

Kurzer geschichtlicher Abriss der Genetik: ...alles begann mit Erbsen...

Den Grundstein zur modernen Vererbungslehre legte der Augustinermönch Gregor Johann **Mendel**. Er experimentierte mit reinrassigen Erbsenlinien und beobachtete, wie sieben unterschiedliche Merkmale an Nachkommen weitergegeben wurden. Die Ergebnisse seiner Arbeiten ermöglichten ihm, bestimmte Grundregeln der Vererbung zu verstehen. Er fasste die Ergebnisse seiner Kreuzungsversuche in drei Grundregeln zusammen: den „Mendel'schen Regeln“ (1865).

Die zellulären Mechanismen der Vererbung haben Walter S. **Sutton** 1903 und Theodor **Boveri** 1904 in ihrer Chromosomentheorie zusammengefasst (= „*Der materielle Träger der Vererbung befindet sich in ‚anfärbbaren Kernkörperchen‘*“). Der Ansatz, dass Chromosomen die Träger des Erbmaterials sein könnten, wurde ab 1907 von Thomas **Morgan** an *Drosophila melanogaster* (einer Taufliegenart) weiterverfolgt und es gelang ihm, Gene als Träger von Erbanlagen an bestimmten Stellen der Taufliegen-Chromosomen zu lokalisieren (Nobelpreis für Medizin, 1933).

In den 30er Jahren machte sich ein neuer Zweig der Genetik, die Molekularbiologie, zur Aufgabe, die chemische Natur der Gene aufzuklären.

In Experimenten mit Bakterien und Viren in den 40er und 50er Jahren entpuppte sich das Molekül Desoxyribonukleinsäure (DNS, DNA) als Träger der Erbanlagen. Schließlich waren es 1953 Francis **Crick**, Rosalind **Franklin** und James **Watson**, die die Doppelhelixstruktur der DNA entdeckten. Demnach ist das DNA-Molekül ein dreidimensionaler, spiralförmiger Doppelstrang, in dessen Inneren sich die vier Basen immer jeweils zu zweit zusammenschließen (Watson, Crick, Nobelpreis 1962). Ende der 60er Jahre hatte man den genetischen Code dann entschlüsselt: Die Reihenfolge der DNA-Basen in einer funktionellen Einheit (dem Gen) wird dabei in die Reihenfolge der Aminosäuren übersetzt, aus denen sich dann ein Protein zusammensetzt; jeweils drei Basen codieren für eine Aminosäure.

Mitte der 70er entwickelten Allan **Maxam** und Walter **Gilbert** (1977) sowie Frederick **Sanger** (1977) verschiedene Methoden, um die Reihenfolge der DNA-Basen zu ermitteln.

In den 70er Jahren expandierte die Molekularbiologie aufgrund der technischen Entwicklungen und Möglichkeiten beinahe explosionsartig. So war es möglich,

- menschliche DNA-Stücke in kurzer Zeit für Laborzwecke in einem fremden Organismus zu vervielfältigen (= Klonierung),
 - die Reihenfolge der Nukleobasen eines DNA-Stückes zu ermitteln (= Sequenzierung), und
 - Position und Abstand von Genen innerhalb eines Genoms zuzuordnen (= Kartierung).
- Ende der 80er Jahre wurde die PCR (Polymerase Chain reaction, Polymerase-Kettenreaktion) beschrieben, die die Vermehrung eines DNA-Stückes auch *in vitro* ermöglicht.

Der „genetische Fingerabdruck“ wurde 1984 von Alec **Jeffreys** entwickelt, und bald darauf folgten die ersten gentechnisch veränderten Tiere (1987 wurde die „Harvard-Krebs-Maus“ als erstes Tier patentiert). 1990 schließlich startete das „Human Genome Project“ (**HUGO**), ein Großforschungsprojekt mit ehrgeizigem Ziel: Forscherteams auf der ganzen Welt wollten bis zum Jahr 2003 das gesamte menschliche Erbgut entschlüsselt haben. 1995 wurde das Erbgut des Bakteriums *Haemophilus influenzae* als erster Mikroorganismus komplett entziffert. Das erste genetisch entschlüsselte Tier war 1998 ein Fadenwurm, im Jahre 2000 folgte die Fruchtfliege, und 2002 das Genom der Maus. Das „Human Genome Project“ wurde 2003 abgeschlossen, das menschliche Erbgut war entschlüsselt und eine erste Genomlandkarte, auf der die Abfolge der DNA-Basen eingetragen war, wurde veröffentlicht. Die große Herausforderung jedoch, die Funktion aller 30–40 000 Gene im Humangenom aufzuklären einschließlich der Identifizierung molekular-biologischer Pfade der Krankheitsentstehung, bleibt noch bestehen.

Auch wenn die Mendel'schen Regeln im Prinzip heute noch Gültigkeit besitzen, so beschreiben sie ausschließlich den Phänotyp, also die sichtbaren Eigenschaften eines Organismus (im Gegensatz zum Genotyp, also der genetischen Zusammensetzung). Mendel kannte weder den Begriff der Gene noch den der Chromosomen. Die biochemische Grundlage der Vererbung war ihm somit nicht bekannt. Auch wurden seither diverse genetische Phänomene entdeckt und beschrieben, aufgrund derer ein Erbgang auch von seinen „Regeln“ abweichen kann, wie zum Beispiel die Genkopplung (► S. 150), der Einfluss von Epigenetik (► S. 164) und die extrachromosomale Vererbung (► S. 164). Mendels Beobachtungen müssen deshalb auch durch die vielen weiteren Erkenntnisse im 20. Jahrhundert bis hin zur heutigen Gentechnik und Gentherapie erweitert werden.

Basierend auf heutigem Wissensstand umfasst die Molekulargenetik die biochemischen Grundlagen der Vererbung wie den Aufbau des Erbmaterials und seine Funktion innerhalb von Zelle und Gesamtorganismus sowie seine Schädigung oder die Störung der biochemischen Abläufe. Diese Aspekte sind in den ersten Kapiteln dieses Buches beschrieben, um ein molekular-biologisches Verständnis für die weiteren Kapitel zu gewährleisten.

Die Mendel'schen Regeln, die Kopplung und Kartierung von Genen sowie die Populationsgenetik, die Epigenetik und die genetische Prägung werden zur Formgenetik gerechnet und sind in den späteren Kapiteln behandelt.

1 Die kleinste Einheit des Lebens – die Zelle

Die Zelle ist die kleinste Einheit des Lebens, in der sich sämtliche Grundfunktionen des Lebens wie Stoffwechsel, Wachstum, Bewegung und Vermehrung nachweisen lassen. Gemäß dieser Definition bezeichnet man auch Viren nicht als Zellen, denn sie besitzen keinen eigenen Stoffwechsel. Alle Lebewesen setzen sich aus einer oder mehreren Zellen zusammen.

Man teilt heute alle Lebewesen in die drei so genannten Urreiche ein: **Bakterien**, **Archaea** (die Archaeobakterien) und **Eukaryoten**. Viele Archaeobakterien bewohnen extreme Standorte wie heiße, saure Quellen, Salzlaken, Sümpfe oder die Tiefsee, sie werden daher auch als Extremophile bezeichnet. Sie besitzen wie die Bakterien keinen Zellkern, ihre DNA (Desoxyribonukleinsäure) enthält aber auch Gene, die nur bei Eukaryoten vorkommen. Archaea vereinigen also Eigenschaften von Bakterien (wie z. B. verschiedene Stoffwechselleistungen) mit Eigenschaften von Eukaryoten (vor allem im Aufbau der Gene). Deswegen werden sie heute in der Zellbiologie nicht mehr wie früher den Bakterien zugeordnet, sondern als eigenes Urreich eingestuft. Da jedoch Bakterien und Archaea keinen Zellkern besitzen, fasst man sie häufig doch noch unter der Bezeichnung **Prokaryoten** zusammen.

1.1 Die Zelle von Prokaryoten und Eukaryoten

Prokaryoten (Einzeller, Archaea und Bakterien) besitzen keinen definierten Zellkern und keine Zellmembran. Die DNA (Desoxyribonukleinsäure) liegt als Nucleoid (kernähnlicher Bereich, jedoch ohne Kernmembran) frei im Zellplasma vor. Häufig existieren noch zusätzliche DNA-Moleküle in Form von Plasmiden (= extrachromosomale DNA-Moleküle), die unabhängig vom Bakterienchromosom vervielfältigt und bei der Fortpflanzung weitergegeben werden können. Prokaryotische Zellen sind nicht kompartimentiert und enthalten keine Zellorganellen wie z. B. Chloroplasten, Mitochondrien oder Golgi-Apparat (▣ Tab. 1.1).

Eukaryoten (Vielzeller) werden traditionell in die Reiche der mehrzelligen Tiere, Pflanzen und Pilze eingeteilt. In den Zellen von Eukaryoten befinden sich Zellorganellen, die unterschiedliche Funktionen ausüben. Im Gegensatz zu Prokaryoten sind Eukaryoten auch in der Lage, aus derselben DNA-Information durch alternatives Spleißen (s. a. ► S. 92) unterschiedliche Proteine herzustellen (▣ Tab. 1.1).

1.2 Die Zellorganellen von Eukaryoten

Die Zellen von Eukaryoten sind durch die Kompartimentierung komplizierter gebaut als Prokaryoten (▣ Tab. 1.1). Eukaryoten besitzen einen Zellkern mit einer definierten Kernmembran, in dem sich die DNA befindet, sowie weitere funktionelle Bereiche (Zellorganellen), die ebenfalls durch Membranen vom Zellplasma abgegrenzt sind. Zu den Zellorganellen gehören die Mitochondrien, die Chloroplasten (bei Pflanzenzellen), das endoplasmatische Retikulum, der Golgi-Apparat und die Lysosomen. Mitochondrien und Chloroplasten besitzen eigene Genome, die für

▣ **Tab. 1.1:** Wesentliche Merkmale von pro- und eukaryotischen Zellen.

	Prokaryot	Eukaryot
Zellkern	kein „echter“ Zellkern	besitzen Zellkern
DNA und ihre Lokalisation	liegt als freies, in sich geschlossenes, dichtes Molekül im Cytoplasma; ist nicht mit Proteinen bedeckt	liegt in Form von Chromosomen vor (=Komplex aus DNA und Proteinen); die DNA ist – von einer Membran eingeschlossen – im Zellkern
DNA-Code	ist fortlaufend	besteht aus Introns und Exons
Mitochondrien	nicht vorhanden	vorhanden
Endoplasmatisches Retikulum	nicht vorhanden	vorhanden
Chloroplasten	nicht vorhanden	vorhanden in Pflanzenzellen
Zellwand	vorhanden (Cytoplasmamembran, meist zusätzlich von fester Zellwand umgeben)	<u>tierische Zellen:</u> Cytoplasmamembran aus Lipid-Doppelschicht mit eingelagerten Proteinen, feste Zellwand nicht vorhanden; <u>in Pflanzenzellen:</u> feste Zellwand vorhanden (mit Zellulose als Grundgerüst)

diese Organellen wichtige Proteine kodieren, sie sind jedoch nicht unabhängig vom Genom des Zellkerns.

Mitochondrien

Mitochondrien kommen im Cytoplasma aller tierischen und pflanzlichen Zellen vor. Sie sind von einer Doppelmembran umgeben und besitzen ein eigenes Genom in Form einer ringförmigen DNA mit eigenständigem Teilungszyklus (s. a. ▶ S. 77, ▶ S. 155). An der inneren, stark gefalteten Membran (Cristae = Einstülpungen) sind die Enzymkomplexe der Atmungskette lokalisiert. Diese Enzyme wandeln die durch den chemischen Abbau energiereicher Verbindungen freiwerdende Energie in ATP (Adenosintriphosphat) um. Die physiologische Rolle der Mitochondrien ist also die Umwandlung der chemischen Energie (aus Fetten und Kohlenhydraten der Nahrung) in eine für die Zelle nutzbare Energieform (ATP). Mitochondrien sind für den Zellstoffwechsel lebenswichtig, man bezeichnet sie deshalb auch als „Kraftwerk“ der Zelle.

Chloroplasten

Chloroplasten finden sich nur in pflanzlichen Zellen. Sie sind wie die Mitochondrien von einer Doppelmembran umgeben und besitzen ein eigenes Genom (s. a. ▶S. 27, ▶S. 48). Im Innenraum sind die so genannten Thylakoide (flache Platten) angeordnet. Die Thylakoidmembranen enthalten verschiedene Pigmente, vor allem den grünen Farbstoff Chlorophyll und die Enzymkomplexe, die die Umwandlung der Energie des Sonnenlichts in chemische Energie ermöglichen (= Produktion von ATP aus ADP und Phosphat). Sie sind Orte der Photosynthese.

Ribosomen

Ribosomen sind Komplexe im Cytoplasma, bestehend aus RNA (Ribonukleinsäure) und Proteinen. Sie koordinieren die Proteinbiosynthese (Translation), also die Herstellung von Proteinen aus der Sequenzinformation der DNA (s. a. ▶Kap. 9, Translation). Die Größe von Ribosomen wird durch ihr Sedimentationsverhalten beschrieben (S = Sedimentationseinheit, früher Svedberg-Einheit). Ein Ribosom besteht aus einer großen und einer kleinen Untereinheit.

Ribosomen sind in Pro- und Eukaryoten vorhanden (▣ Tab. 1.2), unterscheiden sich jedoch: Die Größe der Ribosomen in Prokaryoten liegt bei 70S, sie bestehen aus einer großen Einheit mit 50S und einer kleinen Einheit mit 30S. Das Eukaryoten-Ribosom liegt bei 80S, seine große Einheit bei 60S, die kleine bei 40S. In Eukaryoten gibt es neben freien cytoplasmatischen Ribosomen auch an die Membran des endoplasmatischen Retikulums gebundene Ribosomen (= raues endoplasmatisches Retikulum).

Endoplasmatisches Retikulum

Beim endoplasmatischen Retikulum (ER) handelt es sich um ein ausgedehntes Membransystem, das in allen tierischen und pflanzlichen Zellen vorkommt. Es stellt ein wichtiges Transportsystem der Zelle dar. Man unterscheidet das glatte und das raue endoplasmatische Retikulum. Das raue ER ist mit Ribosomen besetzt. An ihm werden zum Beispiel Proteine hergestellt, die aus der Zelle ausgeschieden

▣ **Tab. 1.2:** Ribosomen von Pro- und Eukaryoten, ihre Untereinheiten und ihre rRNA-Bestandteile (S=Sedimentationseinheit).

	Ribosom	ribosomale Untereinheit (UE)	rRNA
Prokaryoten	70S	große 50S-UE	5S-rRNA 23S-rRNA
		kleine 30S-UE	16S-rRNA
Eukaryoten	80S	große 60S-UE	5S-rRNA 5,8S-rRNA 28S-rRNA
		kleine 40S-UE	18S-rRNA

werden (wie z. B. Sekrete) oder die in der äußeren Plasmamembran ihre Aufgabe haben. Das glatte endoplasmatische Retikulum ist am Lipidstoffwechsel beteiligt.

Golgi-Apparat (= Dictyosomen)

Der Golgi-Apparat ist ein Stapel aus abgeflachten Membransäckchen, man spricht von Zisternen. In diesen Zisternen werden Proteine für verschiedene Verwendungszwecke sortiert, modifiziert und weitertransportiert, schließlich als Golgi-Vesikel (= Lysosomen) abgeschnürt und aus der Zelle ausgeschleust.

Lysosomen

Lysosomen (= Golgi-Vesikel) spielen eine wichtige Rolle bei der intrazellulären Verdauung, bei Selbstauf Lösungsvorgängen und bei Entzündungen. Sie enthalten eine große Anzahl an Enzymen wie Phosphatasen, Lipasen, Proteasen und Glykosidasen. Diese kommen, da sie in den Lysosomen verpackt sind, nur kontrolliert mit ihrem Substrat in Kontakt. Wird die Membran der Lysosomen zerstört, werden die Enzyme ins Zellinnere freigesetzt, die Zelle wird „lysiert“.

Das Cytoskelett

Das Cytoskelett ist ein aus Proteinen aufgebautes „Gerüst“ im Cytoplasma der Zelle. Es besteht aus dynamisch auf- und abbaubaren Filamenten und ist verantwortlich für die mechanische Stabilisierung der Zelle, ihre äußere Form, für aktive Bewegungen der Zelle selbst sowie für Transporte in der Zelle. Man unterscheidet drei Klassen von Cytoskelettfilamenten:

- Aktinfilamente: Fasern aus Aktin stabilisieren vor allem die äußere Form und halten membranständige Proteine an ihrem Platz
- Intermediärfilamente: dienen hauptsächlich der mechanischen Stabilisierung
- Mikrotubuli: sind Hohlzylinder bestehend aus Tubulin; ihr Auf- und Abbau geht von den Zentrosomen aus, sie sind an einer Reihe von Transportprozessen innerhalb der Zelle beteiligt.

Der Zellkern

Die DNA der Eukaryoten befindet sich in einem definierten Zellkern, der von einer Doppelmembran umgeben ist. In der Kernmembran sind Poren, über die ein kontrollierter Stoffaustausch zwischen Kern und Zellplasma ermöglicht wird. Im Kernplasma eingebettet liegt das so genannte Chromatingerüst, bestehend aus DNA (Desoxyribonukleinsäure) und Proteinen.

2 Das genetische Material

2.1 DNA- und RNA-Bausteine

Die DNA (Desoxyribonukleinsäure) ist der Speicher der Erbinformation jeder Zelle. Sie enthält den Bauplan sämtlicher Proteine, die ein Organismus bilden kann. DNA und RNA (Ribonukleinsäure) bestehen aus Nukleinsäuren, das sind Makromoleküle, die wiederum aus einzelnen Monomeren, den Nucleotiden aufgebaut sind. Jedes Nucleotid besteht aus einem Zuckeranteil (Pentose), einer Phosphatgruppe und einer stickstoffhaltigen Base (◉ Abb. 2.1 A). Die unterschiedlichen Bezeichnungen der Nukleinsäuren DNA und RNA basieren auf der Struktur der Zuckerkomponente: Im Fall der DNA handelt es sich um die Desoxyribose, daher auch der Name Desoxyribonukleinsäure (DNS/DNA von „deoxyribonucleic acid“), im Falle der RNA um eine Ribose (Ribonukleinsäure, RNS; „ribonucleic acid“, RNA) (◉ Abb. 2.1 B).

Ein **Nucleotid** besteht aus einer stickstoffhaltigen Base, einem Zuckeranteil (Pentose) und einer Phosphatgruppe, ein **Nucleosid** besteht nur aus einer Base und einem Zuckeranteil!

Bei den DNA-Basen unterscheidet man die aus einem 6er-Ring aufgebauten Pyrimidinbasen Cytosin (C), Thymin (T) und Uracil (U), sowie die aus 6er- und 5er-Ring bestehenden Purinbasen Adenin (A) und Guanin (G) (◉ Abb. 2.1 C). In den Nukleinsäuren kommen jeweils nur vier dieser Basen vor: Cytosin, Guanin, Adenin und Thymin in der DNA, in der RNA anstelle von Thymin die funktionell äquivalente Base Uracil (U). Die Purin- oder Pyrimidinbasen sind über eine N-glykosidische Bindung an das C₁'-Atom der Zuckerkomponente gebunden; ein Phosphatrest ist über eine Esterbindung mit dem C₅'-Atom des Zuckers verknüpft.

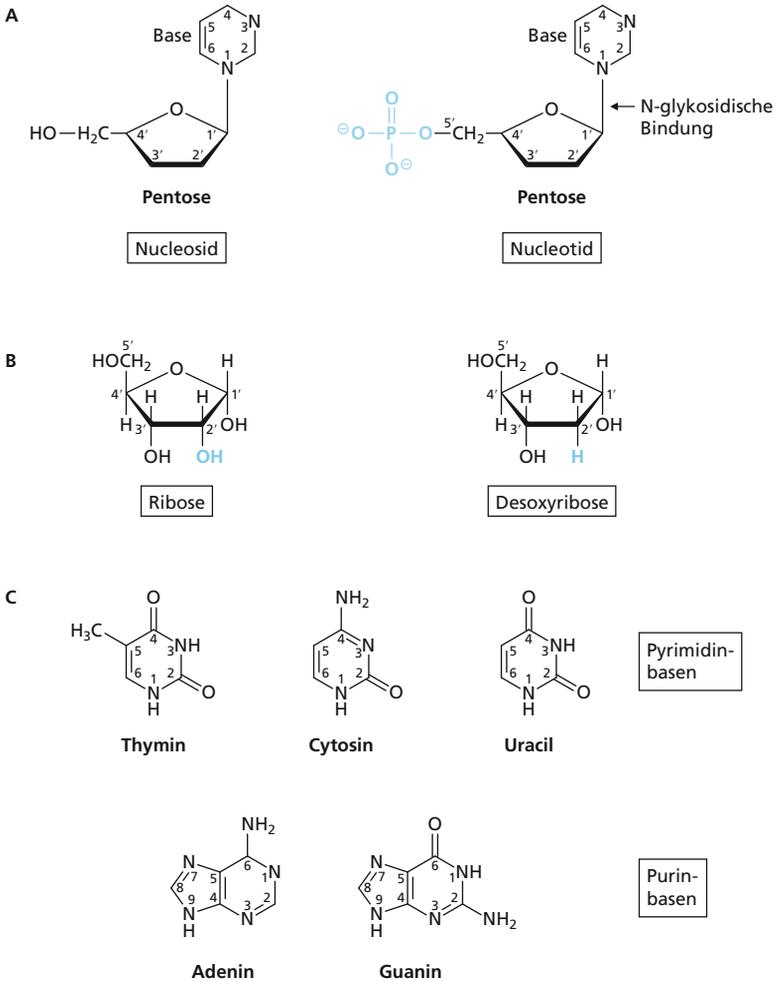
2.2 Nukleinsäuren und DNA-Strang

Das Grundgerüst der DNA ist eine Kette aus sich wiederholenden Zucker-Phosphat-Gruppen mit variablen Seitenketten, den Basen (◉ Abb. 2.2 A). In den Nukleinsäuren stehen sich aus sterischen Gründen immer nur eine Purinbase und eine Pyrimidinbase gegenüber. Die komplementären Basenpaare in der DNA sind A-T und G-C, in der RNA A-U und G-C. Konsequenz dieser Komplementarität ist u. a., dass man aus der Nucleotidfolge des einen Stranges, z. B.

ACCGCTA die Nucleotidfolge des anderen Stranges
TGGCGAT ohne weiteres ableiten kann.

Diese Komplementarität der Basen ist auch Grund dafür, dass das Verhältnis zwischen A und T und zwischen G und C im Doppelstrang immer gleich ist.

Das Rückgrat der Nukleinsäuren wird von den C-Atomen 3' bis 5' der Zuckermoleküle und den Phosphatgruppen gebildet (◉ Abb. 2.2 A). Die beiden Enden der Nucleotidkette bezeichnet man entsprechend nach den Kohlenstoffatomen der



• **Abb. 2.1: A:** Als Nucleotid bezeichnet man den Grundbaustein der DNA, der sich aus einer Pentose (= 5-gliedriger Ring), einer Base und einem Phosphatrest zusammensetzt; ein Nucleosid dagegen besteht nur aus Pentose und Base.

B: Desoxyribose (mit 2'-H-) und Ribose (mit 2'-OH-Gruppe); die Positionsnummern an der Ribose werden mit Apostroph gekennzeichnet, um sie von den Positionsnummern in den Basen unterscheiden zu können.

C: Strukturformeln der DNA-Basen: Adenin (A), Guanin (G), Cytosin (C) (in DNA und RNA), Thymin (T) in DNA und Uracil (U) in RNA.

Zuckermoleküle als 5'-Ende bzw. als 3'-Ende. Durch die Komplementarität der Basen sind die beiden DNA-Moleküle also entgegengesetzt orientiert, man nennt dies **antiparallele Orientierung**. In jedem der beiden Stränge der DNA ist die genetische Information gespeichert. Dabei wird der kodierende Strang (dessen Sequenz mit der mRNA-Sequenz identisch ist) auch „sense“- oder plus-Strang genannt, der andere, nichtkodierende (der komplementär zur mRNA-Sequenz ist), auch „antisense“- oder minus-Strang.

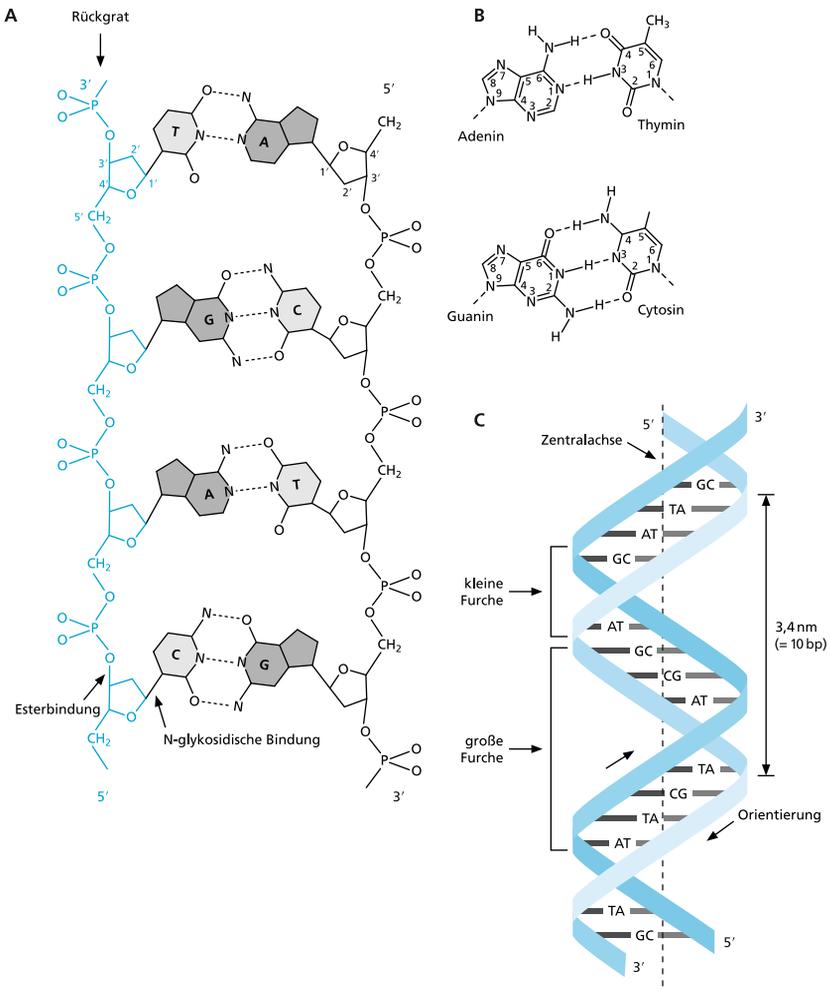
In den Nukleinsäuren sind jeweils $A = T$ (bzw. $A = U$ in der RNA) durch zwei, $G \equiv C$ durch drei Wasserstoffbrücken verbunden (◉ Abb. 2.2 B). Durch diese unterschiedlichen Wasserstoffbrückenbindungen sind G-C-Verbindungen thermisch stabiler als A-T- oder A-U-Verbindungen. Wird die DNA z. B. einer Wärmebehandlung unterzogen (= Denaturierung), öffnen sich deshalb die Wasserstoffbrücken zwischen Adenin und Thymin zuerst.

2.3 Die DNA-Helix

Die räumliche Struktur der DNA ist eine Doppelhelix, wie bereits 1953 von J. D. Watson und F. H. Crick postuliert. Die beiden anti-parallelen Stränge sind umeinander gedreht in der Form einer rechtswindenden **Doppelhelix**, die im Wesentlichen durch die Wasserstoffbrücken zwischen den Basen stabilisiert wird. Dabei liegen die Basen innen gestapelt, die Ribose-Phosphatketten zeigen nach außen. Wie in ◉ Abb. 2.2 C vereinfacht dargestellt, gleicht diese Spirale einer Wendeltreppe mit Stufen. In der so gedrehten DNA-Doppelhelix sind an der Außenseite zwei unterschiedlich weite Vertiefungen erkennbar, man nennt sie große und kleine Furche (◉ Abb. 2.2 C). Substanzen, die mit der DNA interagieren, fügen sich in diese Furchen ein. So weiß man z. B., dass sich bestimmte DNA-Farbstoffe in die kleine Furche einlagern und dabei AT-reiche DNA-Regionen bevorzugen.

Die in ◉ Abb. 2.2 schematisierte DNA-Helix ist eine Art Standardform. In Wirklichkeit nimmt der größte Teil der DNA in lebenden Zellen eine Form ein, die mehr oder weniger von dieser Standardform abweicht. Man nennt sie:

- **B-Form** der DNA (= Standardform): Die Basenpaare (bp) stehen im 90° -Winkel zur Zentralachse, eine Helixwindung beinhaltet 10,5 bp, der Abstand der bp beträgt 0,34 nm.
- **A-Form** der DNA: Die bp stehen nicht senkrecht zur Zentralachse, sondern sind leicht gekippt in einem Winkel von etwa 70° , man findet rund 11 bp pro Helixwindung, der Abstand der bp beträgt hier 0,26 nm. Diese A-Form findet man z. B. bei einer Abnahme des Wassergehaltes.
- **Z-Form** der DNA: man findet auch linksläufige DNA-Helices, wobei das Zucker-Phosphat-Rückgrat eine Zick-Zack-Form einnimmt; dies findet man z. B. in Lösungen mit hohem Salzgehalt.



● **Abb. 2.2:** **A:** Nukleinsäuren bestehen aus Ketten von Nucleotiden. Das Rückgrat wird dabei durch die Kohlenstoffatome 3' bis 5' der Zuckermoleküle und die Phosphatgruppen gebildet. Die Enden der Nucleotidketten werden nach den 5'- bzw. 3'-Kohlenstoffatomen der Zuckermoleküle bezeichnet und verlaufen entgegengesetzt.

B: Die Basen sind über Wasserstoff-Brücken verbunden: A und T über zwei, C und G über jeweils drei Bindungen.

C: Die beiden Nucleotidketten sind umeinander gedreht in Form einer Doppelhelix. Dabei liegen die Basen nach innen, die Ribose-Phosphatketten nach außen; es entsteht die Form einer Wendeltreppe. Durch die glykosidische Bindung (=zwischen Basen und Zucker), durch die sich die Basen nicht diametral gegenüberliegen, entstehen eine große und eine kleine Furche [mod. Dickerson 1985, Strachan&Ried 2002].

2.4 Enzyme der DNA

2.4.1 Endo- und Exonucleasen

Desoxyribonucleasen (= DNasen) sind DNA-abbauende Enzyme, die in allen Zellen (Pro- und Eukaryoten) vorhanden sind. Endonucleasen bauen die DNA ab, indem sie die Phosphorsäurediester-Bindung hydrolysieren. Im Gegensatz dazu bauen Exonucleasen die DNA einzelstrang- oder doppelstrangspezifisch von den Enden her ab. Einige wichtige Beispiele sind in den [Tabellen 2.1 und 2.2](#) zusammengestellt, sie sind heute wichtige Hilfsmittel in der molekularen Biologie.

2.4.2 Restriktionsnucleasen

Artfremde DNA wird nach dem Eindringen in die Zelle schnell zerstört (= Restriktion). Die dafür verantwortlichen Enzyme nennt man Restriktionsnucleasen. Diese erkennen spezifische Sequenzen, schneiden entweder exakt an dieser Stelle oder

Tab. 2.1: Einige wichtige Endonucleasen
(ss = single strand; ds = double strand; AP = Nucleotid ohne Base) [mod. Knippers 2006].

Name	Herkunft	DNA-Substrat
DNase I	Pankreas	ss- und ds-DNA
DNase II	Thymus	ss- und ds-DNA
Endonuclease I	<i>E. coli</i>	ss- und ds-DNA
Endonuclease II	<i>E. coli</i>	AP-Endonuclease
S1-Endonuclease	<i>Aspergillus</i>	ss-DNA

Tab. 2.2: Einige wichtige Exonucleasen und ihre Abbaurichtungen
(ss = single stranded; ds = double stranded) [mod. Knippers 2006].

Name	Herkunft	Abbaurichtung	Besonderheit
Exonuclease I	<i>E. coli</i>	3' → 5'	ss-spezifisch
Exonuclease II (= 3'-5'-Exonucl. der DNA-Pol I)	<i>E. coli</i>	3' → 5'	DNA-Korrektur
Exonuclease III	<i>E. coli</i>	3' → 5'	ds-spezifisch
Exonuclease IV	<i>E. coli</i>	3' → 5'	ss-spezifisch
Exonuclease V	<i>E. coli</i>	3' → 5' und 5' → 3'	RecBC-Nuclease

bewegen sich noch eine Strecke an der DNA entlang, bevor sie schneiden (▣ Tab. 2.3). Arteigene DNA ist gegen diesen Abbau geschützt durch spezifische DNA-Modifikationen (= methyliertes Adenin und Cytosin in den Erkennungssequenzen). Restriktionsnucleasen erzeugen, je nach dem ob sich die DNA-Schnittstellen gegenüberliegen oder versetzt sind, glatte oder überstehende DNA-Enden. Auch sie sind wichtige Werkzeuge für das experimentelle Arbeiten im Labor.

Man unterscheidet:

- Typ I-Restriktionsnucleasen: Sie erkennen eine definierte Sequenz, schneiden aber entfernt davon und zufällig.
- Typ II-Restriktionsnucleasen: Ihre Schnittstellen liegen innerhalb der Erkennungssequenz.
- Typ III-Restriktionsnucleasen: Schneiden die DNA 20–25 Nucleotide entfernt von der Erkennungsstelle.

▣ **Tab. 2.3:** Kleiner Ausschnitt der inzwischen mehr als tausend bekannten Restriktionsnucleasen (↓ = Schnittstellen) [mod. Knippers 2006].

Name	Herkunft	Erkennungssequenz
Alu I	<i>Arthrobacter luteus</i>	AGCT TCGA
Bal I	<i>Brevibacterium albidum</i>	TGGCCA ACCGGT
BamH I	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i>	GGATCC CCTAGG
Bcl I	<i>Bacillus caldolyticus</i>	TGATCA ACTAGT
EcoR I	<i>Escherichia coli</i> , Stamm RY13	GAATTC CTTAAG
EcoR V	<i>Escherichia coli</i> , Stamm J62	GATATC CTATAG
Hae III	<i>Haemophilus aegyptius</i>	GGCC CCGG
Hind III	<i>Haemophilus influenzae</i> , Stamm Rd	AAGCTT TTCGAA
Kpn I	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	GGTACC CCATGG
Sal I	<i>Streptomyces albus</i>	GTCGAC CAGCTG

7 Transkription

Unter Transkription versteht man das Abschreiben der DNA-Sequenz in eine RNA-Sequenz.

7.1 Allgemeine Prinzipien der Transkription

Als **codogenen** Strang bezeichnet man den DNA-Strang, der zur gebildeten mRNA **komplementär** (aber nicht identisch!) ist; er wird auch „antisense“- , Matrizen-, minus- oder template-Strang genannt.
Die Sequenz des **kodierenden** Stranges ist mit der der gebildeten RNA **identisch**; man nennt ihn auch sense- oder Plus-Strang.

Bei der Transkription wird ein zu dem codogenen Strang der DNA komplementäres RNA-Molekül gebildet (◉ Abb. 7.1). Dies erfolgt durch DNA-abhängige RNA-Polymerasen. RNA-Polymerasen benötigen keinen Primer, die Synthese läuft ebenfalls in 5' → 3'-Richtung, als Bausteine dienen die vier Ribonucleosidtriphosphate ATP, GTP, CTP und UTP (anstelle von TTP).

DNA wird von DNA-Polymerasen synthetisiert,
RNA wird von RNA-Polymerasen hergestellt.

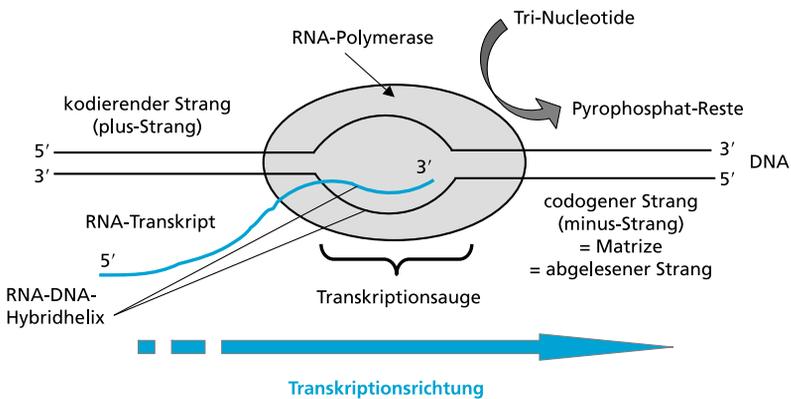
Bei der Transkription wird alle 10^4 bis 10^5 Nucleotide ein falsches Nucleotid eingebaut (bei der Replikation geschieht dies nur etwa alle 10^9 Nucleotide). Da RNA eine begrenzte Lebensdauer hat, können diese Fehler jedoch unrepariert bleiben.

RNA-Polymerasen haben keine Nuclease-Aktivität, also kein Proofreading (vgl. ▶ S. 40, ▶ S. 42)!

Auf der DNA befindet sich ein „Transkriptions-Start-Bereich“ (= **Promotor**), an den die RNA-Polymerase bindet, sowie eine Startsequenz für die Transkription. Den Bereich von der Startsequenz bis zum Ende der Transkription nennt man Transkriptionseinheit (der Bereich, der in mRNA abgeschrieben wird). Zusätzliche Sequenzen für die Kontrolle der Genexpression befinden sich entweder stromaufwärts oder stromabwärts vom Gen selbst.

Auch die Transkription wird in drei Abschnitte unterteilt: Initiation (Beginn), Elongation (eigentliche RNA-Synthesephase) und Termination (Abschluss).

Die Häufigkeit der Initiation wird durch bestimmte regulatorische DNA-Sequenzen beeinflusst. Historisch begründet unterscheidet man cis- und trans-Elemente. Cis-wirkende Sequenzen nehmen Einfluss auf die Expression von Genen, die in unmittelbarer Nähe liegen. Daneben wirken **Trans-Elemente** auf weiter entfernt



○ **Abb. 7.1:** Allgemeines Schema des Transkriptionsbereiches. Innerhalb des sog. Transkriptionsauges entsteht eine RNA-DNA-Hybridhelix. Die Richtung der fortschreitenden Transkription ist durch den blauen Pfeil angegeben [mod. Munk 2001].

liegende DNA-Abschnitte oder Sequenzen auf anderen Chromosomen ein. Trans-Elemente kodieren z. B. für Transkriptionsfaktoren, die frei in der Zelle diffundieren können. Bei **cis-Elementen** unterscheidet man weiter die **Enhancer** (Verstärker), die positiven Einfluss haben, von so genannten **Silencern** („zum Schweigen bringen“), die negativen Einfluss auf die Transkription haben. Enhancer und Silencer sind wichtige Regulatoren der Genexpression.

Schon während oder nach der Transkription kommt es zu Modifikationen der RNA („RNA-processing“). Dazu gehört das Anfügen eines Poly(A)-Schwanzes an das 3'-Ende der mRNA, das Spleißen („splicing“), das Anfügen einer „Kappenstruktur“ (Cap) an das 5'-Ende der mRNA von Eukaryoten sowie posttranskriptionale Modifikationen von Basen (editing) (vgl. ► Kap. 8, Processing).

Die Transkription von Bakterien, Archaea und Eukaryoten unterscheidet sich vor allem in den Sequenzen der Promotoren, Terminatoren und Enhancer, in der Struktur der RNA-Polymerasen sowie in der Regulation der Genexpression. Über die Transkriptionsmechanismen bei Archaea ist bislang aber wenig bekannt.

Besonderheit bei Viren und Phagen: Um eine möglichst effiziente Virenvermehrung zu erreichen, binden virale RNA-Polymerasen mit besonders hoher Affinität nur an die eigenen viralen Promotoren.

7.2 RNA (Ribonukleinsäure) und RNA-Polymerasen

Die RNA (Ribonukleinsäure) ist, ebenfalls wie die DNA, aus Phosphatgruppen, organischen Basen und einem Zuckeranteil zusammengesetzt. Im Unterschied zur DNA handelt es sich bei der RNA beim Zuckerrest nicht um Desoxyribose, sondern um eine Ribose (vgl. ► S. 8). Anstelle der organischen Base Thymin (T) enthält die RNA das äquivalente Uracil (U). Auch wenn sich der Aufbau von DNA und RNA hauptsächlich in einer einzigen Hydroxylgruppe unterscheidet, sind die Aufgaben, die DNA und RNA in einer Zelle erfüllen, sehr unterschiedlich. Die DNA dient als genetischer Informationsspeicher. Sie ist durch die fehlende Hydroxylgruppe stabiler als die RNA. Die RNA spielt dagegen eine wichtige Rolle bei der Informationsvermittlung. Sie ist entscheidend an der Proteinsynthese beteiligt.

Die RNA liegt gewöhnlich einzelsträngig vor (kann in selbstkomplementären kleinen Bereichen auch doppelsträngig vorliegen).

Es gibt unterschiedliche RNA-Moleküle, die eine entscheidende Rolle bei der Proteinbiosynthese spielen: Die **ribosomale RNA** (rRNA) ist für Struktur und Funktion der Ribosomen notwendig; die Boten RNA (**messenger RNA**, mRNA) übermittelt die Baupläne für die Proteine von der DNA im Zellkern zu den Ribosomen im Cytoplasma; und die verschiedenen **Transfer RNAs** (tRNAs) liefern die Aminosäuren zu den Ribosomen.

Die RNA-Polymerase ist eine DNA-abhängige RNA-Polymerase.

Die Grundreaktionen sind bei pro- und eukaryotischen RNA-Polymerasen ähnlich: Sie knüpfen ein Nucleotid nach dem anderen an das 3'-OH-Ende der wachsenden RNA-Kette. Sie kopieren die Nucleotidfolge des DNA-Strangs in komplementärer Art, d. h., wo z. B. Guanin steht, wird Cytosin angebaut. RNA-Polymerasen binden bevorzugt an Stellen auf der DNA, die vor einer entsprechenden Gensequenz liegen, den Promotoren.

7.3 Aufbau und Transkription bei Prokaryoten

7.3.1 Prokaryotische Polymerasen und Consensussequenzen

Unter den prokaryotischen RNA-Polymerasen ist die von *E. coli* am besten untersucht. Sie besteht aus den 5 Untereinheiten α , β , β' , σ , und ω :

Untereinheit	Gen	Funktion
α	rpoA	wichtig für Zusammenbau des Core-Enzyms, Bindung an die UAS („upstream activator sequences“) starker Promotoren, interagiert mit Transkriptionsaktivatoren
β	rpoB	Nucleotid-Bindung
β'	rpoC	Bindung des template DNA-Strangs
σ	rpoD	Bindung an Core-Promotor, notwendig für die Öffnung des DNA- Doppelstrangs
ω	rpoZ	bindet vermutlich an Transkriptionsaktivatoren.

Die σ -Untereinheit ist bei der Initiation wichtig, damit die Transkription nicht irgendwo, sondern am Promotor beginnt. Während der Elongation ist sie nicht mehr assoziiert. Den Komplex ohne die σ -Untereinheit nennt man dann Core-Enzym. Für Initiation und Elongation ist eine teilweise Entwindung der DNA notwendig (vgl. [Abb. 7.1](#)). Während der Elongation entsteht dort eine RNA-DNA-Hybridhelix. Die Termination der Transkription kann durch RNA-Bereiche ausgelöst werden, die eine stabile Haarnadelstruktur (hairpin) bilden, oder auch durch ein RNA-bindendes Protein (ρ -Faktor).

Die **RNA-Polymerase von *E. coli*** (Stöchiometrie α_2 , β , β' , σ , und ω) synthetisiert alle vorkommenden RNA-Spezies (tRNA, rRNA, mRNA). Die Bindungsstelle an der Promotorsequenz der DNA wird von der σ -Untereinheit erkannt. Man unterscheidet starke Promotoren, an die die σ -Faktoren mit großer Affinität binden, von schwachen Promotoren mit geringerer Affinität. Beim Vergleich der vielen verschiedenen Promotor-Sequenzen von *E. coli* ([Abb. 7.2](#)) findet man folgende Regelmäßigkeiten (Consensussequenzen):

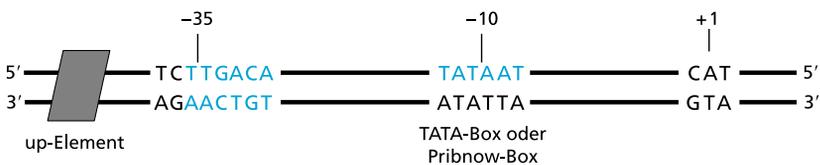


Abb. 7.2: Promotor-Region (TATA-Box) bei *E. coli*. Consensussequenzen (=häufig vorkommende übereinstimmende Sequenzen) sind blau markiert; (up= „upstream element“, wird von Pol α -UE erkannt) [mod. Knippers 2006].

- Rund 10 bp stromaufwärts vom Start liegt häufig die Sequenz 5'-TATAAT-3'; diese nennt man auch **Pribnow-Box** oder **TATA-Box**.
- Rund 35 Nucleotide stromaufwärts liegt ein Bereich, den man **-35-Region** nennt; hier gibt es innerhalb einer AT-reichen Sequenz eine weitere häufig vorkommende Sequenz **5'-TTGACA-3'**.
- Direkt aufwärts der -35-Region befindet sich das **UP-Element** (upstream), das viele AT-Basenpaare enthält; diese Stelle erkennt die α -Untereinheit der RNA-Polymerase.

Derart übereinstimmende Sequenzen nennt man **Consensus-Sequenzen**, weil sie bei den meisten Promotoren von *E. coli* übereinstimmen. Die Promotorregion von -40 bis +1 nennt man auch Core-Promotor. UP-Elemente sind besonders bei starken Promotoren vorhanden. Je höher die Affinität der RNA-Polymerase für die Promotoren, umso häufiger kommt es zum Start der Transkription, und umso „stärker“ sind die Promotoren.

7.3.2 Ablauf der Transkription bei Prokaryoten

Initiation

Die α -Untereinheit der RNA-Polymerase erkennt die -10-Region und die -35-Region und vermittelt die spezifische Bindung der RNA-Polymerase an den Promotor. Dies bezeichnet man auch als „geschlossenen Promotor“, weil die DNA-Helix dabei erhalten bleibt. Danach entsteht der „offene Promotor“, d. h., der DNA-Doppelstrang wird in einem Bereich von rund 12 bp um den Startpunkt herum entwunden. Durch diesen Vorgang ändert sich die Konformation der RNA-Polymerase: Sie bekommt eine Art „Rinne“, in der die DNA liegt, die RNA-Synthese kann beginnen. Wenn die RNA-Stücke mehr als 12 Nucleotide lang sind, geht die Initiationsphase in die Elongationsphase über.

Elongationsphase

Beim Übergang in die Elongationsphase fällt die α -Untereinheit ab, und das restliche Enzym (Core-Enzym) wandert entlang der DNA-Sequenz. In dieser Phase erfolgt die Synthese der zur DNA komplementären RNA mit einer Geschwindigkeit von etwa 60–80 Nucleotiden pro Sekunde. Das Prinzip der Kettenverlängerung ist dabei eine ständige Wiederholung folgender Reaktionen:

- Bindung des passenden Nucleosid-Triphosphates (NTP)
- Ersatz des Pyrophosphates im NTP durch das 3'-OH-Ende der RNA
- Freisetzen des Pyrophosphates
- Bewegung des Enzyms relativ zum DNA-Strang.

Der Elongationskomplex läuft dabei nicht gleichmäßig kontinuierlich, sondern kann auch pausieren. So z. B., wenn durch falsch eingebaute Nucleotide die Hybridhelix instabil ist, oder auch durch die Ausbildung von RNA-Sekundärstrukturen. Hierdurch kann es auch zum vorzeitigen Stopp der Transkription kommen.

Termination

Der Komplex aus Enzym, DNA und RNA zerfällt am Ende des Gens – diese DNA-Stelle nennt man **Terminator**. Bei der Termination von *E. coli* unterscheidet man zwei verschiedene Mechanismen. Einer davon benötigt einen Terminationsfaktor Rho, der andere wird alleine durch die Sequenz der DNA bzw. der neu gebildeten RNA bedingt, man nennt ihn auch Rho-unabhängige Termination. Bei dieser **Rho-unabhängigen Termination** bestehen die Terminationssignale aus einer Folge von GC-Nucleotiden und einem Block aus Adeninen. Dies führt zur Ausbildung einer Sekundärstruktur in der RNA (Haarnadelstruktur) und damit zum Abbruch. Bei der **Rho-abhängigen Termination** vermutet man, dass durch einen verzögerten Lauf der Polymerase die Möglichkeit für ein Enzym (Rho-Protein) geschaffen wird, an das synthetisierte RNA-Stück zu binden. Dadurch wird eine ATPase aktiviert, das Rho-Protein bewegt sich in 5'-3'-Richtung entlang der RNA und setzt – vermutlich durch Trennung der Wasserstoffbrücken zwischen DNA und RNA – die RNA frei.

Bei der Transkription der rDNA von Prokaryoten, die gemeinsam mit tRNA-Sequenzen als Cluster angeordnet im Genom vorliegt, wird eine prä-rRNA transkribiert (= Primärtranskript), die in mehreren Schritten zu reifen rRNA- bzw. tRNA-Molekülen (s. ► Kap. 8, Processing) prozessiert wird. Diese *E. coli*-rDNA-Cluster liegen als Operon vor, mehrmals verteilt im bakteriellen Chromosom.

Die **rDNA**-Gene von Bakterien enthalten hintereinander geschaltete Abschnitte für die 16S-rRNA, die 23S-rRNA und die 5S-rRNA mit kurzen Spacern (Trennstücke) dazwischen, im Spacer zwischen 16S-rRNA-Sequenz und 23S-Sequenz liegen ein oder zwei tRNA-Gene. Das gesamte Gen-Cluster wird als eine lange polygenische RNA transkribiert. Das Primärtranskript bezeichnet man als 30S-prä-rRNA, aus ihm werden die 16S und die 23S-rRNA durch Ribonuclease III herausgeschnitten. Der „Feinschnitt“ und die Bearbeitung der 5S-rRNA und der tRNAs erfolgt durch weitere nucleolytische Enzyme. Die funktionellen rRNA-Bereiche werden gleich nach der Transkription methyliert und sind somit geschützt. Die Gene für **tRNA** liegen jedoch nur z. T. innerhalb der rRNA-Abschnitte. Überwiegend kommen sie entweder einzeln vor, jedes mit einem eigenen Promotor, oder in Folge (als Operon) und werden dann von einem gemeinsamen Promotor reguliert.

Plastiden

Auch Plastiden besitzen Gene für ihre eigene rRNA. Ihr Ribosomenaufbau (Sedimentationskoeffizienten 70S) ist Prokaryoten ähnlich, jedoch kann es in der Struktur der rRNAs der großen Ribosomen-Untereinheit Abweichungen geben. In der Tabakpflanze findet man zum Beispiel noch eine 4,5S-rDNA zwischen der 5S- und der 23S-rDNA, jedoch ebenfalls mit dazwischen liegenden tRNAs innerhalb des Primärtranskriptes. Die rDNA befindet sich beim Tabak und bei vielen anderen Samenpflanzen in den so genannten Inverted Repeats (das sind zwei große gegenläufige Wiederholungseinheiten). Bei der Grünalge befindet sich zwischen der 16S- und 23S-rDNA noch eine 7S- und eine 3S-rDNA; bei der Rotalge gibt es keine Inverted Repeats, dort liegt die rDNA in direkten Wiederholungseinheiten zusammen.

Mitochondrien

Die Anordnung der rDNA in Mitochondrien ist ebenfalls recht heterogen. So findet sich eine eigenständige, der eukaryotischen 5S-rDNA ähnliche Version nur in grünen Pflanzen. Bei Grünalgen sind die rDNA-Gene gestückelt und ebenfalls von anderen Gensequenzen unterbrochen. Bei den Mitochondrien anderer Lebewesen, wie z. B. beim Menschen, findet sich nur noch eine rDNA für die große Untereinheit, die auch entfernt von der 16S-rDNA liegen kann. Diese rRNAs sind außerdem bedeutend kleiner als die eigentlichen prokaryotischen rRNAs.

7.4 Transkription bei Eukaryoten

7.4.1 Eukaryotische Polymerasen und weitere beteiligte Faktoren

Im Gegensatz zu den Bakterien besitzen Eukaryoten drei verschiedene RNA-Polymerasen, die jeweils unterschiedliche Promotoren erkennen, und dementsprechend transkribiert jede von ihnen ein eigenes Repertoire an Genen (▣ Tab. 7.1). Zusätzlich werden noch Transkriptionsfaktoren, Aktivatoren und Coaktivatoren benötigt. Wegen der vielen involvierten Faktoren ist die Transkription in Eukaryoten sehr viel komplexer als bei Prokaryoten. Auch bestehen eukaryotische RNA-Polymerasen aus mehreren Untereinheiten, sie sind also komplexer aufgebaut als prokaryotische RNA-Polymerasen.

Die Promotoren von Eukaryoten werden nicht von der Polymerase selbst erkannt, sondern von verschiedenen Faktoren. Die eukaryotischen Promotoren haben sehr variable Struktur; bei **regulierten Genen** (wie z. B. Immunglobulingene) findet man bei vielen Promotoren folgenden Consensus: Die meisten Transkripte beginnen gegenüber einem A-Nucleotid, das meist inmitten einer pyrimidinreichen Sequenz liegt (= **Initiator** oder **Inr**). Im Bereich -26 bis -34 vor dem Startpunkt befindet sich häufig eine AT-reiche Stelle mit der Folge

TATAAT, die **TATA-Box**.

Bei Promotoren von „**Haushaltsgenen**“ (das sind Gene, die immer und in jeder Zelle transkribiert werden, sie kodieren allgemein und ständig notwendige Protei-

▣ **Tab. 7.1:** Eukaryotische RNA-Polymerasen und ihre Funktionen.

RNA-Polymerase	Funktion
RNA-Polymerase I	Transkription der Gene von 5,8S-rRNA, 18S-rRNA und 28S-rRNA
RNA-Polymerase II	Transkription von proteinkodierenden Genen (mRNA-Synthese) und kleinen RNA-Molekülen
RNA-Polymerase III	Transkription der Gene für 5S-rRNA, tRNA und weitere kleinere RNAs, welche an der mRNA-Prozessierung beteiligt sind

ne) findet man häufig längere Folgen von GC-Basenpaaren, einschließlich mehrerer GGGCGG-Elemente, so genannte

GC-Boxen oder CpG-Inseln.

Eukaryotische Gene haben jeweils ihre eigene Kombination von Promotor-Elementen, wie z. B.:

+TATA/+Inr, oder -TATA/+Inr, oder -TATA/-Inr, aber mit GC-Boxen.

Zusätzlich gibt es noch Sequenzen, die die Aktivität der Promotoren verstärken, so genannte „**Enhancer**“-Sequenzen, an die die Transkriptionsfaktoren binden (vgl. ▶ Kap. 10, Regulation). Diese Enhancersequenzen können auch weit entfernt vom Startpunkt der RNA-Synthese liegen.

Eine Reihe von Proteinen verhilfen der RNA-Polymerase II zum präzisen Start. Man bezeichnet sie als allgemeine Transkriptionsfaktoren (TFIIA bis TFIIH, Transkriptionsfaktoren der Polymerase II). Gemeinsam bilden sie am Promotor den **Prä-Initiationskomplex** (□ Tab. 7.2).

□ **Tab. 7.2:** Übersicht über Transkriptionsfaktoren bei Eukaryoten [mod. Munk 2001].

Enzym	Transkriptionsfaktoren	Funktionen
RNA-Polymerase I	TIF-I B	bindet an Promotor, rekrutiert RNA-Polymerase
	UBF	(„upstream binding factor“), bindet an ribosomale Enhancer, stellt Verbindung zum Promotor her
RNA-Polymerase II	TF II A	Stabilisierung von TATA-Box-bindenden Proteinen
	TF II B	Bindung der RNA-Polymerase II, Bestimmung des Transkriptionsstartpunktes
	TF II D (UE: TBP, TAFs)	erkennt Promotor und bindet an TATA-Box
	TF II E	hat modulierende Wirkung auf TF II H
	TF II F	Heranführen der RNA-Polymerase II an den Promotor
	TF II H	Öffnung der DNA im Promotorbereich
RNA-Polymerase III	TF III A	Rekrutierung von TF III C
	TF III B	Bindung an TATA-Box, Bindung an RNA-Polymerase III
	TF III C	notwendig für Erkennung unterschiedlicher Promotoren

Eine Untereinheit von TFIID (▣ Tab. 7.2) bindet an die TATA-Box von Promotoren (= **TATA-Box-bindendes Protein = TBP**).
TFIID entspricht somit in seiner Funktion dem σ -Faktor bei Bakterien!

TBP (TATA-Box-bindendes Protein) nimmt bei der eukaryotischen Transkription eine ganz zentrale Stellung ein:

- Es kann mit sehr vielen TAFs (T_ranskriptions_a_ktivierende_Faktoren) in Kontakt treten.
- Es nimmt direkten Kontakt zur DNA auf über die TATA-Box.

Zusätzlich zu RNA-Polymerasen und Transkriptionsfaktoren sind noch andere Proteine an der RNA-Synthese beteiligt. Diese bilden einen Komplex aus rund 25 Proteinen, man nennt sie Aktivatoren und Coaktivatoren.

7.4.2 *Transkriptionsaktivatoren und Coaktivatoren*

Transkriptionsfaktoren nennt man Faktoren, die an **Enhancer-** (= Verstärker) Sequenzen der DNA binden und einen Kontakt zum basalen Transkriptionsapparat vermitteln. Sie können die Transkription steigern und spielen eine wichtige Rolle in der Regulation der Genexpression. Enhancersequenzen können innerhalb des Genes stromauf- oder stromabwärts vom Transkriptionsstart liegen. Beispiele für Transkriptionsaktivatoren sind z. B. das Sp1-Protein mit Zinkfinger, das CBF-Protein mit Histon-ähnlicher Struktur, und das Ap1-Protein mit Leucin-Zipper als jeweils DNA-bindende Motive. **Sp1** (specifity protein) nennt man auch das „GC-Box-Protein“, ein Glykoprotein, das spezifisch an GC-Boxen bindet. Es kommt in allen Zellen von Tieren und Pflanzen vor, hat wichtige Funktionen bei der Einleitung der Transkription, indem es die Bindung verschiedener Faktoren wie z. B. TFIID fördert. Mit seiner Aktivierungsdomäne interagiert es z. B. mit TBP.

Coaktivatoren sind Transkriptionsfaktoren, die eine verbesserte Bindung und Zugänglichkeit der RNA-Polymerase an die DNA bewirken. Beispiele für unterschiedliche Gruppen von Coaktivatoren für die RNA-Polymerase II sind z. B. **Gruppe-I-Coaktivatoren**, die mit dem Transkriptionsapparat assoziieren, **Gruppe-II-Coaktivatoren**, die als Adaptor zwischen Transkriptionsapparat und Aktivatoren oder Repressoren fungieren, und **Gruppe-III-Coaktivatoren**, die mit der RNA-Polymerase II interagieren.

7.4.3 *Ablauf der eukaryotischen Transkription*

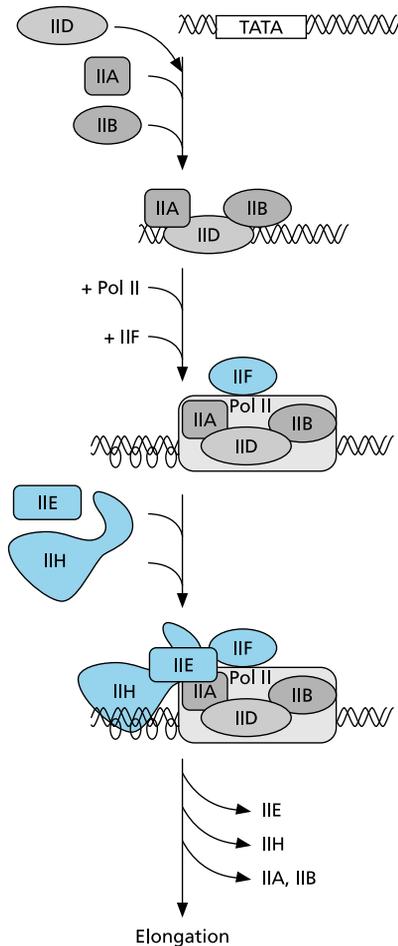
Initiation

Die RNA-Polymerase und allgemeine Transkriptionsfaktoren (TFs) finden sich am Promotor ein und bilden den **Prä-Initiationskomplex** (◉ Abb. 7.3). Aufgrund von In-vitro-Experimenten kann man folgende Reaktionsschritte unterscheiden:

- TFIID (besteht aus dem TATA-Bindeprotein TBP und mehreren TBP-assoziierten Faktoren) lagert sich an den Bereich der TATA-Box an.
- Diese Bindung wird durch zwei weitere Faktoren stabilisiert: TFIIA und TFIIB.

- Der so vorbereitete Komplex ermöglicht der RNA-Polymerase II und TFIIF an den Promotor zu gelangen.
- Zum Schluss lagern sich TFIIE und TFIIH dazu; TFIIH enthält eine Proteinkinase, die der RNA-Polymerase II die Lösung vom Komplex ermöglicht, sowie eine DNA-Helicase, die den doppelsträngigen Bereich am Promotor entwindet.

Durch die Helicase-Aktivität von TFIIH erfolgt der Übergang in den offenen Promotorkomplex (= mit geöffneter DNA-Helix), die erste Phosphodiesterbindung wird gebildet.



• **Abb. 7.3:** Prä-Initiationskomplex der Transkription bei Eukaryoten [mod. Knippers 2006].

Elongation

Während der Elongationsphase erfolgt die RNA-Synthese. Hier entstehen jedoch im Vergleich zu Bakterien viel längere RNA-Moleküle, besonders bei der Transkription von proteinkodierenden Genen durch RNA-Polymerase II. Dies ist nur möglich, wenn Elongationsbrüche durch bestimmte Faktoren (= Elongationsfaktoren) verhindert werden. Deren Wirkprinzipien basieren 1. auf der Reaktivierung arretierter RNA-Polymerase II (durch Entfernen von 3'-ständigen Nucleotiden entsteht ein freies 3'-Ende für die Polymerase), und 2. auf Elongationsfaktoren, die die Geschwindigkeit beeinflussen (positive reduzieren, negative erhöhen die Anfälligkeit der Polymerase für Pausen).

Posttranskriptionale Prozessierungen der RNA, vor allem der proteinkodierenden RNA, beginnen schon während der Elongationsphase. Die Bildung der charakteristischen 5'-Kappe eukaryotischer mRNA beginnt bereits, wenn das Transkript 25–30 Nucleotide lang ist; die Polyadenylierung am 3'-Ende der mRNA bildet sich ebenfalls noch während der laufenden RNA-Synthese (► S. 89).

Termination

Das Ende der Transkription von RNA-Polymerase I wird durch ein DNA-bindendes Protein, den TTFI (Transkriptions-Terminationsfaktor I) herbeigeführt. Dieses bindet an die DNA am Ende des Gens und blockiert damit die Transkription. Als Folge davon dissoziiert der Elongationskomplex ab. Im Gegensatz dazu erkennt die RNA-Polymerase III selbst Terminationssignale der DNA, die aus einer Folge von vier oder mehr Thyminresten bestehen. Über die Termination der RNA-Polymerase II ist bislang wenig bekannt.

7.4.4 Aufbau der eukaryotischen rDNA-Cluster

Bei Eukaryoten werden die 18S-, 5,8S- und 28S-RNA gemeinsam als so genannte 45S-prä-rRNA von der RNA-Polymerase I transkribiert (vgl. ► S. 77). Die einzelnen ribosomalen Untereinheiten im Repeat werden auf DNA-Ebene durch so genannte **Spacer** unterbrochen. Die rDNAs in der Zelle liegen in vielen Wiederholungseinheiten vor. Beim Menschen sind die 18S-5,8S-28S-Repeats tandemartig bis zu 30- bis 40-mal als Cluster angeordnet und liegen auf den akrozentrischen Chromosomen 13, 14, 15, 21 und 22. Die einzelnen Cluster besitzen jeweils einen gemeinsamen Promotor; an den Enden der Cluster befinden sich Transkriptionsterminatoren. Die Anordnung, Verteilung und die Anzahl der Repeats schwankt jedoch stark von Art zu Art. Die nichttranskribierten Spacer (NTS) vor den einzelnen Repeatblöcken bestehen aus einer Vervielfachung von Promotoren. Eine hohe Promotoreffektivität bewirkt, dass die rDNA-Gene gleichzeitig vielfach transkribiert werden können.

In *Drosophila*, aber auch in vielen anderen Organismen, kann die 28S-rDNA so genannte Gruppe-I-Introns enthalten. Diese können durch autokatalytisches Spleißen freigesetzt und die freigesetzten Exons dann verknüpft werden. Die 5S-rDNA liegt ebenfalls in Tandemwiederholungen vor, beim Menschen auf dem Chromosom 1, nahe dem Telomer. Beim Krallenfrosch (*Xenopus laevis*) sind sie an den Enden der meisten Chromosomen verteilt, bei *Drosophila melanogaster* in einem Block auf Chromosom 3. Auch die DNA-Abschnitte zwischen den 5S-rDNA-

Genen enthalten Spacer. Die 5S-rDNA wird im Unterschied zu den anderen rDNA-Genen, aber ebenso wie die tRNAs, von der RNA-Polymerase III transkribiert. Sie besitzt keine Introns und wird auch nicht prozessiert. Der Promotor liegt innerhalb der kodierenden Sequenz.

7.5 *Transkription bei Archaea*

Archaea besitzen nur eine aus mehreren Untereinheiten (10–14) aufgebaute RNA-Polymerase. Die Promotoren zeigen eukaryotische Strukturelemente, sie haben 25–30 Nucleotide stromaufwärts vom Transkriptionsstartpunkt eine TATA-Box. An der Regulation der Transkription sind zahlreiche Proteine beteiligt, von denen viele Homologie mit bakteriellen Proteinen zeigen. Von einigen Chromatin-modulierenden Proteinen gibt es sowohl bei Archaea als auch bei Bakterien und Eukaryoten homologe Proteine (z. B. Helicasen).

Über die weitere Prozessierung der RNA bei Archaea ist kaum etwas bekannt; tRNA und rRNA werden nach einem Mechanismus gespleißt, der dem der eukaryotischen tRNA ähnlich ist.

14 Formalgenetik und die Regeln von Gregor Mendel

Die Formalgenetik beschäftigt sich mit den Gesetzmäßigkeiten bei der Weitergabe genetischer Information von einer Generation zur nächsten. Die Analyse erfolgt anhand der Phänotypen, die sich aus Kreuzungsexperimenten ergeben und Rückschlüsse auf den Genotyp zulassen. Gene, die für die Ausprägung eines Merkmals verantwortlich sind, können in mehreren Varianten (Allelen) vorliegen, die rezessiv, dominant oder kodominant zueinander sind. Sie können gekoppelt vorliegen, ihre Aktivität kann „geprägt“, also festgelegt sein durch epigenetische Veränderungen.

14.1 Wichtige Begriffe in der Formalgenetik

Der Genort oder **Genlocus** (Plural = Genloci) ist die Position eines Gens auf den Chromosomen. Der **Genotyp** beschreibt die Gesamtheit der Gene eines Organismus, während die Ausprägung des Genotyps, also das Erscheinungsbild oder die Summe der ausgeprägten Merkmale eines Lebewesens als **Phänotyp** bezeichnet werden. Gene können in mehreren unterschiedlichen Varianten, den **Allelen**, vorliegen. Das in einer Population am häufigsten vorkommende bzw. das als erstes beschriebene Allel wird als **Wildtypallel** bezeichnet. Von manchen Genen sind hunderte von Allelen bekannt, das nennt man dann **multiple Allelie**. Liegen im diploiden Chromosomensatz zwei gleichartige Allele vor, spricht man von **Homozygotie**, unterscheiden sie sich, von **Heterozygotie**. Bei Organismen, die für ein bestimmtes Gen heterozygot sind, kann eines der beiden Allele sich nicht im Phänotyp äußern; es wird dann als **rezessives** Allel bezeichnet, das sich im Phänotyp durchsetzende, erkennbare Allel als **dominantes**. Werden beide Allele nebeneinander im Phänotyp sichtbar, spricht man von **Kodominanz**. Beispiel hierfür ist das menschliche ABO-Blutgruppensystem, das sich durch Glykoproteine in der Membran der roten Blutkörperchen äußert. Für die Phänotypen A, B und 0 ist ein einziges Gen mit drei Allelen verantwortlich. Neben der Kodominanz gibt es auch eine **unvollständige Dominanz**, bei der die einfache Gendosis (also nur 1 Allel) zu einem abgeschwächten, oft intermediären Merkmal im Phänotyp führt.

Bei der genetischen Analyse bemüht man sich, die Vererbung von Genen in aufeinander folgenden Generationen anhand der hervorgebrachten Merkmale nachzuvollziehen.

Dabei entstehen Probleme, wenn einzelne Gene mehrere Merkmale beeinflussen, oder andere Merkmale von mehreren Genen gemeinsam geprägt werden. Beeinflusst ein Gen mehr als ein Merkmal, nennt man das **Pleiotropie**. Beispiel hierfür ist die **Phenylketonurie** (PKU): Durch Mutation im Gen für das Enzym Phenylalanin-Hydroxylase kann das zelltoxische Phenylalanin nicht abgebaut werden, es rei-

chert sich in den Zellen an (falls keine strenge phenylalaninarme Ernährung erfolgt) und führt zu Entwicklungsstörungen und Schäden im Zentralnervensystem. Bei der **Polygenie** dagegen wird ein Merkmal von mehreren Genen beeinflusst (z. B. Hautpigmentierung beim Menschen).

Unter **Penetranz** versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der sich ein dominantes Allel im Phänotyp ausprägt. Die Penetranzrate gibt den Prozentsatz der Individuen in einer Population an, die bei Anwesenheit eines bestimmten Gens den Phänotyp ausbilden. Unterschiedliche Penetranz z. B. kann auch bedeuten, dass die Ausprägung einer Genveränderung auch Generationen überspringen kann. Die **Expressivität** beschreibt das Ausmaß der Ausprägung eines genetischen Merkmals im Individuum, d. h., ein genetisches Merkmal kann bei unterschiedlichen Individuen unterschiedlich stark ausgeprägt werden.

Die Gesetzmäßigkeiten der Formalgenetik wurden an einer Reihe von Organismen erarbeitet. Bei Gregor Mendel waren es Erbsen (*Pisum sativum*).

Die heute häufig benutzte Taufliege (*Drosophila melanogaster*) hat den Vorteil einer relativ einfachen Haltung sowie eines kurzen Generationszyklus von nur wenigen Tagen. Beim Menschen behilft man sich zur Aufklärung von Erbgängen mit Stammbaumanalysen, die auf Familienanamnese beruhen.

14.2 Die Mendel'schen Regeln

Die zufallsmäßige Verteilung von väterlichen und mütterlichen Chromosomen wurde erstmals von Gregor Mendel um 1865 beschrieben. Mendel benutzte Pflanzen, die ausschließlich homozygot für rezessive oder dominante Allele waren. Er kreuzte eine Erbsenrasse mit purpurfarbenen Blüten mit einer weiß blühenden Pflanze (entspricht der Eltern- oder Parentalgeneration, P). Nach Übertragung der Pollen der weiß blühenden auf die Stempel der rot blühenden Pflanze säte er die Früchte neu aus. Bei den Pflanzen der nachfolgenden Generation (erste Filialgeneration, F1) wertete er die Blütenfarbe aus. Meist führte er zur Kontrolle auch eine reziproke Kreuzung durch (Pollen der purpur blühenden Pflanze wurden auf die weiß blühende übertragen). Er kreuzte auch die F1-Pflanzen untereinander und erhielt so die F2-Generation.

14.2.1 Uniformitätsregel

Kreuzt man zwei Individuen einer Art (P), die sich in einem Merkmal unterscheiden und für dieses Merkmal (diesen Genort) homozygot sind, so entstehen heterozygote Tochterindividuen (F1-Generation = Filial-Generation) mit – bezogen auf dieses Merkmal – identischem Phänotyp (= uniform).

Das heißt, alle F1-Individuen sind untereinander gleich, in Mendels Experiment also purpurne Blüten, da das purpur-Allel dominant war (Genotyp purpur Rot = R und weiß = w) (○ Abb. 14.1).



○ **Abb. 14.1:** Vererbungs-Schemata für die von Mendel aufgestellte Uniformitäts- (A) und Spaltungsregel (B) (dominant wirkende Gene sind in Groß-, rezessive Gene in Kleinbuchstaben dargestellt).

14.2.2 Spaltungsregel

Kreuzt man diese Heterozygoten der F1-Generation untereinander, so spalten sich die Phänotypen der P-Generation in einem festen Zahlenverhältnis auf: 3:1 im dominant-rezessiven Erbgang, 1:2:1 im intermediären Erbgang.

Mendel erhielt in der F2 wieder Erbsen mit den Blütenfarben purpur und weiß. Da das purpur-Allel dominant war, erschien es sowohl bei homo- als auch bei heterozygoten Pflanzen. Das Verhältnis war also 3(purpur): 1(weiß, homozygot); dieses Verhältnis gilt jedoch nur bei vollständiger Dominanz (○ Abb. 14.1).

14.2.3 Unabhängigkeitsregel oder die Regel von der Neukombination der Gene

Kreuzt man zwei homozygote Individuen (P), die sich in mehreren Merkmalen unterscheiden, so werden die Allele jedes Genortes unabhängig voneinander an die Nachkommen weitergegeben. Dies führt in der F2 zu einer Aufspaltung der Phänotypen im Verhältnis 9: 3: 3: 1.

In der F2 entstehen also neue Merkmalskombinationen. Sind die Gene für diese Merkmale nicht gekoppelt, erhält man ein festes Zahlenverhältnis; je näher die Gene jedoch zueinander liegen, desto eher werden sie gemeinsam (gekoppelt) vererbt. Im Beispiel von □ Tabelle 14.1 entstehen Phänotypen im Verhältnis 9:3:3:1; die Gene Ge (gelb), Gl (glatt), gr (grün) und ru (runzlig) sind dabei vollständig ungekoppelt!

Im Falle Mendels handelte es sich um eine Erbsenrasse, die glatte (Gl) und gelbe (Ge) Samen hervorbrachte; er kreuzte sie mit einer Rasse, die runzlige (ru) und zugleich grüne (gr) Samen hatte. Die F1 war einheitlich und bestätigte somit die erste Mendel'sche Regel. Die Phänotypen der F2 hatten ein Verhältnis von 9:3:3:1 (Gelbe Glatte: Gelbe runzlige: grüne Glatte: grüne runzlige).

▣ **Tab. 14.1:** Kombinationsmöglichkeiten in der F₂: es entstehen phänotypisch 9 (Ge Gl): 3 (Ge ru): 3 (gr Gl):1 (gr ru); (dominante Gene sind in Groß-, rezessive in Kleinbuchstaben gedruckt).

	Ge Gl	Ge ru	gr Gl	gr ru
Ge Gl	Ge Gl gelb glatt	Ge Gl gelb glatt	Ge Gl gelb glatt	Ge Gl gelb glatt
Ge ru	Ge Gl gelb glatt	Ge ru gelb runzl.	Ge Gl gelb glatt	Ge ru gelb runzl.
gr Gl	Ge Gl gelb glatt	Ge Gl gelb glatt	gr Gl grün glatt	gr Gl grün glatt
gr ru	Ge Gl gelb glatt	Ge ru gelb runzl.	gr Gl grün glatt	gr ru grün runzl.

Auf diesen Versuchen basieren auch die heute geltenden grundlegenden Aussagen der Genetik:

- Allele trennen sich bei der Bildung von Gameten
- Allele werden unabhängig voneinander kombiniert.

Wie man heute weiß, gilt dies nur mit dem wichtigen Zusatz:
Die Allele müssen auf verschiedenen Chromosomen liegen oder weit voneinander entfernt auf dem gleichen Chromosom, damit sie mit hoher Wahrscheinlichkeit durch Rekombination getrennt werden können.

Erbgänge, die bei ungekoppelten Merkmalen den Mendel'schen Regeln folgen, sind zum Beispiel: autosomal-dominanter und rezessiver Erbgang, X-chromosomal-dominanter und rezessiver Erbgang sowie Y-chromosomaler (hollandrischer) Erbgang. Nicht berücksichtigt bzw. Ausnahmen der Mendel'schen Vererbungslehre sind z. B. gekoppelte Gene (vgl. ► Kap. 14.3), die Multifaktorielle Vererbung, das Genomische Imprinting (► S. 164) und die Mitochondriale Vererbung (► S. 156).

14.3 Genkopplung und Genkartierung

Gene, die auf demselben Chromosom liegen, nennt man gekoppelt. Die Rekombinationshäufigkeit der Allele während der Meiose steigt proportional mit der Entfernung der Gene zueinander. Je geringer der Genabstand, umso vollständiger die Kopplung und umso geringer die Wahrscheinlichkeit einer Rekombination. Deshalb kann man aus der Rekombinationshäufigkeit auf die Entfernung der Allele voneinander schließen. Eng gekoppelte Gene werden nicht oder nur selten durch Rekombination getrennt; sie werden als **Haplotypen** (= Reihe von eng gekoppelten Genen) von Generation zu Generation weiter vererbt.

Die Analyse von gekoppelten Genen erlaubt die Erstellung von so genannten relativen Genkarten. Tritt bei Kreuzungsversuchen z. B. eine getrennte Weitergabe zweier Gene in 15 von 100 Fällen auf (= 15%), entspricht dies einem relativen Genabstand von 15cM. Eine Rekombinationseinheit von 1% wird als ein Centi-Morgan (cM) bezeichnet (nach T.H. Morgan). Unberücksichtigt bei dieser Methode bleiben das Auftreten von mehrfachem cross over und ungleiche Verteilung von Rekombinationsereignissen über die Länge des Chromosoms.

Das **centiMorgan** ist eine Maßeinheit, in der genetische Distanzen angegeben werden, also der genetische Abstand zweier Loci auf einem Chromosom. Es ist keine physikalische Maßeinheit, sondern gibt eine Wahrscheinlichkeit an.

Zwei Loci sind 1 cM entfernt, wenn die Rekombinations- (crossing over-) Häufigkeit zwischen diesen Loci 1% pro Meiose beträgt, also im Durchschnitt ein cross over in 100 Meiosen auftritt.

$$\text{Rekombination[cM]} = \frac{\text{Anzahl rekombinierter Nachkommen}}{\text{Gesamtnachkommen}}$$

14.4 Populationsgenetik und das Hardy-Weinberg-Gesetz

Die Populationsgenetik untersucht Vererbungsvorgänge innerhalb einer Population. Dabei werden die relative Häufigkeit homologer Gene in Populationen (= **Genfrequenz**) und deren Veränderung unter dem Einfluss von Mutation, Selektion, und **Gendrift** (= zufällige Veränderung der Genfrequenz in einer Population) berücksichtigt. Das von Wilhelm Weinberg und Godfrey Harold Hardy beschriebene **Hardy-Weinberg-Gesetz** (1908) besagt, dass sich in einer idealen Population das Verhältnis zwischen den Allelen eines Gens im Laufe von Generationen nicht ändert, dass also ein Gleichgewicht vorliegt.

Es seien:

p^2 = Frequenz der Homozygoten mit Merkmal P

q^2 = Frequenz der Homozygoten mit Merkmal Q

$2pq$ = Frequenz der Heterozygoten (Merkmale P und Q),

dann sind die Häufigkeiten für die verschiedenen Genotypen bei zufälliger Kombination der Gene in einer Bevölkerung:

$$(p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2 = 1.$$

Diese Regel gilt jedoch nur unter ganz bestimmten Voraussetzungen:

- Die Population muss ausreichend groß sein, damit es keine Zufallsabweichungen gibt.

- Die Elternkombinationen müssen unabhängig von dem zu untersuchenden Merkmalsystem erfolgen; es muss also eine ungerichtete Paarung (= Panmixie) stattfinden.
- Mutationen müssen beide Allele gleich häufig betreffen.
- Es gibt keine Selektion; keiner der Phänotypen darf einen Selektionsvorteil gegenüber dem anderen besitzen.
- Es finden keine Zu- oder Abwanderungen (Migration) statt, die die Allelfrequenz verändern.

Phenylketonurie (PKU) als einfaches Beispiel für die Anwendung der Hardy-Weinberg-Regel:

Die Phenylketonurie ist eine Stoffwechselkrankheit mit autosomal-rezessivem Erbgang (s. ► Kap. 14.6). Dies bedeutet, dass nur Homozygote erkrankt sind, Heterozygote sind Überträger. In Deutschland (ca. 80 Millionen Einwohner) gibt es grob geschätzt ungefähr 8000 Betroffene (also Homozygote). Daraus ergibt sich für Homozygote die Frequenz:

$$p^2 = 8000/80\,000\,000 = 0,0001$$

dann ist $p = 0,01$ und $p + q = 1$.

Daraus folgt $q = 1 - p = 0,99$.

Die Frequenz für Heterozygote ($2pq$) ist dann:

$$2pq = 2 \times 0,01 \times 0,99 = 0,0198.$$

Rechnet man dies auf die Bevölkerung um, so ergibt sich für die Zahl der Heterozygoten:

$$0,0198 \times 80\,000\,000 = 1\,584\,000.$$

Dies bedeutet also, dass nahezu 1,6 Mio. der Bevölkerung in Deutschland heterozygot für das PKU-Allel sind.

Die **Hardy-Weinberg-Regel** besagt, dass in einer idealen Population Allelfrequenzen und Allelverteilungen in aufeinanderfolgenden Generationen gleich bleiben. In realen Populationen jedoch wirken sich vor allem Mechanismen der Selektion aus, die gewisse Allele gegenüber anderen bevorzugen.

So werden mischerbige (heterozygote) Individuen von der Selektion gegenüber reinerbigen (homozygoten) häufig bevorzugt, da sie sich im Sinne der Evolution als „fitter“ erweisen (vgl. z. B. Sichelzellanämie, ► Kap. 14.6). Umgekehrt erweist sich Inzucht, also die Paarung genetisch nah verwandter oder identischer Individuen, als nachteilig, was insbesondere auch auf das vermehrte Auftreten rezessiver Erbkrankheiten zurückzuführen ist. Die Populationsgenetik ist heute besonders in der Tier- und Pflanzenzucht von großer Bedeutung.

Weitere wichtige Fachbegriffe in der Populationsgenetik sind:

- **Selektion** bedeutet, dass unter gegebenen Umweltbedingungen aus genetischen Gründen nicht alle Individuen einer Population Nachkommen haben.
- Unter **Genpool** versteht man die Summe der Erbanlagen aller Angehörigen einer Population zu einem gegebenen Zeitpunkt.
- Als **Genetische Vielfalt** bezeichnet man die Anzahl genetischer Varianten in einer gegebenen Population.
- **Gendrift** beschreibt eine zufällige Veränderung der Genfrequenz innerhalb des Genpools einer Population.
- **Fitness** ist ein Fachbegriff der Populationsgenetik, der nicht wie umgangssprachlich „gut trainiert“ bedeutet, sondern das „Überleben der am meisten Angepassten“ beschreibt.

14.5 Erbgänge

Für das Verständnis der genetischen Hintergründe von Merkmalen sind kontrollierte Kreuzungen und eine große Zahl von Nachkommen notwendig. Da dies beim Menschen nicht möglich ist, führt man hier Stammbaumanalysen durch, die einerseits auf Familienanamnese beruhen, andererseits heute aber auch auf molekularbiologischen Merkmalen. Anhand dieser Daten kann dann ein Stammbaum erstellt werden.

14.5.1 Autosomal-dominanter Erbgang

Beim Menschen findet man relativ häufig autosomal-dominant vererbte Merkmale. Dabei folgen die erkrankten Individuen in den Generationen unmittelbar aufeinander und betreffen sowohl das männliche wie das weibliche Geschlecht. Nicht erkrankte Familienmitglieder geben das krank machende Gen nicht weiter, sie sind auch genotypisch unauffällig. Die Wahrscheinlichkeit für Erkrankung oder Nichterkrankung bei den Nachkommen eines erkrankten Individuums beträgt jeweils 50 % (◉ Abb. 14.2). Die Wahrscheinlichkeit für eine Erkrankung der Nachkommen einer *gesunden* Person ist jedoch nicht gleich Null, sondern entspricht der Wahrscheinlichkeit von Neumutationsraten innerhalb dieses Gens. Beispiele für diesen Erbgang sind Hypercholesterinämie, Retinoblastom, Achondroplasie, Neurofibromatose Typ 1 und Chorea Huntington (vgl. ► Kap. 14.6).