

# Inhaltsverzeichnis

<b>Nucleinsäuren, Chromatin und Chromosomen</b>	<b>1</b>
1.1 Die DNA trägt die erblichen Eigenschaften eines Organismus	1
1.2 DNA- und RNA-Bausteine	4
1.3 Bau der Nucleinsäuren	7
1.3.1 Nucleotidketten und Basenpaarung	8
1.3.2 Die DNA-Doppelhelix	9
1.3.3 Die Quadruplex-DNA	14
1.4 Eigenschaften der Nucleinsäuren	16
1.4.1 Absorption von ultraviolettem Licht	16
1.4.2 Schmelzen und Renaturierung der DNA	17
1.4.3 Haarnadelschleife	18
1.5 Organisation der prokaryotischen Chromosomen	21
1.5.1 Organisation der Genome von Bakterien	21
1.5.2 Organisation der Genome von Archaea	23
1.6 Bau eukaryotischer Chromosomen	25
1.6.1 10-nm-Faden (Primärstruktur)	26
1.6.2 30-nm-Faden (Sekundärstruktur)	28
1.6.3 Schleifendomänen (Tertiärstruktur)	28
1.6.4 Chromatiden (Quartärstruktur)	30
1.6.5 Funktionselemente von Chromosomen	30
1.7 Chromosomenanalyse	41
1.7.1 Analyse von sehr kleinen Chromosomen	41
1.7.2 Cytogenetik	42
1.8 Ungewöhnliche Chromosomenformen	48
1.8.1 Lampenbürstenchromosomen	48
1.8.2 B-Chromosomen	49
1.8.3 Mikrochromosomen	49
<b>Genomstruktur</b>	<b>50</b>
2.1 Organisation und Größe von Genomen	50
2.2 Virale Genome	51
2.2.1 Bakteriophagen	53
2.2.2 Eukaryoten-Viren	55
2.3 Prokaryotische Genome	59
2.3.1 Das Chromosom der Bacteria	60
2.3.2 Das Chromosom der Archaea	63
2.3.3 Transposons bei Prokaryoten	64
2.3.4 Plasmide	65

<b>2.4</b>	<b>Eukaryotische Genome</b>	67
2.4.1	Das Kerngenom	68
2.4.2	Das Plasmon	77
<b>2.5</b>	<b>Genomik</b>	83
2.5.1	Das Humangenomprojekt	86

### 3

<b>DNA-Replikation</b>	89	
<b>3.1</b>	<b>Grundschema der Replikation</b>	89
3.1.1	Semikonservative Verdopplung	91
3.1.2	Semidiskontinuierliche Verdopplung	92
3.1.3	Simultane Verdopplung	94
<b>3.2</b>	<b>Ablauf der Replikation</b>	95
3.2.1	Replikationsinitiation	96
3.2.2	Replikationselongation	100
3.2.3	Replikationstermination	103
<b>3.3</b>	<b>Replikation bei Bacteria</b>	105
3.3.1	Ablauf der Replikation bei Bacteria	106
3.3.2	Kontrolle der Replikation in Bacteria	110
<b>3.4</b>	<b>Replikation bei Archaea</b>	112
<b>3.5</b>	<b>Replikation bei Viren</b>	115
3.5.1	Virale Replikationsmechanismen	115
<b>3.6</b>	<b>Replikation bei Eukarya</b>	118
3.6.1	Ablauf der mitotischen Replikation	122
3.6.2	Kontrolle von Replikation und Zellteilung in Eukarya	124
3.6.3	DNA-Endoreplikation	129

### 4

<b>Transkription</b>	133	
<b>4.1</b>	<b>Allgemeine Prinzipien der Transkription</b>	133
<b>4.2</b>	<b>Transkription bei Bacteria</b>	136
4.2.1	Initiation	136
4.2.2	Elongation	141
4.2.3	Termination	141
4.2.4	Prozessierung der RNA	146
<b>4.3</b>	<b>Transkription bei Eukaryoten</b>	148
4.3.1	Orte der Transkription	150
4.3.2	Promotoren und Enhancer eukaryotischer Gene	151
4.3.3	Faktoren: TF, TBP, TAF, Transkriptionsaktivatoren und Coaktivatoren	153
4.3.4	Initiation	156
4.3.5	Elongation	157

4.3.6	Cotranskriptionales Prozessieren: Capping, Spleißen und Polyadenylierung .....	159
4.3.7	Termination .....	169
4.3.8	Nachträgliches Ändern der RNA-Sequenz: Editing .....	170
<b>4.4</b>	<b>Transkription bei Archaea</b> .....	174
4.4.1	Initiation, Elongation und Termination .....	174
4.4.2	Spleißen bei Archaea .....	175

## 5

<b>Translation</b> .....	177
<b>5.1 Allgemeine Prinzipien der Translation</b> .....	177
5.1.1 Der genetische Code .....	179
5.1.2 Der genetische Code ist (fast) universell .....	180
<b>5.2 Mittler zwischen mRNA und Protein: die tRNA</b> .....	182
5.2.1 Die Struktur der tRNA .....	182
5.2.2 Prozessierung und Modifikation von tRNAs .....	184
5.2.3 Beladung der tRNAs: Aminoacyl-tRNA-Synthetasen .....	185
5.2.4 Variabel aber nicht beliebig: „Wobbeln“ .....	189
<b>5.3 Orte der Translation: Ribosomen</b> .....	190
5.3.1 Struktur der Ribosomen .....	191
5.3.2 Bildung von Ribosomen in Bacteria .....	194
5.3.3 Bildung von Ribosomen in Eukarya .....	195
5.3.4 Bildung von Ribosomen in Archaea .....	197
<b>5.4 Verlauf der Translation: Initiation, Elongation, Termination</b> .....	198
5.4.1 Initiation bei Bacteria .....	199
5.4.2 Elongation bei Bacteria .....	200
5.4.3 Termination bei Bacteria .....	202
5.4.4 Initiation bei Eukaryoten .....	205
5.4.5 Elongation und Termination bei Eukaryoten .....	208
5.4.6 Translation bei Archaea .....	210
5.4.7 Translationsgenauigkeit: Pedantisch oder „quick and dirty“ ? .....	211
5.4.8 Das Ribosom als Angriffspunkt für Antibiotika .....	212
<b>5.5 Aus dem Leben eines Proteins: Faltung, Translokation, Degradation</b> .....	214
5.5.1 Faltung naszierender Proteine .....	215
5.5.2 Translokation durch die Membran .....	218
5.5.3 Posttranslationale Modifikation .....	221
5.5.4 Das Ende: Degradation .....	223

## 6

<b>Meiose</b>	229
<b>6.1 Die Bedeutung der Meiose</b>	229
<b>6.2 Die Phasen der Meiose</b>	232
6.2.1 Leptotän der Prophase I	233
6.2.2 Zygotän der Prophase I	237
6.2.3 Pachytän der Prophase I	237
6.2.4 Diplotän und Diakinese der Prophase I	240
6.2.5 Prometaphase I und Metaphase I	242
6.2.6 Anaphase I	242
6.2.7 Telophase I und Interkinese	243
6.2.8 Prophase II bis Telophase II	243
<b>6.3 Rearrangierte Chromosomen in der Meiose</b>	244
6.3.1 Auswirkungen von Robertson-Translokationen	245
6.3.2 Auswirkungen von reziproken Translokationen	247
6.3.3 Auswirkungen von Inversionen	249
6.3.4 Achiasmatische Meiose	251

## 7

<b>Formalgenetik</b>	254
<b>7.1 In der Formalgenetik wichtige Grundbegriffe</b>	254
7.1.1 Genotyp und Phänotyp	254
7.1.2 Dominanz und Kodominanz	255
7.1.3 Vereinbarungen der Schreibweise	257
<b>7.2 Probleme bei der genetischen Analyse</b>	258
7.2.1 Pleiotropie und Polygenie	259
7.2.2 Penetranz und Expressivität	259
7.2.3 Umwelteinflüsse und Reaktionsnorm	261
<b>7.3 Modellorganismen</b>	263
7.3.1 <i>Pisum sativum</i> (Erbse)	263
7.3.2 <i>Zea mays</i> (Mais)	264
7.3.3 <i>Drosophila melanogaster</i> (Taufliege)	265
<b>7.4 Die Mendel-Regeln</b>	267
7.4.1 Die Methode Mendels	268
7.4.2 Erste Mendel-Regel (Uniformitätsregel)	270
7.4.3 Zweite Mendel-Regel (Spaltungsregel)	271
7.4.4 Dritte Mendel-Regel (Unabhängigkeitsregel)	273
<b>7.5 Gekoppelte Gene und Genkartierung</b>	276
<b>7.6 Geschlechtsgebundene Vererbung</b>	280
<b>7.7 Stammbaumanalyse</b>	282
7.7.1 Autosomal dominanter Erbgang	282
7.7.2 Autosomal rezessiver Erbgang	284
7.7.3 X-Chromosom-gebundene Vererbung	285

<b>7.8</b>	<b>Formalgenetik bei haploiden Organismen</b> . . . . .	286
<b>7.9</b>	<b>Ausnahmen von den Mendel-Regeln</b> . . . . .	289
7.9.1	Formalgenetik der Mitochondrien . . . . .	289
7.9.2	Formalgenetik der Plastiden . . . . .	291
7.9.3	Maternale cytoplasmatische Effekte . . . . .	292
7.9.4	Genomic Imprinting . . . . .	293

## 8

<b>Geschlechtsbestimmung</b> . . . . .	295
<b>8.1 Grundlagen der Geschlechtsbestimmung</b> . . . . .	295
<b>8.2 Grundlagen der genotypischen Geschlechtsbestimmung</b> . . . . .	297
<b>8.3 Dosiskompensation</b> . . . . .	300
<b>8.4 Sexuelle Differenzierung in <i>Drosophila melanogaster</i></b> . . . . .	302
<b>8.5 Sexuelle Differenzierung in <i>Caenorhabditis elegans</i></b> . . . . .	304
<b>8.6 Sexuelle Differenzierung in Säugetieren</b> . . . . .	305
8.6.1 Das primäre Signal . . . . .	305
8.6.2 Die sekundäre Entwicklung (Geschlechtsdifferenzierung). . . . .	306
<b>8.7 Haplodiploidie</b> . . . . .	308
<b>8.8 Geschlechtsbestimmung bei Pflanzen</b> . . . . .	309
<b>8.9 Geschlechtsbestimmung durch Umweltfaktoren</b> . . . . .	311
<b>8.10 Endokrine Ökotoxine</b> . . . . .	313

## 9

<b>Rekombination</b> . . . . .	316
<b>9.1 Einleitung und Übersicht</b> . . . . .	316
<b>9.2 Homologe Rekombination</b> . . . . .	318
9.2.1 Formaler Ablauf . . . . .	318
9.2.2 Biochemie der homologen Rekombination . . . . .	323
9.2.3 Homologe Rekombination in biologischen Prozessen . . . . .	331
<b>9.3 Ortsspezifische Rekombination</b> . . . . .	340
9.3.1 Formaler Ablauf . . . . .	340
9.3.2 Biochemie von zwei konservierten Proteinfamilien . . . . .	341
9.3.3 Ortsspezifische Rekombination in biologischen Prozessen . . . . .	345
<b>9.4 Transposition und Retrotransposition</b> . . . . .	351
9.4.1 DNA-Transposons . . . . .	352
9.4.2 Poly(A)-Retrotransposons . . . . .	355
9.4.3 LTR-Retrotransposons . . . . .	358
<b>9.5 Ein „gezähmtes Transposon“ und das Immunsystem höherer Eukaryoten</b> . . . . .	359
<b>9.6 Rekombination und menschliche Krankheiten</b> . . . . .	361
<b>9.7 Evolution durch Rekombination und Evolution der Rekombination</b> . . . . .	362
9.7.1 Evolution durch Rekombination . . . . .	362

9.7.2	Evolution der Rekombination .....	364
<b>9.8</b>	<b>Anwendung der Rekombination in Forschung, Biotechnologie und Gentherapie .....</b>	<b>366</b>

## 10

<b>Mutation und Reparatur .....</b>	<b>370</b>
<b>10.1 Welche Mutationen gibt es? .....</b>	<b>370</b>
10.1.1 Punktmutationen .....	370
10.1.2 Chromosomenmutationen .....	373
10.1.3 Genommutationen .....	379
<b>10.2 Häufigkeit und Richtung spontaner Mutationen .....</b>	<b>382</b>
10.2.1 Spontane Mutationen sind ungerichtet .....	383
10.2.2 Häufigkeit spontaner Mutationen .....	385
<b>10.3 Ursachen für Mutationen .....</b>	<b>387</b>
10.3.1 Zerfallsreaktionen von Nucleinsäuren .....	387
10.3.2 Einbau falscher Basen führt zu Fehlpaarungen .....	389
10.3.3 Reaktionen mit Nucleinsäuren – chemische Mutagenese ..	391
10.3.4 Basananaloge und interkalierende Substanzen .....	394
10.3.5 Strahleninduzierte Mutationen .....	396
10.3.6 Repetitive Trinucleotid-Sequenzen: Dynamische Mutationen .....	398
10.3.7 Mutationen durch „entsprungene Gene“ .....	400
10.3.8 Zielgerichtete Mutagenese .....	401
<b>10.4 Reparatur von DNA-Schäden .....</b>	<b>404</b>
10.4.1 Direkte Reparatur modifizierter Basen .....	405
10.4.2 Die Basen-Excisions-Reparatur .....	407
10.4.3 Die Nucleotid-Excisions-Reparatur .....	409
10.4.4 Die Mismatch-Reparatur .....	412
10.4.5 Reparatur durch Rekombination .....	414
10.4.6 Reparatur von Einzel- und Doppelstrangbrüchen .....	414
10.4.7 SOS-Reparatur .....	415
<b>10.5 Suppression von Mutationen .....</b>	<b>419</b>
 <b>Kontrolle der Genexpression und Systembiologie ....</b>	 <b>421</b>
<b>11.1 Ebenen der Genexpressionskontrolle .....</b>	<b>421</b>
<b>11.2 Genomstruktur und Genexpression .....</b>	<b>423</b>
11.2.1 Regulation der Genexpression über die Genomstruktur in Bakterien .....	423
11.2.2 Regulation der Genexpression über die Genomstruktur in Eukaryoten .....	425
<b>11.3 Transkriptionskontrolle in Prokaryoten .....</b>	<b>426</b>
11.3.1 Alternative Sigmafaktoren .....	429

11.3.2	Zweikomponenten-Regulationssysteme . . . . .	430
11.3.3	Repressoren und Aktivatoren – negative und positive Kontrolle . . . . .	431
11.3.4	Regulation des lac-Operons durch den Lac-Repressor und den Crp-Aktivator . . . . .	432
11.3.5	Komplexe Regulation der Stationärphase und generellen Stressantwort . . . . .	433
<b>11.4</b>	<b>Transkriptionskontrolle in Eukaryoten . . . . .</b>	<b>436</b>
11.4.1	Chromatinstruktur und Genregulation . . . . .	438
11.4.2	Promotorelemente und Transkriptionsfaktoren . . . . .	438
11.4.3	Häufige Regulatoren proximaler Promotorelemente . . . . .	439
11.4.4	Spezialisierte Transkriptionsregulatoren und ihre Promotorelemente . . . . .	440
11.4.5	Enhancer und Silencer . . . . .	442
11.4.6	Kopplung von Transkription und RNA-Prozessierung . . . . .	444
11.4.7	Methylierung und Epigenetik . . . . .	445
<b>11.5</b>	<b>Signaltransduktion in Eukaryoten . . . . .</b>	<b>446</b>
11.5.1	Prinzipien der Signaltransduktion . . . . .	446
11.5.2	Sieben-Transmembranhelix-(7TM-)Rezeptoren und G-Protein-vermittelte Signalwege . . . . .	449
11.5.3	Intrazelluläre Signalsubstanzen – Second Messenger . . . . .	450
11.5.4	Signaltransduktion durch pflanzliche Hormone . . . . .	452
11.5.5	Signalwege über Serin/Threonin-spezifische Proteinkinasen . . . . .	452
11.5.6	Cytokinrezeptoren und der JAK-STAT-Signalweg . . . . .	454
11.5.7	Wachstumsfaktoren und Rezeptor-Tyrosinkinase . . . . .	454
11.5.8	Von der Membran über Ras und MAP-Kinaseweg in den Zellkern . . . . .	455
11.5.9	Toll-like-Rezeptoren . . . . .	456
<b>11.6</b>	<b>Posttranskriptionelle Kontrolle der Genexpression . . . . .</b>	<b>458</b>
11.6.1	Alternatives Spleißen . . . . .	458
11.6.2	MicroRNAs und RNAi in Eukaryoten . . . . .	460
11.6.3	RNA-abhängige Regulation in Bakterien . . . . .	462
11.6.4	Regulierte RNA-Stabilität . . . . .	465
11.6.5	Gesteuerte mRNA-Lokalisation und Translation . . . . .	465
<b>11.7</b>	<b>Translationskontrolle in Eukaryoten . . . . .</b>	<b>466</b>
<b>11.8</b>	<b>Systembiologie . . . . .</b>	<b>469</b>
11.8.1	Systembiologie . . . . .	470
11.8.2	Genome und Genomics . . . . .	471
11.8.3	Transkriptom und Transkriptomics . . . . .	472
11.8.4	Proteom, Proteomics und Interactomics . . . . .	472
11.8.5	Metabolom und Fluxom . . . . .	473
11.8.6	Bioinformatische Modellbildung . . . . .	474

## 12

<b>Methoden der Molekularbiologie</b>	476
<b>12.1 Einleitung</b>	476
12.1.1 Entwicklung der Molekularbiologie	476
12.1.2 Molekularbiologisches Arbeiten heute	477
12.1.3 Sicherheit und gesetzliche Grundlagen	478
<b>12.2 In-vitro-Methoden der Molekularbiologie</b>	479
12.2.1 Reinigung von Nucleinsäuren	480
12.2.2 Gelelektrophorese	481
12.2.3 Einsatz von Restriktionsendonucleasen	482
12.2.4 Ligation	483
12.2.5 Polymerasekettenreaktion	484
12.2.6 Sequenzierungsmethoden und Genomsequenzierung	487
12.2.7 Reverse Transkription	491
12.2.8 Hybridisierung	492
12.2.9 Mikroarray-Analysen	494
12.2.10 Genom-, cDNA- und Umwelt-DNA-Bibliotheken	495
12.2.11 In-vitro-Transkription und In-vitro-Translation	496
12.2.12 In-vitro-Evolution	497
12.2.13 Chemische DNA-Synthese	497
12.2.14 Molekulare Marker (für die Züchtung und in der Medizin)	498
12.2.15 Genetisches Screening und Genetischer Fingerabdruck	500
12.2.16 Analyse von Populationsstrukturen	503
<b>12.3 In-vivo-Methoden der Molekularbiologie</b>	505
12.3.1 Transformation	505
12.3.2 Regeneration vielzelliger Organismen	509
12.3.3 Heterologe Produktion von Proteinen	510
12.3.4 Expressionsanalysen mittels GFP	510
12.3.5 Analyse von Protein-Protein-Wechselwirkung	512
12.3.6 Deletion von Genen und konditionale Depletion von Proteinen	513
<b>12.4 In-silico-Methoden der Molekularbiologie</b>	516

## 13

<b>Anhang</b>	
<b>Bildquellen</b>	523
<b>Sachverzeichnis</b>	525