

## 5. Selbstreplikation

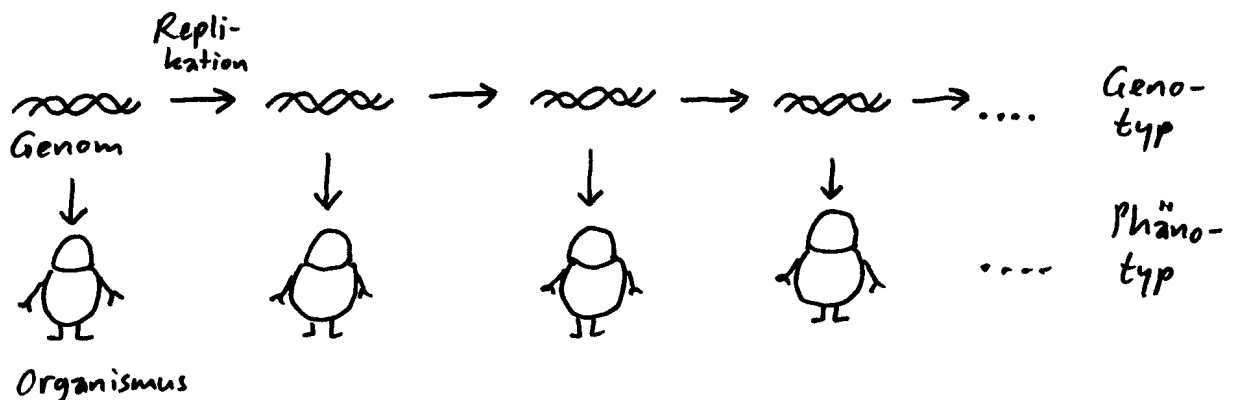
wie funktioniert Replikation bei natürlichen Organismen?

### Grundlagen der Genetik

Grundvorstellung: Bauplan des Organismus gespeichert in DNA-Molekülen, diese werden repliziert

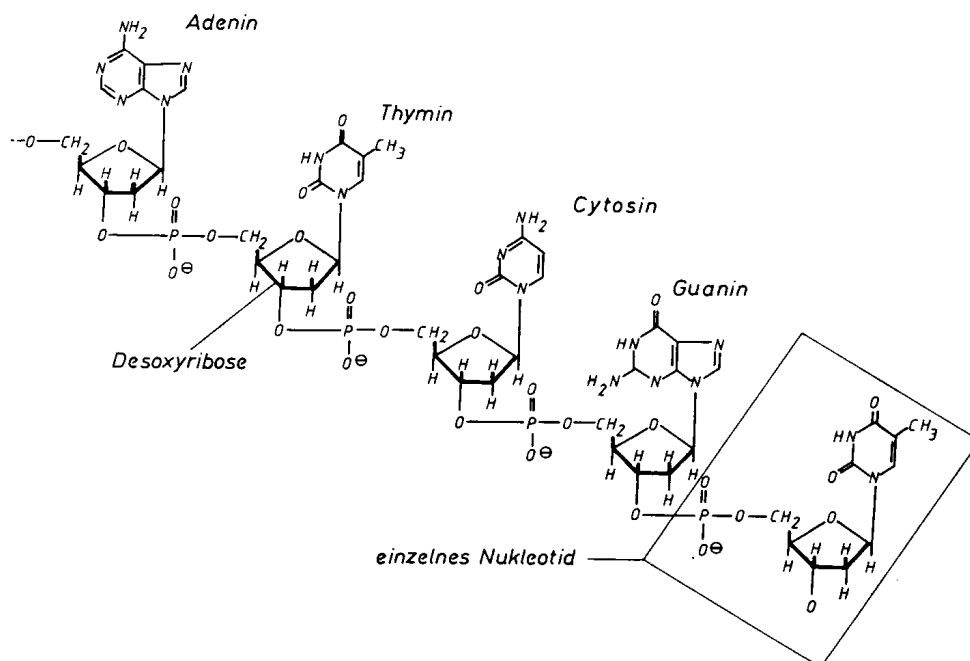
- DNA als Träger der genetischen Information (Erbinformation; *Genom*)

(DNA = *desoxyribonucleic acid* = Desoxyribonukleinsäure = DNS)



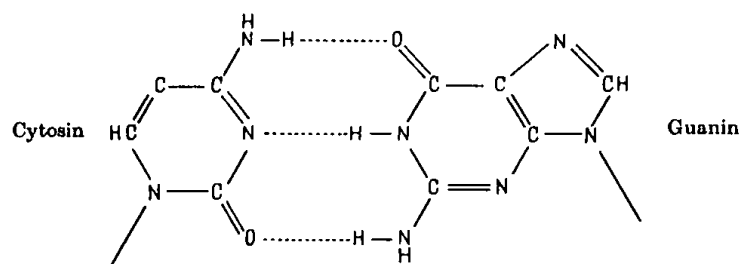
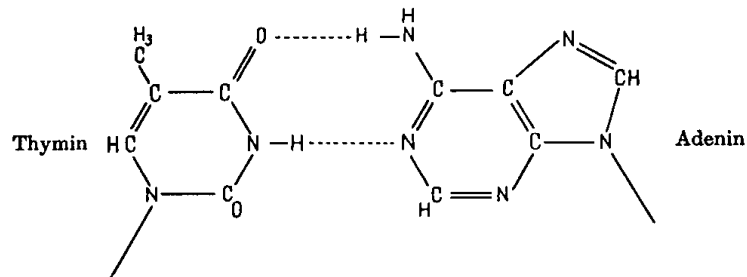
Aufbau eines DNA-Einzelstrangs: Bausteine = Nukleotide, bestehend jeweils aus Zucker, Phosphat und organischer Base

- 4 Sorten von Basen: A, T, C, G
- die Abfolge dieser 4 Basen enthält die genetische Information



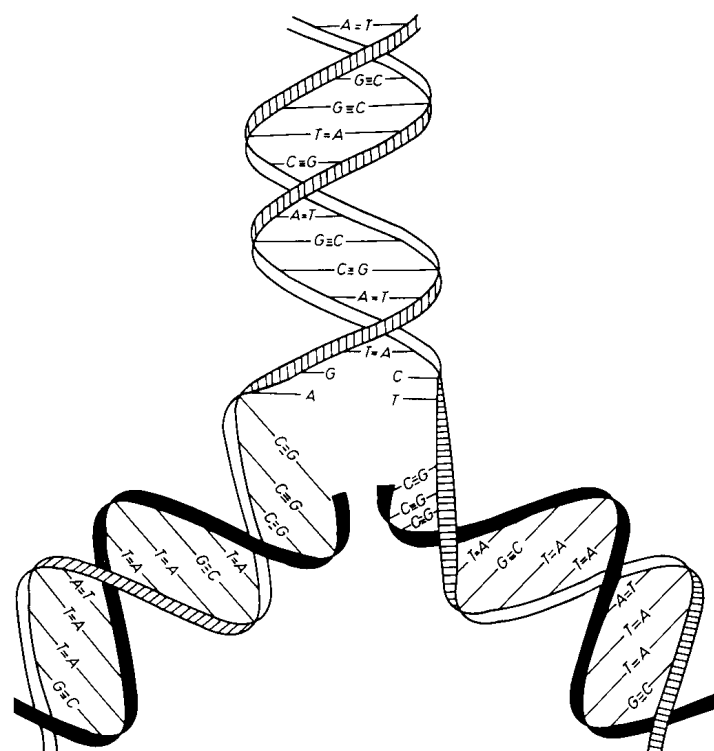
Basenpaarung: ein zweiter, komplementärer DNA-Strang ist über Wasserstoffbrückenbindungen angelagert (dabei verbinden sich T mit A und C mit G)

→ DNA-Doppelhelix



Replikation der DNA:

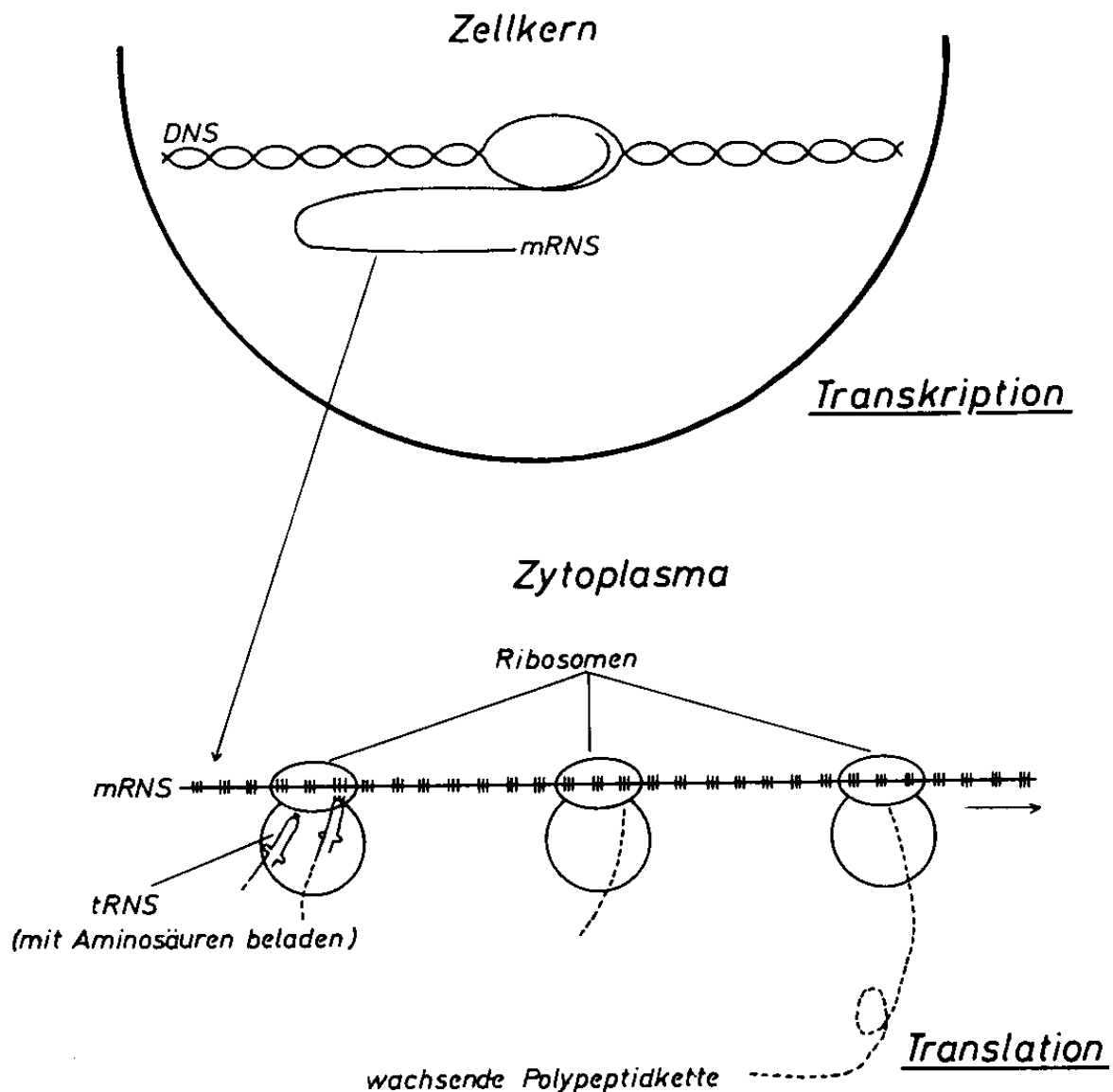
- die beiden Stränge entspiralisieren sich und lösen sich voneinander
- an jedem der alten Einzelstränge wird aus Nukleotiden ein neuer Komplementärstrang angelagert
- dabei sind Enzyme (DNA-Polymerasen und -ligasen) beteiligt



Interpretation der genetischen Information:  
Proteinsynthese

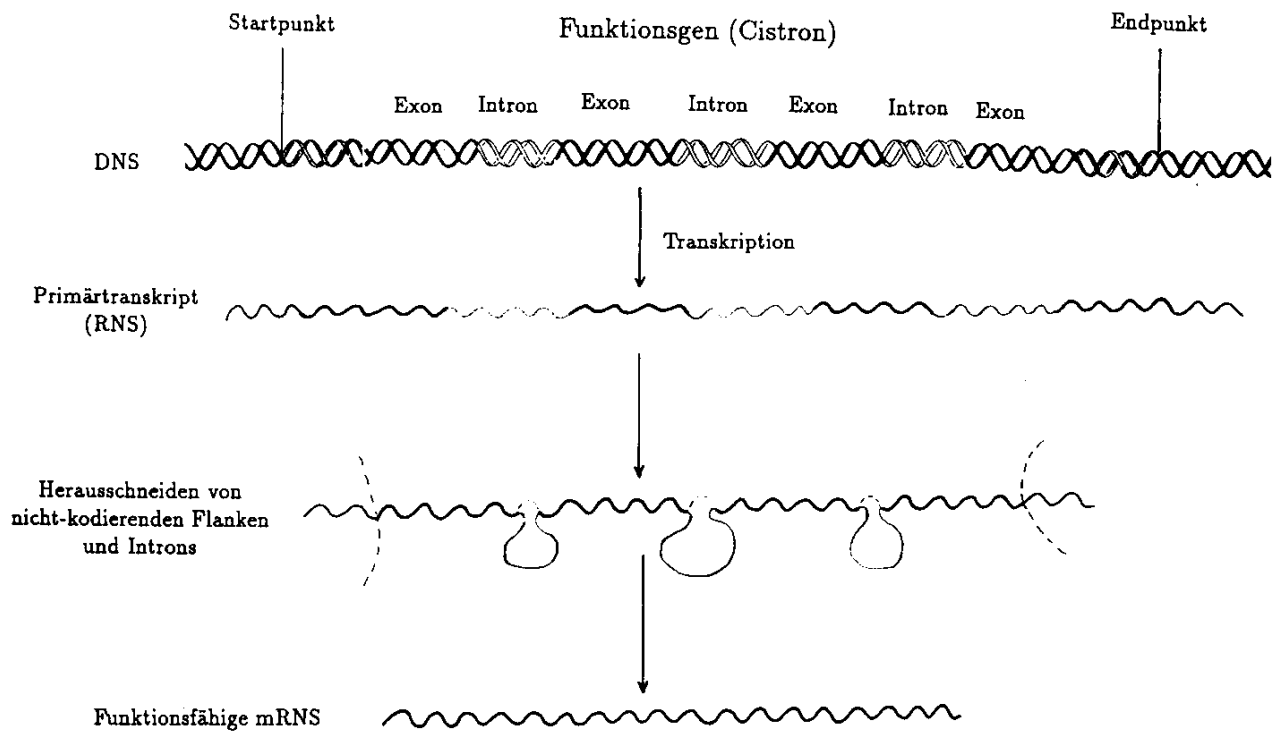
- Transkription (DNA → RNA)
- Translation (RNA → Protein)

für die Translation entscheidend ist der "*genetische Code*"  
(3 aufeinanderfolgende Nukleotide der RNA entsprechen einer bestimmten Aminosäure des Proteins)

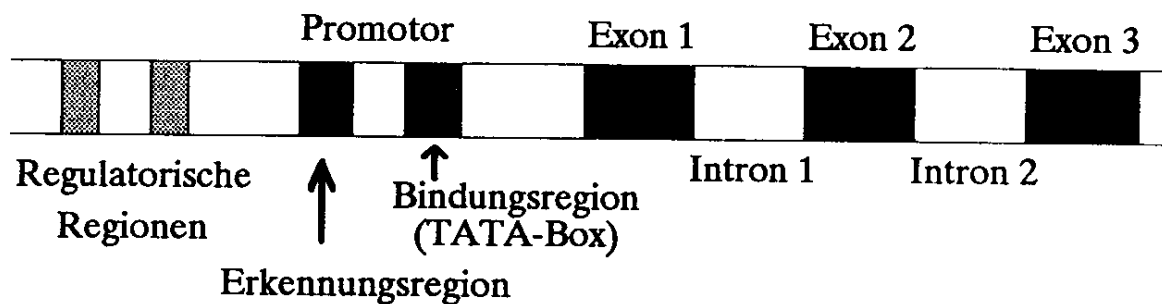


(Abbildungen aus Hattemer et al. 1993)

Komplikation durch nichtcodierende "Einschübe" (Nukleotid-Teilsequenzen, *Introns*), die vor der Translation aus der RNA herausgeschnitten werden (*Splicing*):



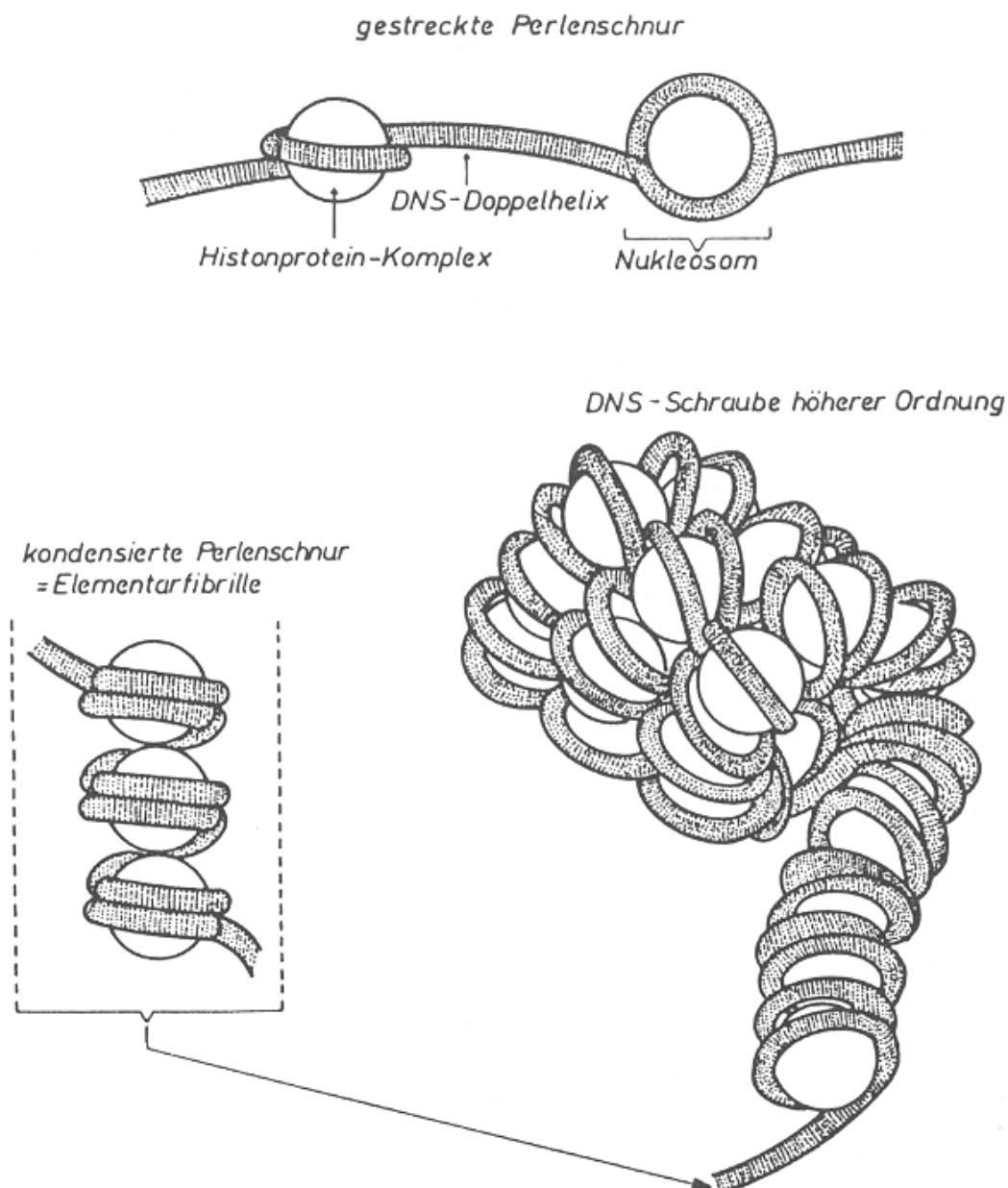
Schematischer Aufbau eines einzelnen Funktionsgens (für 1 Protein zuständiger DNA-Abschnitt) bei höheren Organismen:



## Organisation des Genoms:

- bei Bakterien liegt die DNA (meist) als einzelner, großer, ringförmiger Doppelstrang vor
  - daneben können mehrere kleine DNA-Ringe auftreten (Plasmide) mit spezifischen Informationen (z.B. Resistenzgene), die auch zwischen den Individuen ausgetauscht werden können
- bei höheren Organismen ist die DNA in Chromosomen im Zellkern organisiert
  - zu einem kleinen Teil auch in Zell-Organellen

## Modell der Chromosomen-Feinstruktur:

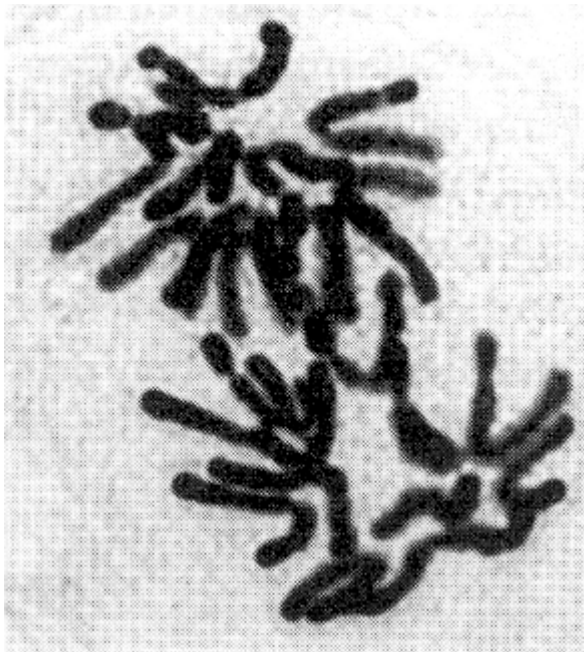


Die DNA höherer Organismen kann in 3 Typen von Nukleotidsequenzen aufgeteilt werden:

- unikale Sequenzen mit 1 bis 10 Kopien pro Gen
- mittelrepetitive Sequenzen mit ca.  $10^2$  bis  $10^4$  Kopien pro Gen
- hochrepetitive Sequenzen mit ca.  $10^5$  bis  $10^6$  Kopien pro Gen

Anteil repetitiver Sequenzen z.B. 26 % bei der Fruchtfliege, 45 % beim Rind, 70 % beim Menschen, 95 % bei der Küchenzwiebel

Chromosomen: im "Arbeitszustand" entspiralisiert und unsichtbar, nur bei der Zellteilung (Mitose) sichtbar

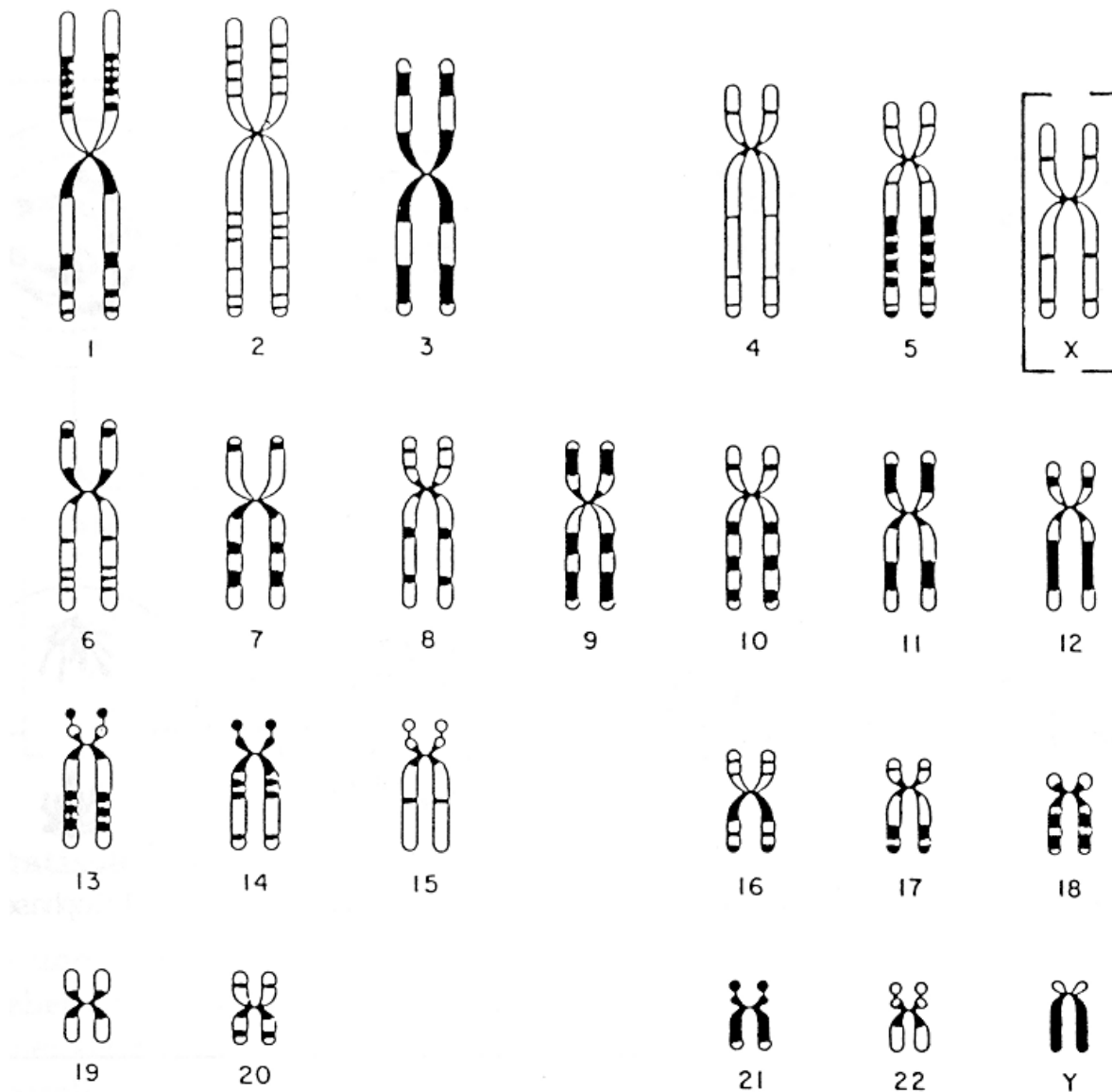


Chromosomen der Fichte

Mensch:

- in den Körperzellen 46 Chromosomen
- davon liegen 44 in "homologen Paaren" vor: 1 von der Mutter, 1 vom Vater → 22 Paare von Nicht-Geschlechtschromosomen (Autosomen), d.h. Körperzellen sind *diploid*
- hinzu kommen 2 Geschlechtschromosomen (Heterosomen): XX oder XY

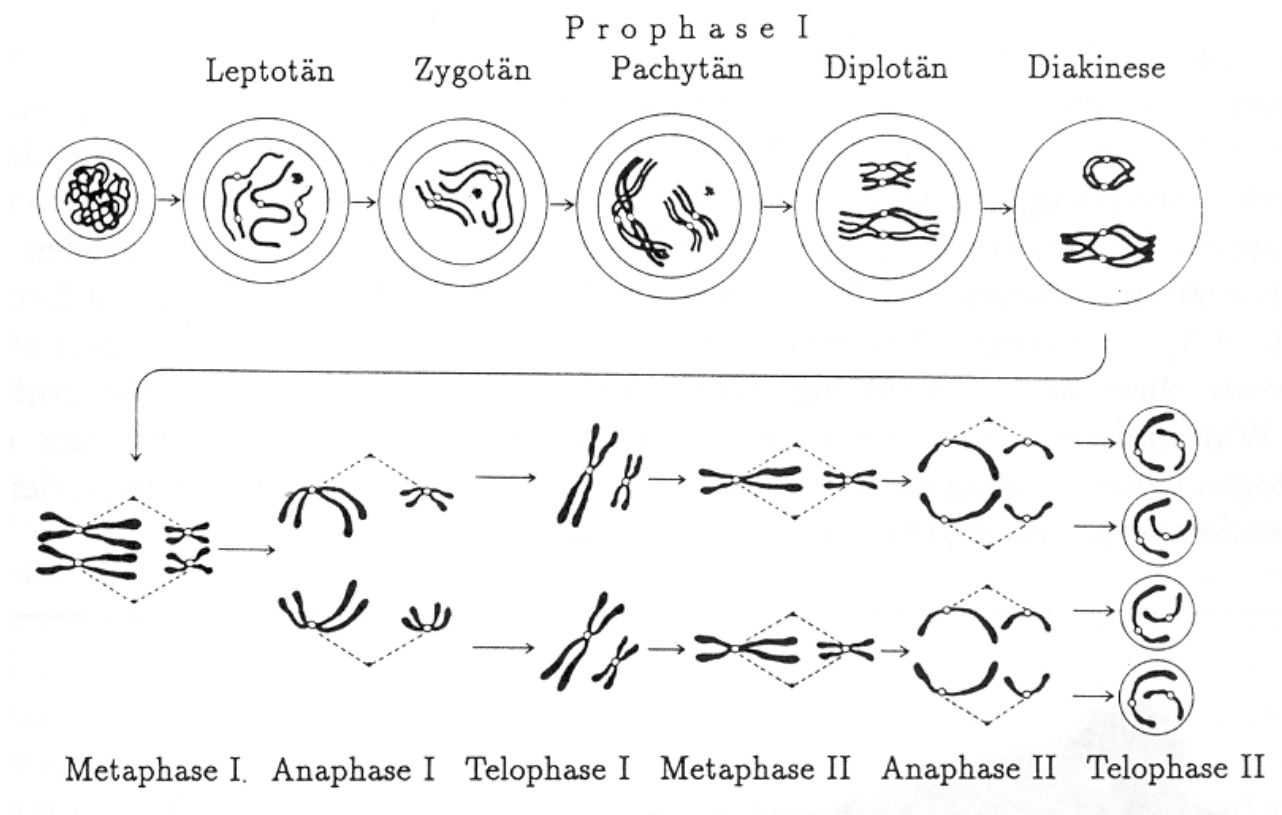
## Schematische Darstellung ("Idiogramm") der 22 Autosomen und der Geschlechtschromosomen des Menschen:



Bei der Teilung einer Körperzelle (ungeschlechtliche Teilung, Mitose) wird der gesamte Chromosomensatz verdoppelt und auf beide Tochterzellen aufgeteilt

Die Gameten (Geschlechtszellen: Ei- und Samenzellen) enthalten nur den *einfachen* Chromosomensatz (d.h. sie sind *haploid*)

Produktion von Gameten aus Keimbahnzellen:  
spezielle Zellteilungsart: *Reduktionsteilung* (Meiose)



dabei tritt Vermischung (*Rekombination*) der elterlichen Erbinformation auf:

- durch "zufällige" Aufteilung der homologen Chromosomenpaare auf die Gameten (*interchromosomale* Rekombination)
- durch Chromosomenpaarung und *Chiasmen*, bei denen Sequenzabschnitte zwischen homologen Chromosomen ausgetauscht und neu verteilt werden: "*crossing over*" (*intrachromosomale* Rekombination)

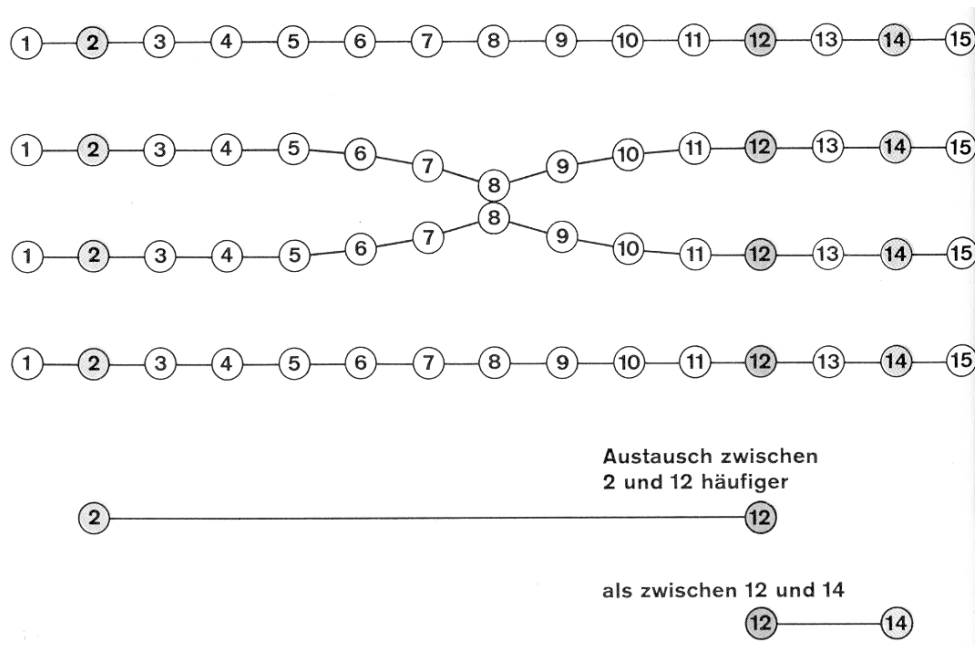


mehrere Chiasmen im Diplotän-Stadium der Meiose

(Stahl, aus Hattemer et al. 1993)



Die Austauschwahrscheinlichkeit ist zwischen eng benachbarten Genen (auf demselben Chromosom) kleiner als bei entfernt gelegenen Genen:



→ damit Erstellung von *Genkarten* aus den (beobachteten) Crossing-over-Häufigkeiten

Bei vielen Pflanzen findet man noch größere Chromosomensätze als je 2:

"*Polyploidie*", bis zu Dodekaploidie (12 homologe Chromosomen von jeder Sorte)

Zustandekommen durch Störung der Reduktionsteilung (kann künstlich hervorgerufen werden, z.B. durch Colchizin)

Vorteil in der Pflanzenzüchtung: polyploide Pflanzen haben oft höhere Erträge und sind robuster (Redundanz der Erbinformation!)

## Beispiel Weizen:

Rekonstruktion der Entstehung des hexaploiden Saatweizens aus genetischen und archäologischen Befunden

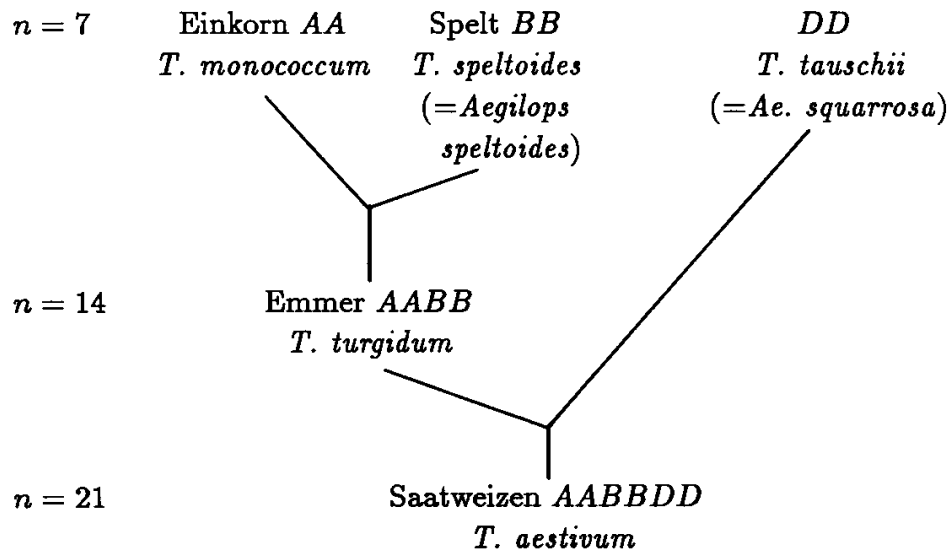


Abb. 3-10: Abstammung wichtiger Kulturformen von Weizen (Gattung *Triticum*). Die Genome *A*, *B* und *D* enthalten die Grundzahl von  $x = 7$  Chromosomen.

### Auswirkung der Polyploidie:

- jedes Gen ist mehrfach vorhanden
- bei Diploidie: zweifach

Identische Stellen eines Gens auf 2 homologen Chromosomen bezeichnet man als *Genlocus* (Gen-Ort), seine homologen Besetzungen (Ausprägungen) als *Allele*.

Ist ein Genlocus mit 2 gleichen Allelen besetzt, so ist das Individuum an diesem Genlocus *homozygot*, sonst *heterozygot*.

Zum Begriff des *Gen*s:

### Unterscheidung zwischen Funktionsgen und Mendel-Gen

	<b>Funktionsgen</b>	<b>Mendel-Gen</b>
Definition	Die Einheit auf der DNS, welche ein bestimmtes Polypeptid bzw. Enzym kodiert	Die Einheit der Weitergabe genetischer Information von Eltern an ihre Nachkommen
	Das Mendel-Gen entspricht <i>einem</i> Funktionsgen oder es umfaßt <i>mehrere</i> Funktionsgene. Viele Mendel-Gene für Isoenzyme entsprechen je einem Funktionsgen; das Mendel-Gen für die Hämoglobinsynthese des Menschen umfaßt zwei Funktionsgene.	
Nachweis	Molekulargenetische Experimente zur Isolierung des Cistrons und Bestimmung des von ihm kodierten Polypeptids bzw. Enzyms (vgl. Kap. 1 und 2)	Genetische Experimente (zum Beispiel Kreuzungen) zum Nachweis der Vererbung und zur Analyse des Vererbungsmodus phänotypischer Merkmale (vgl. Kap. 6)

Wechselwirkung zwischen Allelen desselben Genlocus:

- Zeigt der Phänotyp die Wirkung nur *eines* der beiden vorhandenen Allele, so verhält sich dieses vollständig *dominant* gegenüber dem anderen, dann *rezessiven* Allel.

Beispiel: Fähigkeit beim Menschen, den bitteren Geschmack einer 0,13-%igen Lösung von Phenylthiocarbamid wahrzunehmen, ist assoziiert mit einem vollst. dominanten Allel *T*; in der Population tritt auch ein rezessives Allel *t* auf.

Genotyp "*T*–" (*TT* oder *Tt*) → Phänotyp "Schmecker"

Genotyp "*tt*" → Phänotyp "Nicht-Schmecker".

- bei metrischen Merkmalen kann die Ausprägung beim Heterozygoten genau zwischen denen der beiden Homozygoten oder mehr oder weniger zu einem der beiden verschoben liegen. Messung: "Dominanzgrad"

**(a) Intermediarität**

$A_2 A_2$	$A_1 A_2$	$A_1 A_1$	Genotyp
$\mu - a$	$\mu$	$\mu + a$	Phänotyp

**(b) partielle Dominanz**

$A_2 A_2$	$A_1 A_2$	$A_1 A_1$	Genotyp
$\mu - a$	$\mu$ $\mu + d$	$\mu + a$	Phänotyp

- (a) Sind die phänotypischen Abstände des Heterozygoten zu beiden Homozygoten gleich, so ist Dominanz abwesend und je ein im Genotyp vorhandenes Allel  $A_1$  verändert den Phänotyp stets um den gleichen Betrag  $a$ .
- (b) Liegt Dominanz von  $A_1$  über  $A_2$  vor, so bildet  $A_1 A_2$  nicht den Phänotyp  $\mu$  aus, sondern den Phänotyp  $\mu + d$ , worin  $d$  die Dominanzabweichung mißt.

$d = 0$	Dominanz abwesend, Phänotyp intermediär
$-a < d < 0, 0 < d < a$	partielle Dominanz
$d = a, d = -a$	vollständige Dominanz
$d > a$	Überdominanz
$d < -a$	Unterdominanz
$\frac{d}{a}$	Dominanzgrad

z.B. Blütenfarbe beim Löwenmäulchen:

$A_1 A_1$  rot

$A_2 A_2$  weiß

$A_1 A_2$  rosa

Auswirkung der Diploidie bei Kreuzungen:

es muss mit bestimmten Wahrscheinlichkeiten für die Allelkombinationen (und damit für die phänotypischen Merkmalsausprägungen) gerechnet werden

→ *Mendelsche Gesetze*

**(a) Genotypische Häufigkeiten**

♀ Elter	♂ Elter								
	$A_i A_i$			$A_i A_j$			$A_j A_j$		
	Häufigkeit $P_z$ von			Häufigkeit $P_z$ von			Häufigkeit $P_z$ von		
	$A_i A_i$	$A_i A_j$	$A_j A_j$	$A_i A_i$	$A_i A_j$	$A_j A_j$	$A_i A_i$	$A_i A_j$	$A_j A_j$
$A_i A_i$	1	0	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	0	1	0
$A_i A_j$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{4}$	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
$A_j A_j$	0	1	0	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	0	1

**(b) Phänotypische Häufigkeiten bei vollständiger Dominanz  $A_i > A_j$**

♀ Elter	♂ Elter					
	$A_i A_i$		$A_i A_j$		$A_j A_j$	
	Häufigkeit $P_p$ von		Häufigkeit $P_p$ von		Häufigkeit $P_p$ von	
	$A_i -$	$A_j A_j$	$A_i -$	$A_j A_j$	$A_i -$	$A_j A_j$
$A_i A_i$	1	0	1	0	1	0
$A_i A_j$	1	0	$\frac{3}{4}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
$A_j A_j$	1	0	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$	0	1

Beachte: die phänotypischen Häufigkeiten in der 1. Nachkommen- generation können (bei vollst. Dominanz) extrem verteilt sein

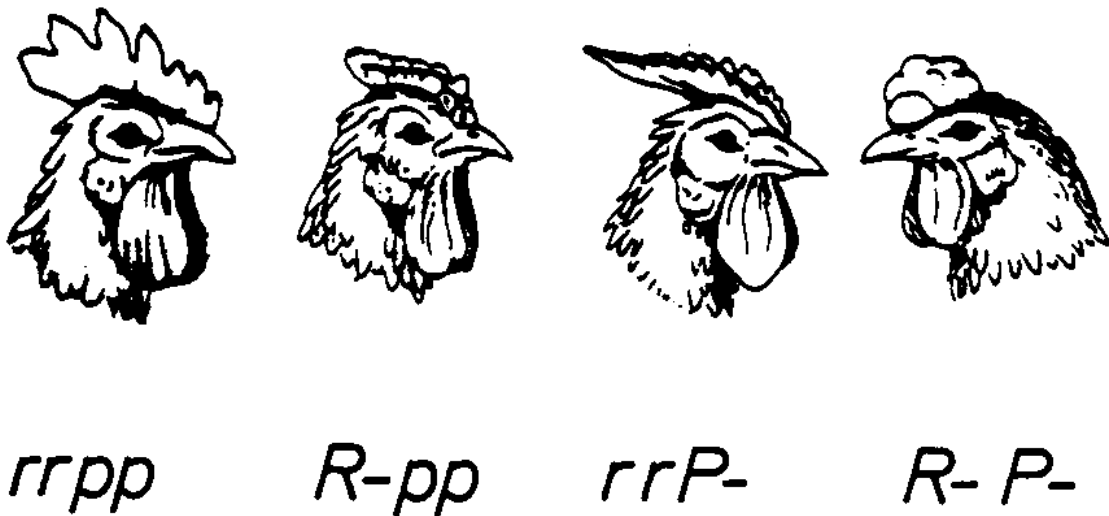
→ eine Analyse allein anhand des Phänotyps erfordert in diesen Fällen auch noch die Untersuchung der 2. (oder sogar weiterer) Nachkommen- generationen

In *Populationen* verhalten sich unter der Voraussetzung der Panmixie (zufällige, gleichverteilte Paarungen) die Allel- häufigkeiten  $a, b$  an einem Genlocus mit 2 Allelen  $A, B$  wie  $a^2 : 2ab : b^2$  (Hardy-Weinberg-Gesetz).

Oft sind *mehrere* Genloci an der Kontrolle eines Merkmals beteiligt: *Polygenie*

Interaktion von Genen, die auf verschiedene Loci verteilt sind:  
*Epistasie*

Beispiel: durch 2 Genloci kontrollierte Kammformen des Haushuhns (Leibenguth 1982, zit. nach Hattemer 1993):



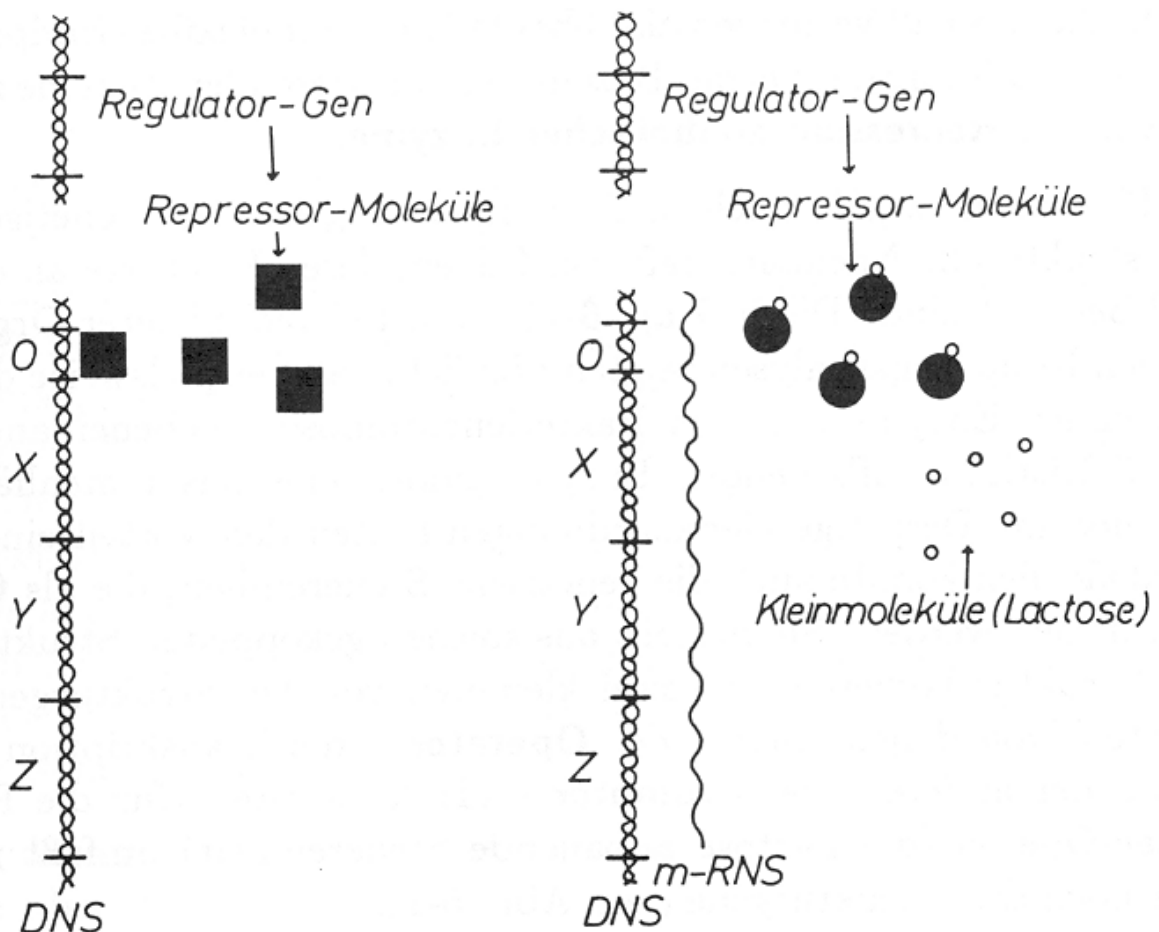
Umgekehrt kann *ein* Gen auch an der Kontrolle *mehrerer* Merkmale beteiligt sein.

Ein solches Gen heißt *pleiotrop*.

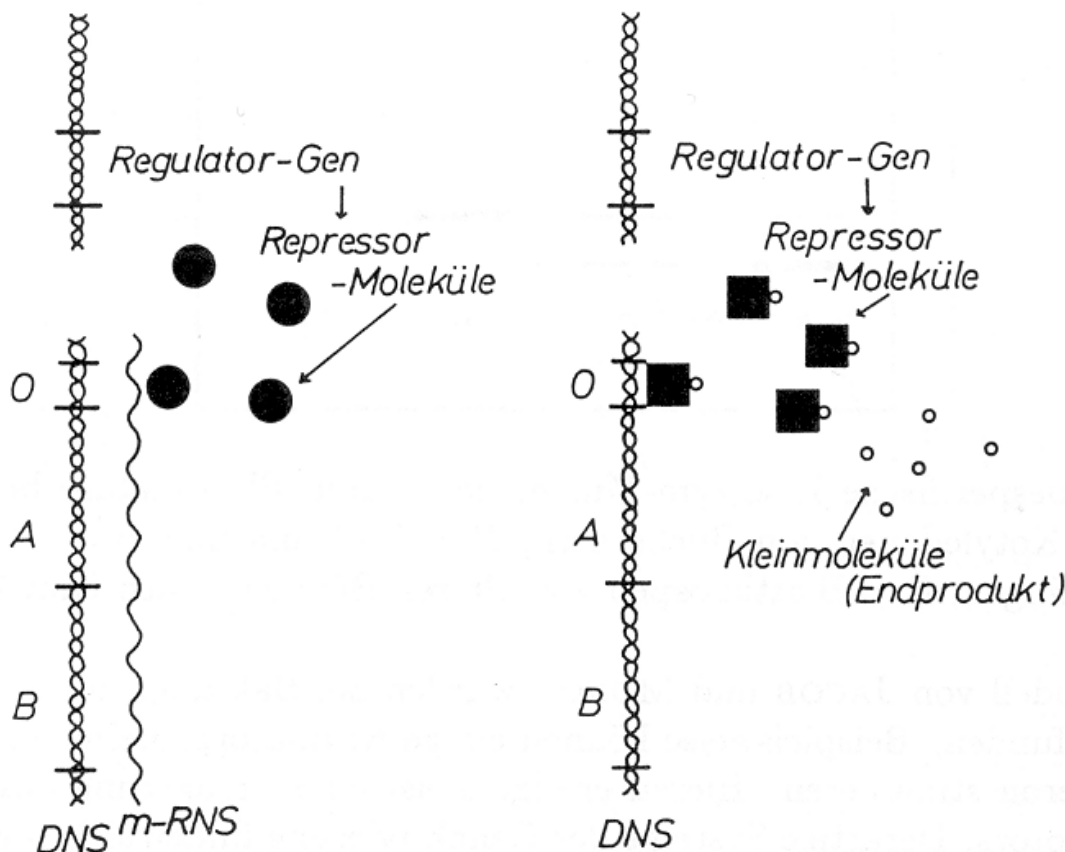
Beispiel: Bei *Drosophila* ruft ein Gen mit der Bezeichnung "*vestigial*" nicht nur die Bildung von Stummelflügeln hervor, sondern beeinflusst auch die Morphologie der Fortpflanzungsorgane, die Position der Borsten und die Viabilität.

## Regelung der Genaktivität in den Zellen:

- bestimmte Strukturgene werden nur "bei Bedarf" exprimiert (z.B. bei Bakterien: Enzymkette für den Abbau von Lactose – nur notwendig, wenn tatsächlich ausreichend Lactose in der Zelle vorhanden)
- ein Repressor (Transkriptionsfaktor) verhindert normalerweise die Transkription durch "Verschließen" eines als "Operator" bezeichneten DNA-Abschnitts
- dieser wird (z.B.) durch Lactose modifiziert und in der Wirkung blockiert → Transkription und Enzymproduktion finden statt



- Variante: Regelung durch das Endprodukt einer metabolischen Kette (negative Rückkopplung)
- Repressor liegt normalerweise in inaktiver Form vor
- das mittels eines Enzymsystems produzierte Endprodukt aktiviert den Repressor → Transkription und damit Synthese der Enzyme werden blockiert → Konzentration des Endprodukts sinkt wieder



- Beteiligung auch mehrerer Co-Repressoren möglich (→ komplexe Netzwerke der Genregulation)

beachte: Rolle des Repressors als Informationsträger bei der Proteinsynthese (Richtung Zytoplasma → DNA, umgekehrt zur m-RNA)

- bei höheren Organismen kommt "interzelluläre" Regulation der Genaktivität hinzu, insbes. durch Hormone
- *langfristige* und *irreversible* Regulation bei der Zelldifferenzierung (verschiedene *Zelltypen* sind charakterisiert durch verschiedene Genexpressionsmuster)