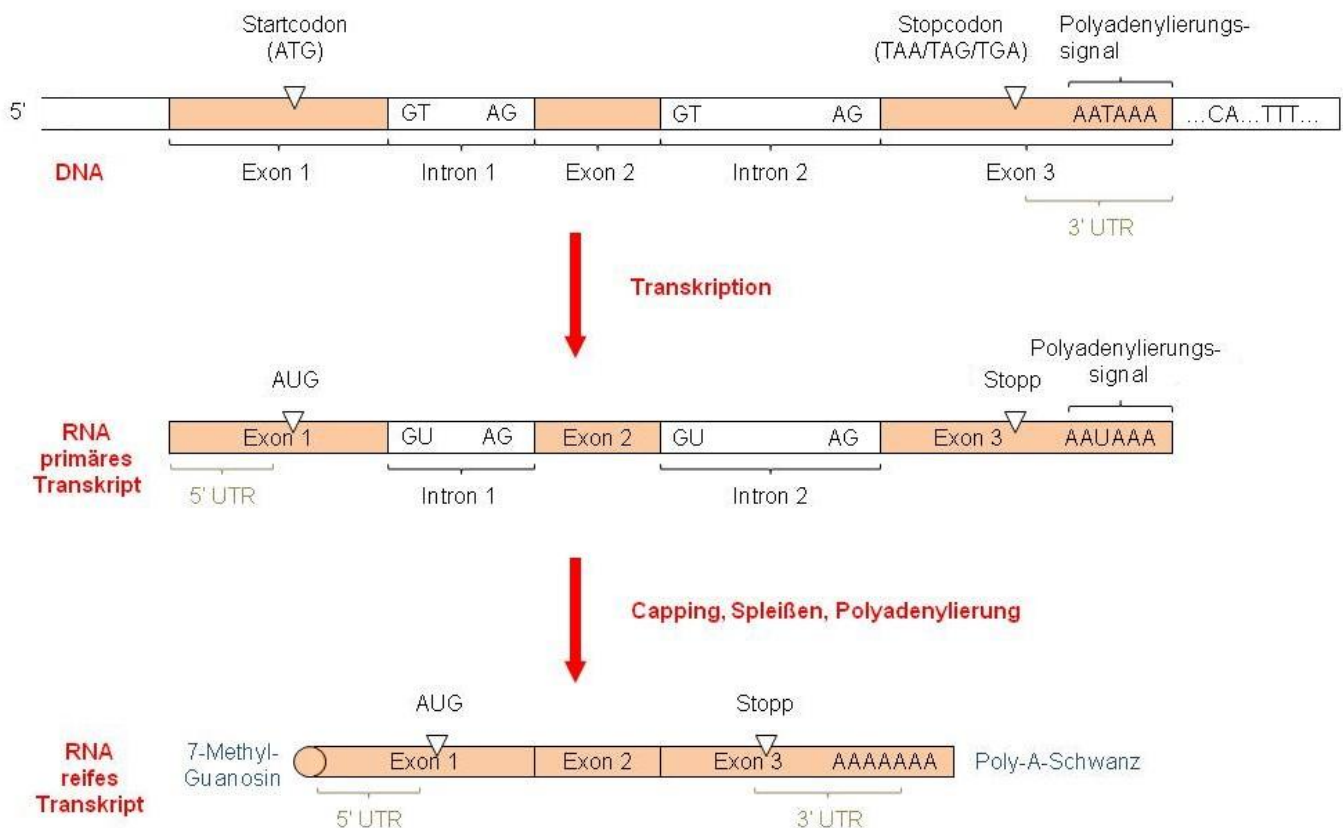
⁶² Prof. Dr. Hermann Linder: Lindner Biologie, Gesamtband, Schroedel-Verlag, 23. Auflage, ISBN 978-3-507-10101-2, Seite 152

2.2.2.2 Eukaryotisches Gen:

Im Anfangsbereich eines jeden Gens liegt die sogenannten **Promotorregion**. In Dieser kann eine RNA-Polymerase mit Hilfe zahlreicher Transkriptionsfaktoren an die DNA binden um so die Transkription des Gens einzuleiten. Man kann im menschlichen Genom verschiedene Arten von Promotoren auffinden. Vielen von diesen sind evolutionär hochgradig konserviert. So stellt eine klassische Promotorsequenz die "TATA-Box" (TATAAA oder Varianten) dar. Diese findet man 25 Nukleotide vor der Startstelle der Transkription. So sorgen die verschiedenen Arten von Promotoren für verschiedene regulatorische Eigenschaften (und somit folgen daraus unterschiedliche Expressionsmuster der von ihnen gesteuerten Gene im Lauf der Entwicklung des Organismus).

So zeigt die unten stehende Abbildung ein typisches eukaryotisches Gen. Hier werden noch während des Vorgangs der Transkription im Zellkern bestimmte Abschnitte des neusynthetisierten RNA-Strangs (primäres Transkript), die **Introne**, herausgeschnitten. Es gibt auch Gene bei denen RNA-Fragmente aus den Intronen regulatorische Funktionen als nichtkodierende RNA (ncRNA) übernehmen. Anschließend werden die im Transkript verbleibenden, als **Exone** bezeichneten Abschnitten, miteinander verknüpft (gespleißt) und bilden so das reife Transkript.

Abbildung 18:⁶³



⁶³ Abb. 18: Eukaryontisches Gen, Zschocke, Seite 12

Auf DNA-Ebene dienen die Begriffe Intron und Exon zur Beschreibung der unterschiedlichen funktionellen Komponenten eines Gens. Man kann bei den proteinkodierenden Genen den **kodierenden Bereich** der Exons, der mit dem Startcodon UAG (auf DNA-Ebene entsprechend ATG) beginnt und mit einem Stoppcodon endet, von den sogenannten nichttranslatierten Bereichen (**untranslated regions**, UTR) unterscheiden:

- Die 5'-UTR (liegt vor dem Startcodon) enthält regulatorische Sequenzen, u.a. für die Bindung der Ribosomen und die Initiation der Translation.
- Die hinter dem Stoppcodon liegenden 3'-UTR enthält u.a. Bindungsstellen für Proteine, welche die Stabilität oder den Transport der mRNA beeinflussen, sowie für mikroRNAs (miRNA), die durch Inhibition oder Degradation die Translation regulieren können.

Hierbei kann sich die 5'-UTR über mehrere Exone erstrecken und mehrere Hundert Nukleotide groß sein, wohingegen die 3'-UTR sogar mehrere Tausend Nukleotide lang sein kann.

In der Regel haben die meisten menschlichen Gene kurze Exone mit durchschnittlich 150 Nukleotiden bzw. 50 Codons (1 Codon = 3 Basenpaare, kodiert 1 Aminosäure). Dagegen sind die dazwischen liegenden Introne meist mehr als⁶⁴ 10 kb lang. Außerdem werden die Exone und Introne in 5' → 3'-Richtung des Transkripts durchnummeriert. So folgt auf das Exon 1 ein Intron 1. Dabei kann man sich merken, dass Introne nahezu immer mit den Nukleotiden GT (GU in der RNA) beginnen und mit AG enden. So wird der 5'-Beginn eines Introns als Spleißdonorstelle bezeichnet, das 3'-Ende Spleißakzeptorstelle.⁶⁵

2.3 Bildung eines Proteins aus einem Gen (Proteinsynthese):

Als Proteinsynthese versteht man einen biochemischen Prozess, der in mehreren Zwischenschritten aus einfachen Aminosäuren mittels Informationen, die in der DNA gespeichert sind (auf Genen), Proteine synthetisiert.

Der Ablauf dieser Proteinbiosynthese gliedert sich in mehrere Teilschritte:

1) **Aminosäure-Aktivierung und Bildung von Aminoacyl-tRNA:**

Im ersten Zuge der Proteinsynthese werden die 20 verschiedenen proteinogenen Aminosäuren aktiviert. Sie werden dabei jeweils mit einer für sie spezifischen tRNA verestert, wobei dieser Schritt im Zytoplasma abläuft. Hierfür zuständig sind die Aminoacyl-tRNA-Synthetasen, eine Gruppe von Enzymen, die jeweils nur für eine bestimmte Aminosäure spezifisch sind. ATP liefert die hierfür notwendige Aktivierungsenergie.

⁶⁴ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 11

⁶⁵ Christian P. Schaaf, Johannes Zschocke: Basiswissen Humangenetik, Springer-Verlag, 2. Auflage, ISBN 978-3-642-289604-4, Seite 12

2) **Kettenbildung mit Bindung an Ribosomen-Untereinheiten:**

Im zweiten Schritt wird durch die Bindung der mRNA und der ersten Aminoacyl-tRNA an eine freie 30S-Ribosomen-Untereinheit ein sogenannter Ausgangskomplex (initiation complex) gebildet. An diesen werden dann die 50S-Untereinheiten angelagert. So beginnt die erste Aminoacyl-tRNA den Prozess als ein N-Acyl-Derivat, um sicherzustellen, dass die Synthese der Polypeptidkette jeweils zu Beginn der genetischen Botschaft gestartet wird (und nicht anders).

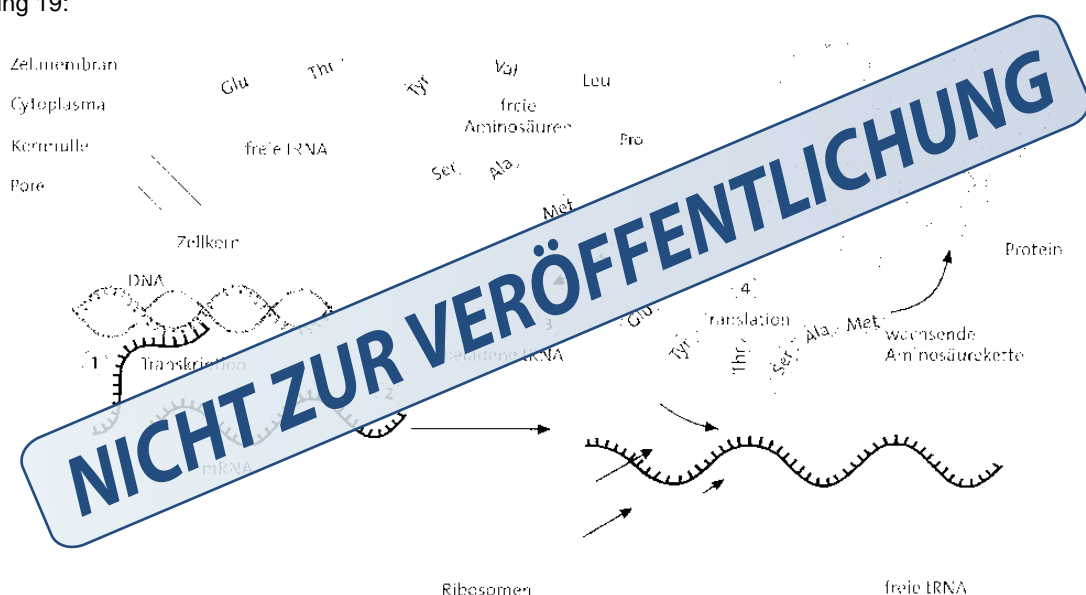
3) **Kettenverlängerungen:**

Durch fortlaufendes Anlagern neuer Aminoacyl-Reste wird die Polypeptidkette ständig verlängert. Dabei werden die Reste von Aminoacyl-tRNA-Estern übertragen, die jeweils durch ein Codon in der mRNA bestimmt werden. Im Anschluss an die Fertigstellung einer jeden neuen Peptidbindung werden sowohl die mRNA als auch die Peptidyl-tRNA-Kette ein Stück am Ribosom entlang geführt, damit das nächste Codon in die richtige Position gebracht werden kann. Die hierfür erforderliche Reaktionsenergie wird durch GTP-Verbrauch geliefert.

4) **Kettenabschluss mit Ablösung vom Ribosom:**

Im letzten Zuge der Proteinsynthese wird die Polypeptidkette durch sogenannte Abschlussignale (drei besondere Stopcodons) in der mRNA abgeschlossen. Im Anschluss löst sich die fertige Kette vom Ribosom. Dieser Ablösungsvorgang der Polypeptid-tRNA vom Ribosom wird also beim Erreichen eines Abschluss-Codons von einem spezifischen Proteinfaktor, den sogenannten release factor, in die Wege geleitet. Dieser ist an das Ribosom gebunden und spaltet die Esterbindung zwischen dem Polypeptid und der tRNA hydrolitisch auf. Daraufhin verlässt das 70S-Ribosom die mRNA in freier Form und kann so in einen neuen Zyklus eintreten, insofern es zunächst in seine 50S und 30S-Untereinheiten dissoziiert. Dazu ist ebenfalls einer der spezifischen initiator factors erforderlich.⁶⁶

Abbildung 19:⁶⁷



⁶⁶ Weblink: <http://flexikon.doccheck.com/de/Proteinbiosynthese>

⁶⁷ Abb. 19: Proteinbiosynthese (Eukaryot), Linder Biologie, Seite 134

2.4 Transkription und Translation:

Die Transkription wurden im Kapitel "2.2 Vom Gen zum Merkmal" schon ausführlich besprochen, weshalb nur nochmals eine kurze Zusammenfassung angeführt wird. Die Translation wird in diesem Unterpunkt genauer betrachtet:

2.4.1 Transkription:

Als **Transkription** bezeichnet man jenen biologischen Prozess, bei dem genetische Information von einer der beiden DNA-Stränge auf RNA übertragen wird. Im Zuge dieses Vorgangs dient der DNA-Strang als Matrize, sodass die Basensequenzen des DNA-Strangs und der RNA komplementär sind. Außerdem findet die Transkription im Zellkern statt und wird durch die DNA-abhängige RNA-Polymerase katalysiert. Hierzu sollte man wissen, dass in eukaryotischen Zellen durch die Transkription zunächst ein Zwischenprodukt entsteht, die sogenannte hnRNA (heterogene nukleäre RNA, prä-mRNA). Diese wird durch posttranskriptionale Modifikation wiederum in mRNA umgewandelt.⁶⁸

2.4.2 Translation:

Als **Translation** bezeichnet man den biochemischen Teilprozess der Proteinbiosynthese, in dem die Übersetzung von Informationen, die in der Basensequenz der mRNA enthalten sind, in die Aminosäuresequenz der Proteine, erfolgt. So vereinigt sich die mRNA im Zytoplasma mit den Ribosomen, an denen das Polypeptid schlussendlich gebildet wird. Im Zuge des Entlanggleiten der Ribosomen an der mRNA, wird deren genetische Information in die Aminosäuresequenz des zu bildenden Proteinmoleküls übersetzt. Außerdem werden die im Zytoplasma befindlichen, freien Aminosäuren an das 3'-Ende einer tRNA (transfer RNA) gebunden, welche sie wiederum zum Ribosom transportiert.⁶⁹

⁶⁸ Weblink: <http://flexikon.doccheck.com/de/Transkription>

⁶⁹ Weblink: <http://flexikon.doccheck.com/de/Translation>

2.5 RNA und alternatives Splicing:

Alternatives Splicing (alternatives Spleißen) ist ein spezieller Vorgang im Zuge der Transkription der Proteinsynthese von Eukaryoten. Viren, die Eukaryoten befallen, nutzen ebenfalls diesen Mechanismus. So können aus ein und derselben DNA-Sequenz und dementsprechend ein und derselben prä-mRNA mehrere verschiedene reife mRNA-Moleküle und durch deren Translation auch mehrere unterschiedliche Polypeptide gebildet werden.

So entscheidet sich beim alternativen Splicing erst während des Spleißvorganges, welche DNA-Sequenz Introns und welche Exons sind. Die hierfür zuständige Regulation erfolgt vermutlich über sogenannte Pseudogene. So stellt das alternative Splicen eine besonderer Vorgang dar:

- Durch Superposition wird die Informationsdichte der DNA deutlich erhöht.
- Durch alternatives Splicing ist die Entstehung neuer Proteine erheblich erleichter als bei Prokaryoten.
- Gleichzeitig ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein durch alternatives Splicing entstandenes Protein funktionsfähig ist, deutlich höher als bei einem durch Mutation der codierenden DNA-Sequenzen neu entstandenes Protein.

Hinzu kommt, dass aufgrund von alternativem Splicen die Anpassung von Eukaryoten an veränderte Lebensbedingungen erleichtert und beschleunigt wird. Außerdem konnte die Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese für Eukaryoten widerlegt werden: so kann eine DNA-Sequenz, also ein bestimmtes Gen, für mehrere unterschiedliche Proteine kodieren. Gleichzeitig können Veränderungen des Phänotypes nicht nur auf Mutationen zurückgeführt, sondern auch durch veränderte Regulation des Splicings hervorgerufen werden.⁷⁰

⁷⁰ Weblink: http://flexikon.doccheck.com/de/Alternatives_Splicing