

Inhaltsverzeichnis

Teil I Grundlagen

- 1. Lebensformen: Zellen mit und ohne Kern ... 3**
 - Eukaryoten ... 4
 - Prokaryoten ... 6
 - Literatur ... 8

- 2. DNA: Träger der genetischen Information ... 9**
 - Bausteine: Nucleotide ... 10
 - Doppelhelix ... 10
 - DNA-Helices: Flexibilität ... 12
 - Denaturierung und Renaturierung ... 14
 - Natürliche DNA-Moleküle ... 17
 - DNA-Ringe: Helix und Superhelix ... 20
 - Einige wichtige Methoden ... 22
 - Elektrophorese ... 23
 - Enzyme als Hilfsmittel: Deoxyribonucleasen ... 24
 - Endonucleasen, Exonucleasen ... 24
 - Restriktionsnucleasen ... 25
 - Zentrifugation ... 28
 - Differentielle Sedimentation ... 29
 - Zonensedimentation ... 30
 - S-Wert und Bestimmung der relativen Molmasse ... 30
 - Isopyknische oder Gleichgewichtszentrifugation ... 31
 - Elektronenmikroskopie ... 33
 - Literatur ... 34

- 3. Proteine: Ein Überblick in Stichwörtern ... 37**
 - Primärstruktur: Sequenz der Aminosäuren ... 37**
 - Aminosäuren ... 37
 - Peptid-Bindung ... 38
 - Wechselwirkungen zwischen Aminosäure-Seitenketten ... 40
 - Sekundärstrukturen: α -Helix und β -Blatt ... 41**
 - α -Helix ... 41
 - β -Blatt ... 42
 - Tertiärstrukturen:**
 - Von der Aminosäure-Sequenz zum gefalteten Protein ... 43**
 - Protein-Domänen ... 44
 - Untereinheiten ... 46
 - Faltungen ... 46
 - Literatur ... 48

4. Transkription, Translation und der genetische Code ... 49

Transkription oder die Synthese von RNA ... 49

- RNA-Polymerase ... 51
- Gen-Anfang: Der Promotor ... 53
- Ereignisse am Promotor ... 54
- Elongation der RNA-Kette ... 56
- Termination ... 57
- Stabile und nichtstabile RNA ... 58

Transfer-RNA und die Aktivierung von Aminosäuren ... 58

- Struktur der tRNA ... 59
- Beladung der tRNA ... 62

Translation: Ribosomen und Proteinsynthese ... 65

- Ribosomen: Eine kurze Beschreibung ... 65
- Proteinsynthese: Genauigkeit des Starts ... 70
- Initiation der Translation ... 71
- Elongation: Die programmierte Verknüpfung von Aminosäuren ... 72
- Termination ... 75
 - Geschwindigkeit und Genauigkeit ... 76
 - Besonderheiten bei Bakterien ... 77

Der genetische Code ... 78

- Rückblicke ... 78
- Code-Wörter ... 79
- „Wobble“ bei der Erkennung von Codon und Anticodon ... 81
- Der genetische Code in der Zelle ... 82
- Sonderfälle: Die 21. und die 22. Aminosäure ... 83
- Verwendung von Code-Wörtern ... 84

Literatur ... 85

5. *Escherichia coli* und der Bakteriophage Lambda:

Gene und Gen-Expression ... 87

Vermehrung von Bakterien ... 88

- Die DNA als Nucleoid ... 89
- Die DNA als Genom ... 91
- Die biologische Gen-Karte und das F-Plasmid ... 94
- F'-Plasmide ... 97
- Konjugation und Gen-Kartierung ... 97

Grundlagen bakterieller Gen-Regulation ... 100

- Regulons: Gen-Gruppen unter gemeinsamer Kontrolle ... 100
 - Beispiel: Hitzeschock-Gene ... 101
 - Alternative Sigma-Faktoren ... 104
 - Stringente Kontrolle ... 105
- Negative und positive Gen-Regulation: das *lac*-Operon als Bezugssystem ... 110
 - Die Gen-Produkte ... 110
 - Mutanten mit veränderter Gen-Regulation ... 111
 - Das Modell ... 113
 - Der Lac-Repressor ... 115
- Positive Regulation: das CAP-Protein ... 119

Zwischenstück: Bakteriophagen ... 123

- M13 ... 125
- MS2 ... 125
- Ausblick ... 125

Der Bakteriophage Lambda und seine Gene ... 126

- Das Genom ... 126
 - Proteinkodierende Gene ... 127
 - Kontrollelemente ... 128
 - Integration und Exzision ... 128
 - Frühe Transkription ... 128
 - Entscheidung zwischen Lyse und Lysogenie ... 129
 - Der Lambda-Repressor ... 131
 - Transkription des *int*-Gens ... 133
- Induktion und lytischer Infektionsweg ... 134
 - Wege der Lambda-Replikation ... 135
 - Entstehung der Phagenpartikel ... 136
 - Am Ende des lytischen Infektionsweges ... 136

Literatur ... 138**6. DNA im Zellkern: Chromatin und Chromosomen ... 141****Zellkern ... 141**

- Kern-Hülle ... 141
- Kern-Innenraum ... 143

Chromatin ... 145

- Histone ... 146
- Nucleosomen ... 148
- Chromatin-Fasern ... 150
- Einige allgemeine Nicht-Histon-Chromatin-Proteine:
HMG-Proteine ... 152

Mitose und die Bildung von Chromosomen ... 154

- Von der Prophase zur Metaphase ... 154
 - Metaphase ... 157
- Von der Anaphase zur Telophase ... 159
- Heterochromatin ... 160

Chromosomen ... 161

- Chromosomen des Menschen ... 162
 - Chromosomensätze ... 165

Polytäre Chromosomen ... 166**Literatur ... 168****Teil II Allgemeine genetische Prozesse****7. DNA-Replikation:****Weitergabe der genetischen Information ... 173****Ein klassisches Experiment ... 174****DNA-Polymerasen ... 175**

- Polymerisation von Deoxynucleotiden ... 175
- DNA-Polymerasen von *Escherichia coli* ... 177
 - DNA-Polymerase I ... 177
 - DNA-Polymerase II ... 179
 - DNA-Polymerase III ... 179
 - Primase ... 182
- Eukaryotische DNA-Polymerasen ... 184
 - DNA-Ligasen ... 185

DNA-Entwindung	... 186
DNA-Helikasen	... 186
DNA-Topoisomerasen	... 187
Typ-I-DNA-Topoisomerasen	... 189
Typ-II-DNA-Topoisomerasen	... 190
Ereignisse an der Replikationsgabel	... 192
Gabeln in der Eukaryoten-DNA	... 193
Einleitung der Replikation von Bakteriengenomen	... 194
Regulationen	... 197
Ablauf der eukaryotischen Genom-Replikation	... 198
Zellzyklus	... 198
Regulation des Zellzyklus durch Protein-Kinasen	... 199
Replikation eukaryotischer Genome	... 202
Ereignisse am Origin	... 204
Initiationen	... 206
Probleme am Ende	... 206
Telomere und Telomerasen	... 207
Literatur	... 210

8. Rekombinationen und Transpositionen ... 213

Molekulare Biologie der allgemeinen (homologen)

Rekombination ... 213

Voraussetzungen	... 213
Enzyme der Rekombination	... 215
Strangtausch und das RecA-Protein	... 216
Einzelstrang-Bereiche und das RecBCD-Enzym	... 217
Branch Migration und das RuvAB-Protein	... 219
Auflösung der Holliday-Struktur und das RuvC-Protein	... 219
Genkonversion: Ereignisse im Heteroduplex-Bereich	... 220

Homologe Rekombination in der Meiose ... 220

Überblick	... 221
Meiotische Prophase	... 223
Trennungen	... 225

Transpositionen ... 226

Bewegliche genetische Elemente bei Bakterien	... 226
Insertionssequenzen (IS-Elemente)	... 227
Transposons	... 227
Transponierbare Bakteriophagen	... 230
Ablauf der Transposition	... 230
Konsequenzen der Transposition:	
Veränderungen im Genom	... 232
Bewegliche genetische Elemente in Pflanzen	... 232
Eine weitverbreitete Familie transponierbarer genetischer	
Elemente: Tc1/ <i>mariner</i>	... 233
P-Elemente im <i>Drosophila</i> -Genom	... 234

Retrotranspositionen ... 235

Retroviren: ein Überblick ... 236

Struktur und Vermehrungsweg	... 237
Transduktion durch Retroviren	... 239
Retrotransposons	... 242
Ortsspezifische Transpositionen	... 243

Literatur ... 245

9. Mutationen – DNA-Schäden und DNA-Reparatur ... 247

Arten der Mutation: Ein Überblick ... 247

Nucleotid-Austausch ... 248

Insertionen – Deletionen („Indels“) ... 250

Untersuchung von Mutationen bei Bakterien ... 251

Untersuchung von Mutationen bei Eukaryoten ... 253

Entstehung von Mutationen bei der Replikation ... 256

Falscheinbauten ... 256

Mismatch-Reparatur ... 258

Entstehung von Insertionen und Deletionen (Indels) ... 259

AP-Stellen, Schäden von DNA-Basen und BER ... 261

AP-Stellen ... 262

Hot Spots spontaner Mutationen ... 265

Alkylierte DNA-Basen und Reparatur ... 267

Direkte Reparatur: AGT oder O⁶-Alkylguanin-Transferase ... 268

Oxidative Schäden und BER ... 270

UV-Schäden, unförmige Anheftungen und NER ... 273

Polycyclische Kohlenwasserstoffe ... 273

DNA-Schäden durch ultraviolettes Licht ... 274

Photo-Reaktivierung ... 275

Nucleotid-Exzisions-Reparatur (NER) bei Bakterien ... 276

Rekombinative Reparatur, ebenfalls bei Bakterien ... 277

Nucleotid-Exzision bei Eukaryoten ... 277

Überschreitungen ohne Fehler und mit Fehlern ... 279

Ionisierende Strahlen und die Reparatur von

DNA-Strang-Brüchen ... 281

Zusammenfassung ... 283

Reaktionen der Zelle: SOS-Antwort und schadensinduzierte

Checkpoint-Kontrolle ... 284

Die SOS-Antwort von Bakterien ... 284

Reaktionen in Eukaryoten ... 286

Literatur ... 292

Teil III Gene und Genome

10. Klonieren und Sequenzieren ... 297

Genombibliotheken ... 298

Zerlegen der DNA ... 298

Plasmide als Vektoren ... 299

Lambda-DNA als Vektor ... 303

Cosmide als Vektoren ... 305

Künstliche Phagen-, Bakterien- und Hefe-„Chromosomen“
(PAC, BAC und YAC) ... 305

Bibliotheken von cDNA-Sequenzen ... 308

Benutzung von Bibliotheken ... 311

Sequenzieren ... 312

Sequenziermaschinen ... 314

Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ... 318

Literatur ... 320

11. Exons und Introns – Struktur eukaryotischer Gene ... 321

Entdeckung ... 321

Aufbau von Globin-Genen ... 323

Fragen ... 325

Exons/Introns im Überblick ... 329

Pseudogene ... 330

Literatur ... 334

**12. RNA-Polymerasen und die Voraussetzungen
für die Transkription von Eukaryotengen ... 335**

Eukaryotische RNA-Polymerasen im Überblick ... 335

RNA-Polymerase II

und die Promotoren proteinkodierender Gene ... 337

Zur Struktur von Pol II ... 337

Promotoren ... 337

Allgemeine Transkriptionsfaktoren ... 342

RNA-Polymerase I und die Bildung von rRNA ... 353

rRNA-Gene ... 354

Promotor und Faktoren ... 355

Fertigstellen der rRNA ... 357

Nucleolus ... 359

Die RNA-Polymerase III und ihre Aufgaben ... 360

Faktoren ... 361

La-Protein am Ende. ... 363

Rückblick: die Rolle von TBP ... 365

Ausblicke ... 366

Literatur ... 367

**13. Transkription von Eukaryoten-Genen.
Signaltransduktion und Regulation genetischer
Aktivität ... 369**

CRE, CREB und CBP: der cAMP-Signaltransduktionsweg ... 370

cAMP und Protein-Kinase A ... 370

CRE, cAMP-Response-Element ... 371

Aufbau von CREB ... 372

CBP: ein Coaktivator ... 374

Die „basische α -Helix“ in anderen Zusammenhängen ... 375

Nuclear Factor kappa B: Signalwege und DNA-Bindungen ... 377

Wnt-Signale ... 382

Zwischenstück: Protein-Abbau und Gen-Regulation ... 385

Nukleare Rezeptoren ... 388

Die DNA-Bindedomäne: ein besonderes Zink-Finger-Motiv ... 389

Gruppen von nuklearen Rezeptoren ... 390

Coaktivatoren und Corepressoren ... 392

Gen-Regulation und Chromatin-Struktur ... 394

DNase-I-sensitives Chromatin und DNase-I-hypersensitive
Stellen ... 394

Der Code der Histone ... 396

Histon-Acetyl-Transferasen und Histon-Deacetylasen ... 397

Histon-Methyltransferasen ... 399

Modifikationen und Chromatinstruktur – Eine Nachfrage ... 400

Literatur ... 403

14. Spleißen, Prozessieren und Editionen ... 405

Grundlagen: Spleißsequenzen ... 405

Grundlagen: Zwei-Schritt-Prozess ... 407

Komponenten des Spleißapparates ... 408

snRNPs ... 408

Aufbau des Spleißosoms ... 409

Selbstspleißen ... 412

Wie gelangen Spleißosomen an die richtigen Stellen? ... 415

Alternatives Spleißen ... 417

Erstes Beispiel: Exons können übersprungen werden ... 418

Zweites Beispiel: Spleißen entfernt entweder das eine
oder das andere Exon ... 418

Drittes Beispiel: Zelltypspezifisches Spleißen ... 420

Faktoren für alternatives Spleißen.

Geschlechtsbestimmung bei *Drosophila* ... 421

Koordinationen: Transkription

und das Prozessieren von prä-mRNA ... 421

Noch eine Variation zum Thema: *Trans*-Spleißen ... 422

Spleißen – ohne Spleißosom ... 423

RNA-Editionen: eine besondere Zubereitung von mRNAs ... 425

C-nach-U-Edition von mRNA ... 426

A-nach-I-Edition von mRNA. ... 426

Literatur ... 429

15. Messenger-RNA im Cytoplasma ... 431

Export der mRNA ... 432

Stabilität der mRNA ... 432

Regulationen der mRNA-Stabilität und der mRNA-Nutzung ... 435

Stabilitätswechsel im Zellzyklus ... 437

RNA-Interferenz ... 438

Einleitung der Translation: Ein Überblick ... 441

Regulationen ... 446

Sequenzen ... 446

Regulation an der Kappe ... 446

Regulationen über das Protein eIF2 ... 448

Initiationen ohne Kappe ... 449

Peptid-Synthese und darüber hinaus ... 452

Literatur ... 453

16. Gene in Mitochondrien und Chloroplasten ... 455

DNA in Mitochondrien ... 455

mtDNA des Menschen ... 457

Expression mitochondrialer Gene ... 458

Replikation ... 459

Cytoplasmatische Vererbung ... 460

Sequenzunterschiede ... 462

Formen mitochondrialer DNA ... 462
Der genetische Code in Mitochondrien ... 466
RNA-Editoren ... 467
 Cytosin-nach-Uracil-Austausch
 in mitochondrialer DNA ... 467
Einfügen von Nucleotiden:
RNA-Editoren in Mitochondrien von *Trypanosomen* ... 467
Rückblicke ... 469

DNA in Chloroplasten ... 471
 Allgemeine Strukturmerkmale ... 472
 Gene: Anordnung und Funktion ... 473
 Expression von *ct*-Genen ... 475

Literatur ... 477

17. Genomik ... 479

Ein kurzer Überblick: Genome und Gene ... 480

Molekulare oder so genannte physikalische Genkarten ... 482
 Shotgun-Sequenzen ... 482
 Das Human-Genom als Beispiel ... 483

Gene auf Chromosomen ... 485
 In-situ-Hybridisierung ... 487
 Bestrahlungs-Hybridzellen ... 488
 Ordnung klonierter DNA ... 490
 Selten schneidende Restriktionsnucleasen ... 490
 Ordnung von Inserts ... 492
 Fertige Gen-Karten: Sequenzen ... 492
 Syntanie und Genfolgen ... 495

Rekombinations- oder so genannte biologische Gen-Karten ... 497

Biologische Gen-Karten bei Menschen ... 502
 Restriktionsfragment-Längen-Polymorphismus (RFLP) ... 502
 Mikrosatelliten-Polymorphismus ... 505
 Mikrosatelliten in Genen: Triplet-Wiederholungen ... 508
 Einzel-Nucleotid-Polymorphismus ... 510

Funktionelle Genomik ... 514
 Modellorganismen ... 514
 Knockout-Technologie ... 517
 RNA-Interferenz ... 520
 Transkriptom ... 521
 SAGE oder die „serielle Analyse der Gen-Expression“ ... 521
 Chip-Technologie ... 523

Proteomik ... 526

Literatur ... 529

18. Epigenetik, Inaktivierung von X-Chromosomen und genomische Prägung ... 531

Modifikationen ... 531
 DNA-Methylierung ... 531
 Welche Enzyme beteiligen sich an der
 DNA-Methylierung? ... 532
 Wie beeinflusst DNA-Methylierung
 die Gen-Expression? ... 533

Wie werden die „richtigen“ DNA-Sequenzen methyliert? ...	534
Stabile Chromatin-Strukturen ...	535
Besonderheiten des X- und Y-Chromosoms ...	537
Sequenzblöcke im Y-Chromosom ...	538
Geschlechtsbestimmung ...	538
Y-Chromosom und Populationsgenetik ...	541
Die Inaktivierung des X-Chromosoms ...	542
Turner-Syndrom, wiederbesucht ...	544
Genomische Prägung ...	545
Genomische Prägung in der medizinischen Genetik ...	548
Literatur ...	551
 Sachverzeichnis ...	 553