

# Grundlagen der Genetik

Udo Maid-Kohnert, Pohlheim

Ergänzend zur Online-Fortbildung zum Thema Ernährung und Genetik in diesem Heft (S. M266–M275) werden im folgenden Beitrag wichtige Grundbegriffe der Genetik komprimiert zusammengestellt.

## Bitte konservativ – aber nicht zu sehr! Wie der genetische Apparat des Menschen funktioniert

Die Genetik beschäftigt sich damit, wie Lebewesen die Information über ihren Bauplan und die Funktionsweise an Nachkommen weitergeben, also vererben. Dabei sollen zwei widerstreitende Ziele erreicht werden:

- Die Vererbung soll möglichst konservativ sein. Eltern freuen sich, wenn das Kind die Nase von Papa oder Mama und eben keinen Vogelschnabel oder eine Hundeschnauze hat. Weniger salopp: Anatomische sowie biochemisch-physiologische Merkmale, die sich für einen Organismus (bzw. eine Art) als vorteilhaft erwiesen haben, sollen nach Möglichkeit an die nächste Generation weitergegeben werden.
- Die Vererbung soll dennoch keine identischen Kopien als Nachkommen erzeugen, also Variabilität zulassen. Sonst würden im Familienalbum über alle Generationen dieselben Fotos erscheinen und wir könnten sicher sein, nahezu jede Krankheit und jedes Gebrechen unserer Vorfahren auch zu erleiden. Weniger salopp: Eine – geringe – Mutationsrate bietet die Chance, dass sich Arten im Verlauf der Evolution langsam verändern und dadurch Anpassungen an andere Lebensbedingungen möglich werden.

So wird diskutiert, dass eine Mutation, die vor mindestens 80 000 Jahren die Empfindlichkeit für Bittergeschmack erheblich erhöhte, ein wichtiger Selektionsvorteil in der Entwicklungsgeschichte des „moder-

nen“ Menschen gewesen sei [1]. Bitter schmeckende, z. B. durch den Gehalt von Zyanidverbindungen giftige Pflanzen konnten besser von solchen mit geringerem toxischem Potenzial unterschieden werden.

Diese zwei Eigenschaften – **Konservativität und Variabilität** – sind in der Erbsubstanz aller Lebewesen gemeinsam gegeben: So nutzen wir aufgrund der konservativen Vererbung in unseren Körperzellen Stoffwechselwege, die vor über 3 Mrd. Jahren von einzelligen Lebewesen „erfunden“ wurden. Zugleich besteht der menschliche Körper aus mindestens 250 verschiedenen, deutlich spezialisierten Zelltypen und ca.  $10^{13}$  bis  $10^{14}$  (10–100 Billionen) Zellen (allein das Gehirn verfügt über rund 20 Mrd. Nervenzellen). All diese Zelltypen zeigen einen unterschiedlichen Aufbau und spezialisierte Stoffwechsellmuster und auch jeder einzelne Mensch unterscheidet sich in einer Vielzahl von Eigenschaften und Fähigkeiten von jedem anderen Menschen auf der Welt (sogar eineiige Zwillinge unterscheiden sich, wie die epigenetische Forschung zeigt!). Welche zellulären bzw. molekularen Grundlagen liegen dem zugrunde?

Im ♦ Infokasten **Ablauf, Regulation und Störungen von Replikation, Transkription und Translation (S. M264/265)** sind wichtige Abläufe unseres genetischen Apparats zusammengestellt, zugleich ist angegeben, wo jeweils Ansatzstellen zur Regulation (auch durch Ernährungsfaktoren) oder aber – im Falle von Mutationen/externen Störungen – Risikostellen liegen.

♦ Tabelle 1 zeigt die zentralen Mole-

küle, welche zum genetischen Apparat unserer Zellen gehören. Es sind zum einen die Nukleinsäuren (DNA [Desoxyribonukleinsäure] und RNA [Ribonukleinsäure]), die sich aufgrund ihrer besonderen Struktur besonders als Informationsspeicher und -überträger eignen. Zum anderen zählen die Proteine dazu, die aufgrund ihrer strukturellen Vielfalt nicht nur den Großteil der Körpergewebe bilden, sondern auch für regulatorische Funktionen besonders geeignet sind: Proteine sind in der Lage, abhängig von zahlreichen Faktoren wie pH-Wert und Salzgehalt der Lösung, Temperatur, Bindung von Signalmolekülen (z. B. Glukose, Metall-Ionen, Hormone) ihre räumliche Struktur stark zu verändern. Diese oft reversiblen Konformationsänderungen sind Grundlage der Funktion von Rezeptoren, Transportproteinen und Enzymen, aber auch der Bindung von Proteinen an DNA und RNA, wo sie bspw. als Transkriptionsfaktoren oder Regulatoren der Translation aktiv werden.

Sowohl Nukleinsäuren als auch Proteine können durch Anfügen funktioneller Gruppen in ihrer räumlichen Struktur und damit in ihrer biologischen Aktivität verändert werden. Die wichtigsten derartigen Modifikationen sind die Methylierung, die Acetylierung und die Phosphorylierung.

## Wir sind alle Mutanten

Spätestens seit dem Kinofilm *X-Men* hat jeder schon einmal von Mutanten gehört. Was sind Mutationen und was bewirken sie? Mutationen sind Veränderungen (lat. *mutare* =

Molekül	Besonderheit	Einheiten/Bausteine	Wichtige Funktionen
<b>DNA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unverzweigte, extrem lange Makromoleküle aus mehreren Mio. Einheiten, die sich zu Doppelsträngen zusammenlagern</li> <li>• durch die Doppelstrangstruktur besonders zur (konservativen) Speicherung und Weitergabe von Information (genetischer Code) geeignet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nukleotide (zusammengesetzt aus Nukleobase + Desoxyribose + Phosphatrest)</li> <li>• vorkommende Basen sind A = Adenin C = Cytosin G = Guanin T = Thymin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Speicherung der genetischen Information</li> <li>• so genannte nichtcodierende Bereiche dienen der Regulation der genetischen Aktivität oder der strukturellen Stabilisierung der Chromosomen</li> </ul>
<b>RNA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unverzweigte Moleküle, im Vergleich zur DNA einzelsträngig, jedoch durch Basenpaarung oft zu komplexen Strukturen gefaltet</li> <li>• aufgrund der Stukturanalogie zum Ablesen der genetischen Information (Transkription) geeignet</li> <li>• kurze bis relative lange RNA-Einzelstränge, die im Vergleich zur Doppelstrang-DNA vielfältigere räumliche Anordnungen einnehmen können</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nukleotide (zusammengesetzt aus Nukleobase + Ribose + Phosphatrest)</li> <li>• vorkommende Basen sind A = Adenin C = Cytosin G = Guanin U = Uracil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablesen der genetischen Information (mRNA)</li> <li>• Transport von Aminosäuren (tRNA)</li> <li>• Regulation der Translation (miRNA, antisenseRNA)</li> <li>• Strukturbestandteil der Ribosomen (etwa 80 % aller RNA-Typen)</li> <li>• beteiligt am Prozessieren von Transkripten durch „Spleißosomen“ (small nuclear RNA = snRNA)</li> </ul>
<b>Peptide, Polypeptide, Proteine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• unverzweigte Moleküle (bis 10 AS = Peptide, bis 100 AS = Polypeptide) bzw. Makromoleküle (&gt; 100 AS)</li> <li>• die jeweilige Abfolge der AS-Bausteine (= Primärstruktur) bewirkt charakteristische Faltungen (= Sekundärstruktur) und Knäuelungen (= Tertiärstruktur)</li> <li>• mehrere Proteine können sich zusammenlagern (= Quartärstruktur)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 20 proteinogene Aminosäuren (AS), die im fertigen Protein teilweise noch modifiziert werden (z. B. Anlagerung von Phosphat- oder Zuckergruppen)</li> <li>• Löslichkeit, räumliche Struktur und damit z. B. bei Enzymproteinen die Wechselwirkung mit Reaktionspartnern können bereits durch Austausch einer einzigen AS (Punktmutation/SNP in der DNA) stark verändert sein</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Strukturproteine (z. B. Kollagen, Keratin)</li> <li>• Transportproteine in Membranen oder im Blut</li> <li>• kontraktile Proteine im Muskel</li> <li>• Enzymproteine</li> <li>• Immunglobuline</li> <li>• Hormone</li> <li>• Teil des genetischen Apparats (DNA- und RNA-Polymerasen, ribosomale Proteine)</li> </ul>
<b>Chromatin</b>	komplexe Assoziation von DNA, snRNA und Proteinen	DNA, RNA, Histonproteine	

#### Funktionelle Gruppen

<b>Methylgruppe -CH<sub>3</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• durch Anheften von Methylgruppen an die Nukleobase Cytosin entsteht 5-Methyl-Cytosin, dies verändert die Bindungsfähigkeit von Proteinen an die DNA</li> <li>• stark methylierte DNA-Bereiche bewirken Deacetylierung von Histonproteinen: DNA wird dichter gepackt</li> </ul>
<b>Acetylgruppe -CO-CH<sub>3</sub></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acetylierung von Histonproteinen bewirkt ein lockere Packung der DNA, die dadurch transkribiert werden kann</li> </ul>
<b>Phosphatgruppe -PO<sub>4</sub><sup>3-</sup></b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestandteil des DNA-„Rückgrats“ (Desoxyribosephosphatkette)</li> <li>• Aktivierungssignal für Proteine (Übertragung einer Phosphatgruppe = Kinasierung)</li> </ul>

Tab. 1: Die wichtigsten Molekülklassen und funktionellen Gruppen des genetischen Apparats

#### Übs.: Abkürzungen

AS = Aminosäuren	RNA = Ribonukleinsäure
DNA = Desoxyribonukleinsäure	rRNA = ribosomale RNA
mRNA = messenger RNA (Boten-RNA)	SNP = <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
miRNA = microRNA	tRNA = transfer RNA (Übertragungs-RNA)

Quelle: Mounagip/Wikipedia: [http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Aminoacids\\_Table.svg](http://de.wikipedia.org/wiki/Datei:Aminoacids_Table.svg) (Wikimedia Commons)

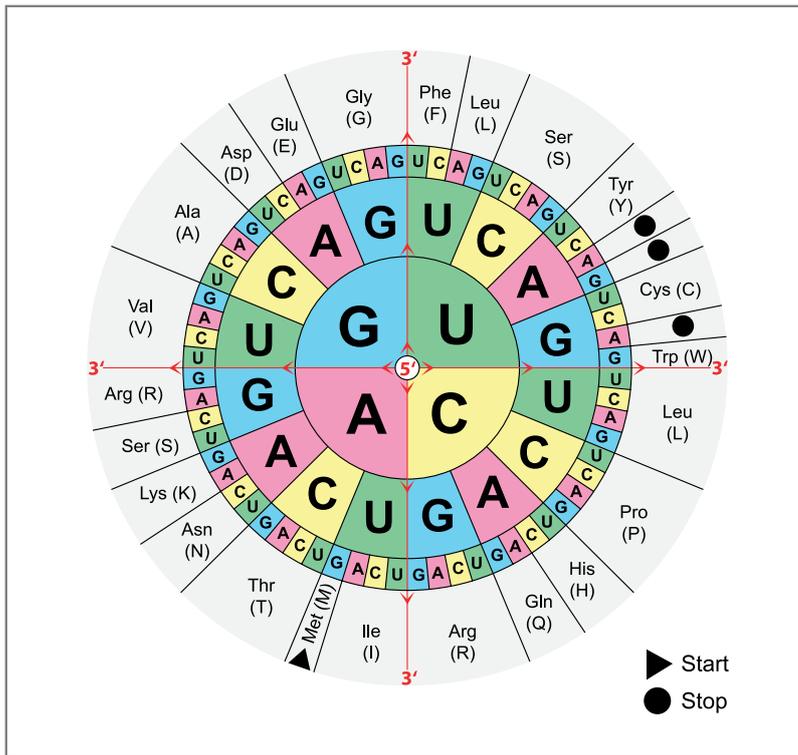


Abb. 1: So genannte „genetische Sonne“. Von innen nach außen gelesen kann damit der genetische Code der messenger-RNA in die jeweils zugehörige Aminosäure (AS) übersetzt werden. Die Tripletts AAA und AAG werden z. B. in die AS Lysin übersetzt. Mit dem Triplet AUG beginnt die Translation, wobei immer ein Methionin eingebaut wird. Für die Tripletts UAA, UAG und UGA gibt es keine Aminosäure, die Translation endet („Stopp-Codon“).

verändern) der genetischen Information auf der Ebene der DNA. Hier sind alle Informationen als definierte Abfolge der sog. Nukleobasen (auch Nukleinbasen) A (Adenin), C (Cytosin), G (Guanin) und T (Thymin) festgelegt. In diesem so genannten genetischen Code stehen jeweils 3 Basen (Basentriplett) für eine Aminosäure, die in ein Protein eingebaut werden soll. Aus den 4 „Buchstaben“ der DNA (A, C, G, T) lassen sich 64 verschiedene 3-Buchstaben-Wörter bilden (♦ Abbildung 1). In Proteinen werden im Zuge der Translation (♦ Abbildung 2, ♦ Infokasten S. M264) jedoch nur 20 verschiedene Aminosäuren (AS) „verbaut“ (proteinogene Aminosäuren). Für einige Aminosäuren gibt es also mehrere Tripletts (für Arginin z. B. sechs), für andere nur genau eines (z. B. für Tryptophan). Der Code ist also nicht eindeutig, wenn man von einer AS-Sequenz auf die DNA-Sequenz schließen will („degenerierter Code“).

### Wie kommt es zu Mutationen?

Durch energiereiche Strahlung (UV, Röntgenstrahlung), Einwirkung chemischer Substanzen, aber auch durch den „Irrtum“ der Zelle bei der Reparatur von Schäden kann es zu einem Basenaustausch in der DNA kommen (♦ Infokasten). Ein solcher Austausch einer einzelnen Base heißt Punktmutation. Aus dem Triplet GCA könnte z. B. das Triplet GCG werden. Da jedoch beide Tripletts in die Aminosäure Alanin übersetzt werden, passiert nichts, die Mutation ist neutral bzw. „bleibt stumm“. Entsteht jedoch z. B. das Triplet GAA, wird im Protein eine falsche Aminosäure (in diesem Fall Glutaminsäure) eingebaut, wodurch das Protein seine Funktion ganz oder teilweise verlieren kann.

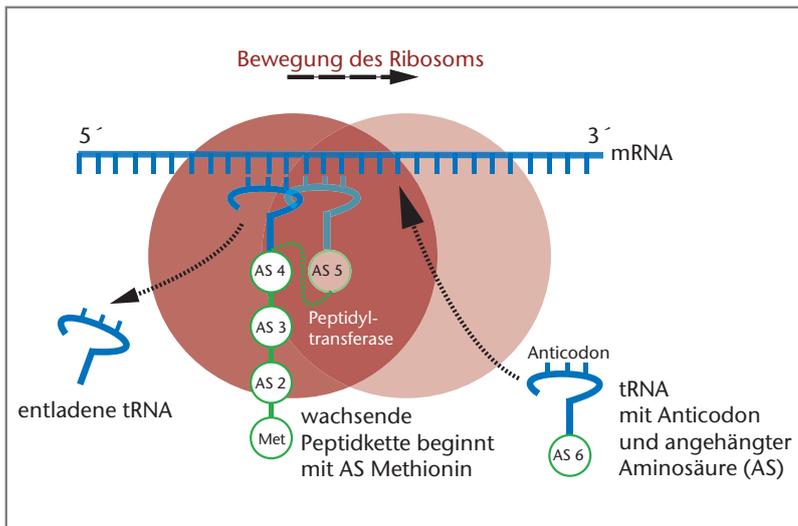


Abb. 2: Translation (stark schematisiert). Während das Ribosom (rot) die mRNA entlangwandert, werden die mit Aminosäuren (AS) beladenen tRNAs mit zur mRNA passendem Anticodon entladen und die frei werdende AS durch das Enzym Peptidyltransferase an die wachsende Peptidkette angehängt. Ribosomen setzen sich aus Proteinen und ribosomaler RNA zusammen. (Veränd. n. [9])  
Met = Methionin

Innerhalb der Bevölkerung existieren mit einer gewissen statistischen Wahrscheinlichkeit Punktmutationen in allen DNA-Bereichen. Man spricht von *single nucleotide polymorphisms*, kurz **SNPs** (gesprochen: SNIPS).

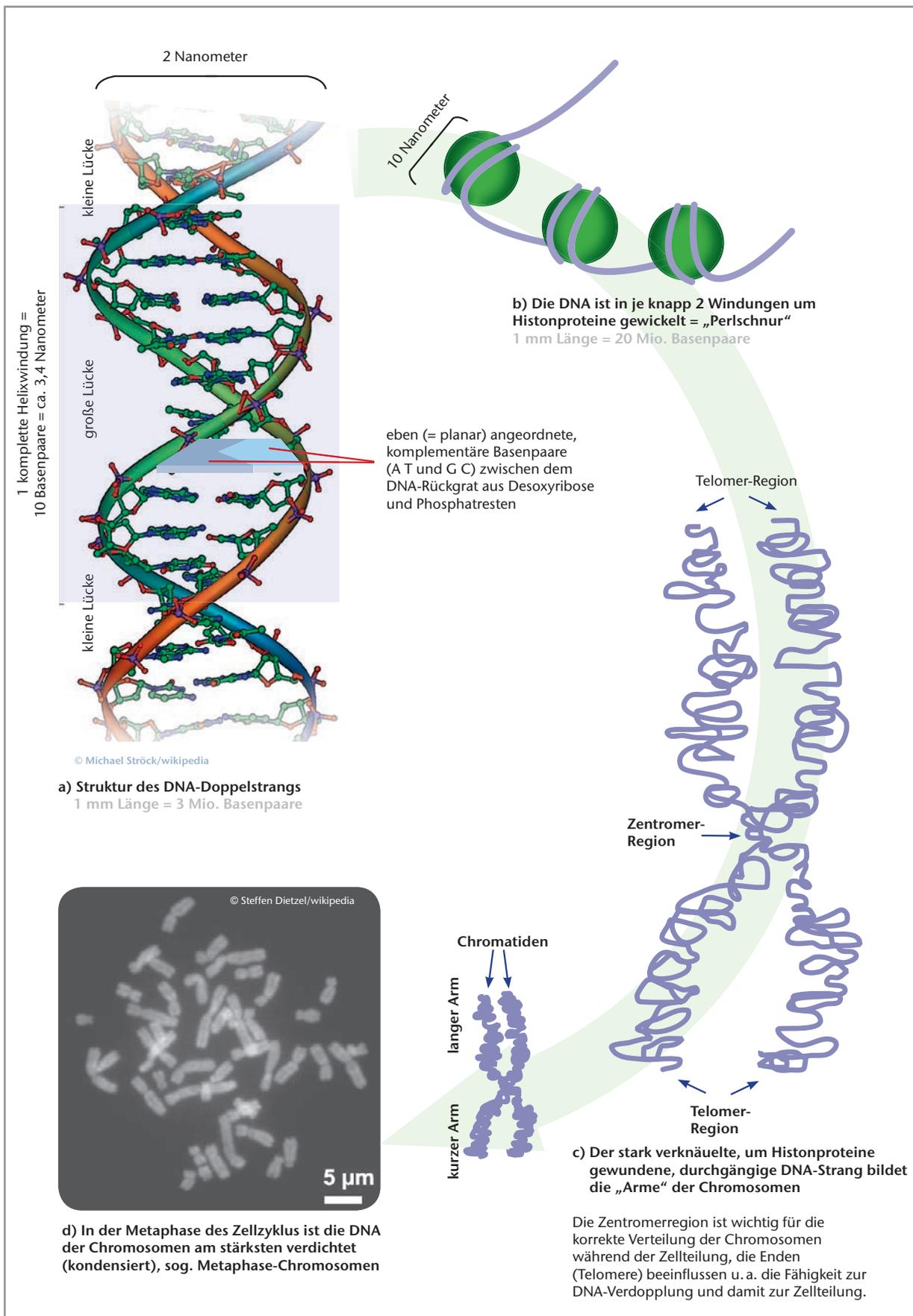


Abb. 3: DNA-Struktur und zunehmende Verdichtung im Chromosom

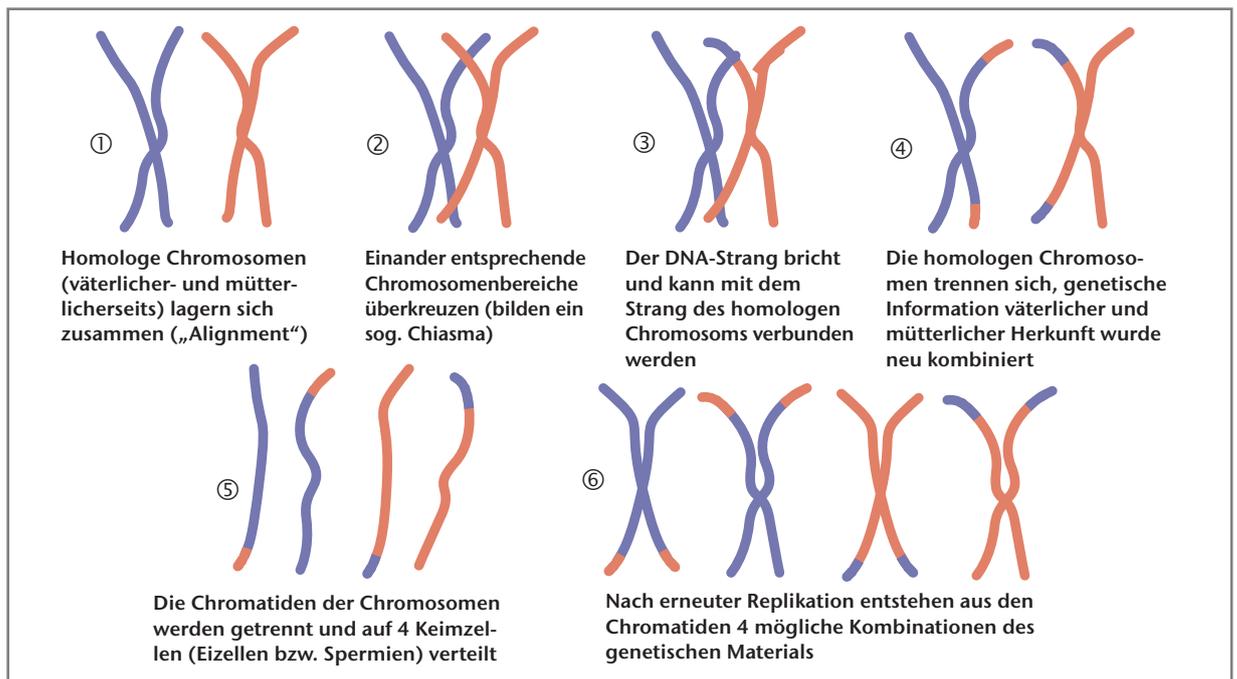


Abb. 4: **Crossing over.** Der Austausch von Chromosomenfragmenten während der Meiose bewirkt die Neukombination mütterlicher und väterlicher Gene.

**Genomweite Assoziationsstudien: Über molekularbiologische Methoden lassen sich SNPs für jeden definierten Chromosomenbereich nachweisen. Tritt nun ein bestimmtes Merkmal, z. B. ein Stoffwechseldefekt, innerhalb einer Bevölkerungsgruppe nur bei den SNP-Trägern auf, so liegt der SNP mit großer Wahrscheinlichkeit in einem DNA-Bereich (Gen oder regulatorische Region), der an der korrekten Stoffwechselfunktion beteiligt ist. Die Analyse von SNPs kann also genutzt werden, um Genkarten der Chromosomen zu erstellen.**

Sind Mutationen immer schädlich? Die Antwort auf diese Frage ist nicht mit ja oder nein zu beantworten, denn: Viele Mutationen sind neutral (s. o.), andere führen zu Enzymdefekten (z. B. Phenylketonurie). Legen Mutationen die komplizierte Regulation der Zellteilungsrate lahm, kann es zum Tumorwachstum kommen. Mutationen können auch früher erworbene, schädliche Mutationen rückgängig machen oder aber zugleich nützlich und schädlich sein: Die Mutation bspw., die zur Blutkrank-

heit Sichelzellanämie führt, bewirkt zugleich, dass ihre Träger eine gewisse Resistenz gegenüber dem Malariaerreger haben [2]. Solche positiven Auswirkungen „negativer“ Mutationen können teilweise erklären, warum „Erbkrankheiten“ im Laufe der Evolution nicht ausgestorben sind. Gerade bei der heute aktuellen Suche nach genetischen Grundlagen von Adipositas oder Herz-Kreislauf-Krankheiten sind solche komplexen Zusammenhänge mit zu bedenken.

### Eng verpackt: die Anordnung der DNA in der Zelle

Innerhalb der Zellen von Eukaryoten<sup>1</sup> ist die Erbsubstanz DNA im Zellkern lokalisiert, zu bestimmten Phasen verdichtet sich die DNA zu dem aus Lehrbüchern bekannten Bild der Chromosomen (♦ Abbildung 3). Auch Mitochondrien (und bei Pflanzen die Plastiden) besitzen DNA, die hier eher bakterienähnlich, nämlich als ringförmiges Molekül organisiert ist.

Für alle Organismen ist die Anzahl der Chromosomen im Zellkern arttypisch einheitlich (Mensch  $2 \times 23 = 46$  Chromosomen, Gorilla  $2 \times 24$

$= 48$  Chromosomen, Kanarienvogel  $2 \times 40 = 80$ , Küchenzwiebel  $2 \times 8 = 16$ ). Dieser „doppelte“ Chromosomensatz (je ein Satz mütterlicher und väterlicher Herkunft, so genannte homologe Chromosomen) wird als **diploid** bezeichnet. Bei der Bildung der Spermien und Eizellen findet eine Sonderform der Zellteilung, die so genannte Reduktionsteilung (= Meiose) statt. Die hierbei gebildeten Zellen besitzen nur einen einfachen Chromosomensatz, sind **haploid**.

Die Anordnung der Gene auf den einzelnen Chromosomen ist weitgehend stabil, sodass für jedes Chromosom Gen-Karten erstellt werden können. Die einander entsprechenden Gene auf dem väterlichen und mütterlichen Chromosom werden Allele genannt.

**Vermischung väterlicher und mütterlicher Erbinformation: Während der Meiose lagern sich Chromosomen väterlicher und mütterlicher Herkunft eng anein-**

<sup>1</sup> Eukaryo(n)ten sind Organismen, deren Zellen einen Zellkern und weitere Zellorganellen wie z. B. Mitochondrien aufweisen. Im Gegensatz dazu besitzen die Bakterien als Prokaryo(n)ten keinen Zellkern.

**ander (sog. Homologenpaarung). Dabei überkreuzen sich Chromosomenarme (sog. *crossing over*), es kommt zu Strangbrüchen und dem Austausch von jeweils einander entsprechenden Chromosomenregionen väterlicher und mütterlicher Herkunft. Wenn sich anschließend die „väterlichen“ und „mütterlichen“ Chromosomen wieder trennen und auf die Keimzellen verteilt werden, erhalten sie also ein Mosaik väterlicher und mütterlicher Erbinformation (♦ Abbildung 4).**

Aus ♦ Abbildung 4 wird deutlich, dass auf den Chromosomenarmen nahe beieinander liegende Gene im Verlauf des *crossing over* häufiger zusammen („gekoppelt“) ausgetauscht werden, als weit voneinander entfernte. Lange bevor die Methode der DNA-Sequenzierung entwickelt wurde, gelang es auf diese Weise bereits, grobe Genkarten für die einzelnen Chromosomen zu erstellen (Kopplungsanalyse). Auch heute noch werden Kopplungsanalysen zur Lokalisation von krankheitsassoziierten Genen auf den Chromosomen eingesetzt [3].

Die durchschnittliche Größe menschlicher Zellen liegt zwischen 1 und 30 Mikrometer<sup>2</sup> (1  $\mu\text{m}$  = 1/1000 mm). Die Gesamtlänge der DNA-Moleküle aller 2 × 23 Chromosomen in einer einzelnen Körperzelle beträgt ca. 2 m. Die DNA muss also sehr stark komprimiert werden, um in den Zellkern, der ja noch deutlich kleiner ist als die zugehörige Zelle, hineinzu passen. Diese Verpackung wird durch enge spiralförmige Verknäuelung und Aufwickeln der dünnen DNA-Fäden auf kleine „Spulen“ aus Protein (Histonproteine) erreicht (♦ Abbildung 3b und 3c).

Die starke Komprimierung der DNA ist u. a. ein mechanischer Schutz vor „Zerbrechen“ der dünnen DNA-Moleküle und eine der Voraussetzungen dafür, dass die Chromosomen bei der Zellteilung die Weitergabe an die jeweiligen Tochterzellen heil überstehen. Zugleich wirft diese enge Packung ein Problem auf: Wie

kommt die Zelle bei Bedarf an die gut verpackte Information heran? Stellen Sie sich vor, aus Platzgründen würde eine Bibliothek auf die Gänge zwischen Bücherregalen verzichten – die Information wäre zwar vorhanden, aber nicht zugänglich. Das gezielte Ver- und Entpacken der DNA-Fäden an einzelnen Stellen ist ein wichtiger Mechanismus der epigenetischen Genregulation, auf die im Beitrag der Online-Fortbildung in diesem Heft eingegangen wird.

**Wie sehen Chromosomen aus? Die „typische“ Struktur der Chromosomen (♦ Abbildung 3d) bildet sich nur in einer bestimmten, relativ kurzen Phase (sog. *Meta-phase*) im Zusammenhang mit der Zellteilung aus. Während der übrigen Dauer des Zellzyklus (= Zeitabstand zwischen zwei Zellteilungen), sind die Chromosomen weniger stark kondensiert und der Komplex aus DNA mit angelagerten Proteinen, das so genannte Chromatin, ist homogener im Zellkern verteilt. Dies ist die Phase der größten genetischen Aktivität.**

## Und was war nun mit MENDEL?

Ein Wendepunkt in der genetischen Forschung stellte der 1953<sup>3</sup> von James D. WATSON, Francis CRICK und Maurice WILKINS (basierend auf Arbeiten zur Röntgenstrukturanalyse der Biochemikerin Rosalind FRANKLIN) entwickelte Vorschlag für die Struktur des DNA-Moleküls dar [4]. Nun passten plötzlich viele bereits länger bekannte Puzzleteile zu genetischen Mechanismen zusammen. Allerdings standen erst Mitte der 1970er Jahre Methoden zur Verfügung, die Basenabfolge einer DNA-Probe zu ermitteln, zu „sequenzieren“ [5, 6].

Jedoch bereits 1866 leitete Gregor MENDEL aus Züchtungsexperimenten mit Erbsen Regeln ab [7], die den Erbgang von Merkmalen beschreiben, die jeweils nur durch ein Gen (also monogen, siehe Genetik-Beitrag der Online-Fortbildung in die-

sem Heft) bestimmt werden, wie z. B. das HBO-Blutgruppensystem. MENDEL prägte auch die Begriffe rezessiv (Merkmal tritt nur auf, wenn es von beiden Elternteilen vererbt wird) und „dominierend“ ein (heute dominant, Merkmal tritt bereits auf, wenn es von einem Elternteil vererbt wird). Die MENDELSchen Regeln haben noch immer Bestand, sind allerdings heute in ihren molekularen Grundlagen verstanden. Zugleich kennt man heute viel mehr Details über die Mechanismen der Vererbung, von denen die MENDELSchen Regeln lediglich Teilaspekte beschreiben.

## Literatur

1. Bittergeschmack beeinflusst menschliche Evolution. DIFE Pressemeldung vom 25.7.2005. URL: [www.dife.de/de/index.php?request=/de/presse/pressemitteilungen/25\\_07\\_2005.php](http://www.dife.de/de/index.php?request=/de/presse/pressemitteilungen/25_07_2005.php) Zugriff 24.01.14
2. Ferreira A et al (2011) Sickle hemoglobin confers tolerance to plasmodium infection. *Cell*. URL: [http://www.cell.com/abstract/S0092-8674\(11\)00384-9](http://www.cell.com/abstract/S0092-8674(11)00384-9) Zugriff 24.01.14
3. Künzel T (2012) Methoden und Algorithmen der Kopplungsanalyse bei quantitativen Phänotypen. (Dissertation) URL: <http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2012/0706/pdf/dtk.pdf> Zugriff 24.01.14
4. Watson JD, Crick FH (1953) Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171: 737–738
5. Maxam A, Gilbert W (1977) A new method of sequencing DNA. *PNAS USA* 74: 560–564
6. Sanger F, Coulson AR (1975) A rapid method for determining sequences in DNA by primed synthesis with DNA polymerase. *J Mol Biol* 93: 441–448
7. Mendel G. Versuche über Pflanzenhybriden. *Verhandlungen des Naturforschenden Vereines in Brünn*. Bd. IV. 1866. S. 3–47
8. Jiricny J (2013) Vorlesungsscript zur DNA-Reparatur. URL: [www.imcr.uzh.ch/lectures/Lectures1/Jiricny\\_DNAREpair\\_01032013.pdf](http://www.imcr.uzh.ch/lectures/Lectures1/Jiricny_DNAREpair_01032013.pdf) Zugriff 14.01.14
9. Schek A. *Ernährungslehre kompakt*. 5. Aufl. Umschau Zeitschriftenverlag (2013)

<sup>2</sup> Die menschliche Eizelle ist über 100  $\mu\text{m}$  groß, also mehr als 1/10 mm und somit mit bloßem Auge sichtbar.

<sup>3</sup> Zur Orientierung: Der Windows-„Erfinder“ Bill GATES wurde 1955 geboren. Der Windows-Vorläufer MS-DOS startete 1981. ▶

## Infokasten:

### Ablauf, Regulation und Störungen von Replikation, Transkription und Translation

#### Wo liegt die genetische Information?

Die genetische Information ist bei Eukaryonten (Echtzellern), zu denen auch der Mensch gehört, hauptsächlich in den Chromosomen, welche sich im Zellkern befinden, gespeichert. Jedes der  $2 \times 23$  menschlichen Chromosomen (je ein Satz mütterlicher und väterlicher Herkunft) besteht aus einem einzigen DNA-Doppelstrang, der mit großen Mengen Protein assoziiert ist (als Chromatin bezeichnet), zusätzlich sind RNA-Moleküle angelagert. Während die nachstehend beschriebenen Schritte der Replikation und Transkription im Zellkern stattfinden, geschieht die Translation im Zytoplasma, also außerhalb des Zellkerns. Außer im Zellkern findet man DNA auch noch in den Mitochondrien sowie – bei Pflanzen – in den Plastiden. Die DNA und der gesamte genetische Apparat der Mitochondrien und Plastiden zeigt Ähnlichkeiten mit bakterieller DNA und kann zu Abstammungsuntersuchungen herangezogen werden.

#### Replikation

Im DNA-Doppelstrang liegen sich die Nukleobasen Adenin und Thymin (A

und T) sowie Guanin und Cytosin (G und C) immer gegenüber, die Information des einen Stranges ist also komplementär zum Gegenstrang.

Im Vorfeld der Zellteilung werden die DNA-Doppelstränge aufgetrennt und spezialisierte Enzyme (DNA-Polymerasen) bauen den jeweils fehlenden Strang wieder auf. Diesen Schritt nennt man Replikation (Kürzel für identische Reduplikation). Da jeder neue DNA-Doppelstrang aus einem neu aufgebauten und einem „alten“ Halbstrang besteht, spricht man von „semikonservativer Replikation“.

Bei der Zellteilung zum Wachstum und zur Erneuerung von Körperzellen (= Mitose) werden die  $2 \times 23$  Chromosomen per Replikation verdoppelt und auf die „Tochter“zellen verteilt. Der doppelte Chromosomensatz wird auch als „diploid“ bezeichnet.

Die Bildung der Gameten („Keimzellen“, also weibliche Eizellen oder männliche Spermien) erfolgt über eine so genannte Reduktionsteilung (= Meiose). Hierbei werden die Chromosomenpaare getrennt und auf die Tochterzellen verteilt. Diese Verteilung erfolgt nach dem „Zufallsprinzip“, es gelangt also genetische Information

mütterlicher und väterlicher Herkunft in die jeweiligen Geschlechtszellen. Diese enthalten damit nur je 23 Chromosomen (sind „haploid“).

Fehler bei der Basenpaarung können zu Mutationen (falsche Base eingebaut) führen. Die Polymerasen „irren“ bei etwa 1 von 100 000 ( $= 10^5$ ) Syntheseschritten. Die Zelle verfügt jedoch über mehrstufige nachgeschaltete Korrekturschritte, bei der falsch gepaarte Basen ausgeschnitten und durch korrekte AT bzw. GC-Paarungen ersetzt werden (sog. *Mismatch-Reparatur*). Danach beträgt die Fehlerrate  $1: 10^{10}$ . Da das gesamte menschliche Genom ca.  $6,4 \times 10^9$  Basenpaare besitzt, liegt die Fehlerrate damit bei weniger als einer Punktmutation pro Zellteilung [8]. Wird die Genauigkeit jedoch durch DNA-modifizierende Umwelteinwirkungen (Tabakrauch, Nahrungsinhaltsstoffe, energiereiche Strahlung) beeinträchtigt, steigt die Mutationsrate schnell an.

Sind die erwähnten Reparaturmechanismen selbst durch Mutation gestört, so häufen sich die Mutationen besonders in sehr teilungsaktivem Gewebe, z. B. dem Darmepithel. Ein Beispiel hierfür ist das hereditäre nichtpolypöse

Weitergabe und Neukombination genetischer Information

### Alle Schritte vom Start der Transkription bis zum fertigen

betroffener Mechanismus	<p><b>Replikation</b> der DNA,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mitose bei Zellteilung</li> <li>• Meiose bei Bildung der Gameten, hierbei kommt es zur Durchmischung/ Neukombination der Allele väterlicher und mütterlicher Herkunft = <b>Rekombination</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dichte der <b>Verpackung</b> der DNA im Chromatin des Zellkerns beeinflusst die Zugänglichkeit der genetischen Information. Transkriptionsfaktoren und -regulatoren müssen an die DNA binden können, damit die <b>Transkription</b> startet.</li> </ul>
Regulation durch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Faktoren, die die Zellteilung beschleunigen/hemmen. Rund 1200 Gene sind allein in den Start der Zellteilung involviert.</li> <li>• Eine wichtige an der Regulation der Zellteilung beteiligte Gengruppe sind die <b>Proto-Onkogene</b>. Diese kodieren z. B. für Wachstums- oder Transkriptionsfaktoren.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Je nach DNA-Methylierung und Modifikation der Histon-Proteine durch Acetylierung: DNA-Abschnitte, deren Information zugänglich ist = <b>Euchromatin</b> und eng gepackte DNA, deren Information nicht zugänglich ist = <b>Heterochromatin</b></li> </ul>
potenziell schädliche Prozesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationen bei der Replikation können Zelllinien von Körperzellen (somatische Mutation) oder Gameten (Mutation kann an Nachkommen des Organismus weitergegeben werden) betreffen.</li> <li>• Eine Mutation im Regulationsbereich der Proto-Onkogene kann aus diesen Onkogene machen: Die Zellteilungsrate gerät außer Kontrolle, es entsteht ein Tumor.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein zu hoher Methylierungsgrad kann das Ablesen benötigter Information blockieren.</li> <li>• Ein Mangel an Folsäure, Vitamin B<sub>12</sub>, S-Adenosyl-Methionin (Methylgruppenüberträger) kann falsche Methylierungsmuster bewirken.</li> </ul>

Kolonkarzinom (HNPCC), die häufigste erbliche Darmkrebsform, die autosomal-dominant vererbt wird (ca. 4 % der Darmkrebsfälle).

## Transkription

Die genetische Information ist als Abfolge der 4 DNA-Bausteine A, C, G und T festgelegt. Dabei bilden jeweils 3 Basen (= Triplett oder Codon) das „Wort“ für eine von 20 verschiedenen proteinogenen Aminosäuren (= genetischer Code). Da sich aus den 4 „Buchstaben“ A, C, G und T insgesamt 64 Drei-Buchstaben-Wörter bilden lassen, können bestimmte Aminosäuren durch mehrere Triplets codiert werden. Zusätzlich gibt es noch so genannte Stopp-Codons, die keine Aminosäure codieren (♦ Abbildung 1, S. M260).

Im Gegensatz zur Replikation (s. o.) wird bei der Transkription nur 1 Strang (der „codogene“ Strang) der DNA abgelesen, indem eine RNA-Polymerase einen komplementären RNA-Strang nach dem als Matritze dienenden DNA-Strang synthetisiert. Dabei paart wieder C mit G, an Stelle von T wird gegenüber einem A jedoch der RNA-Baustein U (Uracil) eingebaut. Das entstandene RNA-Molekül gelangt aus dem Zellkern ins Zytoplasma. Da es die genetische Botschaft aus dem Zellkern zu den Ribosomen, dem Ort der Pro-

teinsynthese, trägt, wird es messenger RNA (mRNA) genannt (engl. *messenger* = Bote).

Für die Rate der Transkription und damit die Genaktivität ist u. a. relevant, ob die RNA-Polymerase an die DNA binden kann, welche „Startsignale“ existieren und ob die Synthese der mRNA nicht vorzeitig zum Abbruch kommt.

## Translation

Während der Transkription wurden die Triplett-Codons der DNA in eine Abfolge der komplementären RNA-Codons übersetzt. An den Ribosomen – komplex aufgebaute Zellorganellen – werden nun diese Codons erneut „übersetzt“ (= translatiert, ♦ Abb. 2, S. M260). Schlüssel-moleküle sind hierbei „kleeblattförmig“ aufgebaute RNA-Moleküle, die an einer Seite ein Basentriplett (zur Bindung an die mRNA) präsentieren, am anderen Ende mit der jeweils hierzu passenden Aminosäure beladen sind. Da sie Aminosäuren übertragen (transferieren), werden diese RNAs „transfer RNA“ (tRNA) genannt.

Während der Bindung an die mRNA wird die Aminosäure von der tRNA entladen und zugleich über eine Peptidbindung mit der bereits gebildeten Peptidkette verbunden – die Proteinkette wird so schrittweise verlängert. Zum „Stopp-Codon“ der mRNA gibt

es keine passende tRNA, daher wird die Translation hier beendet.

Auch dieser hier stark verkürzt geschilderte Vorgang kann vom Organismus zur Regulation der Proteinsynthese genutzt werden: Die Verfügbarkeit von tRNAs kann reguliert werden, das entstehende Protein selbst kann durch seine Faltung den Vorgang in der Geschwindigkeit beeinflussen und die mRNA kann durch miRNA blockiert und/oder durch Enzyme (RNasen) abgebaut werden.

**Bei der Transkription und Translation können Fehler passieren (falsche Basenpaarung, falsche Zuordnung oder falsche Beladung der tRNA u. a.). In diesem Fall wird jedoch immer nur eine gewisse Menge eines fehlerhaften Proteins entstehen, während eine Mutation auf DNA-Ebene bei der Zellteilung an weitere Zellen weitergegeben wird und/oder bei jeder erneuten Transkription zu falschen oder fehlenden Proteinen führt.**

Nachstehende Tabelle zeigt an Beispielen, wie komplex die einzelnen Teilschritte von der Replikation bis zum fertigen Genprodukt reguliert sind.

## Genprodukt: GENEXPRESSION

Unterschiedliche Genaktivität in verschiedenen Zellen, Organen und Entwicklungsstadien = differenzielle Genexpression

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate der <b>Transkription</b> einzelner Gene kann differieren („starke“ und „schwache“ Promotoren, d. h. Startpunkte der Transkription)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transport (vom Kern ins Zytoplasma) und Zugänglichkeit der mRNA sowie der Ribosomen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rate der Translation</b> an den Ribosomen</li> <li>• vorzeitiger <b>Abbruch der Translation</b></li> <li>• miRNA ist ein Regulator der mRNA-Lebensdauer.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifikation oder Abbaurate der gebildeten Proteine</li> <li>• unterschiedliche Bereitstellung von Monomeren bei Proteinen aus mehreren Untereinheiten</li> <li>• Abtransport der fertigen Proteine bzw. Proteinvorstufen zum Bestimmungsort in der Zelle</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bindung von Regulatorproteinen</li> <li>• Anzahl der Genkopien (z. B. durch Genverdopplung hervor-gangene Genfamilien)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozessierung der primären <b>Transkripte</b></li> <li>• <b>Lebensdauer</b> der fertigen mRNA</li> <li>• Blockieren der mRNA durch „<b>antisense-RNA</b>“</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmung oder komplette Blockade der Translation durch Bindung komplementärer microRNA (miRNA) an die mRNA (im nichttranslatierten Endbereich).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chaperone (Proteine, die die korrekte Faltung und den Transport neu gebildeter anderer Proteine steuern)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bestimmte LM-Inhaltsstoffe, z. B. Fettsäuren, beeinflussen die Aktivität von Transkriptionsfaktoren</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• möglicherweise sind miRNAs, z. B. aus pflanzlichen Lebensmitteln, resistent gegenüber den Verdauungsenzymen, werden resorbiert und können mit mRNA des Körpers wechselwirken und die Translationsrate verändern</li> </ul>	