

Inhaltsverzeichnis

Einführung	1
------------------	---

Teil I: Allgemeine Genetik: Merkmale, Gene und Chromosomen

1	Die DNA – ein Riesenmolekül	7
1.1	DNA – RNA – Protein	7
1.2	Gene sind DNA-Abschnitte	8
2	Das Genom in der Eukaryontenzelle	10
3	Zytologische Grundlagen der Vererbung	14
3.1	Regulation der Zellvermehrung	14
3.2	Strukturveränderung der Chromosomen im Zellzyklus	14
3.3	Die Chromosomen des Menschen	16
4	Mitose	21
4.1	Zytologie der Mitose	21
4.1.1	Was ist ein Chromosom, was ist eine Chromatide?	23
4.2	Die genetische Konsequenz der Mitose	23
4.3	Cohesin und Condensin in der Mitose	25
5	Meiose	28
5.1	Mitose und Meiose unterscheiden sich grundlegend	28
5.1.1	Die erste meiotische Teilung	29
5.1.2	Die zweite meiotische Teilung	33
5.1.3	Cohesin in der Meiose	33
5.1.4	Der synaptonemale Komplex	34
5.2	Die Meiose – genetisch gesehen	35
5.2.1	Unterschiede in der zytologischen und genetischen Betrachtung der Meiose	41
5.2.2	Wann werden die Zellen während der Meiose haploid?	41
5.2.3	Der Zeitpunkt der Meiose im Lebenszyklus	44
5.3	Unterschiede zwischen Oogenese und Spermatogenese	44

6	Spezialisierte Chromosomen zeigen Genaktivität	48
6.1	Polytänchromosomen in der Interphase	48
6.2	Lampenbürstenchromosomen in der Meiose	50
7	Analyse von Erbgängen	53
7.1	Die Mendel-Gesetze der Vererbung	53
7.2	Die Chromosomentheorie der Vererbung	60
7.3	Multiple Allelie	68
7.4	Genmutationen werden Mutationstypen zugeordnet	69
7.5	Das Hardy-Weinberg-Gesetz: Allelverteilung im Gleichgewicht	70
7.6	Polygenie: Ein Merkmal und mehrere Gene	71
7.7	Pleiotropie oder Polyphänie: Ein Gen und mehrere Merkmale	73
7.8	Penetranz und Expressivität: Die Variabilität des Phänotyps	74
8	Genetik der Geschlechtsbestimmung I	76
8.1	Die Verteilung der Geschlechtschromosomen bestimmt das Geschlecht	76
8.2	Das geschlechtsbestimmende Gen SRY	78
8.3	Geschlechtsbestimmung und Genbalance bei <i>Drosophila</i> und <i>Caenorhabditis</i>	79
8.4	Die Dosiskompensation gleicht Unterschiede der Genexpression aus	80
8.4.1	Dosiskompensation bei Säugern	80
8.4.2	Dosiskompensation bei <i>Drosophila</i> und <i>Caenorhabditis</i>	81
9	Analyse von Familienstammbäumen	82
10	Genkartierung	84
10.1	Wie kann man genetische Kopplung erkennen?	84
10.2	Testkreuzung zur Interpretation der Kopplungsverhältnisse	85
10.3	Statistik: Stimmen Hypothese und Experiment überein?	89
10.3.1	χ^2 -Methode: Grenzen des Zufalls	91
10.4	Dreifaktorenkreuzungen	91
10.4.1	Crossover-Wahrscheinlichkeiten werden durch Interferenz beeinflusst	94
10.4.2	Genetische Crossover bewirken Austausch von Chromosomenstücken	94
10.5	Tetradenanalyse	96
10.5.1	Tetraden bei Pilzen und einzelligen Algen	96
10.5.2	Tetraden bei höheren Organismen	101
10.6	Kartierungsfunktion	105
10.7	Mitotische Rekombination	106
11	Chromosomenmutationen	109
11.1	Duplikationen und Defizienzen	110
11.1.1	Entspricht die Anzahl der Polytänbanden der Anzahl von Genen?	112
11.2	Inversionen	113
11.2.1	Inversionen in Populationen	116
11.3	Translokationen	117
11.4	Positionseffekte durch Veränderungen der Chromosomenstruktur	117
11.5	Veränderungen der Chromosomenzahl	120
11.5.1	Polyploidie	120

Teil II: Molekulare Genetik: DNA – RNA – Protein

12	Struktur und Funktion der DNA	125
12.1	Durch Transformation wird genetische Information übertragen	125
12.2	DNA – das genetische Material	126
12.3	DNA – ein polymeres Molekül	128
12.4	Die DNA-Doppelhelix	130
12.5	Repetitive DNA	133
12.6	Mitochondrien und Chloroplasten haben ein ringförmiges Genom	135
12.7	Replikation	137
12.7.1	Die Replikation der DNA ist semikonservativ	137
12.7.2	Ablauf der DNA-Replikation	138
	Replikation bei Prokaryonten	139
	Replikation bei Eukaryonten	141
12.8	Rekombination	143
12.8.1	Das Holliday-Modell	145
12.8.2	Fehlpaarungen können repariert werden	147
12.9	Genkonversion	148
13	Bakteriengenetik	152
13.1	Konjugation	152
13.2	Unterbrochene Konjugation	154
13.3	Virulente und temperente Phagen	155
13.4	Phagen übertragen Bakteriengene	157
13.5	Transduktion als Mittel zur Kartierung von Bakteriengen	159
14	Transkription	161
14.1	Klassen von RNA	161
14.2	Transkription führt zur Synthese einer einzelsträngigen RNA	162
14.2.1	Der Beginn der Transkription erfordert einen Promotor	163
14.2.2	Wachstum der RNA	165
14.2.3	Abbruch der Transkription	165
14.3	Die hnRNA reift im Zellkern zur mRNA	167
14.3.1	Modifikation der Primärtranskripte	167
14.3.2	Mosaikgene	169
15	Translation	173
15.1	Komponenten der Translation	173
15.1.1	Ribosomen bestehen aus RNA und Protein	173
15.1.2	Aminosäuren bilden Proteine	176
15.1.3	tRNAs sind Adaptormoleküle	176
15.2	Der genetische Code	178
15.3	Ablauf der Translation	181
15.3.1	Die Initiation der Translation	181
15.3.2	Die Elongation der Translation	184
15.3.3	Die Termination der Translation	185
15.4	Inhibition der Translation	186

16	Genmutationen	188
16.1	Spontane Mutationen	188
16.2	Mutationen in Keimzellen oder in somatischen Zellen.	189
16.3	Ursachen für spontane Mutationen.	190
	16.3.1 Basenaustausch	190
	16.3.2 Deletion oder Addition von Basen	193
	16.3.3 Chemische Veränderungen der DNA	195
16.4	Mutagene erhöhen die Mutationsrate.	196
	16.4.1 Ionisierende Strahlen	196
	16.4.2 Chemische Mutagene	197
	Basenmodifizierende Agenzien	197
	Einbau von Basenanaloga	199
	Interkalierende Agenzien	199
16.5	Reparatursysteme in der Zelle	200
	16.5.1 Direkte Reparatur eines DNA-Schadens	200
	16.5.2 Heraustrennen eines DNA-Schadens	200
	16.5.3 Erkennen und Reparatur von Replikationsfehlern	201
17	Regulation der Genaktivität	203
17.1	Regulation der Genaktivität bei Prokaryonten.	203
	17.1.1 Modell der Genregulation: das <i>lac</i> -Operon	204
	Negative Regulation des <i>lac</i> -Operons	204
	<i>lac</i> -Promotor, -Repressor und -Operator	208
	Positive Regulation des <i>lac</i> -Operons	208
	17.1.2 Regulation des <i>trp</i> -Operons: Repression und Attenuation	211
	17.1.3 Regulation des λ -Phagen	215
17.2	Regulation der Genaktivität bei Eukaryonten	217
	17.2.1 Vergrößerung der Genzahl	219
	Vervielfachung des gesamten Genoms	219
	Vervielfachung einzelner Gene	219
	17.2.2 Transkriptionelle Regulation der Genexpression	220
	Kontrolle der Transkription durch die Chromatinstruktur	220
	Regulation der Transkription durch Chromatinproteine	221
	Epigenetische Regulation der Genexpression	222
	Regulation der Transkription durch Veränderungen der DNA	226
	Kontrolle der Transkription durch Promotoren und Enhancer	227
	Verwendung unterschiedlicher Promotoren	227
	Regulatorische DNA-Elemente kontrollieren gewebe- und zeitspezifische Transkription	228
	17.2.3 Posttranskriptionelle Regulation der Genexpression	230
	Regulation durch Alternatives Spleißen	231
	Regulation durch alternative Polyadenylierung	232
	Regulation durch mRNA-Stabilität	233
	Regulation durch mRNA-Lokalisation	235
	Regulation durch RNA-Editierung	235
	Regulation durch RNA-Interferenz	237
	17.2.4 Regulation der Translation	241
	17.2.5 Posttranslationale Regulation der Genexpression	243
	Modifikation von Proteinen	243
	Reifung von Proteinen	244

18	Transponierbare genetische Elemente	247
18.1	Struktur und Funktion prokaryotischer transponierbarer Elemente	247
18.1.1	Bakterielle Insertionselemente (IS-Elemente)	247
18.1.2	Bakterielle Transposons	249
18.2	Struktur und Funktion eukaryotischer transponierbarer Elemente	251
18.2.1	Transposons beim Mais	251
18.2.2	Das P-Element von <i>Drosophila</i>	253
18.2.3	Transposons von Säugern	255
	DNA-Transposons	255
	Retrotransposons	255
	Virale Retrotransposons	256
	Nicht-virale Retrotransposons	257
19	Rekombinante DNA	260
19.1	DNA-Klonierung	261
19.1.1	DNA-Klonierung in Plasmiden	262
	Plasmide	262
	Restriktionsenzyme schneiden DNA	263
	Restriktionskarte eines DNA-Fragments	265
	Klonierung von DNA-Fragmenten in ein Plasmid	266
19.1.2	Herstellung von DNA-Bibliotheken	268
	Genomische DNA-Bibliotheken	268
	cDNA-Bibliotheken	271
19.2	Analyse klonierter DNA	273
19.2.1	Isolierung spezifischer Nukleinsäuren	273
	Screening genomischer oder cDNA-Bibliotheken	273
	Die Southern-Blot- und Northern-Blot-Technik	276
19.2.2	DNA-Sequenzierung	278
19.2.3	Polymerasekettenreaktion (PCR)	280
19.3	Expression rekombinanter Proteine	284
19.3.1	Expression von Proteinen in Bakterienzellen	284
19.3.2	Antikörper gegen Fusionsproteine	286
19.3.3	Expression von Proteinen in eukaryotischen Zellen	288
19.4	Transgene Organismen	290
19.4.1	Transgene <i>Drosophila</i> -Stämme	291
19.4.2	Transgene Pflanzen	292
19.4.3	Transgene Mäuse	294
	Homologe Rekombination	295
	Erzeugung von Mosaikmäusen	295
20	Molekulare Humangenetik	300
20.1	Genomik und Proteomik	300
20.1.1	Strukturelle Genomik	300
20.1.2	Kartierung eines klonierten Gens	302
	Kartierung von Genen mittels Mensch-Nager-Zellhybriden	302
	Kartierung eines Gens mittels <i>in-situ</i> -Hybridisierung	303
	Kartierung eines Gens mit Hilfe von Contigs	303
	Sequenzierung ganzer Genome	305
20.1.3	Isolierung und Anwendung molekularer Marker	306
	Molekulare Marker sind polymorph	306
	Nachweis von Restriktionsfragment-Längenpolymorphismen (RFLP)	309

	Nachweis eines VNTR-Polymorphismus durch Southern-Blot-Analyse	310
	Nachweis eines VNTR-Polymorphismus durch PCR.	310
	Pränatale Diagnostik mittels molekularer Marker.	310
	DNA-Profil in der Kriminalistik und bei Abstammungsanalysen	311
	Wie wird ein DNA-Profil erstellt?	314
20.1.4	Funktionelle Genomik.	316
	Die Kenntnis einer Genomsequenz erlaubt die Vorhersage des gesamten Proteoms	316
	DNA-Mikroarrays und DNA-Chips	317
20.1.5	Was ist ein Gen?	321
20.2	Tiermodelle zur Erforschung menschlicher Krankheiten	324
20.2.1	Anforderungen an ein Krankheitsmodell	325
20.2.2	<i>Drosophila melanogaster</i> als Modell zum Studium neurodegenerativer Krankheiten	326
	Ein <i>Drosophila</i> -Modell für Chorea Huntington.	327
	Symptome von Chorea Huntington lassen sich in der Fliege nachstellen	328
	Aufklärung der molekularen Ursache von HD am Fliegenmodell?	329
	Ein <i>Drosophila</i> -Modell für die Parkinson-Erkrankung	331
	Kann eine „kranke“ Fliege geheilt werden?	332
	Wo liegen die Grenzen der Verwendung von Fliegen zur Untersuchung menschlicher Krankheiten?	333
20.2.3	Der Zebrafisch als Modell für kardiovaskuläre Erkrankungen.	334
20.2.4	Die Maus als Modellsystem für Krebskrankungen	337

**Teil III: Entwicklungsgenetik:
Gene, die die Entwicklung steuern**

Einleitung	343
-----------------------------	-----

21 Die Fliege *Drosophila melanogaster* 345

21.1	Der Lebenszyklus von <i>Drosophila</i>	345
21.2	Vom Einzeller zum Vielzeller	346
21.3	Vom Embryo zur Larve	348
21.4	Imaginalscheiben	350

22 Die Genetik der larvalen Segmentierung bei *Drosophila* 352

22.1	Das räumlich-zeitliche Expressionsmuster	355
22.2	Die Hierarchie der Gene zur Ausbildung des Segmentmusters	357
22.3	Die maternalen Koordinatengene	359
	22.3.1 Die anterior-posteriore Achse.	360
	22.3.2 Die dorso-ventrale Achse	363
22.4	Die sequenzielle Unterteilung des Embryos	366
	22.4.1 Grobeinteilung des Embryos durch die Gap-Gene.	367
	22.4.2 Methode zur Entdeckung von Proteinbindungsstellen	370
	22.4.3 Paarregelgene verfeinern das Segmentierungsmuster	371
	22.4.4 Segmentpolaritätsgene stabilisieren Kompartimentsgrenzen	374
22.5	Homeotische Gene als Kontrollgene	376
	22.5.1 Die Homeobox.	378
	22.5.2 Evolution der homeotischen Gene	381

23	Genetik der Geschlechtsbestimmung II	386
23.1	Geschlechtsspezifische Mutationen bei <i>Drosophila</i>	386
23.1.1	Die Genkaskade der somatischen Geschlechtsbestimmung bei <i>Drosophila</i>	387
23.1.2	Molekulare Organisation der Genkaskade	388
23.1.3	Molekulare Steuerung der Dosiskompensation	392
23.1.4	Zellautonomie der Geschlechtsbestimmung bei <i>Drosophila</i>	392
23.2	Die Genkaskade der somatischen Geschlechtsbestimmung bei <i>Caenorhabditis</i>	395
23.2.1	Molekulare Mechanismen der Geschlechtsbestimmung und Dosiskompensation bei <i>Caenorhabditis</i>	395
23.3	Geschlechtsbestimmung bei Säugern	397
23.3.1	<i>Xist</i> und die Dosiskompensation bei Säugern	399
24	Musterbildung im Komplexauge von <i>Drosophila</i>	402
24.1	Aufbau und Entwicklung des Komplexauges	402
24.1.1	Aufbau eines Ommatidiums	403
24.1.2	Musterbildung in der Augen-Antennen-Imaginalscheibe	404
24.2	Genetische Analyse der Entwicklung des Komplexauges	405
24.2.1	Das Gen <i>sevenless</i>	405
24.2.2	Das Gen <i>bride of sevenless</i>	409
24.2.3	<i>bride of sevenless</i> kodiert für ein Signalmolekül, <i>sevenless</i> für den Rezeptor	409
24.2.4	Erkennen von Epistasie durch loss-of-function- und gain-of-function-Mutationen	411
24.3	Weitere Komponenten der Sevenless-Signalkette	413
24.3.1	Gain-of-function-Mutationen in <i>rolled</i>	414
24.3.2	Loss-of-function-Mutationen in <i>drk</i>	414
24.3.3	Loss-of-function-Mutationen in <i>Ras</i> und <i>Son of sevenless</i>	415
24.4	Die Sevenless-Signalkette	415
25	Bildung der terminalen Strukturen im <i>Drosophila</i>-Embryo	418
25.1	Die Sevenless-Signalkette und die Ausbildung der terminalen Strukturen	418
25.2	Festlegung der terminalen Strukturen durch Torso	419
25.3	Komponenten von Rezeptortyrosinkinase-Signalwegen	420
26	Musterbildung im <i>Drosophila</i>-Flügel	423
26.1	Musterbildung durch differenzielle Genexpression	423
26.2	Veränderungen der Musterbildung im Flügel durch ektope <i>hedgehog</i>-Expression	425
26.3	Die Hedgehog-Signalkaskade	425
26.3.1	Die Hedgehog-Signalkette.	428
26.3.2	Funktionen des Hedgehog-Signalweges	430
27	Zelltypspezifizierung durch laterale Inhibition	433
27.1	Laterale Inhibition	433
27.1.1	Bildung der <i>Drosophila</i> -Neuroblasten.	433
27.2	Der Notch-Signalweg	437

28	Der Nematode <i>Caenorhabditis elegans</i>	440
28.1	Der Lebenszyklus von <i>C. elegans</i>	440
28.2	Zellpolarität in der Frühentwicklung	441
28.3	Entwicklung der <i>C. elegans</i> -Vulva	446
29	Der Zebrafisch <i>Danio rerio</i>	449
29.1	Der Lebenszyklus von <i>Danio rerio</i>	449
29.2	Embryonalentwicklung	450
29.2.1	Gastrulation	450
29.2.2	Induktion des Mesoderms	451
29.2.3	Signaltransduktion durch Activin, ein Mitglied der TGF- β -Familie	454
29.3	„Vorwärts“-Genetik: Vom Phänotyp zum Gen	455
29.4	Reverse Genetik: vom Gen zum Phänotyp	456
29.4.1	Inaktivierung der Genfunktion durch Morpholino-Antisense-Oligonukleotide	457
29.4.2	TILLING: Gezielte Suche in zufällig induzierten Mutationen	458
30	Die Maus <i>Mus musculus</i>	460
30.1	Der Lebenszyklus der Maus	461
30.2	Die Ausbildung der links-rechts-Asymmetrie	461
30.2.1	Der Primitivknoten	463
30.2.2	Die Rotation der Zilien im Primitivknoten erzeugt eine linksgerichtete Strömung	463
30.2.3	Asymmetrie im Primitivknoten führt zu asymmetrischer Expression von <i>Nodal</i> im Lateralplattenmesoderm	464
30.2.4	Interpretation der L-R-Asymmetrie während der Organogenese	465
31	Die Ackerschmalwand <i>Arabidopsis thaliana</i>	468
31.1	Lebenszyklus einer Blütenpflanze	469
31.2	Embryogenese von <i>Arabidopsis</i>	471
31.3	Die apikal-basale Achse	474
31.4	Blütenentwicklung von <i>Arabidopsis</i>	474
	Anhang	479
	Literatur	479
	Internet-Adressen	487
	Überblick	487
	Hauptadressen zu einzelnen Organismen	487
	Glossar	488
	Sachverzeichnis	498