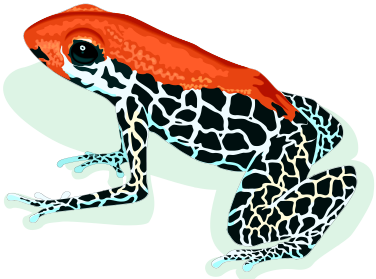
Biologie

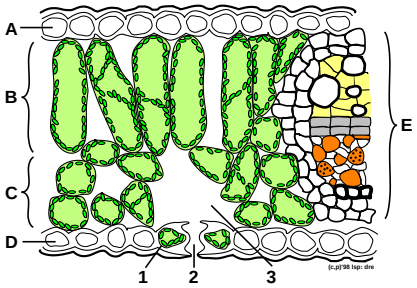
für die Sekundarstufe II

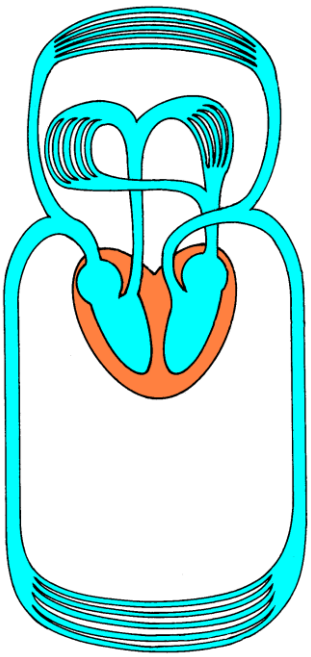
- Genetik - Teil 2 -

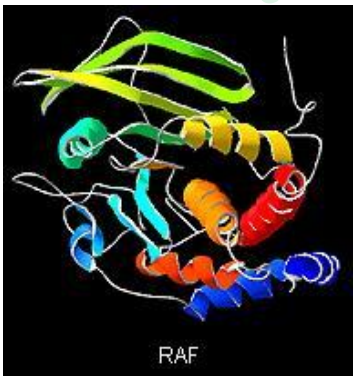
Molekulargenetik; Mutation, Humangenetik, Gentechnik, …

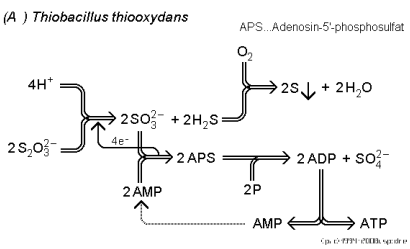
Autor: L. Drews

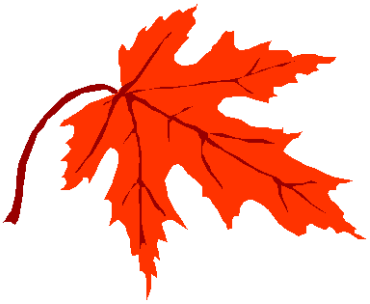


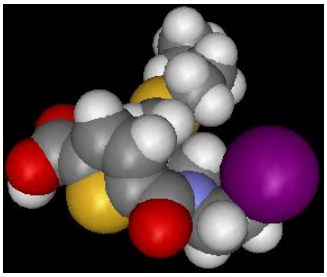












V. 5.9 (2023)

(c,p)1998 - 2023 lsp:dre

Legende:
mit diesem Symbol werden zusätzliche Hinweise, Tips und weiterführende Ideen gekennzeichnet

Nutzungsbestimmungen / Bemerkungen zur Verwendung durch Dritte:

(1) Dieses Skript (Werk) ist zur freien Nutzung in der angebotenen Form durch den Anbieter (lern-soft-projekt) bereitgestellt. Es kann unter Angabe der Quelle und / oder des Verfassers gedruckt, vervielfältigt oder in elektronischer Form veröffentlicht werden.

(2) Das Weglassen von Abschnitten oder Teilen (z.B. Aufgaben und Lösungen) in Teildrucken ist möglich und sinnvoll (Konzentration auf die eigenen Unterrichtsziele, -inhalte und -methoden). Bei angemessen großen Auszügen gehören das vollständige Inhaltsverzeichnis und die Angabe einer Bezugsquelle für das Originalwerk zum Pflichtteil.

(3) Ein Verkauf in jedweder Form ist ausgeschlossen. Der Aufwand für Kopierleistungen, Datenträger oder den (einfachen) Download usw. ist davon unberührt.

(4) Änderungswünsche werden gerne entgegen genommen. Ergänzungen, Arbeitsblätter, Aufgaben und Lösungen mit eigener Autorenschaft sind möglich und werden bei konzeptioneller Passung eingearbeitet. Die Teile sind entsprechend der Autorenschaft zu kennzeichnen. Jedes Teil behält die Urheberrechte seiner Autorenschaft bei.

(5) Zusammenstellungen, die von diesem Skript - über Zitate hinausgehende - Bestandteile enthalten, müssen verpflichtend wieder gleichwertigen Nutzungsbestimmungen unterliegen.

(6) Diese Nutzungsbestimmungen gehören zu diesem Werk.

(7) Der Autor behält sich das Recht vor, diese Bestimmungen zu ändern.

(8) Andere Urheberrechte bleiben von diesen Bestimmungen unberührt.

Rechte Anderer:

Viele der verwendeten Bilder unterliegen verschiedensten freien Lizenzen. Nach meinen Recherchen sollten alle genutzten Bilder zu einer der nachfolgenden freien Lizenzen gehören. Unabhängig von den Vorgaben der einzelnen Lizenzen sind zu jedem extern entstandenen Objekt die Quelle, und wenn bekannt, der Autor / Rechteinhaber angegeben.	
public domain (pd)	Zum Gemeingut erklärte Graphiken oder Fotos (u.a.). Viele der verwendeten Bilder entstammen Webseiten / Quellen US-amerikanischer Einrichtungen, die im Regierungsauftrag mit öffentlichen Mitteln finanziert wurden und darüber rechtlich (USA) zum Gemeingut wurden. Andere kreative Leistungen wurden ohne Einschränkungen von den Urhebern freigegeben.
gnu free document licence (GFDL; gnu fdl)	
creative commens (cc) creative commons	BY: od. neu … Namensnennung … nichtkommerziell … in der gleichen Form … unter gleichen Bedingungen
Die meisten verwendeten Lizenzen schließen eine kommerzielle (Weiter-)Nutzung aus!	

Bemerkungen zur Rechtschreibung:
Dieses Skript folgt nicht zwangsläufig der neuen **ODER** alten deutschen Rechtschreibung. Vielmehr wird vom Recht auf künstlerische Freiheit, der Freiheit der Sprache und von der Autokorrektur des Textverarbeitungsprogramms microsoft ® WORD ® Gebrauch gemacht.
Für Hinweise auf echte Fehler ist der Autor immer dankbar.

Inhaltsverzeichnis:

Seite

6. Speicherort der Erbinformation – die DNS 7
Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen 7
6.1. submikroskopische Lokalisierung der Erbinformationen 8
6.1.0. auf der Suche nach der "Erbsubstanz" 8
6.1.1. die DNS - Desoxyribonukleinsäure 11
Definition(en): Desoxyribonucleïnsäure (DNS, DNA) 13
6.1.1.1. der Feinbau der DNS 14
Definition(en): Nucleosid 15
Definition(en): Nucleotid 16
Definition(en): Nucleïnbase (DNS-Base) 16
6.1.2. die RNS - Ribonukleinsäure 18
Definition(en): Ribonucleïnsäure (RNS) 18
6.2. Replikation der DNA (Reduplikation) 20
Definition(en): Replikation / Reduplikation 21
6.2.1. Erforschung des Replikations-Prinzips 26

7. Realisierung der Erbinformationen 31
Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen 31
Definition(en): zentrales Dogma 33
Definition(en): Genom 33
7.1. Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese 34
Exkurs: Arbeits-Methodik beim BEADLE-TATUM-Versuch 36
Definition(en): Gen 39
Definition(en): Cistron 40
7.1.1. "Ein-Gen-ein-Protein"-Hypothese 42
7.1.2. "Ein-Gen-ein-Polypeptid"-Hypothese 42
7.2. Transkription: 44
7.2.1. die Transkription im Detail 46
Definition(en): Transkription 48
mRNA-Biosynthese bei Bakterien (Übersicht) 49
Exkurs: mRNA-Impfstoffe 50
7.3. Umsetzung der Erbinformationen in die Stoffwechsel-Welt 51
Exkurs: ein Verständnis-Modell für Replikation, Transkription und Translation 51
7.3.1. der genetische Code 52
Definition(en): Eiweiß / Proteïn 52
Definition(en): Peptid 52
Definition(en): Aminosäure 53
Exkurs: Bau und chemische Struktur von Proteinen 53
Definition(en): genetischer Code 58
Definition(en): Codon 58
7.3.1.1. Aufklärung des genetischen Code's 59
Exkurs: Auf der Suche nach dem (genetischen) Code 60
Exkurs: Evolution des genetischen Codes 64
7.3.2. Protein-Biosynthese – die Translation 65
Definition(en): Translation / Protein-Biosynthese 70
Definition(en): Proteom 71
weitere Bilder zum Thema: 71
Exkurs: Bedeutung der Proteine für das Leben 74
Protein-Biosynthese bei Bakterien (Übersicht) 78
Exkurs: Alternatives Splicing 79
7.4. Gen-Regulation 82
Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen 82
Definition(en): Gen-Regulation 85
Definition(en): Steuerung 85
Definition(en): Regelung 85
7.4.1. einfache Vorstellungen zur Gen-Regulation 86
Definition(en): epigenetische Code 88

7.4.2. das Operon-Modell der Gen-Regulation ... 89
Definition(en): Operon ... 89
7.4.2.1. das lac-Operon ... 89
Exkurs: Transkription im Detail – das Trp-Operon ... 93
Exkurs: Lac-Operon – die Zweite (cAMP-Steuerung) ... 94
7.4.3. Regulone – Operone im Zusammenspiel ... 95
Definition(en): Regulon ... 95
7.4.3.1. das erweiterte lac-Operon-Modell ... 95
7.4.3.2. das Arabinose-Regulon ... 96
7.4.4. Gen-Regulation bei Eucyten ... 98
7.4.5. BRITTEN-DAVIDSON-Modell der Gen-Regulation ... 101
7.4.6. Steuerungs-Gene / Entwicklungs-Kontroll-Gene ... 103
Definition(en): homöotische Gene / homeotische Gene ... 107
Definition(en): Hox-Gen ... 107
Definition(en): homöotische Box / Homöobox / Homeobox ... 108
Exkurs: Die ewig lebende Qualle ... 114
7.4.7. Regulation durch Methylierung von Nukleotiden ... 115
7.4.8. Regulation durch Histon-Modifikationen ... 117
7.4.9. Regulation durch Veränderung der Chromatin-Struktur ... 119
7.4.10. Regulation der Genaktivität durch die MikroRNA ... 120
long noncoding RNA (lncRNA) ... 120
7.4.11. RNA Interferenz ... 121
7.4.12. epigenetische Löschung(en) während der Ontogenese ... 122
7.4.13. Epigenetik und EvoDevo ... 123
Definition(en): Epigenetik ... 123
7.4.14. Diskussion: Hatte LAMARCK nun doch recht? ... 125
7.5. Was bestimmt unser Leben – die Gene oder die Umwelt? ... 128
7.6. Differenzierung von Zellen ... 131
Definition(en): Transkriptom ... 131
Definition(en): Zelldifferenzierung ... 131
7.6.1. Differenzierung pflanzlicher Zellen ... 132
7.6.2. Differenzierung tierischer Zellen ... 133
Exkurs: Modell-Organismus *Caenorhabditis elegans* ... 134

8. Veränderung von Merkmalen ... 136
Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen ... 136
8.1. variable Ausprägung vererbter Merkmale – Modifikation ... 137
Definition(en): Modifikation ... 137
Definition(en): Modifikabilität ... 137
Definition(en): Reaktions-Norm ... 138
Definition(en): phänotypische Variation ... 139
Exkurs: ein bisschen Statistik – Teil 3 ... 145
8.1.1. besondere Beispiele für Modifikationen ... 147
Definition(en): fließende Modifikation / flukturierende Modifikation ... 148
Definition(en): umschlagende Modifikation / alternative Modifikation ... 148
8.1.2. Modifikation beim Menschen ... 149
8.2. Mutationen ... 151
Definition(en): Mutation ... 151
Definition(en): Mutations-Rate ... 151
Definition(en): Spontan-Rate ... 152
Definition(en): Mutagen ... 155
Definition(en): negative Mutation ... 159
Definition(en): positive Mutation ... 159
Definition(en): neutrale Mutation ... 159
8.2.1. Mutations-Beispiele bei Pflanzen ... 161
8.2.2. Mutations-Beispiele bei Tieren ... 162
8.2.3. Mutations-Beispiele bei Menschen ... 163
8.2.4. besonders wirksame Mutagene ... 169
8.3. weitere spezielle Mutationen beim Menschen und ihre physiologischen Konsequenzen ... 170

8.4. Reparatur-Mechanismen für bestimmte DNS-Schäden ... 178
8.4.x. Rück-Mutation ... 178
8.4.x. Excisions-Reparatur von Dimeren ... 178
8.4.x. Reparatur-Mechanismen beim Menschen ... 179
8.5. epigenetische Veränderungen / Vererbung ... 180

9. weitere traditionelle Fach-Gebiete der Genetik ... 183
Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen ... 183
9.x. Züchtung ... 184
Definition(en): Züchtung ... 184
Definition(en): Auslesezüchtung ... 186
Definition(en): Kombinationszüchtung ... 186
Definition(en): Mutationszüchtung ... 186
Definition(en): Heterosiszüchtung ... 186
9.x.1. Pflanzen-Zucht-Methoden / -Techniken / -Verfahren ... 187
9.x.2. Tier-Zucht-Methoden / -Techniken ... 190
9.2. Populations-Genetik ... 192
9.2.1. das HARDY-WEINBERG-Gesetz / das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht ... 193
Definition(en): Gen-Frequenz ... 197
Definition(en): Allel-Frequenz ... 197
Definition(en): Inzidenz ... 198
9.2.1.1. das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht für intermediäre Erbgänge ... 199
9.2.1.2. das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht für Erbgänge mit Letalfaktoren ... 200
9.2.1.3. der Einfluss der Selektion auf das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht ... 201
9.x.y.z. weitere genetisch-assoziierte demographische Ansätze / Begriffe ... 201
Definition(en): Fortpflanzungswert ... 201
Definition(en): effektive Populationsgröße ... 202
Definition(en): kleinste überlebensfähige Population (MVP) ... 203
9.3. Verhaltens-Genetik ... 204

10. moderne genetische Methoden, Theorien und Erkenntnisse ... 205
Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen ... 205
10.x. Diskussion um den Phänotyp ... 206
Definition(en): erweiterter Phänotyp ... 206
10.x.y. der erweiterte Phänotyp ... 206
Definition(en): erweiterter Phänotyp ... 206
10.x. Gen-Technik(en) ... 207
Definition(en): Gen-Technik ... 207
Labor-Techniken in der Mikro-Biologie und Gen-Technik ... 210
allgemeiner Ablauf gentechnischer Verfahren ... 211
Grundlagen und Basis-Techniken ... 211
Definition(en): Plasmid ... 212
Definition(en): Transformation ... 212
Rekombination bei Bakterien ... 213
Gen-Transfer ... 216
Gen-Bibliotheken und Gen-Sonden ... 218
Definition(en): Gen-Bibliothek ... 218
Definition(en): Gen-Sonde ... 218
10.x.x. PCR - Polymerase-Kettenreaktion ... 219
Definition(en): Polymerase-Kettenreaktion (PCR) ... 222
DNA-Sequenzierung ... 223
Protein-Design ... 225
Definition(en): Mutagenese ... 225
Definition(en): Muteïne ... 225
10.x. Viren – die ersten Gentechniker ... 226
10.x.0. Viren und die Biologie ... 226
10.x.1. Arten und Einteilung von Viren ... 227
10.x.2. Arbeitsweise von Viren ... 230
10.x.3.1. Bau und Funktionsweise von Viren ... 231
10.x.2.1.1. lytischer Zyklus ... 234

10.x.1.1.2. lysogener Zyklus ... 237
Exkurs: schwanger wegen Retro-Viren? ... 238
10.x.3. Ausbreitung von Viren - Epidemiologie ... 238
10.x.x. Viren gegen Krebs ... 240
10.x. Klonen ... 241
Definition(en): Klon ... 241
Definition(en): Klonen ... 242
Definition(en): Klonierung ... 242
Definition(en): reproduktives Klonen ... 242
Definition(en): somatisches Klonen ... 243
Definition(en): therapeutisches Klonen ... 244
Definition(en): Epigenetik ... 244
10.x. Gen-Therapie ... 246
Definition(en): Gentherapie ... 246
10.x.y. industrielle Produktion mit gentechnisch-veränderten Mikroorganismen ... 248
10.x.y. grüne Gen-Technik ... 250
Definition(en): grüne Gen-Technik ... 250
10.x.y.z. Bt-Mais ... 251
10.x.y.z. Golden-Rice ... 252
10.x.y. rote Gen-Technik ... 253
Definition(en): rote Gen-Technik ... 253
10.x. durch Menschen veränderte Organismen ... 254
Definition(en): gentechnisch veränderte Organismen ... 254
Definition(en): genetisch modifizierte Organismen ... 254
10.x.y. transgene Organismen ... 255
Definition(en): transgene Organismen ... 255
Definition(en): Transgene ... 257
10.x. Aufklärung der vollständigen Erbinformationen ... 258
10.x.1. Nachweis von Mutterschaft und Vaterschaft ... 258
10.x.x. Aufklärung der Nucleotid-Sequenzen / Aminosäure-Sequenzen ... 261
10.x.1. Human-Genom-Projekt ... 262
10.x.x. der genetische Stammbaum ... 262
Definition(en): genetischer Stammbaum ... 262
10.x.x. das Cre/loxP-System ... 263
10.x. der genetische Fingerabdruck (DNA-Fingerprint) ... 265
Definition(en): genetischer Fingerabdruck ... 267
10.x. Genom-Editing / Gen-Scheren / CRISPR/Cas ... 269
10.x.y. Hintergrund ... 269
10.x.y. CRISPR/Cas – Bau und Funktion ... 270
10.x.y. Anwendung von CRISPR/Cas als Gen-Editier-Methode ... 273
10.x. auf der Suche nach Adam und Eva ... 276
10.x.y. Haplo-Typen und Haplo-Gruppen ... 276
Definition(en): Haplo-Typ ... 276
Definition(en): Haplo-Gruppe ... 276
10.x. genetische Prägung ... 278
10.x. das Alterungs-Gen – oder die Suche nach ewigem Leben ... 279
10.x. Stammzellen-Forschung ... 281
Definition(en): Stammzellen ... 281
Definition(en): embryonale Stammzellen ... 281
Definition(en): therapeutische Klonen ... 281
Definition(en): postembryonale Stammzellen ... 282
10.x. künstliche genetische Programmierung ... 282

11. kurze Geschichte der Vererbungslehre / Genetik ... 283

Literatur und Quellen ... 297

6. Speicherort der Erbinformation – die DNS

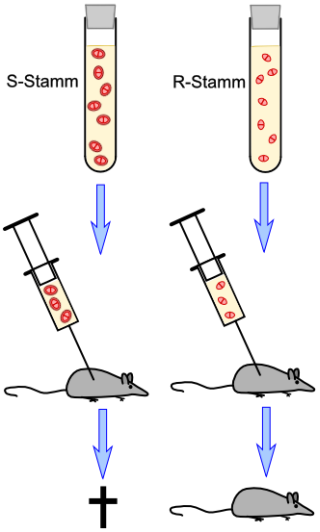
Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen
Wie sind die Erbinformationen gespeichert? Was wird eigentlich genau gespeichert? Welchen Code benutz die Natur für die Speicherung von Erbinformationen? Heißt es nun richtig DNA oder DNS? Wer hat die Struktur der DNS aufgeklärt? Warum war das so schwierig? Haben die Bakterien, Pilze, Pflanzen und Tiere eigentlich verschiedene genetische Codes? Wie sehen die aus?

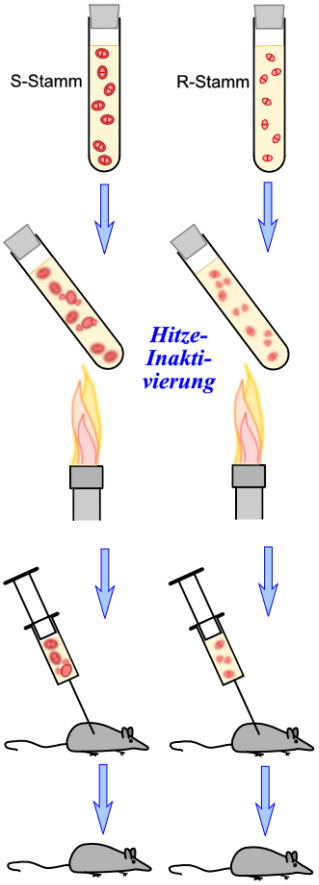
Bis vor rund 70 Jahren war die Chromosomen-Theorie der Vererbung und die MORGANsche Gen-Lokalisierung die Grenze der genetischen Wissenswelt. Man war sich einig darüber, dass die Informationen über die Chromosomen vererbt wurden. Sogar die Lge der einzelnen Merkmale / Gene auf den Chromosomen war durch die MORGANschen Kreuzungs-Versuche aufgeklärt. Beim Bau und der Zusammensetzung der Chromosomen konnte man aber nur sehr allgemeine Kenntnisse vorweisen. Man wußte, dass sie aus Proteinen, Phosphorsäure, einem abgewandelten Zucker (Zucker-Derivat) und mehreren Nuclein-Basen bestehen. Weiterhin waren die Mengen-Verhältnisse bekannt, in denen die einzelnen Bau-Komponenten vorkamen, aber wie diese Stoffe zusammengesetzt Chromosomen ergeben, war ein großes Rätsel. Das sollte auch bis in die 1950iger Jahre so bleiben. Mit den damaligen Analysen konnte man schon feststellen, dass bestimmte Nukleinbasen immer in vergleichbarer Menge vorkamen. So waren die Anteile von Adenin und Thymin sowie die Anteile Guanin und Cytosin immer ungefähr gleich und artspezifisch. Zwischen den Arten gab es aber zwischen den Anteilen von Adenin bzw. Thymin gegenüber Guanin bzw. Cytosin deutliche Unterschiede. Als Problem blieb auch, wie die Natur mit diesen Stoffen, die ja so gar nichts mit den Proteinen oder Merkmalen (z.B. Farbstoffe) zu tun hatten, die Erbinformationen verschlüsseln (codieren).
Wie genau Gene aussehen, wusste niemand und es gab auch kaum ernst zu nehmende Theorien darüber.

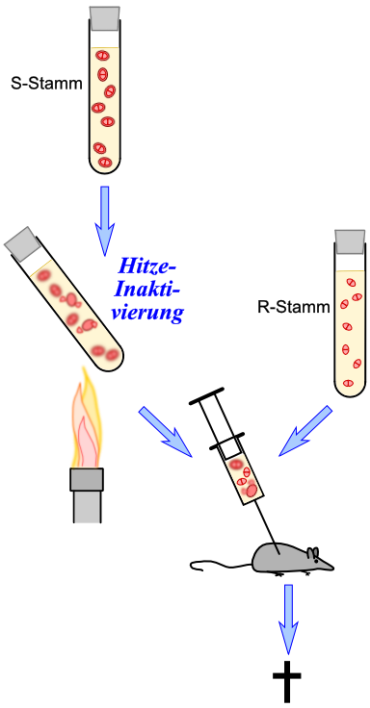
6.1. submikroskopische Lokalisierung der Erbinformationen

6.1.0. auf der Suche nach der "Erbsubstanz"

Der genaue Aufbau der Chromosomen bzw. des Chromatins blieb auch lange nach dem Aufstellen der Chromosomen-Theorie ein Rätsel. Nach und nach konnten einzelne Stoffe identifiziert werden, aus denen die Chromosomen bestanden.
Das Chromatin ist im Wesentlichen aus Proteinen und der DNS zusammengesetzt.
Im Jahr 1889 isolierte Richard ALTMANN Proteine und Nukleinsäuren aus dem Chromatin.
1896 findet dann Albrecht KOSSEL die vier Basen Adenosin (A), Cytosin (C), Guanin (G) und Thymin (T) in der Erbsubstanz.
Phoebus LEVENE (1919) beschreibt die drei stofflichen Gruppen, die die Erbsubstanz aufbauen: Stickstoff-Basen, Zucker und Phosphorsäure. Er vermutet eine Ketten-artige Molekül-Struktur, bei der die Phosphorsäure die Nukleotide verbindet.
1928 untersucht Frederick GRIFFITH verschieden infektiöse Bakterien-Stämme. Dabei findet er bei den Erregern der Lungen-Entzündung (bei Mäusen) den bakteriellen Erreger *(s) Pneumococcus spec.* in zwei verschiedenen Stämmen.
Infektionen mit Stamm S sind tödlich. Das S steht für smooth (glatt). Bei diesem Stamm sind immer zwei Zellen von einer gemeinsamen Schleim-Kapsel umschlossen.
Dder Stamm R (rough (rau)), der ohne eine Schleim-Kapsel ist, wirkt nicht infektiös.
GRIFFITH weist dann nach, dass durch eine Wärmebehandlung die Bakterien ihre Infektiösität verlieren. Nach der Wärme-Behandlung von Stamm S gab es somit keine infektiöse Wirkung mehr. Stamm R war auch Wärme-behandelt weiterhin nicht-infektiös. (s.a. Abb. rechts)

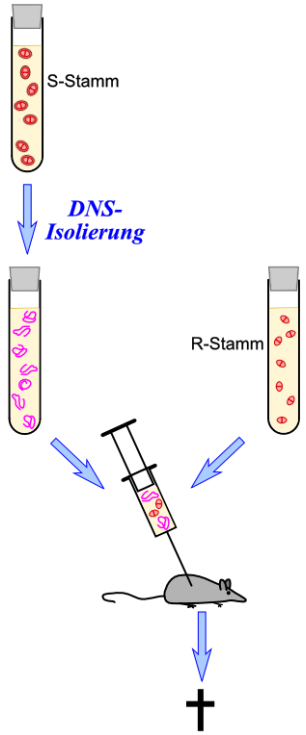




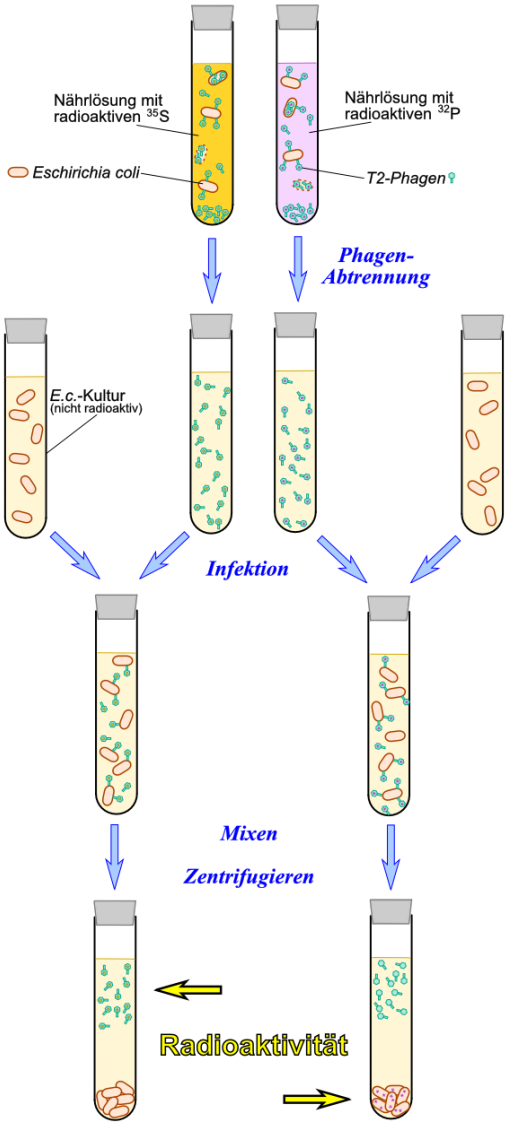


In einem weiteren Versuch benutzte er wieder den Wärme-behandelten S-Stamm und mischte R-Bakterien zu (, die ja eigentlich auch nicht-infektiös sind). (Abb. links)
Trotzdem starben die mit dem Gemisch infizierten Mäuse an Lungen-Entzündung.
Irgendwie musste das krankmachende Merkmal (trotz der Wärme-Behandlung) auf die R-Pneumokokken übertragen worden sein. Dieser Vorgang wird Transformation genannt.
Transformation ist auch in der freien Natur eines der wichtigen Informations-austauschenden Verfahren bei den asexuellen Bakterien. So werden z.B. erworbene Immunitäten / Resistenzen weitergegeben.

VOIT und KUHLENBECK erklären 1932 die DNS als wirksamen Bestandteil im Chromatin. Bis hierher waren es – laut damals geltender wissenschaftlicher Lehrmeinung – die Proteine im Chromatin, die für die Kodierung der Erbinformationen verantwortlich sind.
1943/44 nahm Oswald AVERY in Zusammenarbeit mit Colin MACLEOD und Maclyn McCARTY die Versuche von GRIFFITH (1928) wieder auf und erweiterte sie. Er führt die Transformations-Versuche mit den jeweils isolierten Bestandteilen des Chromatin's (Polysaccahride, Proteine und DNS) durch.
So isolierte er aus dem S-Stamm die DNS und mischte diese zum (nicht-infektiösen) R-Stamm. Wieder starben die Mäuse an Lungen-Entzündung.
Beim Zusetzen von Polysacchariden und Proteinen (des S-Stamm's zum R-Stamm) kam es zu keinen Erkrankungen. Damit war der wissenschaftliche Nachweis erbracht, dass die DNS die Informations-tragende Substanz ist.
HERSHEY und CASE führten 1952 ähnliche Experimente mit Bakterien und zugehörigen Bakteriophagen durch. Sie arbeiten mit dem Darm-Bakterium *(s) Eschirichia coli* und T2-Phagen. Bakteriophagen (kurz Phagen) sind Viren, die Bakterien angreifen und sich in ihnen vermehren. Nähere Erläuterungen zur Vermehrung von Phagen findet man im Skript Cytologie.



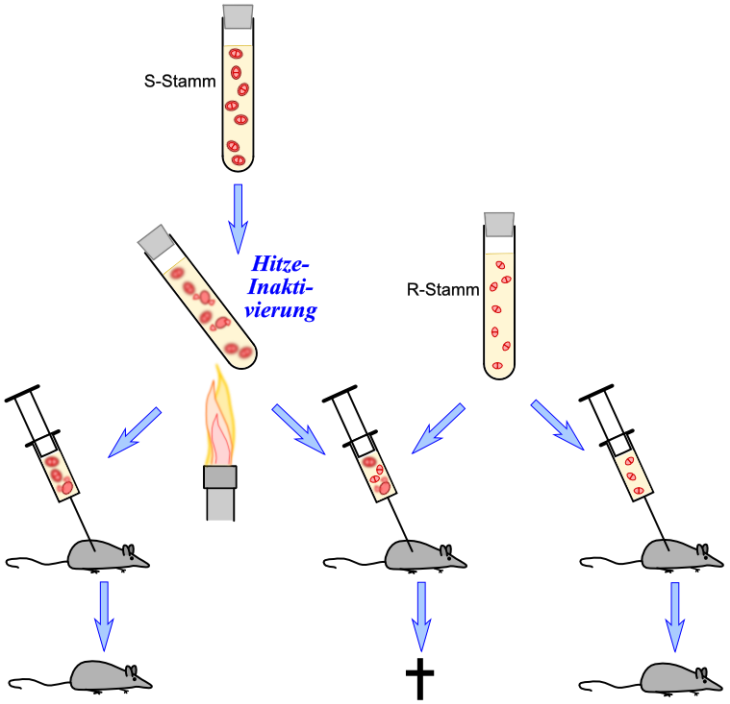
Bakteriophagen bestehen nur aus Proteinen und DNS (oder RNS). Das genetische Material ist in eine Protein-Hülle eingepackt.
HERSHEY und CASE nutzten radioaktive Isotope, um zwischen Proteinen und DNS zu unterscheiden. Mittels dem radioaktiven Phosphor-Isotop ^{32}P (P-32) sollte die DNS erkannt werden. Phosphor wird praktisch nicht in Proteinen eingebaut, aber als Phosphorsäure ist es elementarer Bestandteil der DNS.
Um die Proteine zu erkennen, benutzten sie das Schwefel-Isotop ^{35}S (S-35). Schwefel wird wiederum praktisch nur in Proteinen eingebaut. Die einzige Protein-bildende, Schwefel-haltige Aminosäuren ist Cystein.
Bei der Zucht von Phagen in radioaktiven Nährlösungen entstehen dann nur markierte Phagen. Für Infektions-Versuche – nach dem Prinzip von GRIFFITH und AVERY – wurde nun nicht-radioaktiven Bakterien-Kulturen die unterschiedlich markierten (radioaktiven) Bakteriophagen zugesetzt.
Kurz nach der Infektion mixten die beiden Forscher die Kulturen. Dadurch schüttelten die an den Bakterien noch außen anhaftenden Phagen ab. Die Kultur wurde dann zentrifugiert. Dabei bilden die Bakterien dann den Bodensatz. Die Phagen sammeln sich weiter (oben) in der Lösung (Überstand). Abschließend erfolge die Messung der Radioaktivität. Dabei fand man in den Versuchen mit ^{35}S nur in der Flüssigkeit Radioaktivität (Bodensatz nicht).



Die Versuche mit ^{32}P zeigen nur einen radioaktiven Bodensatz. Der Überstand war nicht radioaktiv.

Aufgaben:

1. *Erläutern Sie die Versuche von GRIFFITH und erklären Sie aus heutiger Sicht, warum die Versuche so abliefen!*
2. *Ein Mitschüler behauptet, GRIFFITH hat seine Versuche eher wie nebenstehend abgebildet durchgeführt. Bewerten Sie seine Behauptung und erläutern Sie, warum das so nicht abgelaufen sein kann, bzw. wieso es so abgelaufen sein müsste!*

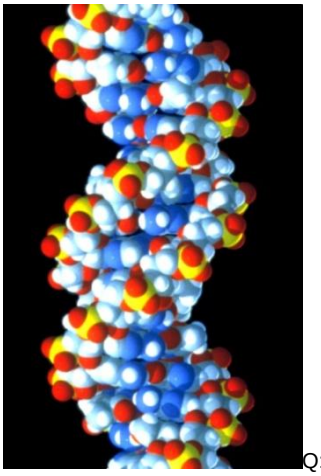


3.

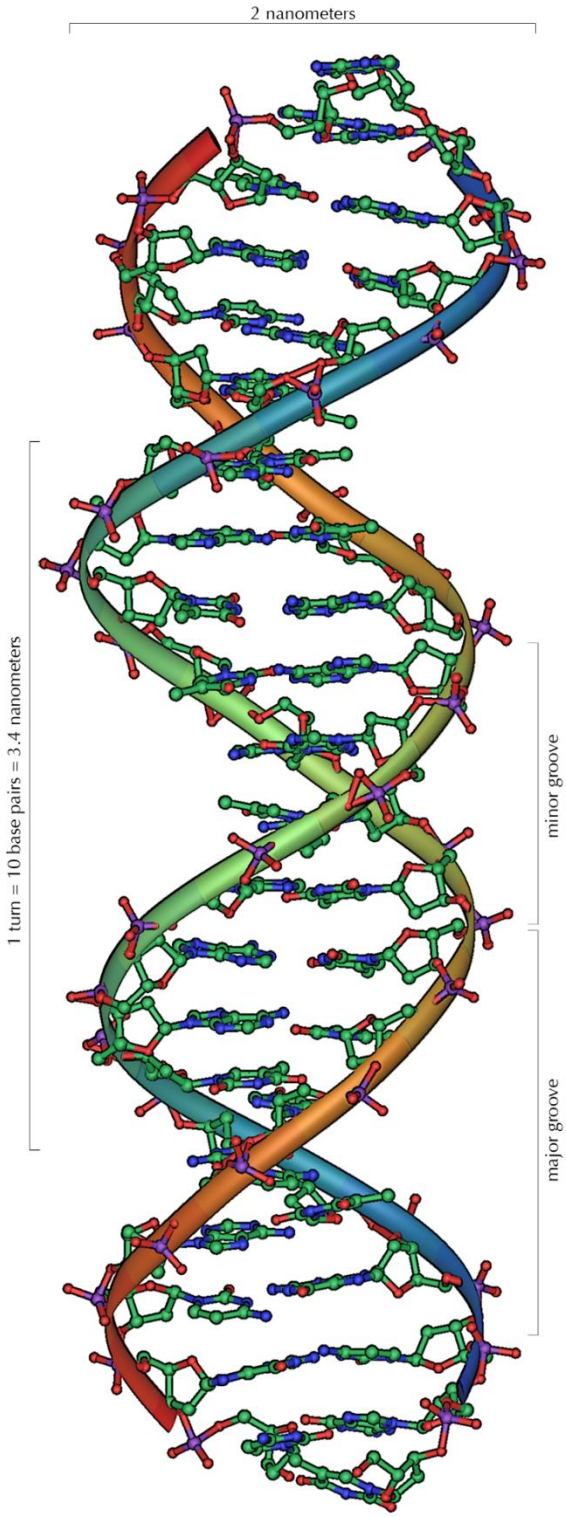
1950 Erwin CHARGAFF findet für die Nukleotide A und T sowie C und G immer gleiche Anteile
Art-spezifische Verteilung zwischen Paaren A/T und C/G
→ CHARGAFF-Regel

6.1.1. die DNS - Desoxyribonukleinsäure

Eine Isolierung der DNS (quasi als Stoff) – damals hieß sie auch noch nicht so – gelang zuerst Friedrich MIESCHER (1844 – 1895) aus Eiterzellen. Er charakterisierte die "Erbsubstanz" auch als erster als eine Phosphor-haltige Säure.
Später konnte dann die genaue stoffliche Zusammensetzung aufgeklärt werden. Die DNS – als Nicht-Protein-Anteil – setzt sich demnach aus den drei Bestandteilen einem Kohlenhydrat-Abkömmling (β-D-Desoxiribofuranose, kurz auch: Desoxyribose), Phosphorsäure und verschiedenen Stickstoff-Basen (Adenin, Cytosin, Guanin od. Thymin) zusammen. Die genaue Bau-Anordnung dieser Bestandteile war bis zur Mitte des 20.Jahrhunderts völlig ungeklärt.
Man nahm an, dass die Erbsubstanz besonders kompliziert gebaut sein muss, um die Vielfalt der Merkmale zu kodieren.
Wie ein Blitz schlug 1953 ein kleiner bescheidener Beitrag von CRICK und WATSON in der Zeitschrift "NATURE" ein. Durch Auswertungen von RÖNTGEN-Struktur-Analysen war es den beiden gelungen, die chemische Natur eines Teils des Chromatins, der Desoxyribonukleinsäure (DNS; engl.: DNA (Desoxyribonucleic acid)), zu entschlüsseln.



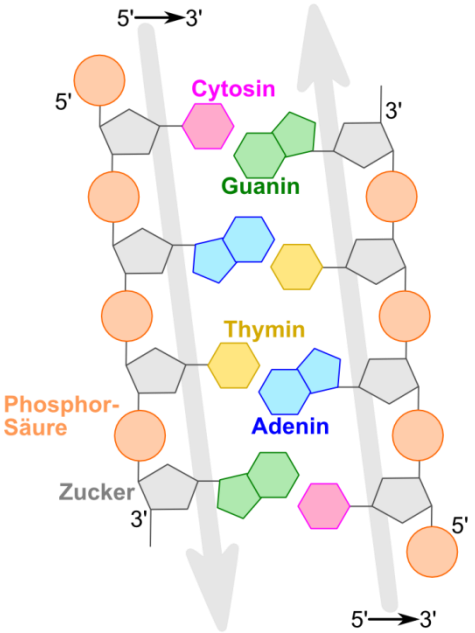
Q: de.wikipedia.org

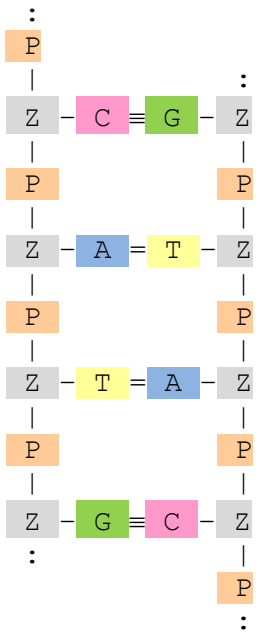


Q: de.wikipedia.org

Neben WATSON und CRICK erhielt auch der oft vergessene Maurice WILKINS den NOBEL-Preis für die bahnbrechende Struktur-Aufklärung. Einen wesentlichen Beitrag zur Strukturaufklärung wurde auch durch Rosalind FRANKLIN geleistet. Sie erhielt den Preis aber nicht, da sie vorher starb. Laut den NOBEL-Preis-Statuten dürfen nur lebende Personen den Preis erhalten.
Die Aufklärung der molekularen Struktur der Erbinformationen sowie deren Umsetzung in der Zelle läutete die Phase der **molekularen Genetik** ein.

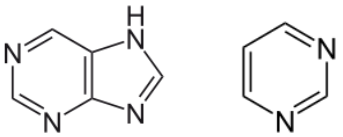
Das DNS-Molekül kann man sich wie eine fast unendliche Spirale (Helix) vorstellen. Eigentlich sind es zwei Spiralen, die ineinander geschraubt sind. Man spricht deshalb von einer Doppel-Helix. Vergleichbar ist der Bau der DNS mit einer Strickleiter, die verdreht wurde. Die Spiralgänge sind unterschiedlich voneinander entfernt. Ein kleiner und ein größerer Abstand (Fuge) wechseln ständig. Jede Spirale (quasi das Seil der Strickleiter) selbst besteht abwechselnd aus einem Kohlenhydrat- und einem Phosphorsäure-Molekül.
Die beiden Spiralen sind dabei gegenläufig, d.h. der Wechsel von Zucker-Derivat und Phosphorsäure beginnt bei dem einen Strang oben, bei dem anderen entsprechend unten.



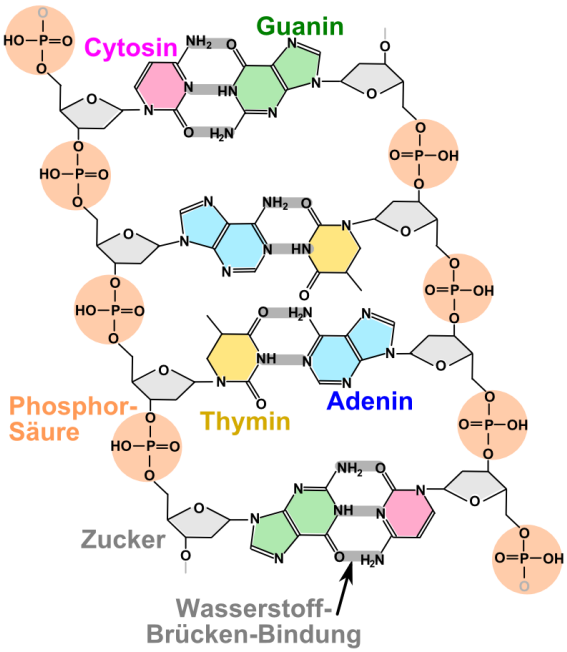


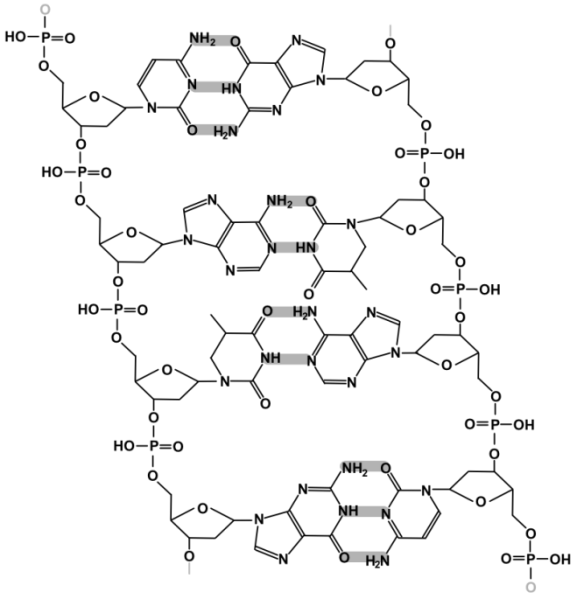
Strickleiter-ähnliche Anordnung
der Bausteine der DNS

Zwischen zwei gegenüberliegenden Kohlenhydrat-Derivaten sind jeweils zwei Nuclein-Basen - quasi wie Leiterstufen / Sprosse - angeordnet. (Abb. oben rechts)
Die Basen haben entweder einen Purin- oder einen Pyrimidin-Grundkörper. Sie sind sehr stickstoffhaltig und werden deshalb oft auch als Stickstoff-Basen bezeichnet. In einer Sprosse sind immer jeweils ein Purin- und ein Pyrimidin-Körper kombiniert.
Innerhalb einer Sprosse ist immer eine Purin- und eine Pyrimidin-Base kombiniert. Die beiden Basen sind über Wasserstoff-Brücken-Bindung miteinander verbunden.



Purin- und Pyrimidin-Grundkörper
Q: de.wikipedia.org (Sponk, NEUROtiker)



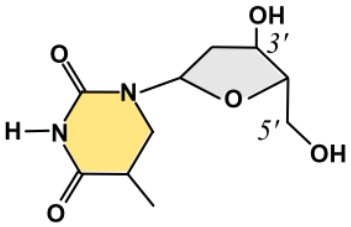


Definition(en): Desoxyribonucleïnsäure (DNS, DNA)
Die Desoxyribonukleinsäure (DNS; engl.: DNA, desoxyribonucleic acid) ist ein (biologisches) Makromolekül, das als Träger für die Erbinformationen fungiert.
Die DNS ist ein doppelsträngig gebautes, komplementäres, helikales Makromolekül aus Nukleïnbasen, dem Zucker-Derivat Desoxyribose und Phosphorsäure.

6.1.1.1. der Feinbau der DNS

Jeweils eine Nuclein-Base und ein Zucker(-derivat)-Molekül (Desoxyribose) bilden zusammen ein Nucleosid.
In der DNS kommen die nachfolgenden Nucleoside vor:

Desoxy-Adenosin (Adenin + Desoxyribose)
Desoxy-Cytidin (Cytosin + Desoxyribose)
Desoxy-Guanosin (Guanin + Desoxyribose)
Desoxy-Thymidin (Thymin + Desoxyribose)



Nucleosid Thymidin

:
= A – Z
:
Desoxy-Adenosin dA

:
≡ C – Z
:
Desoxy-Cytidin dC

:
≡ G – Z
:
Desoxy-Guanosin dG

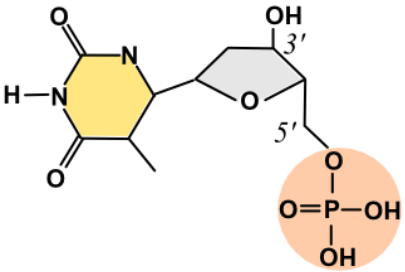
:
= T – Z
:
Desoxy-Thymidin dT

Struktur-Elemente der DNS

Base (B)		Nucleosid (B+Z)		
Adenin	Ade	Desoxy-Adenosin	dA	***Purin-Base***
Cytosin	Cyt	Desoxy-Cytidin	dC	***Pyrimidin-Base***
Guanin	Gua	Desoxy-Guanosin	dG	***Purin-Base***
Thymin	Thy	Desoxy-Thymidin	dT	***Pyrimidin-Base***

Nimmt man die Phosphorsäure als drittes Bauelement dazu, spricht man von einem (Mono-)Nucleotid (s.a. z.B. Abb. rechts).
Für die oben besprochenen Nucleoside ergeben sich somit die Nucleotide:

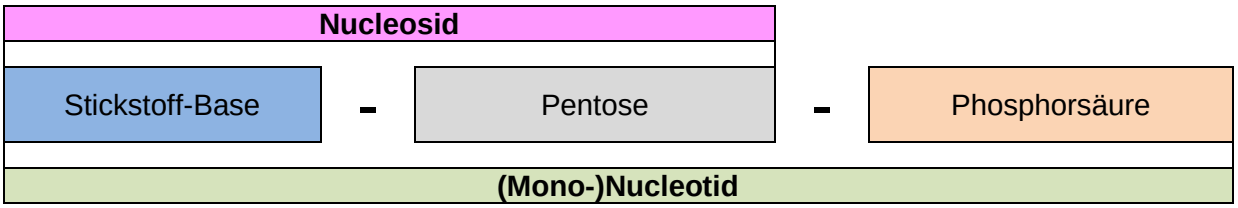
Desoxy-**A**denosin**m**ono**p**hosphat dAMP
Desoxy-**C**ytidin**m**ono**p**hosphat dCMP
Desoxy-**G**uanosin**m**ono**p**hosphat dGMP
Desoxy-**T**hymidin**m**ono**p**hosphat dTMP



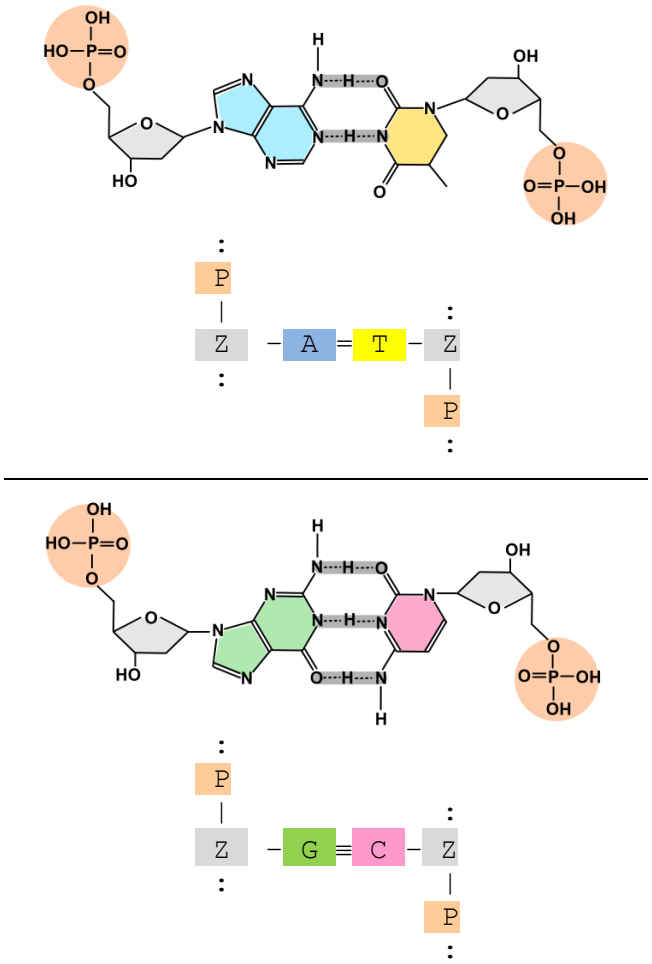
:
= T – Z
|
P
:
Nucleotid Desoxythymidin-monophosphat dTMP

Strukturelemente der DNS

Base (B)		Nucleosid (B+Z)		Nucleotid (B+Z+P)	
Adenin	Ade	Desoxy-Adenosin	dA	Desoxyadenosinmonophosphat	dAMP
Cytosin	Cyt	Desoxy-Cytidin	dC	Desoxycytidinmonophosphat	dCMP
Guanin	Gua	Desoxy-Guanosin	dG	Desoxyguanosinmonophosphat	dGMP
Thymin	Thy	Desoxy-Thymidin	dT	Desoxythymidinmonophosphat	dTMP



Die Nuclein-Basen Adenin und Thymin sowie Cytosin und Guanin bilden für sich ein Paar. Die Stickstoff-Basen sind untereinander über Wasserstoffbrücken (H-Brücken-Bindung, HBB) verbunden. Adenin und Thymin bilden zwei solcher Brücken (A=T) aus, Cytosin und Guanin drei (CG).
Da nur diese Paarungen in der DNS passend sind, verhalten sich die beiden DNS-Stränge (längs-geteilte Strickleiter) wie Positiv und Negativ zueinander.
Werden die beiden Stränge getrennt, dann lässt sich jede fehlende Seite 100%ig rekonstruieren. Auf diesem Prinzip beruht auch die Verdopplung des genetischen Materials (→ 6.1. Replikation der DNA (Reduplikation)).
Die Trennung der beiden Stränge kann enzymatisch oder durch erhöhte Temperaturen erfolgen.

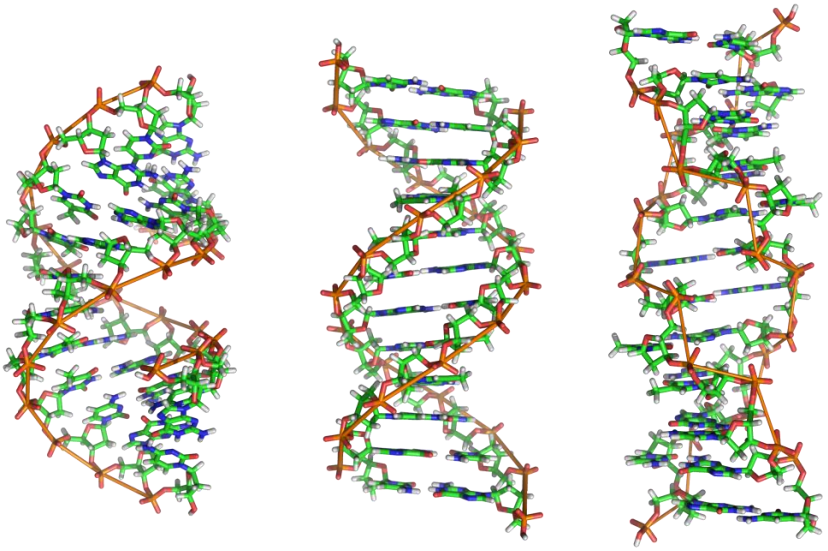


Definition(en): Nucleosid
Ein Nucleosid ist eine Verbindung aus einem Zucker-Baustein (bei DNS Zucker-Derivat: Desoxyribose; bei RNS: Ribose) und einer ausgewählten Nucleïnbase.

Definition(en): Nucleotid
Ein Nucleotid ist der Grundbaustein der DNS.
Ein Nukleotid ist ein komplexes Molekül aus einem (zentralen) Zucker-Baustein (bei DNS Zucker-Derivat: Desoxyribose; bei RNS: Ribose) einem Phosphat- und einer ausgewählten Nucleïnbase.
Ein Nukleotid ist ein biochemisches Molekül, aus dem DNS und RNS aufgebaut sind und das aus einer zentralen Stickstoff-Base (Nukleinbase), einem Zucker(-ähnlichen)Baustein und Phosphorsäure zusammengesetzt ist.

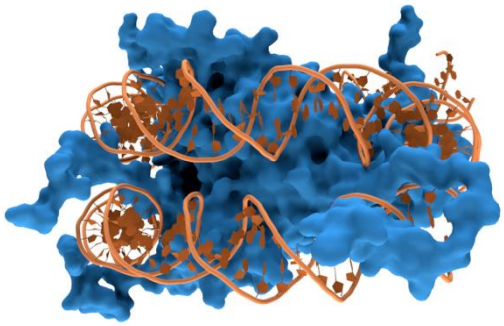
Definition(en): Nucleïnbase (DNS-Base)
Eine Nukleïnbase (Nukleobase, DNS-Base) ist der basische, Stickstoff-haltige Bestandteil der DNS, der auf einem Purin- oder Pyrimidin-Körper basiert.
Eine Nucleinbase ist eine der folgenden Substanzen: Adenin, Cytosin, Guanin, Thymin oder Uracil.
Nuclein-Basen sind Stickstoff-haltige Bau-Bestandteile (Elemente, Grundbausteine) der DNS.

In den verschiedenen Phasen der Zellteilung ist die DNA unterschiedlich stark spiralisiert. Es werden A-, B- und Z-DNA unterschieden.
Die variable Kompaktheit bzw. Zugänglichkeit ist für die verschiedenen zellulären Prozesse sehr wichtig.
Bei der Mitose (also beim DNS-Transport) ist eine sehr stark komprimierte DNS (A-DNS) notwendig und vorteilhaft.



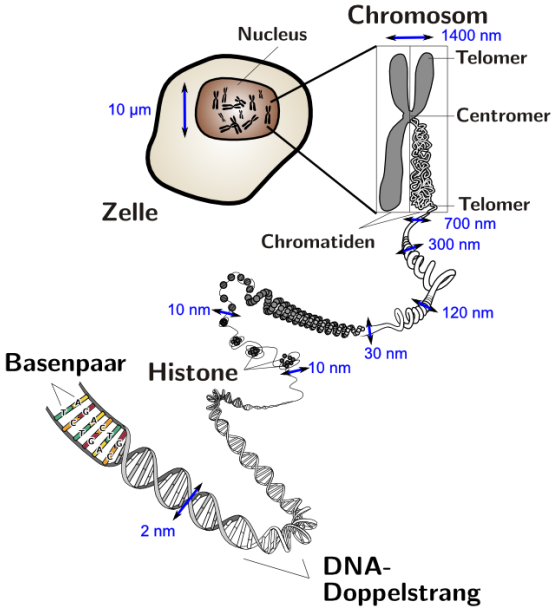
A-, B- und Z-DNA
Q: de.wikipedia.org

Soll dagegen die genetische Information für die spätere Protein-Synthesen abgelesen werden, dann wird eine offenere Form der DNS (B- u. Z-DNS) gebraucht.
Aus den gesammelten Erkenntnissen kann man nun ein umfassendes Bild vom Bau eines Chromosoms aufstellen.
Die DNA-Doppelhelix ist um kugelförmige Eiweiße gewickelt. Das Ganze sieht wie eine Perlen-Kette aus. Die DNS ist dabei mehrfach um die Kugel-förmigen (glubulären) Histon-Proteine gewickelt. Man nennt die Gebilde Nucleosom. Ein Nucleosom folgt dem nächsten.



Nucleosom (die DNS ist um ein Histon-Protein gewickelt)
Q: en.wikipedia.org (Thomas Splettstoesser)

Die Nucleosom-Ketten bilden dann – wiederum mehrfach spiralisiert – den Chromatid in seiner ganzen Ausdehnung. Der Verkürzungs-Faktor im Vergleich zum entspiralisierten Chromatin beträgt 10'000. Man spricht bei der Verkürzung auch von Kondensation oder Spiralisierung.
Wo die DNA-Perlen-Schnur besonders dicht liegt, gibt es durch spezielle Färbe-Methoden (Banding-Verfahren) besonders deutliche Farbstreifen (Banding → Chromosomen-Theorie der Vererbung).
Im X-förmigen Zwei-Chromatiden-Chromosom während der Mitose (besonders Meta- und Ana-Phase) liegen die zwei DNS-Stränge besonders stark komprimiert vor. Zwei identische (weil duplizierte) Chromatiden liegen nebeneinander. Da sie in einem mittleren Bereich – am sogenannten Centromer - verbunden sind, ergibt sich ein grob X-förmiges Aussehen für ein kondensiertes Chromosom.
Am Centromer setzen die Mikrotubuli des Spindelapparates in der Anaphase der Mitose an. Den Kontakt zwischen Centromer und dem Tubulin-Fasern stellen sogenannte Kinetochore her. Dies sind recht komplexe Protein-Gebilde. Die beiden Chromatiden können dann in der Mitose oder Meiose getrennt und auf die Zellhälften verteilt werden.



Gesamt-Übersicht zum Bau eines Chromosoms
Q: de.wikipedia.org (Phrood (US-NIoH); erweitert: lsp: dre)

6.1.2. die RNS - Ribonukleinsäure

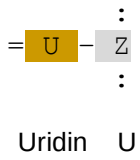
In der RNS (Ribonucleinsäure; engl.: Ribonucleic acid (RNA)) – einer der DNS sehr ähnlichen Substanz – kommt statt dem Thymin die Base Uracil vor. Die RNS ist nur einsträngig, d.h. es fehlt der gegenläufige Strang. Beim Zucker handelt es sich um (originale) Ribose.
Die Ribose ist für die geänderte Raum-Struktur der RNS verantwortlich. Evolutionär ist die RNA die ältere Substanz. Die DNS mit ihrer wesentlich kompakteren Struktur wurde erst später von der Natur entwickelt.
Somit gibt es auch noch das für RNA charakteristische Nucleosid:

Uridin (Uracil + Ribose)

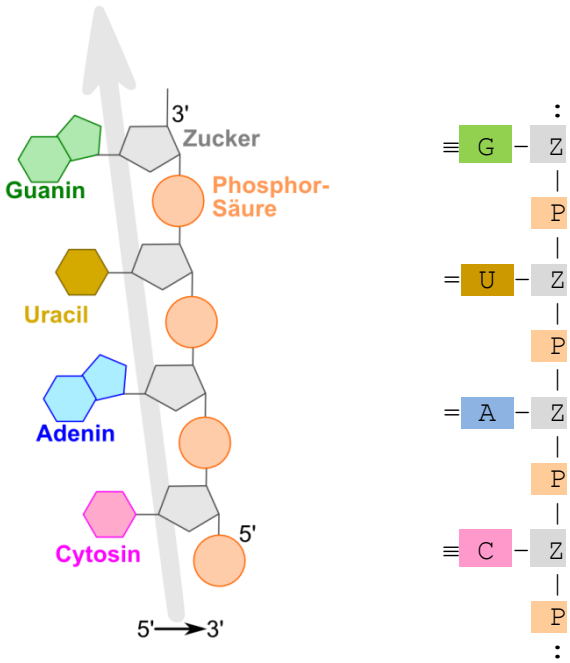
Mit dem Zucker Ribose ergibt sich dann das

Uridin-Monophosphat
UMP

welches das TMP (Thymidinmonophosphat) ersetzt.



Uridin U



Kettensäge- / Sägezahn-Struktur der RNS

Strukturelemente der RNS

Base (B)		Nucleiosid (B+Z)		Nucleotid (B+Z+P)	
Adenin	Ade	Adenosin	A	Adenosinmonophosphat	AMP
Cytosin	Cyt	Cytidin	C	Cytidinmonophosphat	CMP
Guanin	Gua	Guanosin	G	Guanosinmonophosphat	GMP
Uracil	Ura	Uridin	U	Uridinmonophosphat	UMP

Definition(en): Ribonucleïnsäure (RNS)
Die Ribonukleinsäure (RNS; engl.: RNA, ribonucleic acid) ist ein (biologisches) Makromolekül, das als Überträger und Träger für die Erbinformationen fungiert.
Die RNS ist ein einsträngig, linear gebautes Makromolekül aus Nukleïnbasen, dem Zucker Ribose und Phosphorsäure.

"böse" Frage zwischendurch:
Warum ist die Abkürzung für das Uracil-Nucleosid eigentlich dUMP? Und warum wird hier aus dem dTMP das TMP?

Für die beiden DNA-Stränge geistern mittlerweile sehr viele Begriffe bzw. Begriffs-Paare durch die Literatur. Sie haben z.T. eine Bedeutung hinsichtlich des gleichen Sachverhalts / der gleichen Betrachtungs-Ebene.
Andere Strang-Bezeichnungen gehen auf unterschiedliche Prozesse oder Strukturen zurück.

5' → 3'-Strang	3' → 5'-Strang	Hinweise / Bemerkungen
Leit-Strang	Folge-Strang	bezieht sich auf die Replikations-Hälften
Vorwärts-Strang	Rückwärts-Strang	
kontinuierlicher St. leading strand	diskontinuierlicher St. lagging starnd	
	Antiparallel-Strang	
codogener Strang	nicht-codogener St.	bezieht sich nur auf den Gen-Abschnitt (bzw. das Operon)
Matrizen-Strang	Komplementär-St.	
Anti-Sense Strand (Nicht-Sinn-Strang)	Sense Strand (Sinn-Strang)	

Isolation von Erbgut (semiprofessionell)

Materialien / Geräte:

100 ml (handwarmes) Wasser; 3 g Natriumchlorid; 10 ml Spülmittel od. Biozym SE (Waschmittel-Enzyme); 20 ml 96%iger Alkohol (Brennspiritus); 2 Bechergläser 200 – 400 ml; Pürierstab; geeignetes Bio-Material: 1 Frucht (Kivi, Tomate, Banane, Pfirsich) od. 1 Zwiebel; Filter; Filterpapier; Objektträger, Deckgläschen, Balsam; ev. Feinwaschmittel, körnig; ev. kleine pneumatische Wanne / Kristallisierschale mit Wasser-Eis-Mischung

Vorbereitung:

1 h nichts essen, Zähne nicht putzen
Brennspiritus 1 h im Tiefkühlschrank kühlen

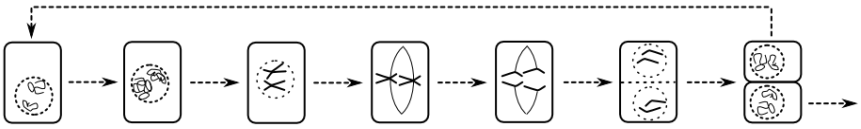
Durchführung / Ablauf:

- Wasser, Salz und Spülmittel vorsichtig in einem Becherglas mischen
- Untersuchungs-Material gewinnen
  - Zahnbelag mit kleinen Holz-Spießen abkratzen
  - Früchte / Gemüse grob zerkleinern, abtropfen lassen
- Untersuchungs-Material fein zerkleinern und in das Becherglas geben; 15 min stehen lassen (Temperaturen um 30 – 35 °C fördern die Zersetzung und degenerieren DNA-abbauende Enzyme; ev. auch 5 min bei 60 °C); ev. noch einige Körnchen Feinwaschmittel (mit Enzymen) dazugeben
- Gemisch stehen lassen; (ev. im Eisbad runterkühlen); den Überstand dekantieren und filtrieren (rund 20 ml gewinnen); parallel Spiritus runterkühlen
- zum Filtrat 20 ml des gekühlten Spiritus vorsichtig dazugeben (überschichten)
- 5 – 10 min warten; wenn sich weiße Fädchen / Knäule zeigen, diese mit Holzstäbchen vorsichtig berühren und durch Drehen aufwickeln
- Fäden auf Objektträger geben (verteilen!); ev. in Balsam einlegen; mit Deckgläschen abdecken
- Präparat mikroskopieren

nach Q: http://www.initiative-junge-forscher.de/jugendliche/experimente/dna-isolieren.html; http://daten.didaktikchemie.uni-bayreuth.de/cnat/archiv/DNA/isol_zwiebel_l.htm

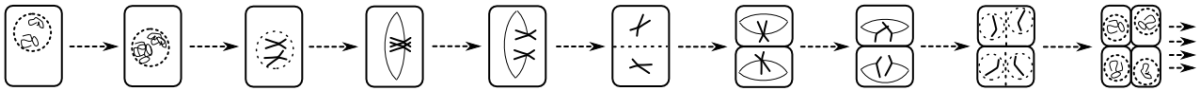
6.2. Replikation der DNA (Reduplikation)

Einführend sei hier vermerkt, dass viele Aussagen zu den molekularen Vorgängen noch im Dunkeln liegen. Besondere Probleme bestehen bei der Aufklärung dieser Vorgänge in eukaryontischen Zellen. Für die Prokaryoten sind die Erkenntnisse besser gesichert. Es spricht aber viel dafür, dass die meisten Vorgänge ähnlich in Pro- und Eukaryonten ablaufen.
Für die Teilung benötigt eine Zelle von jeder DNS ein Duplikat. Jede Tochterzelle soll ja den vollständigen Satz an Erbinformationen erhalten.
Im Verlauf der Mitose findet das Kopieren in der Interphase 1 (G2) statt. Hier ist das Chromatin und somit die Chromosomen noch entspiralisiert. Ein direkter Zugriff auf das DNS-Molekül ist hier noch möglich.



Replikation

Äquivalent läuft die Replikation innerhalb der Meiose in der Präphase 1 ab.



Replikation

böse Frage zwischendurch:

Müsste nicht auch noch in der Telophase 1/Prophase 2 eine Verdopplung des genetischen Materials erfolgen, damit diese dann im zweiten Teil der Meiose auf die vier Tochterzellen verteilt werden können?

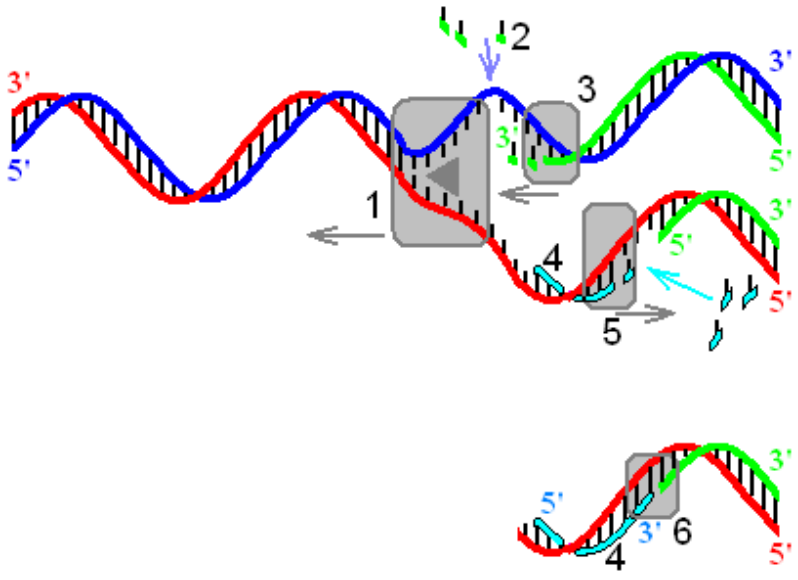
Wenn wir Menschen die DNS kopieren sollten, dann würden wir wohl ohne groß zu überlegen, die Doppelliste aus Positiv- und Negativ-Nucleotidsequenz nehmen und sie von oben nach unten abschreiben. Ein für diesen Vorgang verantwortliches Enzym bräuchte also bloß oben oder unten anfangen und die Nucleotidpaarung ablesen, sich die Bauteile aus dem Cytoplasma nehmen und diese dann zu einer neuen DNA verbinden. Dieses Kopier-Verfahren würde man konservativ nennen.
Bedenkt man die Fehlerhäufigkeit und die fehlende Korrektur-Möglichkeit bei einem solchen Vorgehen – beim menschlichen Erbgut müssen z.B. rund 200 Millionen Paarungen fehlerfrei abgeschrieben werden – dann sind Fehler und Vertauschungen wohl sehr wahrscheinlich. Da ist es verständlich, dass man bald nach einem besseren und sicheren Weg suchen würde. Die Natur hat einen solchen Weg "gewählt". Sie behält beide Original-Stränge und ergänzt immer die fehlende Seite. Dieses Kopier-Verfahren wird **semikonservativ** genannt.
Initiation (Start): Statt jedes Mal eine völlig neue DNS zu machen, wird die alte DNS einfach der Länge nach aufgeschnitten (natürlich durch ein Enzym (s.a. Abb.: Teil 1: **Helicase**)) und dann der fehlende Strang schrittweise ergänzt. Die ATP-getriebene Helicase arbeitet sich dabei an dem Strang vorwärts, der von 3' nach 5' der DNS-Struktur läuft (in Abb. **blau**). Weitere Enzyme sorgen für die Entspiralisierung und Stabilisierung der DNS.
Die Replikation beginnt an speziellen Stellen, die Replikations-Ursprünge genannt werden. Ein typischer Replikations-Ursprung mit 245 bp (Basepaaren) ist oriC. Replikations-Ursprünge enthalten sogenannte Consensus-Sequenzen (Ähnlichkeits-Sequenzen, ARS-Elemente).

Solche DNA-Abschnitte sind besonders T- und A-reich, wie z.B.:

```
5'-GATCTNTTNTTTT-3'
3'-CTAGANAANAAAA-5'
```

Bei Eucyten beginnt die Replikation parallel an mehreren Replikations-Ursprüngen.

Elongation (Verlängerung): Die herandiffundierenden komplementären Nucleotide (2) werden von einem weiteren Enzym (3: **Polymerase III, Polymerase** δ, Polδ) an den Strang angebaut, der in 5'-3'-Richtung verläuft. Er wird auch Leitstrang, Vorwärtsstrang, Mutterstrang oder eben 5'-3'-Strang genannt.

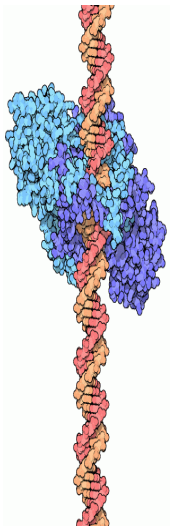


Ablauf der Replikation (Y-Modell)
1 .. Helicase, 2 .. Nucleotide, 3 .. DNA-Polymerase III,
4 .. OKAZAKI-Fragment, 5 .. DNA-Polymerase I
unten: Lückenschluss durch die DNA-Ligase (6)

Nucleotid für Nucleotid wird so kontinuierlich in den neuen Strang (3'→5'-Strang) eingebaut (in Abb. **grün**). Andere Namen für diesen Strang sind Tochterstrang oder Rückwärtsstrang.
Die Nucleotid-Anbindung kann immer nur an einem freien 3'-Ende passieren. An den freigelegten Nukleotiden lagern sich immer die jeweils komplementären Nukleotide an.
Am zweiten Mutterstrang (Folgestrang; in Abb. **rot**) müsste das Enzym sozusagen rückwärts (am 5'-Ende) polymerisieren. Dieses ist scheinbar nicht so einfach möglich bzw. in der Natur (noch) nicht realisiert worden zu sein.

Definition(en): Replikation / Reduplikation
Replikation ist die Vervielfältigung (i.A. die Verdopplung) der DNS.

An diesem Strang polymerisiert ein Enzym (5: Polymerase I) kleine Gegenstücke (die sogenannten OKAZAKI-Fragmente (4) (auch: OKAZAKI-Stücke), in der Abb. oben **hellblau**). Die OKAZAKI-Fragmente entstehen an dem freigelegten (nackten) 3'-5'-Strang. Die **Polymerase I** (Polymerase α, Polα) synthetisiert sie in der üblichen 5'→3'-Richtung bis auf eine kleine Lücke zum schon fertigen 5'-Ende. Diese Lücke muss nun extra geschlossen werden. Die eigentliche Verbindung des OKAZAKI-Fragmentes mit dem 5'-Ende erledigt ein spezielles Enzym – die DNA-**Ligase** (6).
Der so gebildete zweite Strang (Rückwärtsstrang, Folgestrang, nicht-codogener Strang; in Abb. oben **grün**) vervollständigt den zweiten Mutter-Strang zum zweiten DNS-Molekül.
Die gesamte Struktur bei der Replikation sieht aus wie ein Y (wenn die Helicase von oben nach unten arbeitet). Man spricht auch von einer Replikations-Gabel oder eben auch vom Y-Modell.

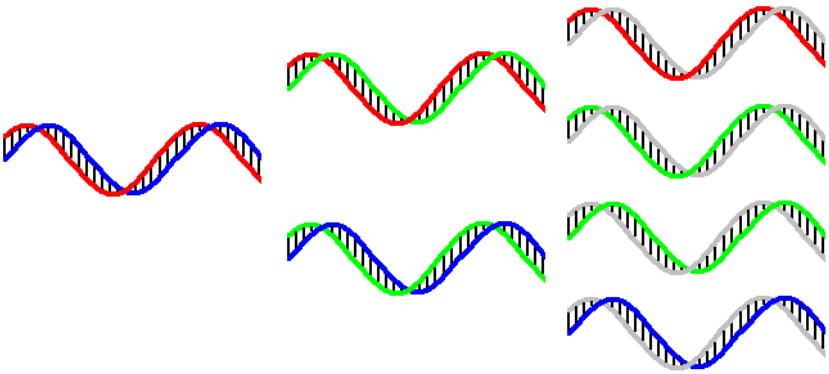


DNA-Ligase
Q: www.rcsb.org
(geänd.: dre)

Termination (Ende): Das Replikations-Ende ergibt sich automatisch, wenn die DNS zuende ist.

Bei gegenläufigen Replikations-Systemen beendet das Zusammentreffen der Helicasen die Replikation.
Insgesamt sind bei der Replikation mindestens drei – bei Eukaryonten sogar fünf – DNA-Polymerasen beteiligt. Die DNA-Polymerase II ist für Reparaturen zuständig (→ Mutationen und Genreparatur). Die Benennung der Polymerasen erfolgt traditionell in der Reihenfolge ihrer Entdeckung.
Die entstandene Kopie wird anschließend von speziellen Enzymen auf Unregelmäßigkeiten geprüft und notfalls repariert (→ 8.3. Reparatur-Mechanismen für bestimmte DNS-Schäden).
Insgesamt ist die Kopiersicherheit extrem hoch. Nur 1x pro 1'000'000 Nucleotiden (Zähl-Einheit: Basepaar [bp]) wird ein Fehler gemacht (Dies entspräche nur einem Abschreibfehler auf 333 voll-beschriebenen Schreibmaschinenseiten. Dabei müssten man aber auch noch die ganzen 333 Seiten in einer Minute abtippen.).
Neuere Forschungen deuten sogar eine deutlich höhere Genauigkeit beim Kopieren an. Hier wird von nur einem Fehler auf 1'000'000'000 Nukeotiden (= 1 Gbp) gesprochen. In Bücher-Abschreiben übersetzt hieße das, man müsste die Bibel 280 mal abschreiben und dürfte nur einen einzigen Fehler dabei machen. Zum Vergleich: Nur für das Neue Testament gibt es über 20'000 bekannte Manuskripte, von denen sich keine zwei absolut gleichen.

Bei jeder Replikation wird also die eine Hälfte (s.a. Abb. rechts: rot und blau) der Original-DNS um neues Material ergänzt.
Der jeweils neue Anteil wird in einer anderen Farbe (1. Nachkommensgeneration: **grün**; 2. Generation: **grau**) dargestellt.



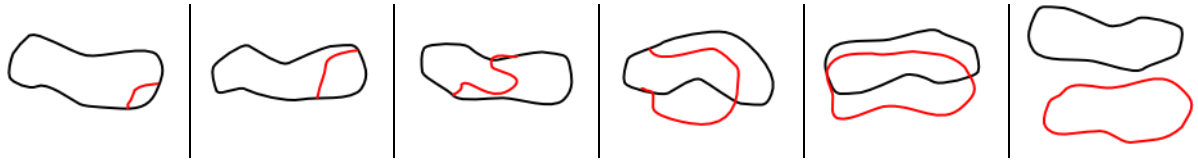
Schon in der 2. Nachkommens-Generation beträgt der Original-Anteil nur noch 2 * 12,5 % = 25 %. Die restliche DNS wurde in den Interphasen jeweils neu synthetisiert.
Dieses Kopier-Prinzip wird semikonservativ genannt. Während die eine Hälfte erhalten bleibt, wird nur die 2. ergänzt (/kopiert). Das bietet eine sehr große Sicherheit.

Aufgabe für FREAKS:

Welche Fehler können beim Kopieren der DNS auftreten und wie könnten sie repariert werden? Schätzen Sie auch die Effektivität solcher Reparaturen ab!

Die Replikation der DNS kann immer nur im entspiralisierten Zustand in der sogenannten S-Phase erfolgen. Die S-Phase oder Synthese-Phase gehört zur Interphase der Mitose. Ansonsten ist das DNS-Molekül durch die starke Helikalisierung und Faltung sowie dem großen Anteil an Strukturproteinen nicht zugänglich. Die DNS wird also nur zum Zwecke der Zellteilung (Mitose od. Meiose) in X-Chromosomen-Form verpackt. Sie stellen die Transportform der DNS dar. Man stelle sich vor, es sollen zwei lange ineinander vertüttelte Bindfäden durch Auseinanderziehen getrennt werden. Da sind Knoten unausweichlich. Entwirrt man das große Knäuel zuerst, dann ist die Verteilung der Knäuelhälften hinterher einfacher. Innerhalb eines Zellkerns besitzen die Chromosomen auch in der entspiralisierten Form eine eigene Region.
Bei Procyten schafft die Replikation rund 1'000 Nukleotide pro s. Das ergibt dann typischerweise einige Minuten für das gesamte Genom (x-Mill. Nukleotide).
Die Replikation beginnt an einer Stelle. Die "Blasen"-artige Struktur vergrößert sich immer mehr, bis schließlich zwei gleichartige Plasmide entstanden sind.

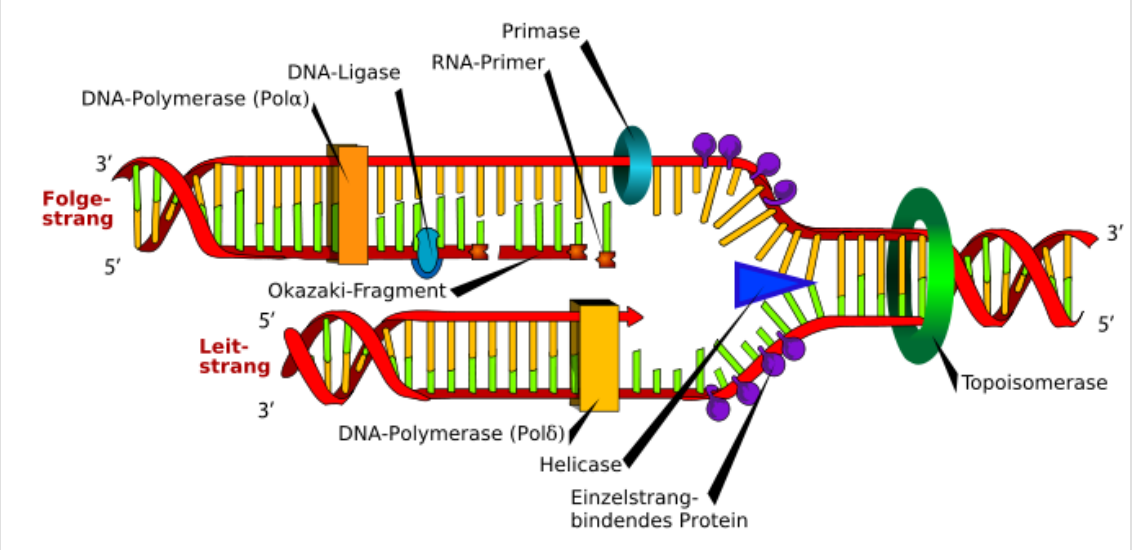
Plasmid (schematisch)



Das eucytische Replikations-System arbeitet deutlich langsamer. Es kopiert 50 – 100 Nukleotide pro s. Durch mehrere parallel arbeitende Replikations-System – ausgehend von mehreren Replikations-Ursprüngen – wird die geringe Geschwindigkeit aber ausgeglichen. Trotzdem dauert es oft Stunden, um das gesamte Genom (x-Mrd. Nukleotide) zu kopieren.
Die Replikation von plastidischer und cytischer DNA erfolgt bei Eucyten asymmetrisch, d.h. umgebende Zelle und Plastiden replizieren ihre Genome unabhängig voneinander in eigenen Rhythmen.

Exkurs: Replikation im Detail

Eine etwas weiter gefasste Übersicht gibt die nachfolgende Zeichnung wieder:



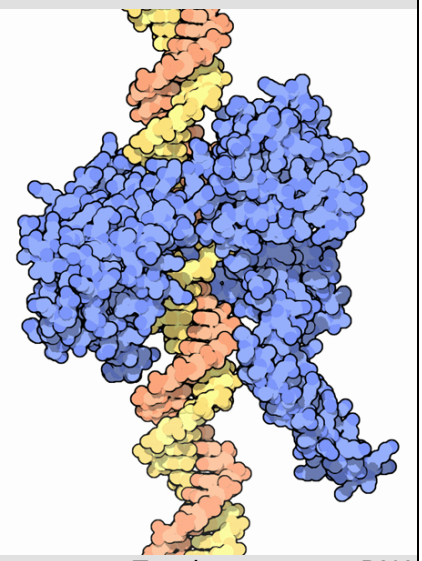
Q: de.wikipedia.org (LadyofHats + tikurion)

Die Topoisomerase entspiralisiert die DNS, lässt bei zu starker Spiralisierung auch einseitige Strangbrüche zu und repariert diese. Andere Topoisomerasen entfernen die Proteine, die die Superspiralisation der DNS stützen. Sie würden den Ablauf der Replikation verhindern.

Die Einzelstrang-bindenden Proteine stabilisieren die freigelegten DNS-Stränge und fördern die Anlagerung der Primer. Die Primer als kurze Oligo-Nukleotide sind die Start-Punkte für die DNA-Polymerasen mit charakteristischen Nukleotid-Sequenzen. (Diese spielen bei der Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) eine ganz entscheidende Rolle für die Auswahl der zu kopierenden DNA-Abschnitte. → 10.x.x. PCR - Polymerase-Kettenreaktion)

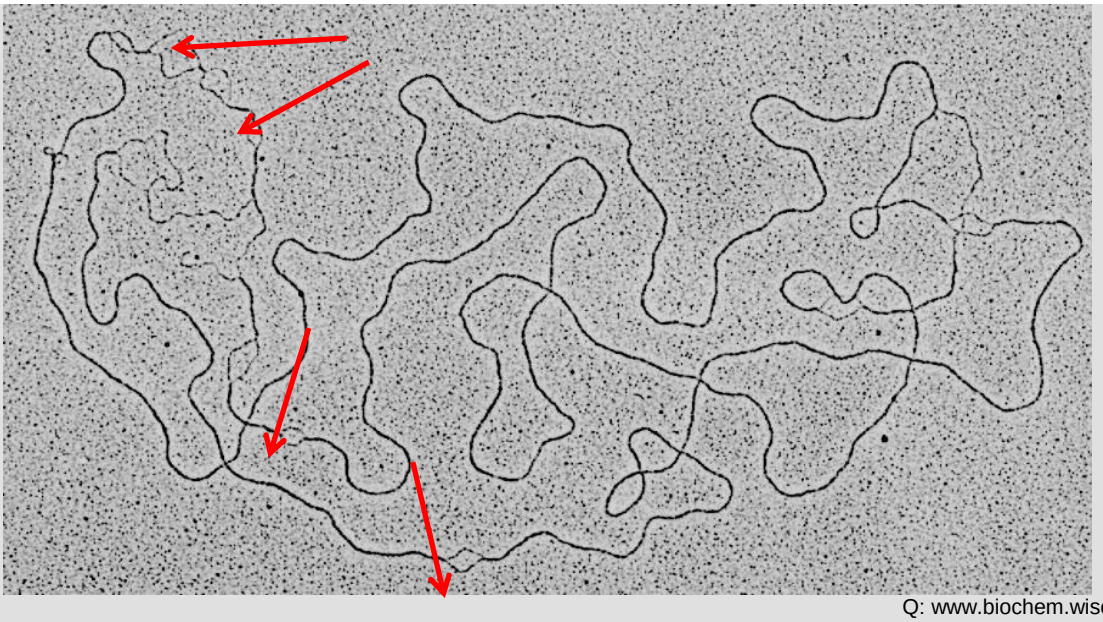
Die Primase synthetisiert die Primer.

OKAZAKI-Fragmente sind bei Prokaryoten schon mal 1'000 – 2'000 Nucleotide und bei Eukaryonten um die 200 Nucleotide lang. Da sich die Helicase von beiden Seiten in die DNS hineinarbeiten kann, können bei Procyten auffällige Replikations-Blasen entstehen (s.a. folgende EM-Aufnahme).



Topoisomerase an DNA
(Molekül-Modelle)
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Bei vielen Bakterien und Eukaryonten erfolgt die Replikation in beide Richtungen. Beim ringförmigen DNS-Material solcher Bakterien entsteht dadurch ein charakteristisches Muster:



Q: www.biochem.wisc.edu

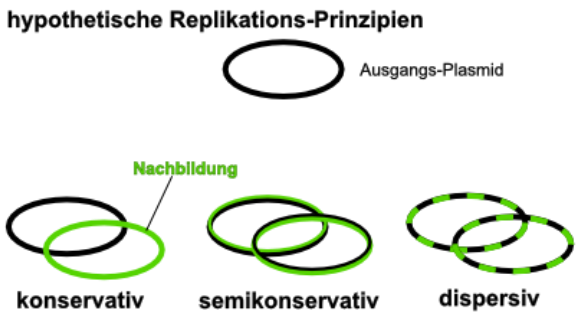
Replikation von E. coli (kurz für: *(A) Escherichia coli* (Darmbakterium)) benötigt 20 bis 30 min. Dabei werden die 400'000 Windungen der DNS von einer Polymerase nachvollzogen, was einer Rotationsgeschwindigkeit von rund 10'000 Umdrehungen pro min entspricht. Bei der Größe des Enzyms ist dies schwer vorstellbar. Außerdem würde sich der Folge- oder Tochterstrang um den Original- oder Mutterstrang winden. Stellt man sich dagegen das Enzym als feste Position vor, dann müsste sich die DNS drehen. Dies ist aber wegen der Ringform schwierig. Praktisch ist die eine Verdrillung der DNS wohl nur zu verhindern, wenn ab und zu einmal ein Strang bricht, die DNS entdrillt und dann wieder der Strangbruch geschlossen wird. Die Replikations-Leistung ist vor allem durch den mehrfachen Ablauf auf dem Original möglich. Mehrere Enzym-Systeme arbeiten dabei quasi aufeinander zu und auch voneinander weg (Bildung der Replikations-Blase).

Internet-Links:
sehr gute dynamische Darstellung (Animation) (in Deutsch): http://www.johnkyrk.com/DNAreplication.de.html)
(??? http://www.maxanim.com)

interessante Links:
http://www.johnkyrk.com/DNAreplication.de.html (Animation der Replikation (dt.))
http://www.maxanim.com/genetics/Dna%20Replication/Dna%20Replication.htm (detaillierte Animation (engl.))

6.2.1. Erforschung des Replikations-Prinzips

Mit dem Bekanntwerden der DNS-Struktur der DNS interessierten sich die Forscher für das prinzipielle Replikations-Verfahren.
Nur, wenn das prinzipielle Verfahren klar ist, dann kann man auch gezielt nach Detail suchen und diese dann erforschen.
Theoretisch sind mehrere unterschiedliche Kopier-Verfahren denkbar.



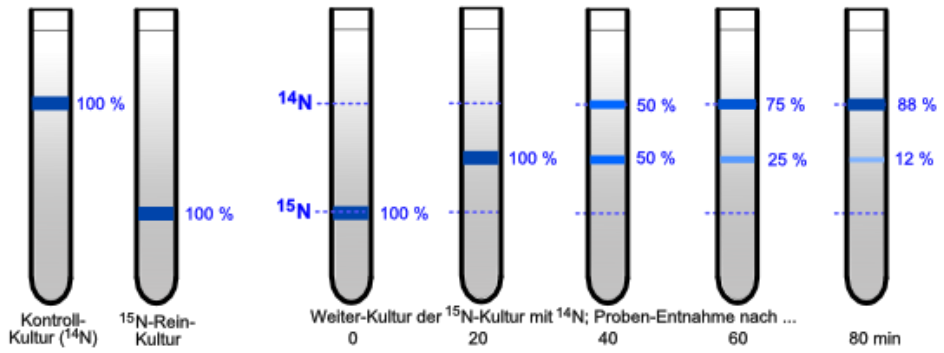
mögliche Varianten zum Replikations-Prinzip bei Procyten mit Plasmiden

Hypothesen zu Replikations-Ablauf / -Verfahren

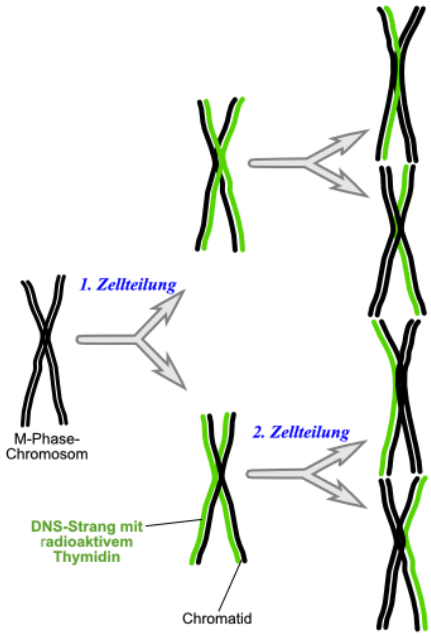
- **konservative Replikation**
  - Mutter-DNA bleibt vollständig erhalten
  - von beiden Strängen werden einzeln Kopien erstellt
  - Kopien setzen sich zu neuer Tochter-DNA zusammen
- **semikonservative Replikation**
  - Mutter-DNA ist jeweils zu einer Hälfte in den Tochter-Molekülen enthalten
  - fehlende Hälfte wird ergänzt
- **disperse Replikation** (dispersive Replikation)
  - Mutter-DNA bleibt in den Tochter-Molekülen Stückweise erhalten
  - die fehlenden Nukleotide werden ergänzt

Nachweis semikonservative Replikation mittels MESELSON-STAHL-Versuch

Die Zucht des Bakteriums (*(s) Echerichia coli (übliche Abk.: E. c.)*) erfolgte in einem Nährmedium, dass nur radioaktiven Stickstoff (^{15}N) enthielt. Alle verwendeten Nährstoffe enthielten das radioaktive Isotop. Das Bakterium *E. c.* teilt sich normalerweise alle 20 min einmal, so dass man schnell größere Populationen erhalten kann. Nach der Massenanzucht wurde das Medium vollständig gegen eines mit "normalem", leichteren Stickstoff (^{14}N) getauscht. Neben der umgesetzten Bakterien-Stammkultur wurden dann auch die Weiterkultur nach immer jeweils 20 min analysiert. Die DNA der Bakterien wurde zur Untersuchung abgetrennt und einer Zentrifugation in einem Dichte-Gradienten unterzogen. Dann benutzte man ultraviolettes Licht, um die DNA zur Fluoreszenz anzuregen. Die Prozent-Angaben spiegeln die aus der Stärke der Fluoreszenz umgerechnete Stoffmenge wieder.



Der Versuch von MESELSON und STAHL führte zum Ausschluss des konservativen Prinzips. In dem Fall hätten in der Weiterkultur nach der ersten Zellteilung sowohl die DNA mit radiaktiven Stickstoff (^{15}N) als auch neue DNA mit Stickstoff-14 auftauchen müssen. Die nachfolgenden Zellteilungen führten zur immer weiter fortschreitenden Verdünnung der ^{15}N-haltigen DNA(-Stränge).
Ob allerdings das semikonservative oder das disperse Prinzip zur Replikation in den Zellen angewandt wurde, ließ sich mit ihrem Experiment nicht feststellen.
Der Ausschluss einer dispersen Replikation und damit der Nachweis der semikonservativen Replikation gelang dann James Herbert TAYLOR durch seine Experimente (um 1956) mit Saubohnen (*(s) Vici faba*). Er züchte die Bohnen auf einem Medium mit eimem mit super-schwerem Wasserstoff (^{3}H, Tritium) dotierten Thymin. Von den Bohnen benutzte er die Wurzel-Zellen. Diese ließ er einen Zell-Zyklus in dem Medium mit ^{3}H wachsen. Während des Zell-Zyklus konnte die Zelle in der Synthese–Phase (innerhalb der Interphase) das radioaktive Thymin einbauen. Danach wurden die Pflanzen einen Zell-Zyklus mit normalem (nicht-dotierten) Thymin versorgt. TAYLER untersuchte in den verschiedenen Zell-Zyklen immer die maximal kondensierten Chromosomen (2-Chromatiden-Chromosomen) in der Metaphase unter dem Mikroskop und unter einem Detektor für radioaktive Strahlung. Die entstandenen Autoradiogramme zeigten nach dem ersten Zell-Zyklus (mit ^{3}H-Thymin) bei jedem Chromosom zwei radioaktive Chromatiden. Nach dem zweiten Zell-Zyklus (wieder mit ^{1}H-Thymin) war dann nur eine Chromatide radioaktiv.
Interessanterweise fand TAYLOR auch sogenannte **Harlekin-Chromosomen**, die teilweise radioaktiv waren. Scheinbar kommt es auch während der Mitose zum Austausch von Chromatiden-Abschnitten (wie beim Crossing over der Meiose).



TAYLOR-Versuch zum Replikations-Prinzip bei Eucyten

Aufgaben:

1. ***Skizzieren Sie, die verschiedenen (hypothetisch) möglichen Replikations-Verfahren für Chromosomen von Eukaryonten!***
2. ***Welche Beobachtungen hätte man (/TAYLOR) machen müssen, wenn die Replikation dispersiv ablaufen würde! Erläutern Sie anhand von einfachen Skizzen!***
3. ***Könnte das Experiment von TAYLOR auch als Ausschluss für ein konservative Replikations-Prinzip gelten? Erklären Sie genau!***

Exkurs: Modell zu den möglichen Replikations-Verfahren

Für unser Modell stellen wir uns den genetischen Text als einfaches Alphabet vor. Der Text und der Gegen-Text – der Einfachhalt halber mit den entgegengesetzten Buchstaben des Alphabet's verdeutlicht – sind auf getrennten Blättern geschrieben. Die Blätter stehen für die DNS-Stränge. Das Blatt mit dem gegen-Text stellen wir als Schatten-Blatt hier leicht dunkler dar. Beide Blätter zusammen sind die DNS und enthalten einmal den echten Text und einmal das Gegenstück und liegen praktisch übereinander.
Das **A** des einen Textes liegt also über dem **Z** des anderen und umgekehrt.

A B C D E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z Blatt 1	Z Y X W V U T S R Q P O N M L K J I H G F E D C B A Blatt 2

Packung aus zwei Blättern mit antiparallelen Texten

Betrachten wir nun Modell-haft die verschiedenen möglichen Kopier-Verfahren.
Beim konservativen Verfahren wird der Blätter-Stapel zusammengelassen. Irgendwie – das ist dann später zu klären – werden die Buchstaben-Kombinationen als Paar nach und nach abgeschrieben und zu einem neuen Blatt-Stapel gemacht. Neben dem originalen Blatt-Stapel haben wir nun einen zweiten kopierten Stapel.
Vielleicht könnten wir uns dass als einen immer zweiseitig arbeitenden Büro-Kopierer vorstellen. Beide Blätter werden in einem Ritt kopiert.
Zur Unterscheidung von Original und Kopie benutzen wir hier im Modell andersfarbiges Papier (hier: gelb) als Träger-Material und blaue Schrift für den kopierten Text.

A B C D E **F G H I J** **K L M N O** **P Q R S T** **U V W X Y** **Z** Blatt 1	**Z Y X W V** **U T S R Q** **P O N M L** **K J I H G** **F E D C B** **A** Blatt 2

kopierte Packung aus zwei Blättern

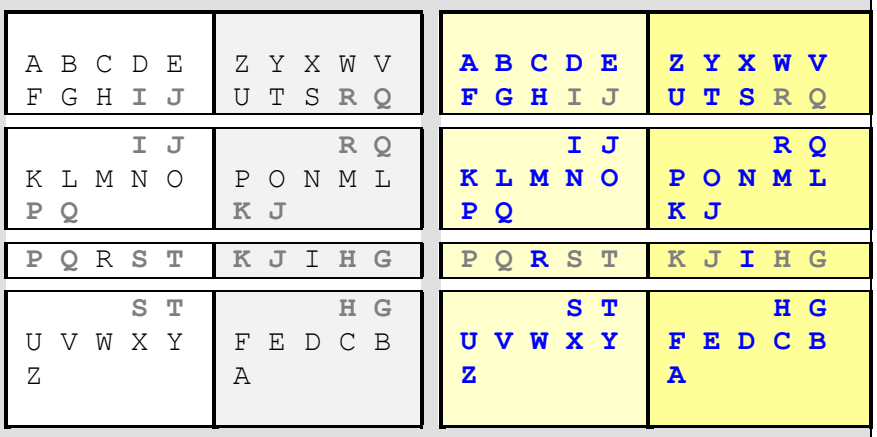
Würden z.B. Abschreibe-Fehler auftreten, dann würde immer nur der Blatt-Satz davon betroffen sein.
Ein nochmaliges Abschreiben würde dann sehr wahrscheinlich Fehler an anderer Stelle produzieren.
Für das semikonservative Verfahren würde man die beiden Blätter des Original-Stapels trennen und nun einzeln Buchstaben-weise codieren (also abschreibend durch die Gegenbuchstaben ergänzen).
Sowohl der Original-Text und der orginale Gegentext werden für sich umgeschrieben.
Ob beide Blätter Positions-gleich oder an verschiedenen Positionen und vielleicht auch mit anderer Geschwindigkeit abgeschrieben werden, müsste ebenfalls geklärt werden.
Fehler beim Abschreiben würden wahrscheinlich an völlig verschiedenen Stellen passieren und schon dadurch zeigen, dass die Buchstaben auf beiden Seiten nicht zusammenpassen. Allerdings wäre es schwierig zu sagen, welcher der beiden Buchstaben der falsche ist.

A B C **D** E F G H I J K L M N O P Q R S T U V W X Y Z Blatt 1	Z Y X **W** Blatt 2

Z Y X W V U **T** S R Q P O N M L K J I H G F E D C B A Blatt 2	A B C D E E **F** Blatt 1

Etwas komplexer ist ein dispersives Kopier-Verfahren. Hier wird Original und Kopie in irgendeiner Form gemixt.

In unserem Modell könnten wir uns das vielleicht als ein abschnittsweises Kopieren und Zusammenfügen vorstellen. Es werden vielleicht die Zeilen immer einzeln kopiert und dann wieder zufällig aus Original und Kopie zu neuen Blätter-Stapeln zusammengesetzt.

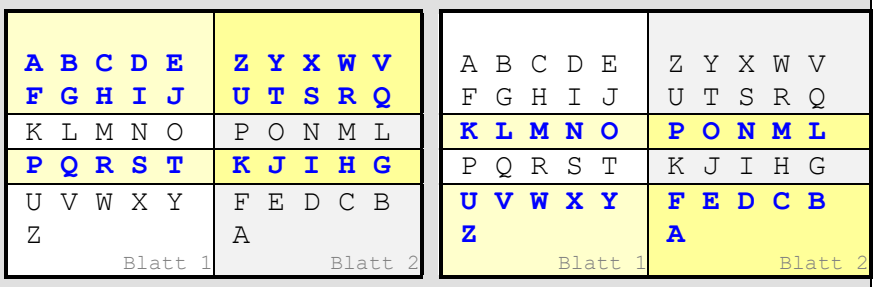


Dieses Verfahren scheint schon von sich aus sehr schwierig und Fehler-anfällig. Es müssten auch irgenwelche Orientierungsstellen (Klebe-Überlappungen) existieren, die dann irgendwann wieder entfernt werden.

Aber Kompliziertheit ist kein Argument in der Natur. Es muss einfach nur funktionieren.

Am Ende hat man auch bei diesem Verfahren zwei gleiche Daten-Bestände.

Welcher Teil dann vom Original stammt und welcher neu kopiert ist, kann nur schwer ermittelt werden.



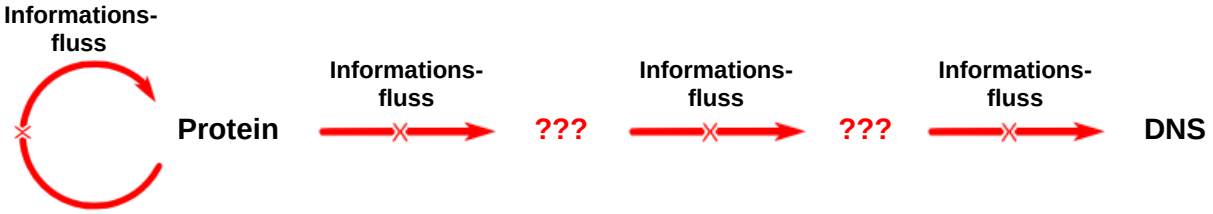
7. Realisierung der Erbinformationen

Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen
Wie wird aus den gespeicherten Informationen in der DNS ein bestimmtes Merkmal? Wie leutet der erste Hauptsatz der Molekularbiologie? Entsteht aus einem Gen / Allel immer nur ein bestimmtes Protein? Was besagt die Ein-Gen-ein-Protein-Hypothese? Ist diese These heute haltbar? Was spricht für, was gegen diese These? Was bestimmt unser Leben Proteine oder die DNS? Was versteht man unter einem Dogma? Warum ist der erste Hauptsatz der Molekularbiologie eine Dogma? Wozu braucht die Zelle Promotoren? Wo findet man die?

Über die Art der übertragenen Informationen haben wir uns schon sehr früh Gedanken gemacht. Aus logischen Gesichtspunkten heraus, konnten wir das von der Natur verwendete Prinzip verstehen. Auch wie die Information abgespeichert ist und wie sie verdoppelt wird, ist uns nun klar. Aber wie wird aus einer abstrakten Nucleotid-Sequenz ein biologisches Merkmal?

sachlich überarbeiten!!!

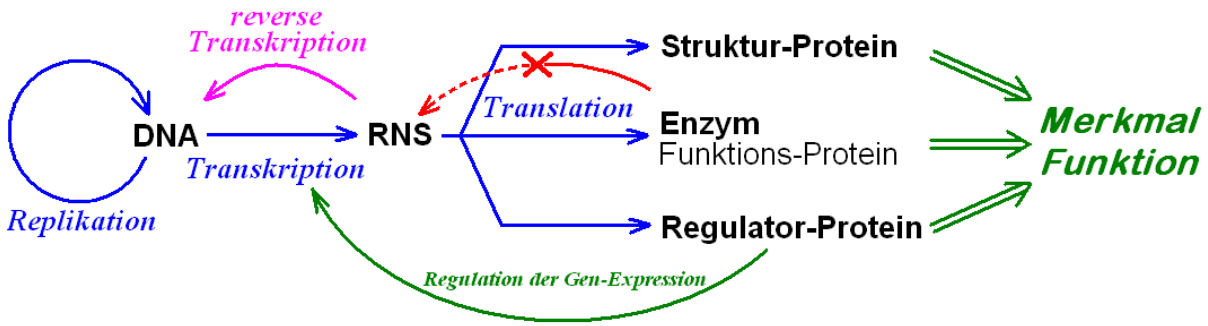
Dogma der Molekularbiologie stammte von CRICK (1958). Die Benennung "zentrales Dogma" war eher so dahingesagt, CRICK bereute später die Formulierung und orientierte eher auf "Zentrale Hypothese"
Der Begriff Dogma wird also in der Biologie nicht so streng gesehen, wie er üblicherweise z.B. in der Mathematik verwendet wird. Jedem ist klar, dass es in der Biologie immer Ausnahmen von irgendwelchen Gesetzen und "Dogmen" gibt.
Die erste Version lautet noch: "Wenn (sequentielle) Information einmal in ein Protein übersetzt wurde, kann sie dort nicht wieder herausgelangen." Diese war für viele Molekular-Biologen zu schwammig und unkonkret.
1970 formulierte CRICK sein korrigiertes Dogma / seine Zentrale Hypothese dann auch um: "Es wird keine sequentielle Information von einem Protein zu einem Protein oder zu Nukleinsäuren übertragen."



Das zentrale Dogma in positiver / restriktiver Form wird unter den Biochemikern und Molekulargenetikern auch als 1. Hauptsatz der Molekularbiologie gehandelt.

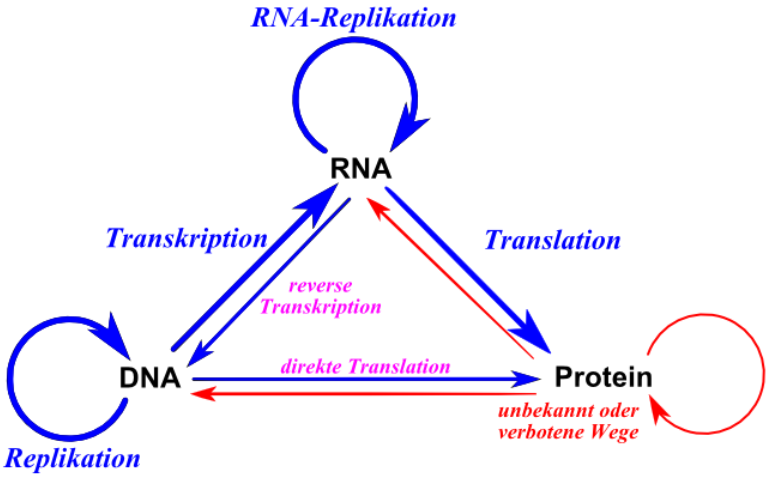
DNS —(Informationsfluss)→ **RNS** —(Informationsfluss)→ **Protein** —(Wirkung Phänotyp)→ **Merkmal**

Bis zu diesem Modell war es ein langwieriger, schwerer Weg mit vielen natürlichen und künstlichen Hindernissen (40iger Jahre). Die heutigen Forschungsergebnisse bestätigen dieses Modell weitestgehend.
Sehr neue Forschungen bestätigen eine weitere These vieler Biologen. Sie sagten voraus, dass verschiedene Proteine nicht nur eine einzelne Funktion übernehmen, sondern an verschiedenen Stellen in der Zelle auch unterschiedliche Funktionen erfüllen können. Heute wissen wir auch, dass aus einem Gen mehrere verschiedene Proteine entstehen können (→ Exkurs: Alternatives Splicing).
Bezieht man alle aktuellen Forschungs-Ergebnisse ein, dann ergibt sich die folgende Konkretisierung des ersten Hauptsatzes der Molekularbiologie:



Genotyp → → → **Phänotyp**
Gen — Genprodukt

Eine andere Darstellung stellt das nebenstehende Dreieck dar. Es zeigt die derzeit bekannten Wege. Aktuell sind die rot gekennzeichneten Wege oder Vorgänge noch nicht beobachtet worden.
Die direkte Translation von DNA zu Protein ist nur in vitro und auch nur in Zell-freien Kulturen beobachtet worden.
Die sich aus den Proteinen ableitenden Funktionen oder Merkmale werden als sekundär betrachtet.



Als Merkmale kommen in Frage:

- **physiologische Merkmale** — Abbau eines Stoffes, Bildung eines Stoffes, …
- **morphologische Merkmale** — Bildung eins Farbstoffes, Wuchsgröße, Bildung bestimmter Organe, …
- **Verhaltesmerkmale** — Instinkte, …

Auch wenn es nicht so erscheint oder unglaublich wirkt, alle Merkmale basieren letztendlich auf den in den Erbanlagen codierten Proteinen oder den als Aktivatoren oder Hemmstoffe wirkenden Poly-Nukleotide (RNS, Ribosomen, …)

bei beobachtbarem Phänotyp spielen immer neben dem Genotyp als Grundlage noch die wirkenden Umweltbedingungen eine Rolle → Modifikation

Definition(en): zentrales Dogma
Unter dem zentralen Dogma versteht man die grundsätzliche Aussage, dass die Umsetzung von genetischer Information in Merkmale praktisch als Einbahnstraße abläuft.
Das zentrale Dogma (1. Hauptsatz der Molekular-Biologie) besagt (CRICK 1970): "Es kann keine sequentielle Information von Proteien zu einem Protein oder zu Nukleinsäure übertragen werden."

bei manchen Faktoren gibt es wenig modifikatorischen Spielraum, während andere sehr stark von den herrschenden Umweltbedingen abhängen
Die Gesamtheit aller vererbten Merkmale bezeichnet man als Genom. Früher wurde auch der Begriff Idiotyp(us) verwendet.

Definition(en): Genom
Das Genom ist die Gesamt der Erbanlagen eines Organismus.
Die Gesamtheit aller Erb-Informationen / Erbanlagen eines Organismus wird als Genom bezeichnet.

noch einordnen!

Dramatyp
besonders im biochemischen / medizinischen Bereich geprägtes Modell eines Teils des Phänotyps, der sich auf die unmittelbare, augenblickliche Reaktion auf die Umwelt bezieht

7.1. Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese

(Dieser Abschnitt ist eine erweiterte Wiederholung aus dem Teil 1 des Genetik-Skriptes!)

Schon im Jahre 1902 vermutete der Arzt Archibald GARROD bei einer Erbkrankheit (Alkaptonurie), dass es sich bei ihr um einen ganz speziellen Defekt im Stoffwechsel handeln müsse. Bei der Alkaptonurie scheiden die Merkmals-Träger dunklen Urin aus. Das Erbleiden wird autosomal-rezessiv vererbt.

1941 konnten George W. BEADLE (1903 – 1989) und Edward L. TATUM diese Vermutung (1909 – 1975) beweisen. Sie bestrahlten Schimmelpilze (*(s) Neurospora crassa*) und erzeugten damit Abkömmlinge, die verschiedene Defekte hatten. Ein wichtiger Aspekt für die Auswahl von *(s) Neurospora crassa* war des Haploidizität. *N. c.* verfügt also nur über einen einfachen Satz an Erbinformationen. Veränderungen am Erbgut würden sich also sofort bemerkbar machen.

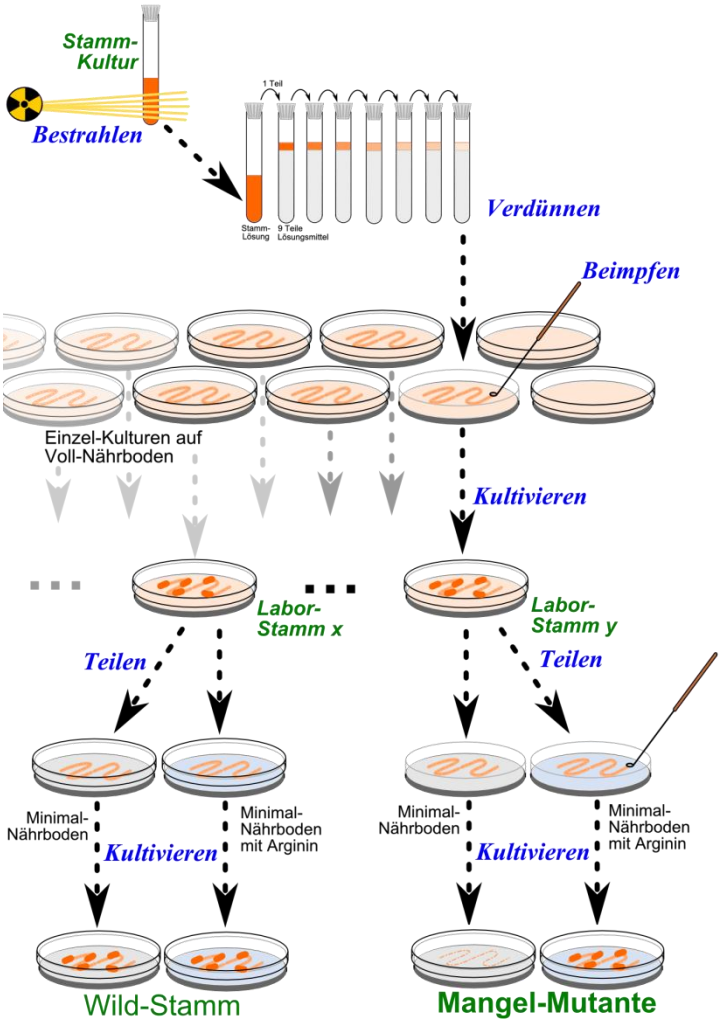
So konnten einige Mutanten dann z.B. bestimmte Stoffwechsel-Produkte nicht mehr bilden (oder verarbeiten). Die Merkmale wurden auch vererbt, konnten also nicht durch einmalig (durch Strahlung) denaturierte Proteine erklärt werden. Das konnte man durch einfach Zucht-Reihen prüfen.Aus anderen Forschungs-Arbeiten wusste man schon, dass die verschiedenen Stoffe bestimmten Stoffwechsel-Wegen (Metabolismen; s.a. Abb. rechts) folgten. Bei solchen Metabolismen werden Stoffe nacheinander in andere umgewandelt. Ist der Weg an einer Stelle gestört, dann steht das Endprodukt nicht zur Verfügung. Die Biochemie hatte auch schon nachgewiesen, dass immer Enzyme die einzelnen Schritte im Metabolismus katalysierten.

Arginin ist eine Aminosäure, die für den Aufbau von Proteinen (→ Protein-Biosynthese) benötigt wird. Sie wird aus einer Vorstufe (α-N-Acetylornithin) über Ornithin und Citrullin synthetisiert.

Die bestrahlte Kultur wurde soweit verdünnte, dass man praktisch nur noch Einzel-Organismen (Sporen) auf die normalen (Voll-)Nährböden übertrug. Nach dem Kultivieren und ev. nochmaligen Ausdünnen / Kultivieren erhielt man reine Labor-Kulturen.

Proben aus den verschiedenen Labor-Stämmen wurden dann geteilt weiter gezüchtet.

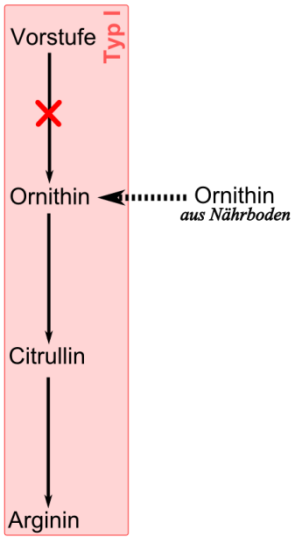
Für die eine Hälfte setzte man Minimal-Nährböden ein. Sie enthielten alle sonst notwendigen Stoffe, aber kein Arginin (oder deren Vorstufen). Auf solchen Nährböden sollten Mutanten bezüglich der Arginin-Bildung nicht überleben können.



Zur anderen Hälfte der Minimal-Nährböden setzte man extra Arginin zu. Damit würden auch Mutanten überleben können. Sie können zwar Arginin nicht selbst herstellen, finden es aber in der Umgebung (/ dem Nährboden).
Auf diese Art und Weise konnte man Wild-Stämme (bezüglich des Arginin-Bildungsweg's) von Mangel-Mutanten unterscheiden. Diese wuchsen nur auf dem speziellen Minimal-Nährboden mit Arginin-Zusatz.
BEADLE und TATUM kultivierten noch weitere Neurospora-Mutanten auf anderen Mangel- und Voll-Nährböden. Dabei orientierten sie sich an den bekannten Zwischenstufen für das End-produkt Arginin.

	Wachstum auf …			
Neurospora-Typ	**Minimal-Nährboden**	**Minimal-Nährboden mit …**		
		Arginin	**Citrullin**	**Ornithin**
Wildtyp	+	+	+	+
Typ I	–	+	+	+
Typ II	–	+	+	–
Typ III	–	+	–	–

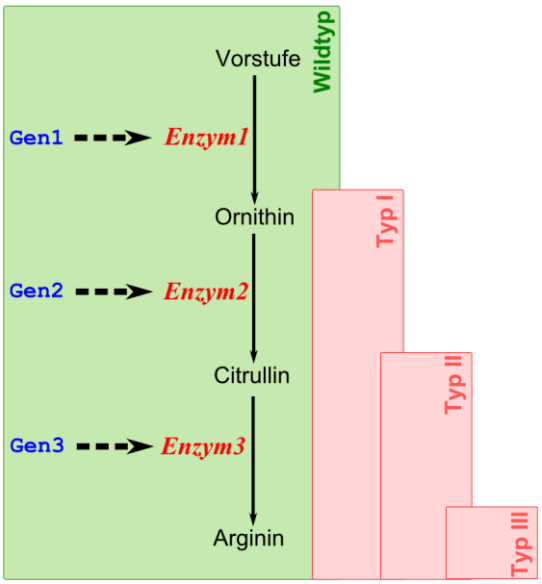
Aus den Beobachtungen mit den verschiedenen Stämmen schlossen BEADLE und TATUM, dass immer spezielle Stellen im Stoffwechsel (Metabolismus) gestört waren.
Beim Typ I war die Bildung von Ornithin aus der Vorstufe (aus dem Normal-Nährboden) nicht möglich. Erst wenn Ornithin dem Nährboden zugesetzt war, konnten sich die Typ-I-Pilze "normal" entwickeln.



Aufgabe:

Skizzieren Sie die Situation für die Typ-III-Pilze und erläutern Sie Ihr Schema! Gehen Sie von einem normalen Metabolismus aus!

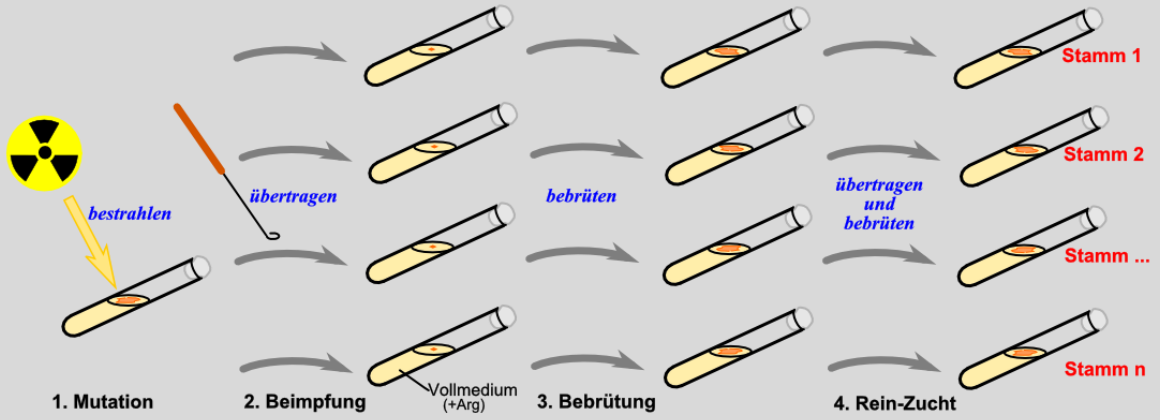
Aus biochemischen Forschungen wusste man ja, dass Enzyme (damals noch Fermente genannt) eine fördernde Wirkung z.B. auf bestimmte Stoffwechsel-Stellen haben. Da beim Zusatz bestimmter Stoffwechsel-Zwischenprodukte die Defizite aufgehoben waren, blieb als geschädigtes System im Stoffwechsel nur das Enzym – also genau das Protein, was in einem geschädigten (künstlich mutierten) Gen codiert war. Aus den Ergebnissen konnte das nebenstehende Schema erstellt werden.
Jeweils ein Enzym katalysiert die Umwandlung eines Metaboliten in einen anderen. Für jedes Enzym – also einem (phänotypischen) Merkmal – müsste ein Gen verantwortlich sein. Ist das Gen geschädigt, dann wird kein Enzym gebildet und der Stoffwechsel-Schritt ist nicht möglich.
Die **"Ein-Gen-ein-Enzym"-These** war geboren.



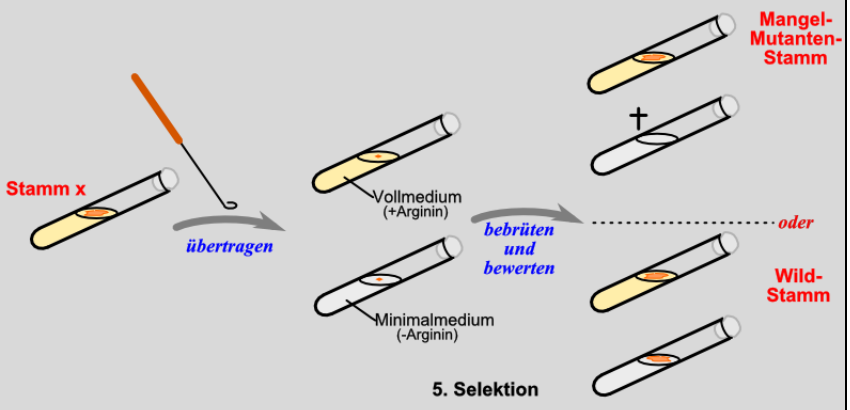
Fehlte ein Enzym, weil deren Gen beschädigt war, konnte der Schimmelpilz nur existieren, wenn man von außen den Stoff zusetzte, den das fehlende Enzym eigentlich produzieren sollte.

Exkurs: Arbeits-Methodik beim BEADLE-TATUM-Versuch

Für die Untersuchungen brauchten BEADLE und TATUM Neurosperma-Varianten, deren Arginin-Anabolismus geschädigt war. Dazu setzten sie die Ausgangs-Kultur energiereicher Strahlung aus. Von anderen Versuchen wusste man schon, dass so Mutanten entstehen konnten.
Um nun Mutanten für den Arginin-Weg zu finden, übertrugen sie verschiedene Proben aus der bestrahlten Stamm-Kultur auf neue Kultur-Böden. Diese Kultur-Böden waren mit allen notwendigen Nährstoffen ausgestattet. Zusätzlich setzen BEADLE und TATUM noch Arginin zu, damit ein Defizit in der eigenen Arginin-Produktion für keine Neurospora-Stämme ein Problem sein konnte. Ein solches Nähr-Medium wird Voll-Medium genannt. Alle Kulturen konnten sich entwickeln und wurden durch mehrfachen Vereinzeln und Bebrüten zu reinen Stamm-Kulturen gemacht.

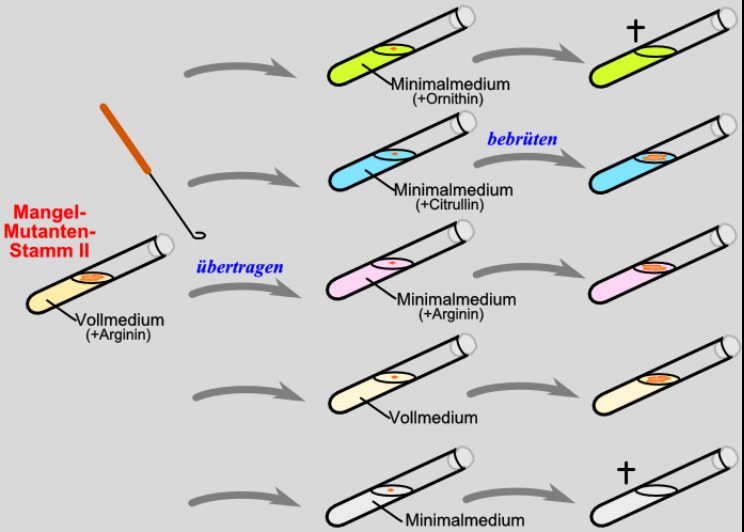


Als nächstes mussten nun aus der Vielzahl von Kulturen solche ausgewählt werden, die genau den Arginin-Stoffwechsel betrafen. Dazu wurden die einzelnen Stämme auf zwei Medien getestet. Das war zu Einen das besprochene Voll-Medium und zum Anderen ein Minimal-Medium, dem Arginin fehlte.
Auf dem Voll-Medium entwickelten sich alle Kulturen weiter und konnte für weitere Versuche genutzt werden.
Überlebte die geprüfte Kultur auf dem Minimal-Medium, dann konnte sie Arginin selbst herstellen. Somit handelte es sich hinsichtlich des Arginin-Anabolismus um einen (unmutierten) Wild-Typ.
Alle Stämme, die aber nicht auf dem Minimal-Medium überleben konnten, wurden für weitere Versuche selektiert.



Die ausgewählten Stämme mit mutierten Arginin-Anabolismen wurden nun dem zentralen Versuch ausgesetzt.
Jeder Mangel-Stamm wurde nun auf mehreren Spezial-Medien geimpft. Diese waren Minimal-Medien (also hier ohne Arginin).

Den Spezial-Nährböden wurde dann noch zusätzlich ein Stoff aus dem Arginin-Metabolismus gegeben.
Nach dem Bebrüten beobachtete man das Wachstum der Kulturen.
Die Farben der Nährmedien in den Abbildungen dienen nur zur schnellen Unterscheidung.
Zur Kontrolle benutzte man auch noch ein Voll-Medium und ein Minimal-Medium – beide ohne irgendwelche Zusätze.
In der nebenstehenden Abbildung ist der Versuch für den (vorne besprochenen) Stamm II dargestellt.

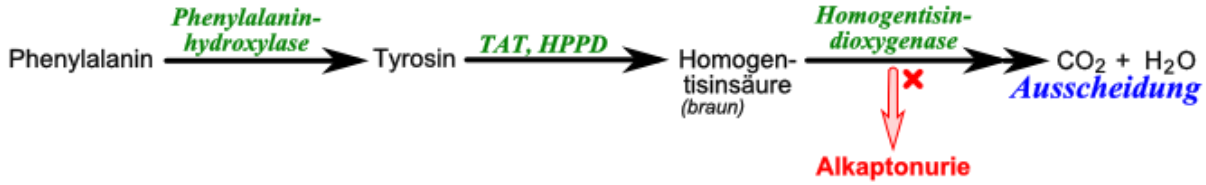


Die Ergebnisse der Versuche wurden dann zusammengefasst. Heraus kam die (auch vorne schon) dargestellte Tabelle. Hier noch mal mit den verwendeten Reagenzglas-Symbolen.

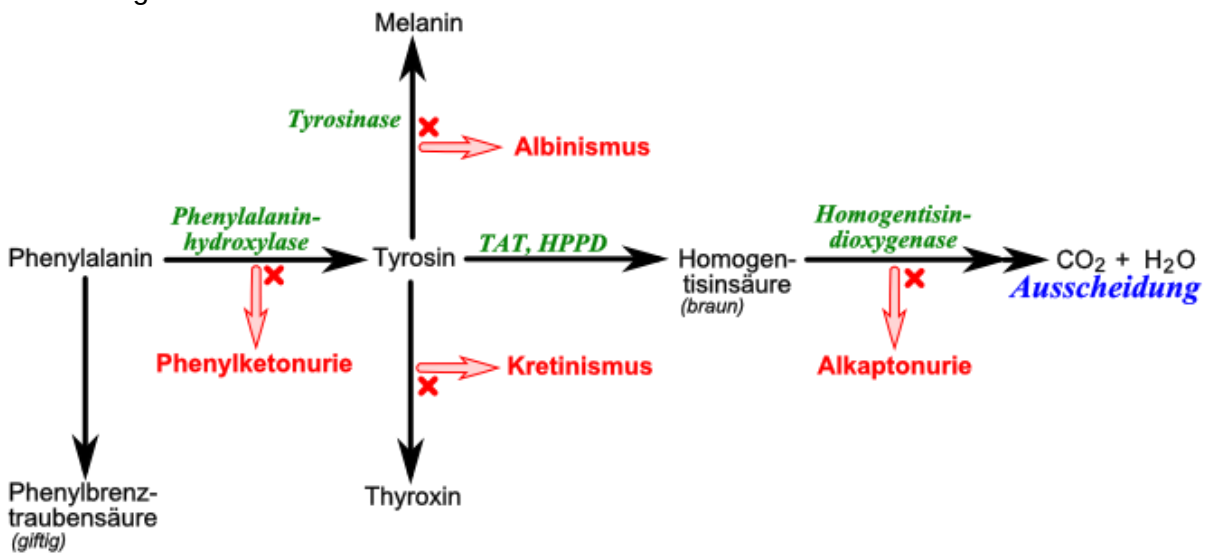
	Voll- Medium (mit Arginin)	**Minimal-Nährmedium …**			
		ohne Zusatz	**mit Ornithin**	**mit Citrullin**	**mit Arginin**
Stamm I		+		+	
Stamm II		+	+		
Stamm III		+	+		
Wild-Stamm					

Heute kennen wir auch für andere Stoffwechselwege die Namen der einzelnen Enzyme (**grün**) und auch deren Gene und Gen-Orte.
Im Fall der von GARROD untersuchten Alkaptonurie ist es das Enzym Homogentisinsäure-Dioxygenase (Homogentisatdioxygenase), das geschädigt (arbeitsunfähig, denaturiert oder fehlend) ist.

Deshalb funktioniert die Umwandlung des Stoffes Homogentisinsäure letztendlich in Cohlendioxid und Wasser nicht und die schwarz-braune Homogentisinsäure wird vermehrt über den Urin ausgeschieden.



Die Stellen an denen das reguläre Enzym nicht mehr funktioniert ist durch ein **rotes Kreuz** gekennzeichnet. Die defekten Enzyme sind dann für die verschiedesten Krankheits-Bilder (**rote Namen**) verantwortlich.
Der Phenylalanin-Metabolismus ist die Wirkstelle auch für andere erbliche Stoffwechsel-Erkrankungen.



Ausschnitt aus dem Stoffwechsel mit mehreren bekannten Fehlstellen und den zugehörigen Krankheitsbildern

Die Untersuchungen von GARROD waren somit auch die ersten wissenschaftlichen Anwendungen des MENDELschen Vererbungs-Konzeptes auf den Menschen.
Interpretieren wir die Aussagen nun aus heutiger Sicht. Die Replikation od. Selbstverdopplung der DNS produziert das genetische Material für die Tochterzellen. Sie haben wir gerade in besprochen (→ 6.2. Replikation der DNA (Reduplikation)). Das Leben basiert auf Proteinen, die entweder die Strukturen (z.B. Kollagen, Aktin + Myosin, …) und / oder die Funktionen in Prozessen (Enzyme, Biokatalysatoren) bestimmen. Hier kommt die RNS (Ribonucleinsäure) ins Spiel. Sie ist der Mittler zwischen Nucleinbase-Welt und Protein-Welt.
Die DNA muß also zuerst in RNS (mRNS) umgeschrieben (transkripiert) werden. Dies ist ein gerichteter Vorgang. Nur wenige Viren verfügen über ein ganz besonderes Enzym – die "reverse Transkriptase". Mit ihr können sie ihr genetisches Material (in RNS-Form) in den Wirt-

zellen in DNS umwandeln und diesen Zellen dann als scheinbar eigenes Erbmaterial unterjubeln. In (den echten) Lebewesen kommt dieses Enzym sonst nicht vor.
Heute ist sich die Wissenschaft sicher, dass die RNS evolutionär die erste Erbsubstanz war. Dafür spricht, dass alle wesentlichen Vorgänge der Vermehrung der Erbsubstanz sowie die Umsetzung in konkrete Proteine nur über RNS-Moleküle möglich sind. Bestimmte RNS-Moleküle können sogar wie Enzyme fungieren und z.B. sich selbst reproduzieren. Warum und wie dann später die DNS in Spiel gekommen ist, wird derzeit noch nicht verstanden. Für die DNS spricht aber eine wesentlich bessere molekulare Stabilität und höhere Informations-Sicherheit.
Die RNS muss letztendlich noch aus der Nucleinbasen-Sprache in die Aminosäuren-Sprache übersetzt (translatiert) werden. Für diesen Prozess gibt es in unserem gesamten Wissensbereich keinen umkehrenden Vorgang.
Insgesamt ergibt sich also – in den lebenden Zellen – eine Art Einbahnstraße von der DNA zum Protein. Diese Straße nennen wir "zentrales Dogma der Molekularbiologie". In der lebenden Welt gibt es keine bekannten Abweichungen von diesem Dogma (Lehrsatz, Regel, Grundsatz (Festlegung)).
Für die Produktion von Mikro- od. Makromolekülen brauchen Zellen Enzyme (🕮 **Stoff- u. Energiewechsel**). Diese sind größtenteils aus Polypeptidketten (Aminosäure-Ketten) zusammengesetzt. Die Informationen zum Bau solcher Enzyme sind auf der DNS gespeichert.
Für die Struktur- und Funktions- Eiweiße sind die Erbinformationen auf den Strukturgenen gespeichert. Oftmals unterscheidet man davon die Regulator-Gene, die Proteine codieren, deren vorrangige Aufgabe in der Regulation und Steuerung der verschiedensten Stoffwechsel- und Vererbungsvorgänge zu suchen sind. Die Umsetzung der genetischen Information in konkrete Proteine ist prinzipiell immer gleich. Regulator-Gene stehen eher für veränderliche / dynamische Merkmale.
Aus der Kenntnis der Vererbung bestimmter Merkmale / Fähigkeiten des Organismus bzw. der Zelle und der Lokalisation eines entsprechenden Gen's für dieses Merkmal auf der DNS entstand die besprochene: Ein-Gen-ein-Enzym-These. Folgt man dieser These, dann wird durch jeweils ein Gen die Information für den Bau eines Enzyms repräsentiert. Letztendlich bestimmt das Enzym od. auch das entstandene Struktur-Protein dann ein konkretes Merkmal der Zelle / des Organismus.
Im obigen Schema ist mit roten (unterbrochenen) Pfeilen dar 2. Hauptsatz der Molekularbiologie gekennzeichnet. Nach diesem ist zwar die Rückwandlung von RNS zu DNS möglich (reverse Transkription) – nicht aber die Umwandlung von Proteinen in RNS oder DNS.
Da kommen wir auf unser – am Anfang des Skriptes (→ 1. Vererbung auf Organismen- und Zell-Ebene) formulierte Prinzip der Vererbung von Regeln – zurück. Es wird nicht die spezielle Eigenschaft selbst vererbt, sondern das Mittel, um diese Eigenschaft zu erreichen. Das Hilfsmittel sind zumeist eben diese Enzyme. Enzyme sind diejenigen Stoffe, die den Stoffwechsel in bestimmte Richtungen drängen.

Definition(en): Gen
Ein Gen ist die Erbinformation für ein Merkmal. Ein Gen kann in verscheidenen – veränderten (mutierten) – Formen vorkommen. Diese Formen werden Allele genannt.
Ein Gen ist eine Kombination von DNA-Abschnitten, die zusammengehörend die Informationen für die Bildung eines Gen-Produktes enthalten.

Definition(en): Cistron
Das Cistron ist eine molekulargenetische Abgrenzung / Charakterisierung eines Chromosomen-Abschnitt's. Im Allgemeinen ist ein Cistron für die Codierung eines Polypeptid's verantwortlich.

weitere Bestätigung der "Ein-Gen-ein-Enzym"-Hypothese bei der Analyse des Lactose-Abbau's, Histidin- und Tryptophan-Aufbau's
Lactose-Abbau über drei Lactasen (s.a. lac-Operon: → 7.4.2.1. das lac-Operon)
(natürlich für jede Lactase einzeln betrachtet!)

bei Neurosperma auch untersucht der Tryptophan-Anabolismus:

Vorstufe	→	Anthranilsäure	→	Indol-3-glcerolphosphat	→	Tryptophan
X		2ABS		I3GP		Trp
		2-Aminobenzoesäure				

Lange Zeit ist man davon ausgegangen, dass die meisten Gene nur jeweils ein spezielles Peptid / Protein hervorbringen. Heute wissen wir, dass rund 30 % der Proteine / Petide sogenannte intrinsisch-unstrukturierte Proteine sind. Dies heißt, sie besitzen nach der Translation noch eine unspezifische Struktur, und können dann in verschiedene Funktions-Proteine gefaltet werden. Wie das sogenau geschieht und wie das reguliert wird, ist ein großes Thema in der Forschung.

Entwicklung des "Gen"-Begriffs

Zeit-Punkt	Name(n) des / der Wissen-schaftler	Begriff(s-Definition)	Zeit-Strahl
1865	J. G. MENDEL	Erb-Merkmale ("Elemente") sind auf Erbfaktoren basierende vererbte, beobachtbare Eingenschaften. (MENDELsche Regeln; MENDELsche Vererbung)	
		eher oberflächliche **Merkmal**s-Bestimmung	
1900	H. DE VRIES + E. TSCHERNAK + C. CORRENS	(Wieder-Entdeckung der MENDELschen Regeln) Beobachtbare Merkmale von Organismen basieren auf (Erb-)Anlagen.	
1904	A. WEISMANN	Erbfaktoren haben in Körper- und Keim-Zellen unterschiedliche Wirkung / Bedeutung. (Deszendenz-Theorie)	
	A. GARROD	Erbanlagen sind für die chemische Individualität der Menschen verntwortlich.	
	W. BATESON	Allele sind die (möglichen) Ausprägungen (bei MENDEL: vergleichbare Merkmale) einer Erbanlage / eines Erbfaktors.	
1904	W. SUTTON + Th. BOVERI	vererbte Merkmale sind mit den Chromosomen verbundene Erbfaktoren (Chromosomen-Theorie der Vererbung)	
1906	*W. BATESON*	*Genetik als Vererbungslehre*	
1909	W. JOHANNSEN	Ein "Gen" ist eine vererbte "Rechnungs-Einheit" in statistischen Betrachtungen von Populationen. ()	
1911	Th. H. MORGAN	Gene sind linear angeordnete – für Merkmale verantwortliche – Bereiche auf Chromosomen. (Gen-Lokalisation; MORGANsche Vererbung)	
	allgemein anerkanntes Verständnis	*Ein Gen ist ein Teilstück eines Chromosoms, das die Erbinformationen für ein (beobachtbares) Merkmal enthält.*	
1941	G. BEADLE + E. TATUM	Ein Gen ist ein Abschnitt auf der DNA, der für ein Enzym die Erbinformationen enthält. (Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese)	
1948	G. BEADLE + E. TATUM	Ein Gen ist ein Abschnitt auf der DNA, der für ein Protein die Erbinformationen enthält. (Ein-Gen-ein-Protein-Hypothese)	
1957	V. INGRAM	Ein Gen ist ein Abschnitt auf der DNA, der für ein Polypeptid die Erbinformationen enthält. (Ein-Gen-ein-Polypeptid-Hypothese))	
1961	F. JACOB + J. MONOD	Ein Operon ist eine aus mehreren Genen bestehende Vererbungs-Einheit, die ein Merkmal expremiert.	
1977	R. ROBERTS + Ph. SHARP	Gene sind DNA-Abschnitte, die in Eukaryoten neben (codierenden) Exon's auch (nicht-codierende) Intron's enthalten und neben Proteinen / Polypeptiden auch Erbinformationen für tRNA und rRNA enthalten.	
ab 2000		Ein Gen ist eine Kombination von DNA-Abschnitten, die zusammengehörend die Informationen für die Bildung eines Gen-Produktes enthalten.	
heute		regulierter Komplex von Bereichen des Erb-Material's	

7.1.1. "Ein-Gen-ein-Protein"-Hypothese

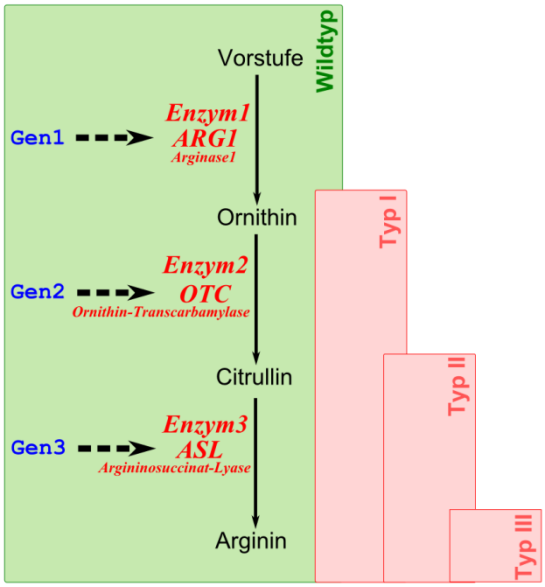
Die "Ein-Gen-ein-Protein"-Hypothese ist die von BEADLE und TATUM selbst erweiterte und weiterentwickelte These, die praktisch vollständig auf ihrer "Ein-Gen-ein-Enzym"-Hypothese fußt. Sie mussten zur Kenntnis nehmen, dass es neben Enzymen auch **andere funktionelle Proteine** in den Zellen gibt. Auch wenn deren Arbeit anderen Wirk-Prinzipien folgt, haben sie – genau wie Enzyme – beobachtbare Wirkungen auf den Träger-Organismus.
Durch die Verallgemeinerung auf "Protein" – statt "Enzym" – konnte die Hypothese viel weiter gefasst werden.

7.1.2. "Ein-Gen-ein-Polypeptid"-Hypothese

Heute ist die ursprüngliche Ein-Gen-ein-Enzym-These durch viele aktuelle Forschungen eingeschränkt worden. So weiß man, das ein Gen ohne weiteres einige – mehr oder weniger ähnliche – Enzyme kodieren kann. Andere Enzyme werden wieder aus mehreren Polypeptid-Ketten zusammengesetzt, die von verschiedenen Genen abstammen. Auch konnte man einen Einfluß von Proteinen auf die Gene beobachten (genetische Prägung; Imprinting). Dieser Prozess spielt z.B. bei der Vererbung der Geschlechter und bei sexuellen Vorgängen eine sehr wichtige Rolle, wie man heute weiss.
Die These wurde deshalb an die Forschung angepasst und heute als **"Ein-Gen-ein-Polypeptid-These"** geführt. Wie wir noch sehen werden, spiegelt aber auch diese These den heutigen Forschungsstand nicht vollständig wieder.
In Zellen findet man praktisch ungefähr doppelt so viele Proteine, wie Gene. Im Wesentlichen kann man aber der obigen These folgen, was wir hier auch der Einfachheit halber machen wollen. Die These wird heute auch mehr als allgemeingültige Regel oder grundsätzliches Prinzip verstanden.
Aus dem obigen Schema sind uns zwei Prozesse noch unbekannt – die Transkription und die Translation. Die Transkription (→ 7.2. Transkription:) beschreibt dabei die Vorgänge, die zur Umschreibung der DNS ind RNS ablaufen. Die entscheidende Übersetzung von genetischer Information in Polypeptide findet dann in der Translation (→ 7.3.2. Protein-Biosynthese – die Translation) statt.

Aufgaben:

1. *Erläutern Sie anhand der nebenstehenden Abbildung die Erforschung der Ein-Gen-ein-Protein-These!*
2. *Was passiert eigentlich, wenn bei starker radioaktiver Bestrahlung die Enzyme 1 und 3 denaturiert werden? Auf welchem Nährboden kann diese Neurospora-Variante wachsen? Begründen Sie ausführlich anhand eines geeigneten Schema's!*



3. Ein Mitschüler behauptet, dass man in Aufgabe 2 auch statt "die Enzyme 1 und 3" auch gleichwertig "die Gene der Enzyme 1 und 3" hätte schreiben können. Dieses würde sich dann etwas wissenschaftlicher anhören.
Setzen Sie sich mit der Behauptung auseinander!

Aufgaben für die gehobene Anspruchsebene:

4. Welche Stoffe lassen sich in den folgenden Kulturen nachweisen?

Stoff	Wildtyp Mangelnährboden	+ Vorstufe	Typ I Mangelnährboden	+ Ornithin	Typ II Mangelnährboden	+ Citrullin	Typ III Mangelnährboden	+ Arginin
Vorstufe		++						
Ornithin				++				
Citrullin						++		
Arginin								++

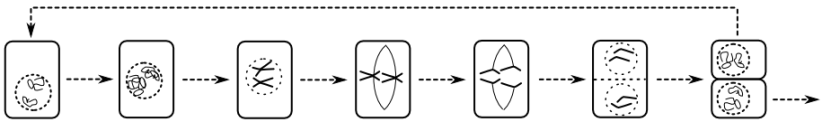
5. Welche Stoffe lassen sich in den folgenden Kulturen nachweisen?

Stoff	Wildtyp Vollnährboden	- Vorstufe	Typ I Vollnährboden	- Ornithin	Typ II Vollnährboden	- Citrullin	Typ III Vollnährboden	- Arginin
Vorstufe								
Ornithin								
Citrullin								
Arginin								

6. Skizieren Sie sich einen einfachen Stoffwechselweg mit 5 aufeinanderfolgenden Substraten (A, B, C, D und E) und den vier zugehörigen Enzymen E1, E2, E3 und E4!
   a) Entwickeln Sie ein Diagramm, dass die Stoff-Mengen (oder Stoff-Konzentrationen) in der Zeit für alle Stoffe darstellt! Gehen Sie von einer größeren Start-Stoffmenge und einem vollständigen Verbleib des Endproduktes im System aus! (Rück-Reaktionen und / oder chemische Gleichgewichte ignorieren wir!)
   b) Wie verhalten sich die Stoffmengen, wenn kontinuierlich Stoff A zugefügt und Stoff E entfernt wird? Zeichnen Sie ein passendes Stoffmengen- bzw. Konzentrations-Zeit-Diagramm.
   c) Erstellen Sie eine Tabelle für den genannten Stoffwechselweg und passenden Stämmen, bei denen immer ein Enzym defekt (Gen-Mutation) ist
   d) Durch Bestrahlung soll nun das Gen für Enzym 2 geschädigt sein. Wie verändern sich die Stoffmengen / Konzentration nun? Skizieren Sie die Veränderungen in ein neues (vergleichbares) Diagramm! Erklären Sie Ihre Vermutungen!

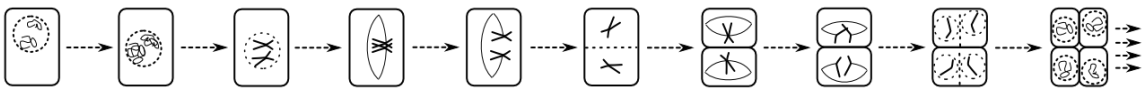
7.2. Transkription:

Die Informationen, die in der DNS notiert sind, werden nicht im Zellkern sondern im Endoplasmatischen Retikulum (ER) benötigt. Hier findet nachweislich an den Ribosomen (raues ER) die Eiweißsynthese statt. Die Chromosomen mit der DNS - welche Modell-haft einem superdicken Buch entsprechen, und selbst nicht ständig transportiert werden können - wird der jeweils benötigte Teil auf einen handlichen Zettel (RNS) abgeschrieben. Die RNS ist ein Molekül, das in wesentlichen Zügen der DNS entspricht. Sie ist allerdings nur einsträngig und dadurch auch nicht helikal gebaut. Zum Anderen ist der Zuckerbestandteile (Ribose) am C_2-Atom nicht *desoxi*diert. Eine der Nucleotidbasen - das Thymin - ist in der RNS durch Uracil ersetzt. Uracil ist dem Thymin strukturell sehr ähnlich und kann sich ebenfalls mit Adinin paaren (s.a. → 6.1.2. die RNS - Ribonukleinsäure).
Die Transkription kann nur an entspiralisierter DNS ablaufen. Somit ist sie nur in der Interphase 0 (G1) möglich.



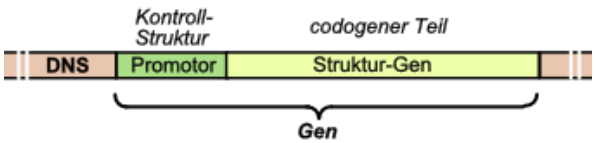
Transkription

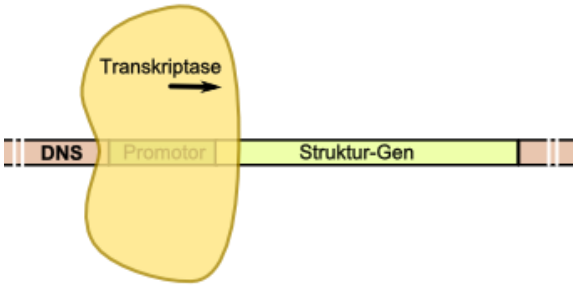
Während der Kernteilungs-Vorgänge in der Mitose kann die Transkription nicht stattfinden, da hier immer die DNS spiralisiert / kondensiert und damit unzugänglich ist.
Für Vorgänge der Meiose muss die Transkription schon in der Präphase 1 ablaufen.



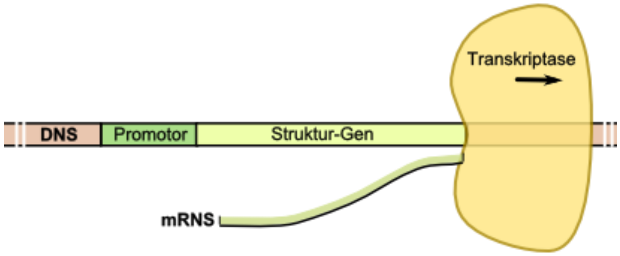
Transkription

Gene bestehen aus dem eigentlichen Struktur-Gen – also dem Code für die Proteine. Vorgelagert ist der Promotor als Kontroll-Struktur. Er dient vorangig als Start- und Ansatz-Punkt für die Transkriptase. Die Transkritase – oder auch RNA-Polymerase – ist das wirkende Enzym. Es liest den genetischen Code des Gens ab.
Dazu dockt es am Promotor an und kopiert von hier aus den Matrizen-Strang. Das Kopieren erfolgt in Form komplementären Nukleotiden, die dann von der Transkriptase zu einer Kette verbunden werden. Die Kopie ist ein RNA-Molekül, d.h. statt Thymin (T) wird Uracil (U) als Base eingebaut. Auch in den Zucker-Molekülen gibt es kleine Abweichungen zur DNA. Dadurch kann sich die RNA auch vom Matrizen-Strang lösen und bleibt auch einsträngig.





Das Ende des Struktur-Gens ist durch eine Abbruch-Sequenz (Terminator) gekennzeichnet. Die Transkriptase hört hier auf zu kopieren und dockt von der DNA ab.
Die RNA – wegen ihrer Funktion Nachrichten-RNS oder mRNA (messager RNA) genannt – kann nun zum Ort der Protein-Biosynthese (→ Translation) transportiert werden.

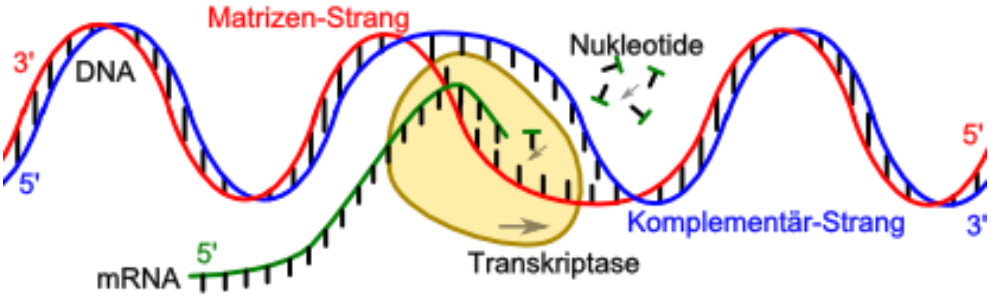


Die Transkriptase selbst kann wieder an irgendwelchen freien Promotoren andocken und neue Transkritate erzeugen. Meist wird ein Gen auch mehrfach abgelesen.

Lage der Gene auf einem Abschnitt des Genom's
der Back-Hefe *(s) Sacharomyces cerevisiae*
(insg. 16 Chromosomen, 12 Mio. Nukleotide mit rund 6600 Gene)
nach Q: /32, S. 181/

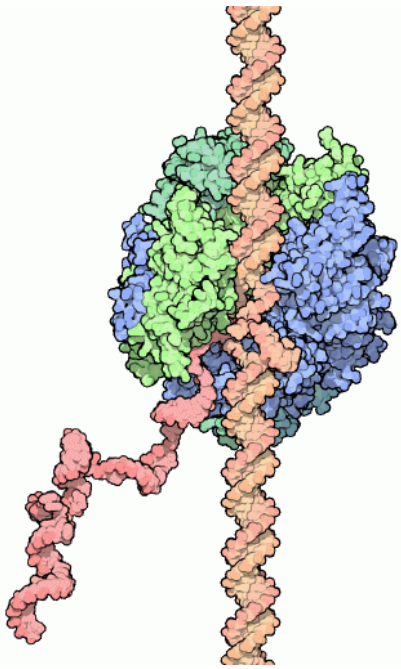
7.2.1. die Transkription im Detail

Initiation: (Transkriptions-Start)
Die DNA wird zum Abschreiben an der Stelle, wo sich das Gen für das aktuell notwendige Enzym befindet, blasenartig geweitet. Verantwortlich ist dafür das Enzym RNA-Polymerase (= Transkriptase). Der aufgetrennte Bereich wird auch Transkriptions-Blase genannt. Hinter der Blase paaren sich die komplementären Nukleotide wieder. Die Start-Stellen werden jeweils durch eine spezielle, asymmetrische DNS-Sequenz (auch: Promotor) gekennzeichnet. Welcher der beiden Stränge der codierene ist, wird durch einen vorhandenen Promotor bestimmt. Seine Basen-Sequenz ist nur in eine Richtung wirksam.



Transkription

Elongation: (Transkriptions-Ablauf)
Die Transkriptase (RNA-Polymerase; Transkriptions-Enzym, RNA-Polymerase-Protein-Komplex) zertrennt die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Nucleotiden und legt so den Matrizen-Strang (**rot**) frei. Er enthält den eigentlichen genetischen Code. Der Nichtmatrizen-Strang (**blau**) stellt die Komplementär-Seite dar.
Es gibt diverse alternative Begriffe für die beiden Stränge. Dabei sind die Namen zum Teil recht ähnlich, aber von gegensätzlicher Bedeutung. Der Matrizen-Strang wird auch codogener Strang genannt. Daneben existieren Begriffe wie Nichtsinn- oder Antisinn-Strang, aber auch nichtcodierender oder anticodierender Strang. Im englischen finden sich noch antisense, nonsense oder notemplete strand. All diese werden wir hier meiden.
Für den Nichtmatrizen-Strang lauten die Begriffe nicht-codogener oder codierender Strang. Auch hier werden wir den letzteren Begriff meiden. Das gleiche gilt wieder für die englischen Äquivalente templete und sense strand.
Ein anderes Begriffs-Äquivalent ist aber für das Prinzip-Verständnis wichtig. Der Nichtmatrizen-Strang wird auch Komplementär- oder Sinn-Strang genannt. Der "Sinn" versteht sich hier bezüglich der gebildeten mRNA. Die mRNA und der Nichtmatrizen-Strang sind äquivalent – also Code-gleich – haben also den gleichen Sinn. (Der Austausch des Nukleotides T gegen U ist uns natürlich bewusst.)
Die Betonung auf die RNA ergibt sich aus ihrer zentralen Rolle für die Protein-Synthese bei allen Organismen, egal in welcher Form die Erbinformationen dauerhaft gespeichert sind.

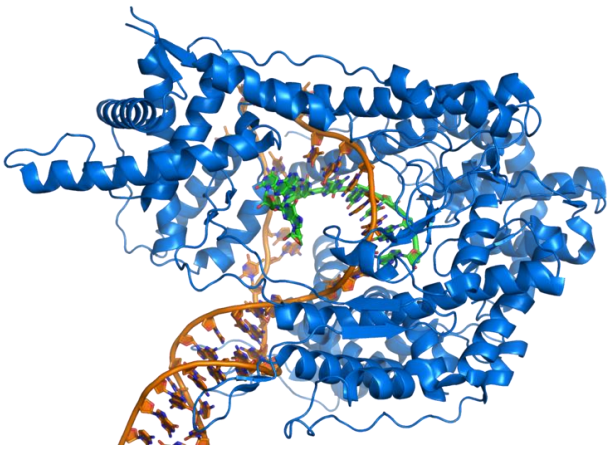


RNA-Polymerase (blau, grün)
bei der Transkription
(DNA (orange-rötlich); mRNA (rötlich))
Q: da.wikipedia.org (Giac83)

Am Matrizen-Strang (codogener Strang) werden die komplementären Nucleotide angelagert und durch die RNA-Polymerase (Transkriptase, Polymerase I) miteinander verbunden. Eine Paarung erfolgt wegen dem leicht anderen chemischen Bau nicht. Die RNA wächst somit vom 5‘-Ende. Somit enthält die Zelle letztendlich eine Negativ-Abschrift des codogenen Strangs (Matrizen-Strang). In der Matrizenstrang-Kopie ist lediglich Thymin (T) durch die sehr ähnliche Nucleinbase Uracil (U) ersetzt. Diese spezielle Form der RNS wird auch als Nachrichten-RNS (engl.: messenger-RNA; abgek.: mRNA) bezeichnet.
Der mRNS-Matrix-Strang wird am Schluß (beim Auftreten einer Terminator-Sequenz) abgetrennt. Hinter der sich langsam den DNS-Strang hocharbeitenden (3'→5'-Richtung) RNA-Polymerase werden die beiden DNS-Stränge wieder zusammengeführt. Die Blase der getrennten DNS-Stränge ist ungefähr 17 Nucleotide lang.

Termination: (Transkriptions-Ende / -Abbruch)

Das Ende einer Informations-tragenden DNS-Sequenz wird durch einen Terminator bestimmt. Der Terminator ist wie der Promotor eine spezielle Nukeleotid-Sequenz, die hier eben den Abbruch der Transkription auslöst.
Die mRNS stellt sozusagen den Transport-Notiz-Zettel des gebrauchten Gens dar.
Diese Negativ-Kopie der DNS in Form der mRNS wird auch als **Codon** bezeichnet.
Die mRNS wird durch die Poren des Zellkerns zum rauen Endoplasmatischen Retikulum transportiert. Dort wird die mRNS zwischen die beiden Teile eines Ribosoms auf die Startposition der mRNA gebracht und es beginnt die Biosynthese des Eiweißes (Polypeptides) - die Translation.



RNA-Polymerase (blau, Bänder-Modell) mit geweiteter DNA (orange-braun) und gebildeter mRNA (grün)
Q: da.wikipedia.org (Thomas Splettstoesser)

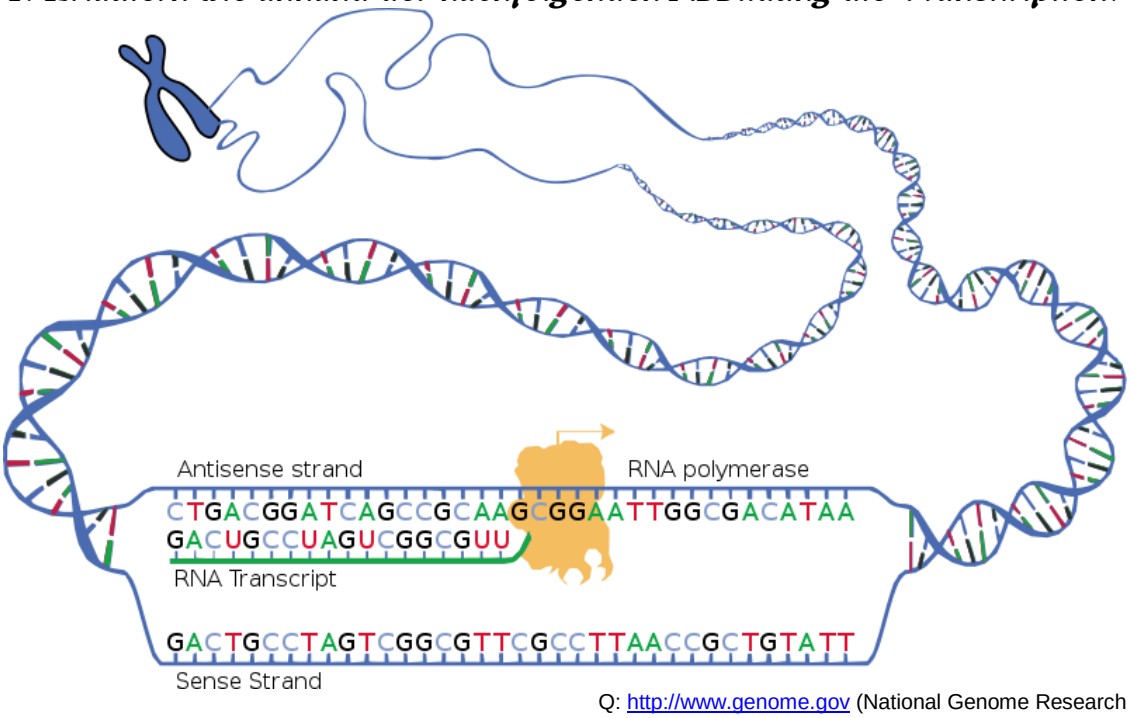
Bei Procyten wird die mRNA direkt der Translation zugeführt und dort in ein Polypeptid umgesetzt. Meist erfolgt die Translation quasi parallel zur Transkrition. Aufgrund der räumlichen Nähe und der fehlenden Kern-Membran ist das möglich.
Neue mRNS wäre von alter nicht so einfach zu unterscheiden. Die abbauenden Enzyme, die sich um die nicht mehr benötigte ältere mRNS kümmern, würden viel zu häufig auch die neue, frische und meist dringend gebrauchte mRNS abbauen. Um dies zu verhindern gibt es spezielle Präparation-Prozesse. Der Kopf (Anfang) der mRNS wird dadurchgeschützt, dass er mit einem – chemisch veränderten – Guanin-Nukleotid versehen wird. Das Guanin ist dabei um eine Methyl-Gruppe erweitert, was die Struktur so stark ändert, dass es nicht mehr in die aktive Zentrum des abbauenden Enzym passt. Weiterhin ist das methylierte Guanin-Nukleotid auf eine ungewöhnliche Art chemisch angebunden – es steht quasi zur Seite ab. Es entsteht eine Schutz-Struktur, die wie eine Kappe die Kopf-Region (5'-Ende) der mRNA schützt. Da kommt auch der Name cap-Region (auch: G-cap-Ende, 5'-cap).
Das andere Ende (3') der mRNS wird durch eine Verlängerung mittels sehr vieler Adenosin-Nukleotide vor dem enzymatischen Angriff geschützt. Diese Sequenz wird auch polyA genannt. In ihr sind bis zu 250x Adenosin aneinander gereiht.
In der Evolution sind bei den Eucyten noch weitere Umarbeitungs- und Gestaltungs-Prozesse (Procesing + Editing) dazugekommen, die eine höhere Effelktivität und Flexibilität der codierten Proteien-Strukturen ermöglichen. Besonders hervorzuheben ist dabei das Spleizen (Splicing) der mRNA. Dabei werden nicht-codierende Anteile herausgeschnitten und die Enden der codierenden Anteile wieder miteinander verbunden (→).
Mehr dazu bei der Besprechung der Translation (→ 7.3.2. Protein-Biosynthese – die Translation (am Ende)) und der Gen-Regulation (→ 7.4. Gen-Regulation)

Definition(en): Transkription
Unter Transkription werden alle Prozesse zur Umschreibung / Übertragung von Erbinformationen auf der DNS in RNS-Informationen.
Transkription sind die Vorgänge der Synthese von RNS (mRNA, messenger RNA) auf der Grundlage von DNS-Abschnitten.

Die Herstellung von rRNA (für Ribosomen) und tRNA (für die Protein-Biosynthese) erfolgt mehr Procyten-ähnlicher. Es sind andere Polymerasen (III und II), die hier die Bildung der speziellen Formen der RNA übernehmen.

Aufgaben:

1. Erläutern Sie anhand der nachfolgenden Abbildung die Transkription!



Q: http://www.genome.gov (National Genome Research Institute)

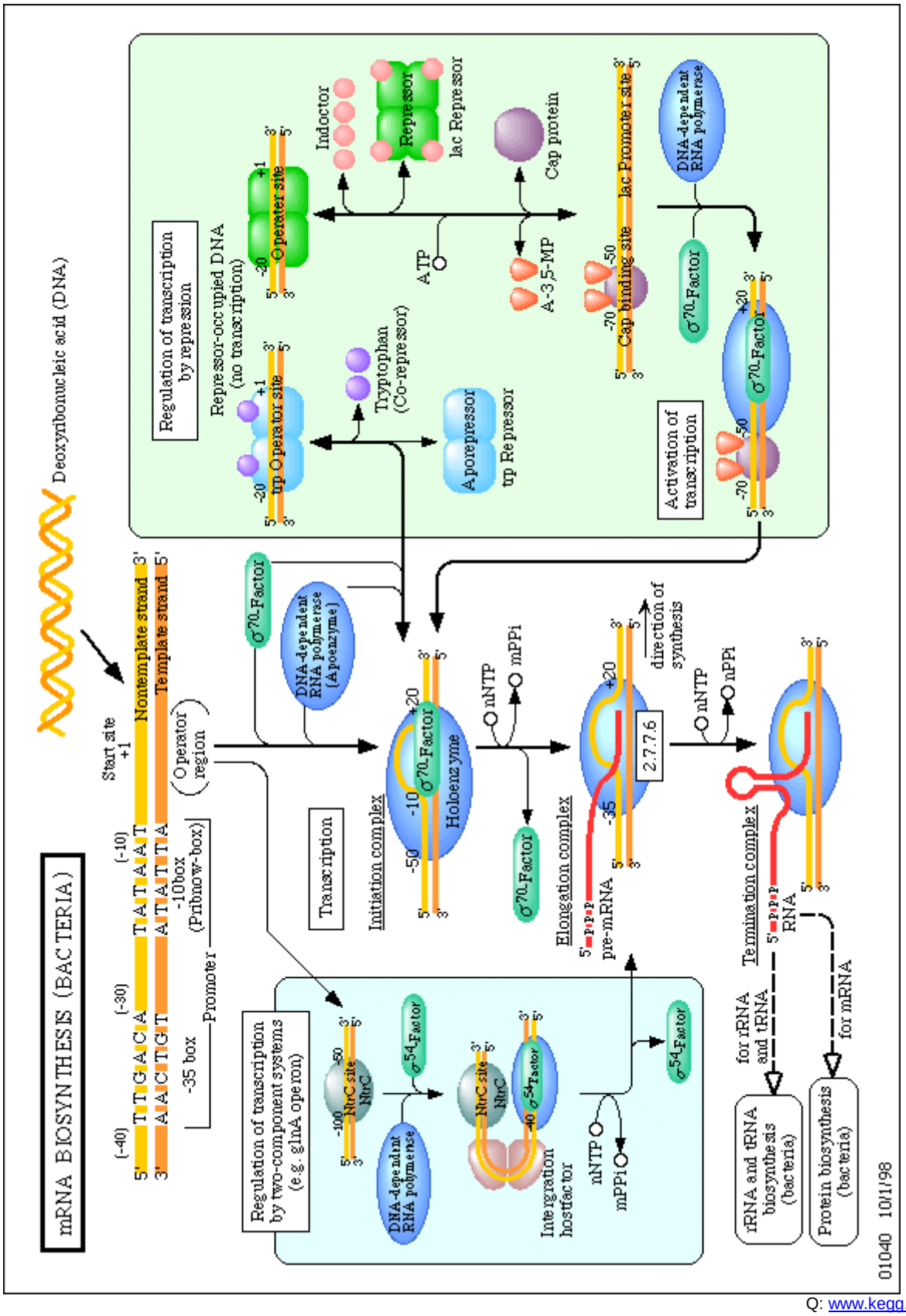
2. Gegeben ist die folgende DNA-Sequenz eines "Gens". Ermitteln Sie die Sequenz der zugehörigen mRNA!

```
3'
ATGAGCCCTCCAGGACAGGCTGCATCAGAAGAGGCCATCAAGCAGGTCTGTTCCAAGGGCCTTTGCTAGTGA
TACTCGGGAGGTCCTGTCCGACGTAGTCTTCTCCGGTAGTTCGTCCAGACAAGGTTCCCGGAAACGATCACT
5'
```

interessante Links:

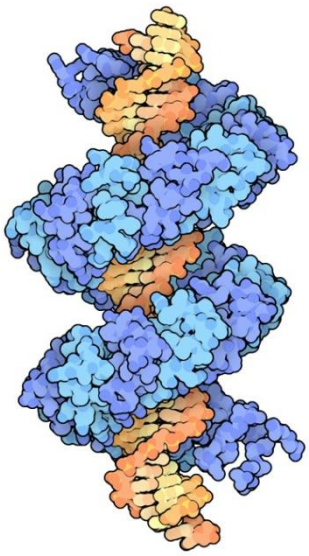
https://www.youtube.com/watch?v=U_UqBs0W_NA (Video u.a. mit Merkmals-Bildung, Transkription und Gen-Regulation)

mRNA-Biosynthese bei Bakterien (Übersicht)



Q: www.kegg.com

Bei einigen Bakterien fand man sogenannte TALes (transcription activator-like effectors = Transkriptions-Aktivator-ähnliche Effektoren). Diese binden an der Promotor-Region und können die Transkription aktivieren.



TAL-Effektor
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Exkurs: mRNA-Impfstoffe

mit de Kampf gegen den Corona-Virus (SARS-CoV-2) wurde eine neue Art von Impfstoffen eingesetzt
dieser nutzt künstlich hergestellte mRNA als wesentlichen Inhalts-Stoff

Links:
https://blogs.helmholtz.de/augenspiegel/2020/12/klar-soweit-80/ (Wissenschafts-Comic (sehr einfach erklärt))

7.3. Umsetzung der Erbinformationen in die Stoffwechsel-Welt

Bisher konnten wir in der Nucleinsäure-Welt nur klären, wie das genetische Material aufgebaut, vermehrt und ausgelesen wird. Aber wie wird nun die genetische Information in Stoffwechsel umgesetzt oder wie arbeitet das genetische Material in der Zelle, damit sie mit Leben erfüllt ist? Die Ribosomen bestehen selbst zu einem Großteil aus RNS. Damit hätten wir schon mal einen praktischen Zweck. Die Ribosomen sind aber auch die entscheidenden Glieder bei der Umsetzung von genetischer Information in Proteine. Die Proteine sind ja die eigentlichen Arbeiter in der Zelle. Als Enzyme, Rezeptoren, Baustoffe, Transporteure usw. erfüllen sie spezifische Aufgaben. Proteine können in zwei große Gruppen eingeteilt werden. Da sind zum Einen die **Funktions- und Struktur-Proteine** (Enzyme; dazu gehören aber auch Rezeptoren, Farbstoffe, Transport-Proteine usw. usf.). Sie stellen gewissermaßen das arbeitende Volk im Staate der Zelle dar. Die Informationen für ihren Aufbau sind in den sogenannten **Struktur-Gene**n gespeichert. Die Informationen für Proteine mit regulierenden oder steuernden Funktionen (**Regulator-Proteine**) sind in den **Regulator-Gene**n abgelegt. Diese übergeordneten Gene sind für das Ein- und Aus-Schalten anderer Gene (meist Struktur-Gene) verantwortlich. Durch ihr Wirken wird aus einer omnipotenten (auch: totipotenten) Zelle eine spezielle Zelle mit speziellen Aufgaben. Solche Zellen können z.B. Leber-Zellen oder Nerven-Zellen sein. Wie man sich heute diese Steuerungs- und Regulations-Funktionen von Genen erklärt, wurde schon vorher bei der Transkription (→ 7.1. die Transkription:) und wird später noch weiter erläutert (→ 7.3. Gene steuern Gene – Hox-Gene).

Exkurs: ein Verständnis-Modell für Replikation, Transkription und Translation

Vielfach erscheinen die genetischen Vorgänge als überorganisiert, undurchsichtig und zu schwierig. Als einfaches Modell könnte man sich das **Kochen nach Großmutters Rezept-Buch** vorstellen.
Das gute alte Rezeptbuch von Oma mit all ihren leckeren Rezepten ist noch in altdeutscher Schrift geschrieben. Das Rezeptbuch ist das familiäre Koch-Wissen, welches an die Nachkommen vererbt werden soll. Jeder der Nachkommen soll möglichst eine Version erhalten, die dem Original am Nächsten kommt. Also wird Oma's Rezeptbuch einfach vollständig kopiert. Dieses Kopieren – also die Herstellung von Repliken – ist die sogenannte Replikation. In der Natur wird das genetische Material (genetische Information) in der DNS gespeichert. Die Schrift sind die Nucleotide. Jede der Tochterzellen erhält während der Zellteilung (Mitose) den gesamten Gen-Bestand (Rezepte). Welches dieser Rezepte dann später genutzt wird, entscheidet jede Zelle für sich. Bei Omas Nachkommen wird später auch nicht jeder jedes Rezept nachkochen. Selbst Oma hat das gute alte Steckrüben-Suppen-Rezept nie wieder gekocht, nachdem sie sich früher (nach dem Krieg) daran übergegessen hat. Im Rezeptbuch verbleibt es aber bis auf alle Ewigkeiten.
Will man nun eines von Omas Rezepten kochen, dann muss zuerst das passende Rezept abgeschrieben werden. Niemand will die wertvollen Repliken bzw. das Original beim Kochen verschmutzen oder beschädigen. Außerdem wird das Rezept für uns moderne Deutsche in die lateinische Schriftzeichen übersetzt. Aus dem riesigen Rezeptbuch wird jetzt ein einzelnes – gut leserliches Rezept, welches gerade gekocht werden soll. Der altdeutsche Text (DNS) wurde in eine nutzbare Form (mRNS) umgeschrieben (Transkription). Mit diesem Rezept können wir uns nun aus der Bibliothek (Zellkern bzw. Kernäquivalent) in die Küche (zu den Ribosomen) begeben. Die Ribosomen stellen gewissermaßen den Koch-Ort (Herd) dar. Am Herd wird nun die papierne (rein informative) Form unseres Rezeptes in echtes Essen übersetzt. Das Rezept enthält ja selbst nichts Essbares. Erst durch die Überführung (Translation) in die Lebensmittelwelt – einschließlich irgendwelcher Behandlungen (Faltung, Slicing, …) entsteht etwas Nutzbares.

7.3.1. der genetische Code

Wie aber sind die Erbinformationen auf der DNS abgespeichert? Von unserem Testosteron-Beispiel kennen wir schon, dass irgendwie die Substanz bzw. die Bauanleitung für diese abgespeichert sein muss.
Aus Strukturanalysen weiss man, dass gleiche Aminosäure-Sequenzen (Polypeptide) ähnliche Abschnitte auf der DNS als Vorlage hatten. Bei leicht veränderten Proteinen sind auch leicht veränderte Nucleotid-Sequenzen beobachtet worden.
Alle Proteine bestehen aus Aminosäuren. Insgesamt sind 20 verschiedene Aminosäuren bekannt, die in Proteine vorkommen (protenogene Aminosäuren). Für jedes spezielle Protein ist die Sequenz der am Bau beteiligten Aminosäuren immer jeweils gleich. Aus den bekannten Informationen konnte man schließen, dass in der DNS sowohl die Art der Aminosäure als auch ihre Reihenfolge gespeichert sein muss.
Da es allgemein auch bei den verschiedenen Lebewesen mehr Merkmale als Chromosomen gibt, müssen mehrere Merkmale auf einem Chromosom codiert sein. Zur Codierung werden also Codes für die Aminosäuren als auch ein Start- und Ende-Kennzeichen (oder Pausen-Kennzeichen) gebraucht.
Das zu codierende Alphabet besteht also aus mindestens 22 Zeichen – 20 Zeichen für Aminosäuren und 2 Zeichen für Start und Ende.

Proteinogene L-Aminosäuren mit internationaler Drei- und Einbuchstabenabkürzung:

Aminosäure	Abkürzung	
Alanin	Ala	A
Arginin	Arg	R
Asparagin	Asn	N
Asparaginsäure	Asp	D
Cystein	Cys	C
Glutamin	Gln	Q
Glutaminsäure	Glu	E
Glycin	Gly	G
Histidin	His	H
Isoleucin	Ile	I

Aminosäure	Abkürzung	
Leucin	Leu	L
Lysin	Lys	K
Methionin	Met	M
Phenylalanin	Phe	F
Prolin	Pro	P
Serin	Ser	S
Threonin	Thr	T
Tryptophan	Try	W
Tyrosin	Tyr	Y
Valin	Val	V

Definition(en): Eiweiß / Proteïn
Ein Proteïn (dt.: Eiweiß) ist ein Stoff, der entweder ganz oder dessen Hauptteil-Bestandteil aus verketteten Aminosäuren aufgebaut ist.

Definition(en): Peptid
Ein Peptid ist die Verkettung (durch Kondensation) von zwei oder mehr Aminosäuren. (Peptide enthalten die funktionelle Gruppe –CO-NH-)

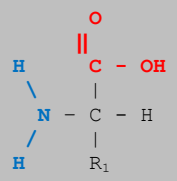
Definition(en): Aminosäure

Eine Aminosäure ist ein organischer Stoff, der eine Carboxyl- (-COOH) und eine Amino-Gruppe (-NH_2) enthält.
(Protein-bildende (proteinogene) Aminosäuren sind immer α- bzw. 2-Aminosäuren, d.h. sie besitzen eine terminal stehende Carboxyl-Gruppe und eine Amino-Gruppe, die am nachfolgenden C-Atom der Gruppe L-ständig steht. Nur 20 der chemisch möglichen 2-Aminosäuren sind proteinogen.)

Exkurs: Bau und chemische Struktur von Proteinen

Proteine setzen sich aus Aminosäuren zusammen. In der Zelle werden praktisch nur 20 verschiedene Aminosäuren zum Aufbau von Proteinen benutzt.
(Es kommen in Zellen noch weitere Aminosäuren vor, die aber nicht in Proteinen benutzt werden.
Wer sich ein wenig mit Stereo-Chemie beschäftigt hat, dem wird auch aufstoßen, dass es eigentlich immer zwei Versionen einer Aminosäure gibt (Ausnahme Glycin). In Proteinen werden nur L-Aminosäuren verbaut.)

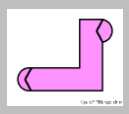
Aminosäuren besitzen immer zwei funktionelle Gruppen, die auch Namens-gebend sind. Dies ist zum Einen die basische Aminogruppe (-NH_2) und zum Anderen die saure Carboxyl-Gruppe (Säure-Gruppe, -COOH).



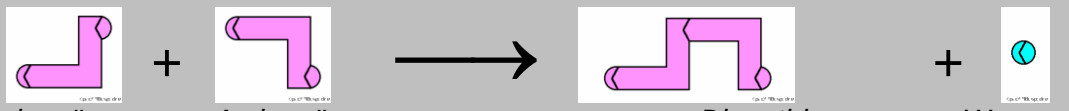
Amino- **Säure-**Gruppe

Die einzelnen Aminosäuren unterscheiden sich im restlichen Molekül-Bau. Da diese an den elementaren Reaktionen nicht teilnehmen werden sie zumeist nur als Rest (z.B. R_1, R_2 usw. usf.) geführt.
(Für die Struktuen der fertigen Proteine sind sie aber entscheidend.)

Für unsere Zwecke reicht es, sich eines einfachen Modells für Aminosäuren zu bedienen. Häufig findet man in Schul-Lehrbüchern dafür einen Winkel. Er soll mit seinen Schenkeln die beiden funktionellen Gruppen darstellen.

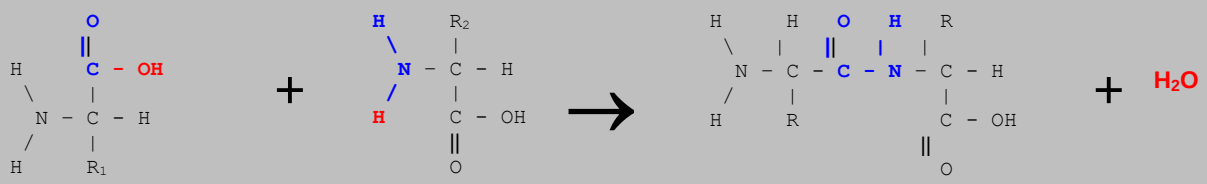


Beim Aufeinandertreffen von zwei Aminosäure-Molekülen können diese miteinander reagieren. Unter zellulären Bedingungen passiert dies nur in Anwesenheit von Katalysatoren – also Enzymen oder Ribosomen.

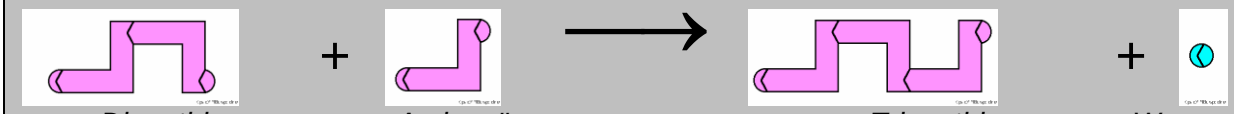


Aminosäure + *Aminosäure* → *Dipeptid* + *Wasser*

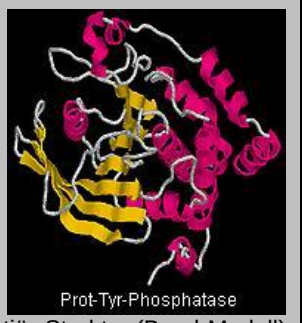
Die Carboxyl-Gruppe der einen Aminosäure reagiert mit der Amino -Gruppe der anderen zu einem sogenannten Dipeptid. Für Peptide ist die Peptid-Gruppe (-NH-CO-) als innere funktionelle Gruppe charakteristisch.



Da an den Enden des Dipeptides immer noch freie funktionelle Gruppen vorhanden sind, kann es mit weiteren Aminosäuren reagieren. Nach und nach kommt es dadurch zu immer längeren Ketten, die je nach Anzahl der enthaltenen Aminosäure-Reste Tri-, Oligo- oder Poly-Peptide genannt werden.
(In der Natur wird nur eine Richtung der Ketten-Verlängerung genutzt.)

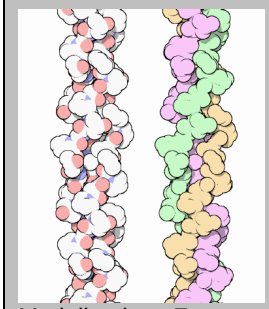


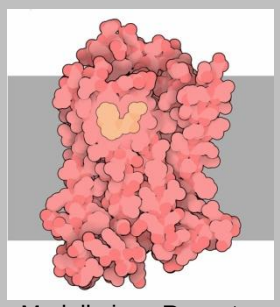
Die Polypetid-Kette wird auch die Primär-Struktur eines Proteins genannt. Die chemischen Eigenschaften der Reste sorgen in Folge für eine weitere charakteristische Anordnung. So bilden sich in bestimmten Abschnitten sogenannte Faltblatt- oder Helix-Strukturen. Diese nennt man Sekundär-Strukturen. Sie entstehen im Wesentlichen aufgrund von Anziehungs- und Abstoßungs-Kräften zwischen den (vorne erwähnten) Resten der Aminosäuren.
Im Band-Modell (Bänder-Modell) kann man gut die spiraligen Sekundär-Strukturen erkennen. Der feine Faden steht für eine nicht definierte Sekundär-Struktur. Die flache Band-Struktur steht für die flache Faltblatt-Struktur.
Die unterschiedlichen Aminosäure Reste können auch direkt miteinander reagieren. Dabei entstehen unterschiedlich feste Brücken. Dazu gehören z.B. auch die relativ lockeren Wasserstoff-Brücken-Bindungen.

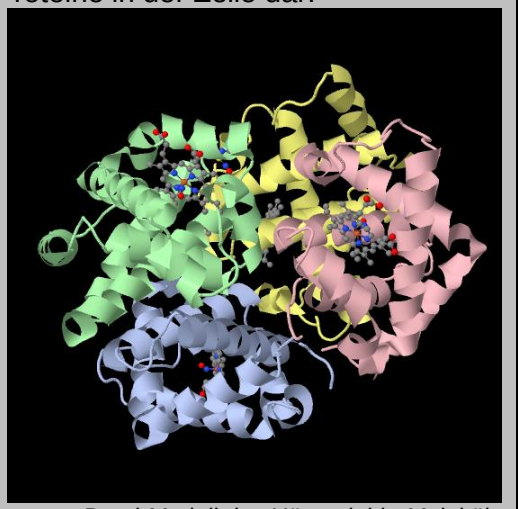


Tertiär-Struktur (Band-Modell) eines Enzyms mit gelb-gefärbten Faltblatt-Strukturen und purpurnen Helices
Q: aus einem United Devices-Projekt

Besonders fest sind sogenannte Disulfid-Brücken aus zwei Schwefel-Atomen. Die so gestalteten Strukturen werden als Tertiär-Struktur bezeichnet. In den meisten Fällen sind die Proteine in dieser Form schon funktionsfähig. Viele Tertiär-Strukturen kombinieren sich zu sogenannten Quartiär-Strukturen. Sie stellen die real vorkommenden Proteine in der Zelle dar.
Ein schönes Beispiel ist das Hämoglobin – unser roter Blutfarbstoff – das aus vier – z.T. unterschiedlichen Hämoglobin-Einzel-Molekülen zusammengesetzt (Tertiär-Strukturen) ist.


Modelle eines Faser-förmigen Proteins (Collagen) rechts mit verschiedenfarbigen Tertiär-Strukturen
Q: www.pcb.org


Modell eines Rezeptor (für Adrenalin); dieser besteht nur aus einem Monomer (Quartiär-Struktur also gleich Tertiär-Struktur)
Q: www.rcsb.org


Band-Modell des Hämoglobin-Moleküls (Quartiär-Struktur) die einzelnen Tertiär-Strukturen sind in verschiedenen Farben dargestellt
Q: www.rcsb.org

Aufgaben:

1. ***Besorgen Sie sich eine Übersicht über die Strukturen der proteinogenen Aminosäuren! Welche der Aminosäuren können Schwefel-Brücken aufbauen?***

für die gehobene Anspruchsebene:

2. ***Nicht alle proteinogenen Aminosäuren sind L-Aminosäuren. Welche Ausnahmen gibt es? Wodurch begründet / begründen sich die Ausnahme(n)?***

Organismen-Gruppe **Organismus**	**Basen-Paare**	**Gesamt-Länge [µm]**	**Zusatzinformationen** **(Zeitpunkt der Struktur-Aufklärung)**
Viren			
Polyoma / SV40	5.100	1,7	(1978)
Phage ΦX174	5.400		(1977)
l-Phage / Bakteriophage Lamda	48.600	17	(1982)
T2-Phage	166.000	56	
Vaccinia	190.000	65	
Archäen			
Archaeglobus fulgidis	2.200.000		(1997) Schwefel-Bakterium
Bakterien			
Mycoplasma	760.000	260	
Echerichia coli (E. c.; E. coli)	4.000.000	1.360	2.600.000 kd (1997)
Eukaryoten			
Mitochondrium (des Menschen)	16.500		(1981)
Chloroplast (Tabak)	156.000		(1986)
Saccharomyces cerevisae (Hefe)	12.100.000		(1996)
Hefe	13.500.000	4.600	
Arabidopsis thaliana (Pflanze)	120.000.000		(2000)
Drosophila melanogaster (D. m.)	165.000.000	56.000	(2000)
Caenorhabditis elegans (Plattwurm)	180.000.000		(1998)
Mensch / Homo sapiens s.	2.900.000.000	990.000	(2001)
Amöbe / Amoeba dubia	670.000.000.000		

Daten-Q: /3, S. 90/ + …

Wenn man nun davon ausgeht, dass nur einer der beiden Stränge eine Vorlage für ein Merkmal darstellt, dann könnten die **4** Nucleotide A, C, G und T genau 4^1 = 4 Aminosäuren (abgek.: AS) codieren.

A	C	G	T
⇩	⇩	⇩	⇩
AS_1	AS_2	AS_3	AS_4

Die Phosphorsäure und der Zucker-Derivat fallen als Informations-Speicher weg, weil sie regelmäßig vorkommen. Sie dienen quasi als Datenträger / Medium, so wie das Papier für die Druckerfarbe.
Nun hatten wir aber auch festgestellt, dass ebenfalls ein Start- und ein Stop-Zeichen notwendig sind. Somit würde man also nur noch 2 Aminosäuren mit den 4 Nucleotiden kodieren können.
Benutzt man dagegen **zwei** aufeinanderfolgende Nucleotide in der Form AA, AC, AG, AT, CA, ..., TT - so ließen sich schon 4^2 = 16 Zeichen (Aminosäuren und Steuerinformationen) codieren. Aber auch das sind immer noch zu wenig.

AA	AC	AG	AT	CA	CC	CG	CT	GA	…	TT
⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	⇩	…	⇩
AS_1	AS_2	AS_3	AS_4	AS_5	AS_6	AS_7	AS_8	AS_9	…	AS_{16}

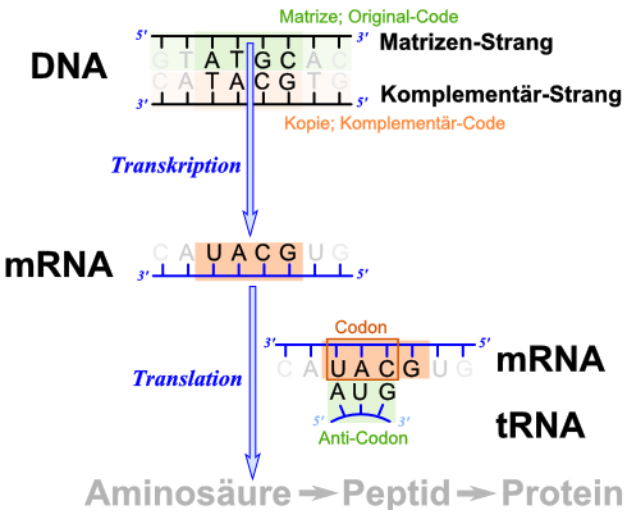
Bleibt als nächstes die Möglichkeit **drei** Nucleotide zu nutzen. Hier ergeben sich dann 4^3 = 64 verschiedene Varianten. Anfang der 60ziger Jahre konnte man diese theoretischen Überlegungen für die lebende Natur praktisch bestätigen. Der genetischen Code der Organismen wurde entschlüsselt. Interessanterweise gilt dieser Code für fast alle Lebewesen. Biologen nutzen dieses als beleg für einen gemeinsamen Ursprung aller Lebewesen. Eine Gruppe aus drei zusammengehörenden Nucleotiden z.B. ACT od. CCG wird als Triplett oder Codogen bezeichnet.

Der genetische Code (hier: Matrizen-Codone)

	2. Nucleotid								
1. Nucleotid	***Thymin***		***Cytosin***		***Adenin***		***Guanin***		**3. Nucleotid**
Thymin	TTT	Phe	TCT	Ser	TAT	Tyr	TGT	Cys	***Thymin***
	TTC	Phe	TCC	Ser	TAC	Tyr	TGC	Cys	***Cytosin***
	TTA	Leu	TCA	Ser	**TAA**	***ochre***	**TGA**	***opal***	***Adenin***
	TTG	Leu	TCG	Ser	**TAG**	***amber***	TGG	Try	***Guanin***
Cytosin	CTT	Leu	CCT	Pro	CAT	His	CGT	Arg	***Thymin***
	CTC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg	***Cytosin***
	CTA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg	***Adenin***
	CTG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg	***Guanin***
Adenin	ATT	Ile	ACT	Thr	AAT	Asn	AGT	Ser	***Thymin***
	ATC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser	***Cytosin***
	ATA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg	***Adenin***
	ATG	***Met***	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg	***Guanin***
Guanin	GTT	Val	GCT	Ala	GAT	Asp	GGT	Gly	***Thymin***
	GTC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly	***Cytosin***
	GTA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly	***Adenin***
	GTG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly	***Guanin***

ochre, amber, opal ..... Stopcodonen (Nichtsinncodonen)
Startcodonen: ATG, GTG bei Prokaryoten ; ATG bei Eukaryonten

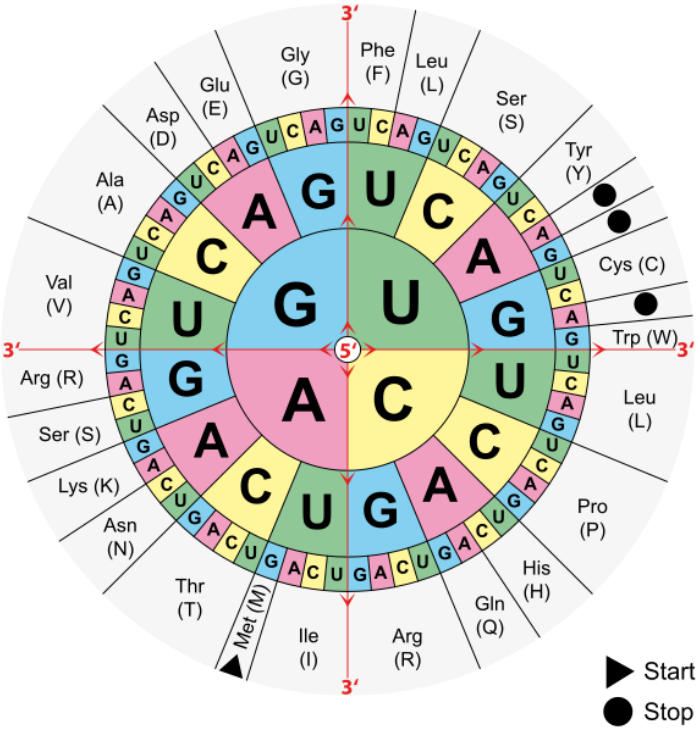
Bei den Code-Tabellen muss immer darauf geachtet werden, welche DNA bzw. RNA für die Spalten und Zeilen-Kennung benutzt wurde. In der obigen Tabelle ist das die originale (codogene) Sequenz der DNA (in Abb. rechts grünlich hinterlegt).
Mit der Änderung von Thymin auf Uracil ließe sich daraus schnell die Tabelle für die Anti-Codone der tRNA machen.
Bei einer favorisierten Betrachtung der Nukleotid-Sequenzen auf der mRNA sähe die obige Tabelle dann stark verändert aus!



Aufgabe:

1. ***Erstellen Sie eine Code-Tabelle für den genetischen Code, bei dem die Bedeutung (Aminosäure, Start, Ende) aus der mRNA-Sequenz abgeleitet werden kann!***

Beim genauen Betrachten der Codetabelle fällt auf, dass alle Tripletts benutzt werden. Viele Aminosäuren haben verschiedene Codes. In der Kodierungs-Theorie wird ein Code, der mit solchen überflüssigen Symbolen ausgestattet ist, als **redundant** genannt. Die überzähligen Triplettcodes dienen der Übertragungssicherheit. Im gewissen Sinn handelt es sich um eine einfache Art der Fehler-Korrektur.
Für die Codierung einiger Aminosäuren (z.B. Valin und Leucin) werden eigentlich nur die ersten beiden Nucleotide benötigt. Die dritte Base ist wahlfrei und hat keinen Einfluss. Diese werden Wobble-Basen genannt (wobble, engl.: schwanken).
Eine zweite Art der Darstellung des genetischen Codes ist die Code-Sonne. Sie wird von innen nach außen gelesen. Die Strahlen sind dann die resultierenden Aminosäuren.
Der genetische Code ist fast für alle Organismen gleichartig. Ausnahmen gibt es nur in sehr wenigen Organismen-Gruppen. Diese betreffen auch nur einzelne Codes bzw. Aminosäuren.
Z.B. ist in der Gruppe der Pantoffeltierchen (*(g) Paramecium*) nur der Code UGA für Stop benutzt.



(klassische) Code-Sonne
Q: de.wikipedia.org (Mouagip)

Die beiden anderen Codone (UAA und UAG) codieren hier zusätzlich die Aminosäure Glutamin(Glu). Evolutions-Biologen erklären diese Abweichung mit einer frühen Abtrennung dieser Tiergruppe in der Urgeschichte.
Leichte Abweichungen gibt es auch bei den Plastiden, wofür die gleiche Argumentation benutzt wird.
Für viele Nicht-Biologen und vor allem "moderne" Kreationisten wird dieser Fakt gerne als Argument für eine nicht-natürliche (nicht-evolutionäre) Entwicklung herangezogen. Biologen halten dagegen, dass eine Veränderung in einer isolierten Organismen-Gruppe aber auch durch Mutation erklärbar ist.

Wie dieser Code in eine Aminosäure-Sequenz umgesetzt wird, soll später geklärt werden. Vorher wollen wir erst einmal die Verdopplung des Erbmaterials anschauen.

Ein solcher Prozess ist Voraussetzung für die Zellteilung. In der Interphase der Mitose muss das genetische Material verdoppelt werden, sonst würde eine Tochterzelle leer ausgehen bzw. das Material ungleichmäßig verteilt werden.

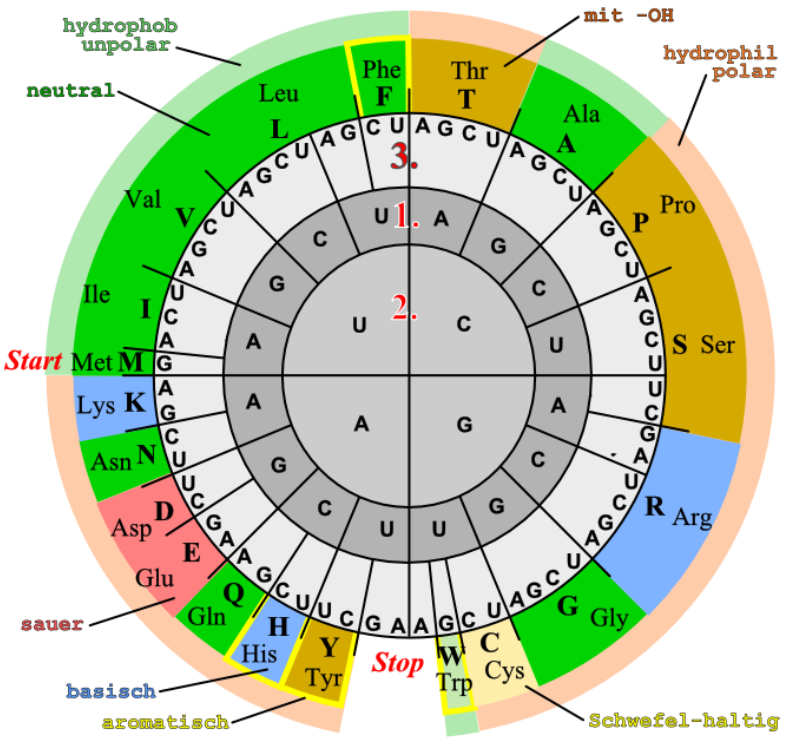
Betrachtet man den genetischen Code aus informatischer (kryptographischer) Sicht, dann hat dieser einige interessante Eigenschaften:

Merkmal	Beschreibung / Bedeutung
Triplett-Code	Ein Code-Wort (Aminosäure-Codierung) besteht immer aus 3 Zeichen / Code-Buchstaben (Nucleotiden).
Universalität	Der genetische Code gilt für alle Organismen. Es gibt nur sehr wenige Ausnahmen.
Eindeutigkeit	Jedes Triplett bestimmt immer genau eine Aminosäure oder ein Hilfszeichen (Start bzw. Stop).
Code ist Leerzeichen-frei	Die Code-Wörter folgen hintereinander ohne Rastersprünge oder Zwischenzeichen.
Code ist nicht-überlappend	Jedes Nucleotid (Code-Zeichen) ist immer nur Teil eines Code-Wortes.
Degeneration	Die meisten Klar-Wörter (Aminosäuren) werden durch mehrere Code-Wörter verschlüsselt.
Redundanz	Bei Mehrfach-Kodierungen sind meist nur 2 Zeichen codierend, dass 3. Zeichen ist variabel (redundand).
Leserichtung	es gibt nur eine – durch die Molekül-Struktur bedingte – Leserichtung: vom 5' zum 3'-Ende

Definition(en): genetischer Code
Der genetische Code ist die Art der Speicherung der Aminosäure-Sequenz von Proteinen (bzw. spezieller Faktoren) durch Nukleotid-Tripletts in der DNS.

Definition(en): Codon
Ein Codon ist eine Gruppe von drei verknüpften Nukleotiden, die für eine Aminosäure oder ein Steuer-Signal (Start / Stopp) steht.

Moderne Versionen der Code-Sonne ordnen die Triplettbasen etwas flexibler, um mehr auf die resultierenden Aminosäuren mit ihren charakteristischen Eigenschaften zurückzukommen. Sachlich sind die Code-Sonnen identisch und können völlig gleichberechtigt – auch in Bezug zur Code-Tabelle – benutzt werden.
Die nebenstehende Code-Sonnen muss nach dem 2-1-3-Prinzip gelesen werden, d.h. die erste Base steht im mittleren Rind, die zweite innen und – wie üblich die dritte außen. Heraus kommt eine Code-Darstellung, welche die charakteristischen biochemischen Eigenschaften der codierten Aminosäuren betont. Sehr wahrscheinlich ist auch so die Evolution des genetischen Codes vonstatten gegangen.



Code-Sonne nach POHLMEYER

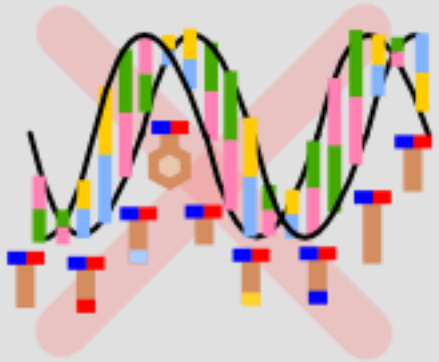
Eine Differenzierung von allgemeineren / gröberen Eigenschaften hin zu feineren / speziellen Merkmalen scheint logisch.

7.3.1.1. Aufklärung des genetischen Code's

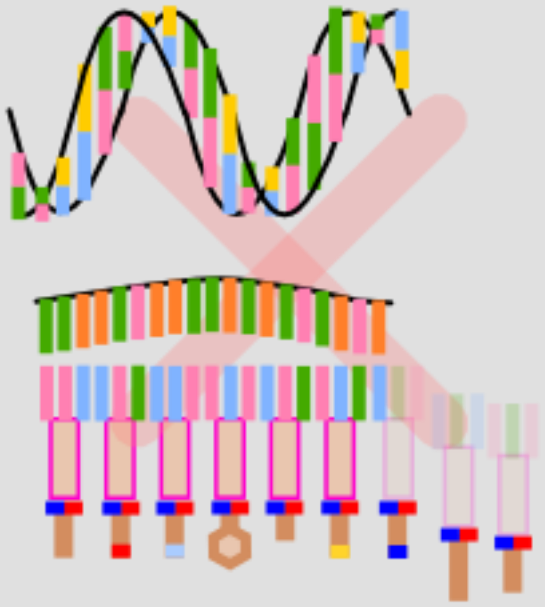
Die Aufklärung erster Paare von Triplett's und und zugehöriger Aminosäure gelang Marshall Warren NIRENBERG und Heinrich MATTHAEI (zwischen 1961 und 1965). Ihre initiale Idee beruhte auf der Benutzung homogener RNA-Moleküle z.B.: AAAA… , CCCC… usw.
In ihrem ersten Versuch (1961) benutzten sie eine künstliche mRNA, die nur aus Uracil bestand. Diese nennt man poly-U. Ein Einbringen dieser RNA in lebende Zellen war damals noch nicht möglich. Deshalb arbeiten NIRENBERG und MATTHAEI mit einem künstlichen System. Im Reagenzglas wurden alle notwendigen Stoffe zusammengegeben. Das waren Ribosomen, Membran-Fragmente und Cytoplasma. DNA und RNA wurden gezielt entfernt. Für jede der 20 möglichen Aminosäuren wurde ein extra Ansatz erstellt. Damit sie die neu gebildeten Proteine (Polypeptide) erkennen konnten, verwendeten sie radioaktiv markierte Aminosäuren.
In diese Ansätze gaben sie dann die poly-U-RNA. Nur in einem der Ansätze bildete sich ein radioaktives Peptid. Es enthielt nur Phenylalanin (poly-Phe). Somit war belegt, dass Abschnitte der Sequenz poly-U für die Aminosäure Phenylalanin codieren.
In weiteren Versuchreihen nutzten sie dann poly-A-, poly-C- und poly-G-RNA

Exkurs: Auf der Suche nach dem (genetischen) Code

Am Tage des Durchbruches bei der Entschlüsselung der Struktur der DNS verkündeten WATSON und CRICK in der Kneipe, das sie das Geheimnis des Lebens entschlüsselt hätten. Sie erahnten auch schon, dass die Struktur der gegenläufigen Doppel-Helix quasi das Prinzip der Verdopplung beinhaltete. Beiden war an diesem Tag gleich klar, dass die DNS irgendwie die Aminosäuren der Proteine kodierte. Sie notierten auch sofort die richtigen 20 Aminosäuren. Aber, wie die Aminosäuren wirklich kodiert sind und wie die Übersetzung (Dekodierung) funktionieren sollte, das erforderte noch viele Jahre Forschungsarbeit von vielen anderen genialen Wissenschaftlern.
Das der genetische Code mit drei Nukleotiden verbunden ist, war schnell klar. Dabei machten eher Biologie-fremde Wissenschaftler die vorwärtsweisenden Aussagen.
Der Physiker GAMOW (Urknall-Theorie) glaubte an eine direkte Passung der Aminosäuren in die DNS. Die DNS sollte quasi als Schablone für die Aminosäure-Sequenz dienen. Diese These wurde aber schnell widerlegt, da die Proteine nicht im Zellkern produziert werden, wo die DNS fast unbeweglich lagert.
GAMOW schlug auch einen überlappenden Code vor. Dabei sollten immer fortlaufend die Basen-Paarungen für insgesamt drei Aminosäuren benutzt sein.



Er stellte eindeutige Gruppen von Basen-Folgen (Tripletts) zusammen, die für exakt eine Aminosäure stehen sollten. Die Gruppen waren so gewählt, das es keine Dopplungen oder Verwechslungen geben konnte.
Interessanterweise konnte GAMOW durch das Aussortieren theoretisch nicht möglicher Basen-Tripletts (wegen der Mehrdeutigkeit) auf 20 mögliche Code-Tripletts schließen.
Diese Behauptung wurde ebenfalls schnell widerlegt, da bei Punkt-Mutationen nur eine und nicht drei Aminosäuren verändert werden.
Aber eine perfekte Theorie bedeutet eben noch lange nicht, dass sie auch wahr ist. Die GAMOWsche Dekodierung würde bedeuten, dass immer bestimmte Aminosäuren aufeinander folgen müssten, was nicht mit der Praxis übereinstimmt. Fred SANGER hat bei seinen Sequenzierungen von Proteinen (aber) eine uneingeschränkte Kombination von Aminosäuren ermittelt.
Eine Idee zum genetischen Code stammte von CRICK. Er nutzte dazu die damals neuen Erkenntnisse über die RNS, welche z.T. auch von WATSON stammten.



CRICK kam auf die Idee der Adapter-Moleküle, die zum Einen jeweils eine Aminsäure trugen und zum Anderen eine Art "Anti-Code" (Anti-Codons).
Obwohl diese Idee sich später als sehr wesentlich für die Aufklärung der Dekodierung des genetischen Codes erwiesen hat, war sie noch nicht ganz richtig.
Bei CRICK's Dekodierung mit den Adapter-Molekülen war nämlich nicht klar, wie der Anfang einer Sequenz gefunden werden soll, noch wie sich die frei an der RNS hängenden Aminosäuren an den Adapter-Moleküle verbinden sollten.

CRICK's Idee hinsichtlich der eigentlichen Codierung ging dahin, dass bestimmte Codon's (Tripletts) nicht vorkommen dürften, da sie ein Lese-Raster unmöglich machen würden.
Das sind die Codon, die ausschließlich aus nur einem Buchstaben (Nukleotid) bestehen.
Das sind also AAA, CCC, GGG und UUU. Weiterhin sollten auch alle Rotationen eines Codons jeweils immer ausgeschlossen sein. Ist CGA z.B. ein Codon, dann sollten (per Definition) GAC und ACG ausgeschlossen sein.
Interessant ist, das die Theorie von CRICK hinsichtlich vieler Details mit den bekannten Fakten übereinstimmte. Aber auch hier bestätigte sich der alte Forscher-Spruch: "Eine perfekte Theorie ist noch lange nicht wahr."
Letztendlich stellte sich in den folgenden Jahren heraus, dass der genetische Code mehr planlos ist. Er ist **entartet**, wie die Kryptologen sagen, da er für bestimmte Aminsäuren sehr viele Code-Wörter verwendet und für andere Aminosäuren nur einelne Code's. Einen Zusammenhang zwischen Code und der konkreten Lage der Aminosäure innerhalb des Codes schien es nicht zu geben.
Der genetische Code war also scheinbar ein Zufalls-Produkt. Nach CRICK ein "eingefrorener Zufall", da jede Änderung am Code katastrophale Konsequenzen für einen mutierten Träger haben würden. Es würde sich ja nicht nur ein Protein verändern, sonders die bei fast allen Proteinen ergäben sich dann Abänderungen, welche die Millionen Jahre lange Selektion für diese Proteine ad absurbum führen würden.
Trotzdem hätten aber eigentlich mehrere Codes zufällig nebeneinander entstehen müssen. Jeder Code wäre gleichberechtig und hätte keinen innewohnenden Vorteil gegenüber den anderen. Alle Codes müssten nebeneinander koexistieren. Die einzige naturwissenschaftliche Antwort / Konsequenz ist die Rückführung aller heutigen Lebewesen auf einen einzigen gemeinsamen Vorfahren mit eben diesen speziellen und zufälligen Codierungs-Mechanismus.
Da tut sich natürlich gleich die Frage nach der ad hoc-Entstehung dieses speziellen Codes auf. Wie kann ein solcher komplexer Code evolutionär mit einem Mal entstehen?Dabei sind theoretisch alle Möglichkeiten offen, von der chemo-evolutionären Variante, über einen Eintrag von Ausserirdischen bzw. einem Asteroiden oder eben einem Kreator.
Tatsche ist, das der genetische Code universell verbreitet ist. Auf der Erde existieren praktisch nur Lebewesen, die genau diesen Code benutzen Einige wenige abweichenden Organsimen-Gruppen haben ihre Code-Veränderung erst in in ihrer Evolution erfahren. Es handelt sich dabei auch um relativ geringfügige Abweichungen. Der genetische Code gilt als sehr stabil und kaum veränderlich. Die Evolution hat hier scheinbar ganze Arbeit geleistet.

1. N.	AS	biochem. Grund-Baustein(e)	Grund-Metabolismus	Bemerk.
A	Arg	α-Ketoglutarsäure	Citrat-Cyclus	s.a. bei C
	Asn	Oxalessigsäure	Citrat-Cyclus	
	Ile	Succinyl-CoA Oxalessigsäure	Citrat-Cyclus	
	Lys	α-Ketoglutarsäure Oxalessigsäure	Citrat-Cyclus	
	Met	Succinyl-CoA	Citrat-Cyclus	
	Ser	3-Phosphoglycerat () Glyoxylsäure	Glycolyse	s.a. bei T
	Thr	Oxalessigsäure	Citrat-Cyclus	
C	Arg	α-Ketoglutarsäure	Citrat-Cyclus	
	Gln	α-Ketoglutarsäure	Citrat-Cyclus	
	His	Ribose-P		
	Leu	Pyrovat (BTS)		
	Pro	α-Ketoglutarsäure	Citrat-Cyclus	
G	Ala	Pyrovat (BTS)	Glycolyse	
	Asp	Oxalessigsäure	Citrat-Cyclus	
	Glu	α-Ketoglutarsäure	Citrat-Cyclus	
	Gly	Glyoxylsäure 3-Phosphoglycerat ()	Glycolyse	
	Val	Pyrovat (BTS) Succinyl-CoA	Citrat-Cyclus	
T	Cys	3-Phosphoglycerat () Succinyl-CoA	Citrat-Cyclus	
	Leu	Pyrovat (BTS)		
	Phe	Schikimisäure		
	Ser	3-Phosphoglycerat ()	Glycolyse	
	Try	3-Phosphoglycerat () Pyrovat (BTS) Schikimisäure	Glycolyse	
	Tyr	Schikimisäure		

Heute geht man davon aus, dass der erste Buchstabe quasi die (ursprüngliche) biochemische Herkunft einer Aminosäure kodiert. Aminosäuren, die auf BTS (Brenztraubensäure, Pyrovat) basieren, haben als ersten Buchstaben ein T.
Zu beachten ist hier auch, dass als Betrachtungs-Basis z.B. keine menschlichen Zellen geeignet sind. Sie haben, wie viele andere tierische Zellen diverse Mutationen, die ihnen die Produktion bestimmter Aminosäuren unmöglich machen. Dadurch sind diese Aminosäuren für die betroffenen Organismen (also auch den Menschen) essentiell. Essentielle Stoffe müssen mit der Nahrung aufgenommen werden.
Ein geeigneter – noch relativ vollständiger – Zellstoffwechsel ist bei Pflanzen oder niederen Tieren zu finden. Sie werden deshalb bei der Analyse von Zusammenhängen zwischen dem Code und der Natur der Aminosäuren vorrangig betrachtet.
Wie aber so eine solche Codierung überhaupt entstanden ist, bleibt weitgehend ungeklärt.
Mit dem zweiten Buchstaben wird scheinbar (ursprünglich) die Wasser-Löslichkeit bzw. die Wasserfeindlichkeit (Hydrophobizität) verschlüsselt.
Denkbar ist z.B. die Situation, dass eine so ähnliche Reproduktion z.B. hinsichtlich der Wasserfreundlichkeit schon ein evolutionärer Vorteil gegenüber der völlig willkürlichen Produktion von Peptiden wäre.
So könnte z.B. ein Replikat vom Typ HLHLLLHHLL (H .. hydrophil; L .. lipophil) aus verschiedenen Aminosäuren aufgebaut sein, vieler der Eigenschaften wäre aber recht ähnlich. Vor allem ähnlicher , als wäre keine "vererbte" Sequenz vorhanden.
Bei der nebenstehenden Tabelle muss sicher beachtet werden, dass das Maß für die Hydrophobizität – wie es dort angegeben wird – ein absolutes ist. Unter speziellen zellulären Bedingenden gibt es vielleicht ein mehr relatives Maß, was die Abweichler erklären könnte.

2. N.	AS	Hydrophobizität	Bemerk.
G	**Arg**	-4,5	
A	Lys	-3,9	
A	Asn	-3,5	
A	Asp	-3,5	
A	Gln	-3,5	
A	Glu	-3,5	
A	His	-3,2	
C	**Pro**	-1,6	
A	Tyr	-1,3	
G	Trp	-0,9	
C	**Ser**	-0,8	
C	**Thr**	-0,7	
G	**Gly**	-0,4	
C	**Ala**	1,8	
T	Met	1,9	
G	Cys	2,5	
T	Phe	2,8	
T	**Leu**	3,8	
T	**Val**	4,2	
T	Ile	4,5	

Der dritte Buchstabe ist nach derzeitigem Erkenntnisstand vollkommen zufällig. Bei 8 Aminosäuren ist dieser Buchstabe egal. Welcher Buchstabe auch immer an der dritten Position steht, es ergibt sich immer die gleiche Aminosäure (→ Wobble-Basen).

Aufgaben:

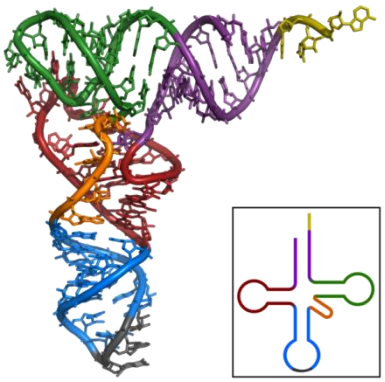
1. ***Erstellen Sie eine Tabelle und ein Diagramm in denen die Anzahl der Codone pro Aminosäure gegen die Anzahl der Aminosäuren (die soundsoviele Codone haben) darstellt!***
2. ***Prüfen Sie, ob es einen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Codone pro Aminosäure und deren Essentiellität (für Menschen) gibt! Erläutern Sie, warum das von Ihnen gefundene Ergebnis (Zusammenhang bzw. Nichtzusammenhang) aus Ihrer Sicht einen biologischen Sinn macht!***
3. ***Informieren Sie sich, wie z.B. die Daten-Sicherheit (Schutz vor versehendlicher oder beabsichtigter Manipulation) für die folgenden Kennzeichen organisiert ist:***
   - ***a) ISBN-Nummer von Büchern (ISBN 10 und ISBN 13)***
   - ***b) Personal-Ausweis-Nummern***
   - ***c) EBAN-Kontonummern (22stellige Kontonummern für europäische Bankkonten)***
   - ***d) Identcode der Deutschen Post***
4. ***Der genetische Code ist spezifisch, degeneriert, kommafrei, nicht überlappend und universell. Erläutern Sie diese Eigenschaften!***
5. ***Ermitteln Sie, welche Peptide NIRENBERG und MATTHAEI mit den RNA-Sequenzen poly-A, poly-C und poly-G gefunden haben müssen!***
6. ***Konnten NIRENBERG und MATTHAEI mit ihren ersten Experimenten mit poly-U, poly-A, poly-C und poly-G den Triplett-Eigenschaft des genetischen Code's nachweisen?***

Exkurs: Evolution des genetischen Codes

Scheinbar hatten früher lebende Organismen nur einen 2-Buchstaben-Code. Dies würde bedeuten, dass diese Lebewesen mit ungefähr 15 eiweißbildenden Aminosäuren ausgekommen sind. Es wäre aber auch denkbar, dass bestimmte Aminosäuren an bestimmten Stellen einfach variabler eingebaut wurden. Man könnte sich das wie begrenzte Joker-Positionen vorstellen.
Mit dieser Vermutung könnte man z.B. erklären, warum es zu bestimmten Zeiten der Erdgeschichte (z.B. im Kambrium (vor 500 Mio. Jahren)) zu gewaltigen Entwicklungs-Beschleunigungen in der Evolution gekommen ist. Viel Variabilität in den Proteinen bedeuten auch viele neuartige Organismen, die sich an die veränderlichen Bedingungen anpassen könnten.
Völlig ungeklärt ist aber, wie dann irgendwann der Übergang vom 2-Buchstaben- zum 3-Buchstaben-Code erfolgte. Eine einfache Erweiterung ist nicht denkbar, da in diesem Augenblick – wegen der Schlüssel-Schloss-Passung der Enzyme und Ribosomen – die alten Hilfsstoffe (Enzyme u. RNA-Moleküle) allesamt mit einem Mal unbrauchbar geworden wären. Damit das Leben mit dem neuen Code weitergehen kann, hätte bei fast allen gleichzeitig eine geeignete Mutation (im zugrunde liegenden genetischen Material) eintreten müssen. Ein schleichender Übergang ist wegen der hohen Wahrscheinlichkeit fehlerhafter oder unbrauchbarer Eiweiße ebenfalls nicht vorstellbar.
Derzeit ist diese These deshalb auch noch sehr umstritten.
Vielleicht existierte von Anfang an ein 3er Raster, von dem zuerst nur die ersten zwei Positionen benutzt wurden. Eventuell bestanden die Proteine damals eben nur aus rund 15 Aminosäuren, eben denjenigen, die auch heute noch zu den Häufigsten zählen und entsprechend oft im genetischen Kode vorkommen. Erst später kam es durch Mutationen zu neuen tRNA-Abkömmlingen mit neuartigen Aminosäuren. Die wahrscheinlich 15 frühen Aminsäuren besitzen heute noch 88% (genau 53 Codes) des gesamten Alphabetes.
Auch eine anfängliche Codierung nur über eine von drei Nukleotiden ist vorstellbar. Die hohe Ähnlichkeit hinsichtlich der Wasserfreundlichkeit könnte ein Beleg dafür sein.
Für diese Hypothese sprechen die Konstellationen der STOP-Code's. Bei ihnen scheint ein Code – wahrscheinlich infolge einer Mutation – für die Codierung einer zusätzlichen Aminosäure "mißbraucht" worden zu sein. Der Träger dieser Mutation muss gegenüber den anderen einen Vorteil – vielleicht durch mehr Varibilität in der Aminosäure-Sequenz – gehabt haben und hat sich darum dann durchgesetzt.

ev. prüfen: WONG (1975) Coevolution des genetischen Codes
anzunehmen ist auch, dass die ursprüngliche genetische Information als Negativ in Form der (m)RNA gespeichert wurde
die eucaryotische DNA wurde ja erst später "erfunden"

7.3.2. Protein-Biosynthese – die Translation



tRNS für Phenylalanin (gelb)
Anticodon (grau)
(Raumstruktur und Schema)
Q: de.wikipedia.org (Yikrazuul)

Vorbetrachtungen: Aminosäure und Triplett passen aber in keiner Form zusammen. Sie stammen jeder aus einer anderen stofflichen Welt und können nicht miteinander "kommunizieren" (reagieren). Es bedarf eines Mittlers, der sowohl die Triplett-Informationen versteht und zugleich die passende Aminosäure kennt. Diese Aufgabe haben spezielle Transport-RNS-Moleküle (transfer-RNA).
Jede Aminosäure hat ihre ganz spezielle **transfer-RNA** (abgek.**: tRNA, tRNS**).
Die tRNS hat eine kleeblattartige Sekundärstruktur. Im Funktions-Molekül (hier ist die Tertiärstruktur die höchste Strukturform) kann man diese nicht sehen. Räumlich sieht die tRNA eher wie ein (gespiegeltes) großes L aus.
Traditionell wird tRNA in vielen Modellen mit ihrer typischen Kleeblatt-Struktur gezeichnet.
Auch in der nachfolgenden Beschreibung der Translation verwenden wir die Kleebatt-Form.
Das dem Stiel gegenüberliegende "Blättchen" (an der Spitze des langen Armes des L) besitzt an einer – auch von außen zugänglichen – Stelle das **Anti-Codon** zum Triplett auf der mRNA.
Das Anti-Codon passt wie der Schlüssel zum Schloss. Die Seitenblättchen sind nach innen eingerollt und stabilisieren die Raumstruktur der tRNS.
Am Stiel des "Kleeblattes" (am Ende des kurzen Armes des L - am etwas längeren 3'-Ende) ist die zum Anticodon gehörende Aminosäure angekoppelt (***c)***). Das 3'-Ende ist immer eine CCA-Sequenz. An deren Adenosin-Ende sind die Aminosäuren mit ihrer Säure-Gruppe angeestert. Zumeist wird dabei die OH-Gruppe am 3. oder 2. C-Atoms genutzt.
Die "leeren" tRNA-Moleküle werden im Cytoplasma mit der Aminosäure beladen. Das Enzym Aminoacryl-tRNA-Synthetase erledigt diese Aufgabe. Für jede Aminosäure und die dazugehörige tRNA gibt es eine spezielle Synthetase. Zur Kennzeichnung der speziellen tRNA-Moleküle benutzt man die Kürzel der Aminosäuren als Index.

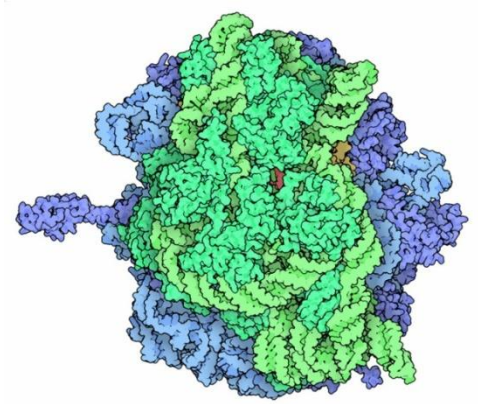
$$\underset{\text{"leere" Aminosäure}}{tRNA_{Glu}} + \underset{\text{Aminosäure}}{Glu} \xrightarrow{\text{Glutamin-tRNA-Synthetase}} \underset{\text{Aminoacryl-tRNA (Glutamin-tRNA)}}{tRNA_{Glu}\text{-}Glu} + H_2O$$

Die Aminoacryl-tRNA-Moleküle sind die – in den nachfolgenden Erläuterungen immer wieder zitierten tRNA-Moleküle. Man geht stillschweigend davon aus, dass sie die zugehörige Aminosäure schon beeinhalten. Für das allgemeine Funktions-Modell der Translation ist das auch ausreichend. Allgemein gilt also:

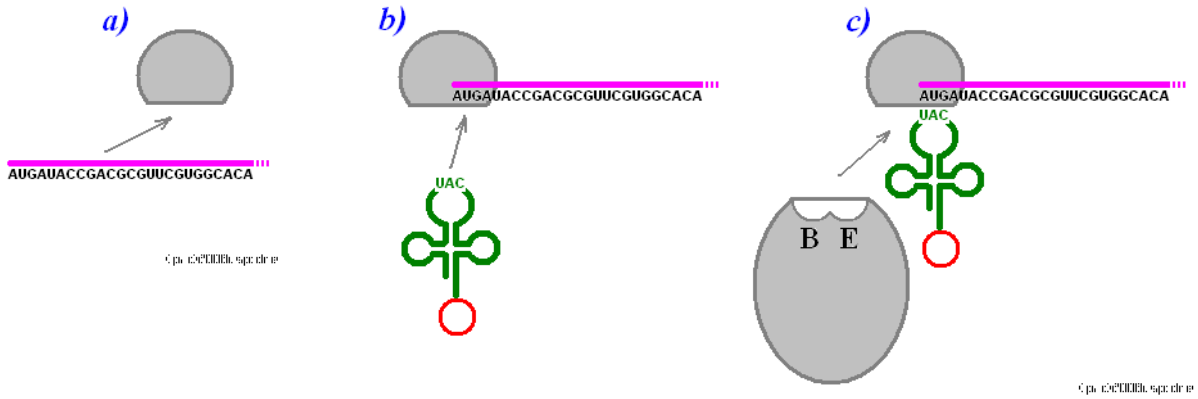
$$\underset{\text{"leere" Aminosäure}}{tRNA} + \underset{\text{Aminosäure}}{AS} \xrightarrow{\text{tRNA-Synthetase}} \underset{\text{("beladene") tRNA}}{tRNA\text{-}AS}$$

Das Start-Triplett ist mit der Aminosäure Methionin assoziiert. (Diese erste Aminosäure wird am Ende der Kettenbildung immer abgespalten.)
Zu einigen tRNA-Molekülen gibt es keine passende tRNA-Synthetase und damit auch keine beladene tRNA. Diese tRNA-Moleküle sind somit immer ohne Aminosäure und stellen die klassischen Stop-Signale dar.

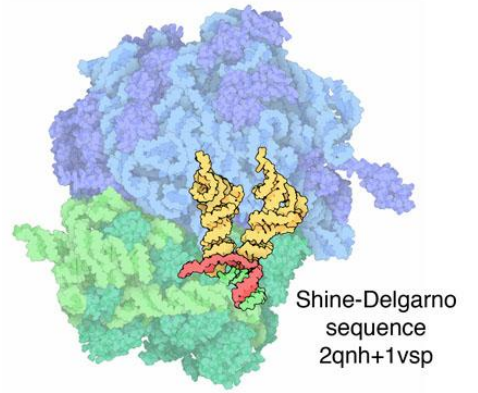
Start (Initiation, Initialisierung): Die mRNS wird über spezielle Transportmechanismen durch die Zellkernporen zum Endoplasmatischen Retikulum gebracht. Sie dockt nun an einer kleinen Untereinheit (30S-Einheit) eines Ribosoms an (***a)***). Die Andock-Position wird durch die Start-Sequenz (Codon: AUG) bestimmt. Es kommt das Schlüssel-Schloss-Prinzip zum Tragen (***b)***.
Als nächstes bindet die Methionin-tRNA an die Start-Sequenz. Dadurch erhält nun auch die große Ribosomen-Einheit die Möglichkeit anzudocken.



Ribosom von "oben"
(große Einheit (blau); kleine Einheit (grün))
Q: www.rcsb.org

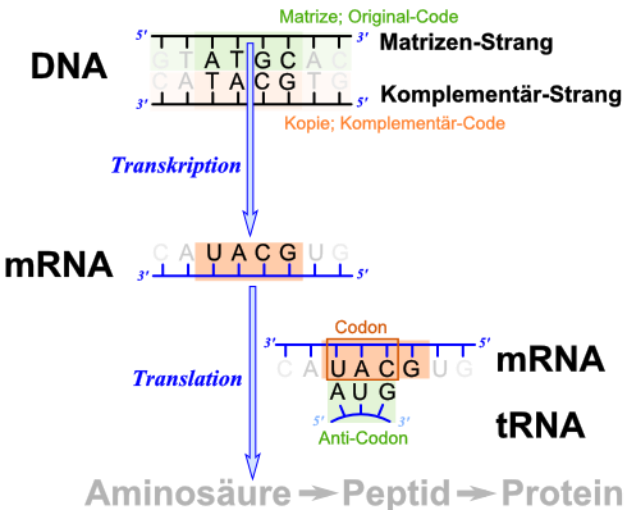


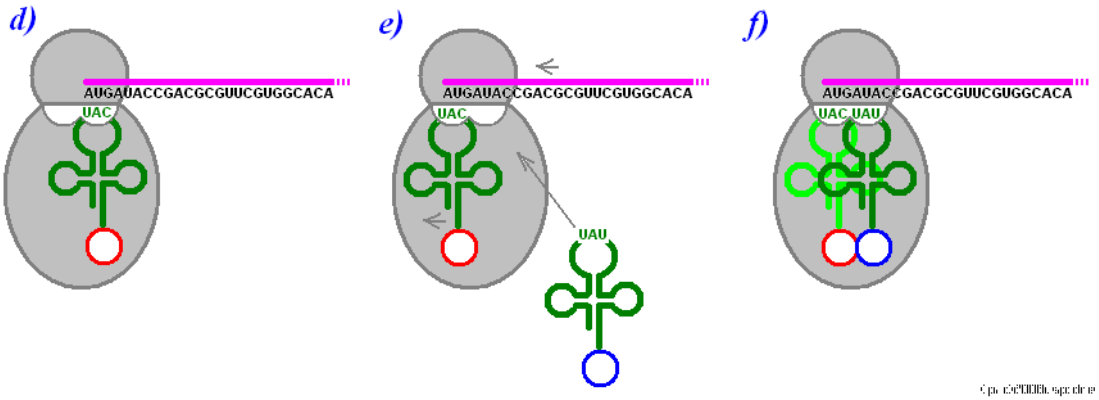
Die nun ankoppelnde große Untereinheit (60S- od. 50S-Einheit) eines Ribosoms (***c)***) macht die Protein-Produktionsstätte (80S- od. 70S-Ribosom) komplett (***d)***).
Die große Untereinheit des Ribosoms besitzt zwei besonders wichtige Regionen. Die erste ist die <u>Akzeptorregion</u> (Erkennungs-Region; in Abb.: **E**). In ihr wird das jeweils nächste Triplett der mRNA freigelegt (***e)***).
Dieses entspricht als Negativ ja genau dem Originaltriplett auf der DNS und es ist jeweils ein Code für eine Aminosäure (s.a. → 6.1.3. der genetische Code).



Start der Translation
(mRNA (rot), tRNA (gelb))
Q: www.rcsb.org

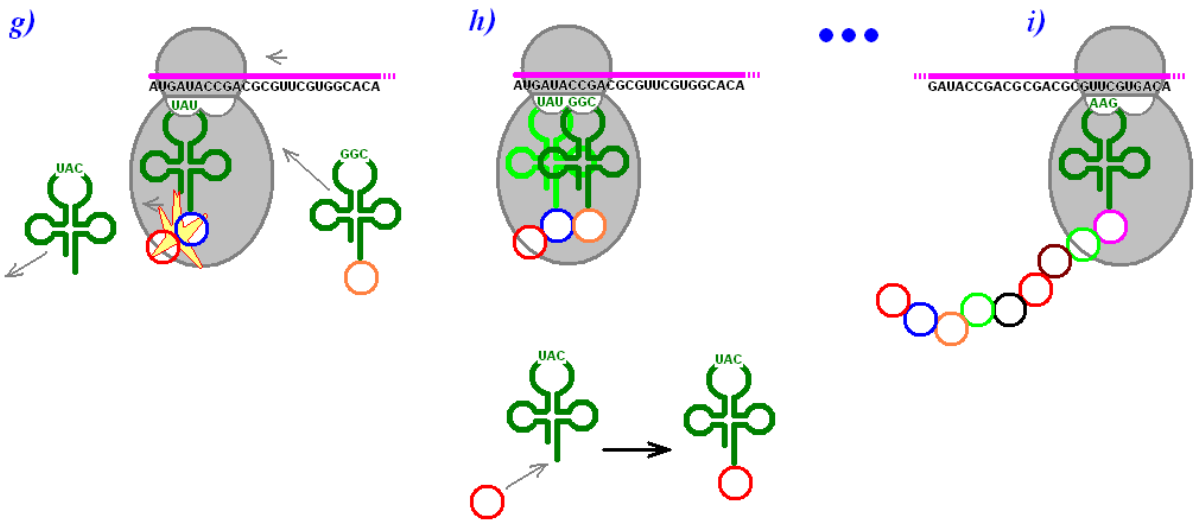
Zur Veranschaulichung noch mal die Übersicht zu Original und Kopie im Verlauf von Transkription und Translation.



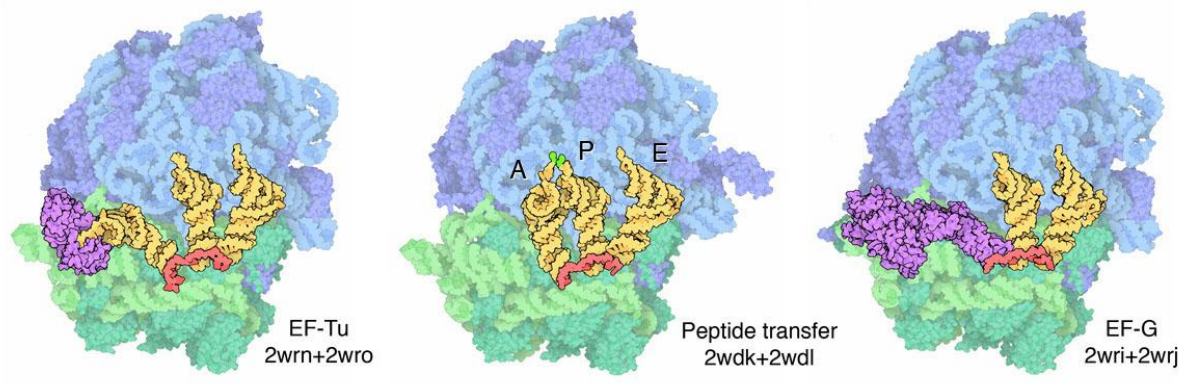


Im genetischen Code fällt auf, dass für die Kodierung vieler Aminosäuren eigentlich die ersten beiden Nucleotide ausreichen. Nach der Wobble-Hypothese gibt es für solche Aminosäuren auch nur eine tRNA, deren Anticodon mit zwei Nucleotiden codiert. Das letzte (3.) Nucleotid kann bei ihnen wechseln (wackeln: engl. wobble). Die Wackelbasen-Hypothese wird dadurch gestützt, dass man bis jetzt nur rund 41 verschiedene tRNA-Moleküle gefunden hat.

Kettenverlängerung (Elongation): In der Akzeptorregion kann sich die komplementäre tRNA (mit der anhängenden Aminosäure) (***e)***) an der mRNA anlagern (***f)***). In diesem Augenblick transportiert das Ribosom die mRNS genau ein Triplett weiter (***g)***). Die Akzeptorregion wird für die nächste tRNA frei und die gerade angelagerte tRNA befindet sich nun in der Bindungsregion (in Abb.: **B**). In dieser Region wird die mitgebrachte Aminosäure an die vorhergehenden Aminosäure angeknüpft (Peptidbindung) und die dann überflüssige tRNA abgespalten (***g)***). Die Aminosäure-freien tRNA-Moleküle können sich nicht wieder an die Erkennung-Region legen, da ihre Raumstruktur durch das Abspalten der Aminosäure geändert wurde.
Im Cytoplasma wird die abgespaltene (Aminosäure-freie) tRNA durch spezielle Enzyme wieder mit der passenden Aminosäure aufgeladen (***h)*** unten).
Die Vorgänge – also das Heranwandern, Anpassen, Verknüpfen, Weiterrücken und Abspalten – wiederholen sich jetzt entsprechend der Anzahl der Tripletts (mRNA). In einer Sekunde kommt es zur Anbindung von ungefähr zwei Aminosäuren. Somit dauert die Produktion eines Protein-Moleküls zwischen einigen Sekunden und wenigen Minuten.

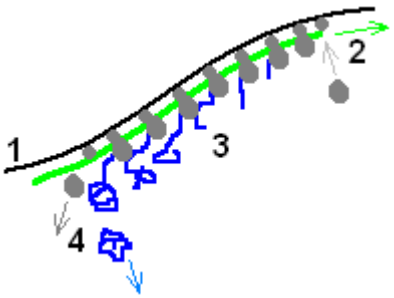


Wenn man sich den Vorgang unter der Benutzung von Molekül-Modellen ansieht, dann wird die genaue Zuordnung der Einzelschritte schon schwieriger (siehe folgende Abb.). Schließlich handelt es sich eher um fortlaufende Vorgänge als um schrittweise ablaufende Arbeitstakte.



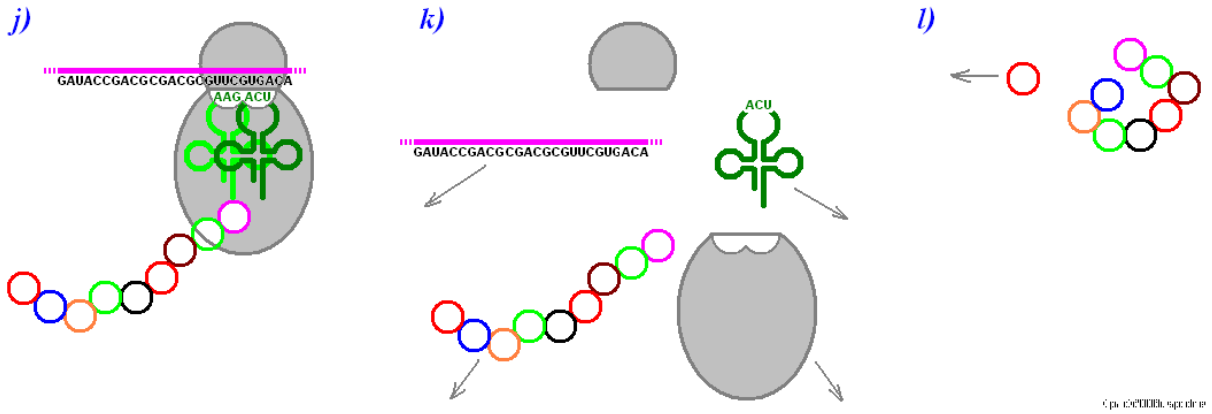
Vorgänge der Kettenverlängerung (Elongation) während der Translation
Q: www.rcsb.org

Kaum ist die mRNA einige Syntheseschritte vorgerückt (***i)***), setzt sich auch schon das nächste Ribosom auf die nun freie Startposition (2). So bildet sich sehr schnell eine perlschnurartige Struktur, die auch in elektronenmikroskopischen Aufnahmen sichtbar ist und als Polysom (Abb. rechts) bezeichnet wird. Alle Teilabschnitte der Proteinbiosynthese laufen hier wie am Fließband ab (1..Träger-Membran (ER); 2..Start; 3..Kettenverlängerung; 4..Abbruch).

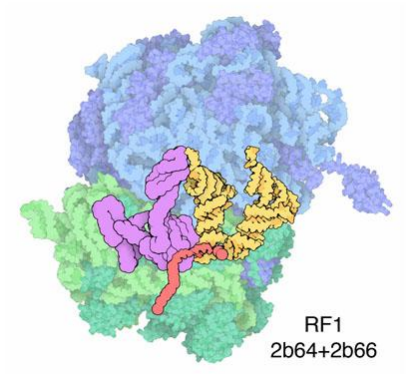


Polysom (schematisch)

Abbruch (Termination, Terminierung): Die Prozedur wiederholt sich so lange, bis ein Abbruchcodon (***i)***) + (***j)***) auftaucht und die Polypeptid-Kette durch einen speziellen Faktor (RF, engl.: releasing factor) vom Ribosom abgetrennt wird. Dabei handelt es sich praktisch um eine tRNA ohne Aminosäure.



Die große Untereinheit wird abgespalten und die mRNS freigesetzt. U.U. wird sie am nächsten Polysomen-Komplex weiterverwendet oder im Cytoplasma in seine Bestandteile zerlegt. Diese können dann im Zellkern wieder für den Aufbau einer neuen mRNS benutzt werden.

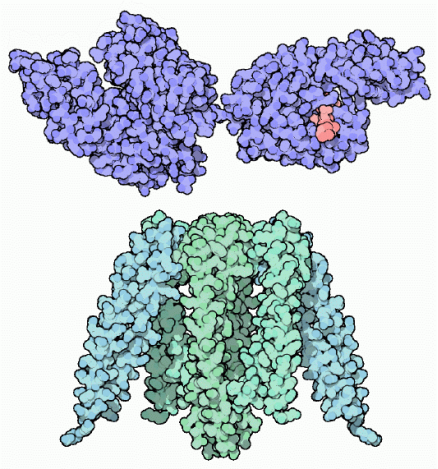


Termination
(gebildetes Polypeptid (violett))
Q: www.rcsb.org

Nachlaufende Prozesse: Die von den Ribosomen gebildeten Polypeptide werden durch weitere Enzyme zurechtgeschnitten, verändert und neu kombiniert. Dazu gehört das Abspalten der Start-Aminosäure Methionin. Die produzierte Polypeptid-Kette (Primär-Struktur) beginnt sich nun zu verknäulen (***l)***) oder zu falten.

Spezielle Enzyme – die Chaparone – helfen bei den Faltungen. Ansonsten wären einfach zu viele Raumstrukturen möglich, von denen aber wohl die wenigsten funktionsfähige Proteiene ergeben würden.

Dabei fallen häufig zwei Bereiche besonders auf. Zum Einen sind das relativ flache Faltblatt-artige Bereiche. In so einer Faltblatt-Struktur ordnen sich die Aminosäure-Reste in einer ebenen Struktur aus. Der zweite gut erkennbare Bereich sind helikale (spiralige) Strukturen. In diesen zeigen die Aminosäure-Reste mehr nach außen und die Peptid-Sequenz bildet eine innere Spirale. Helix und Faltblatt-Strukturen werden der Ebene der Sekundär-Strukturen zugeordnet. Zwischen den verschiedenen Aminosäure-Resten (basisch, sauer, aromatisch, …) bilden sich verschiedene chemische Kontakte. Damit bildet und stabilisiert sich die räumliche Struktur des Proteins (Tertiär-Struktur).
In vielen Fällen verbinden sich mehrere dieser proteinoiden Strukturen (Tertiär-Strukturen) miteinander zu endgültig fertigen Enzymen usw. (Quartär-Struktur). Das fertige Protein erfüllt dann bis zu seinem Abbau die entsprechende Funktion.



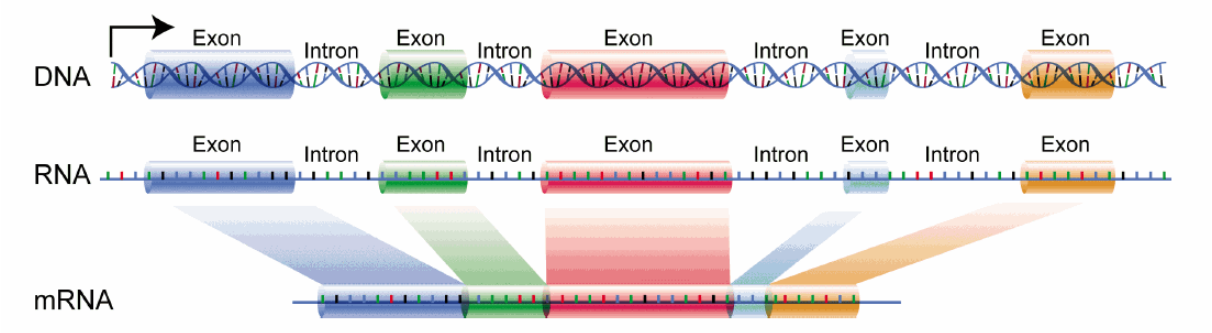
Faltungs-Protein
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Nach unserem Verständnis produziert so ein Enzym z.B. nun einen Stoff im Stoffwechsel der Zelle oder des Organismus. Dieser Stoff (z.B. ein Farbstoff) ist dann das von uns phänotypisch beobachtbare Merkmal z.B. Farbe der Blüte. Das Merkmal steht dann für das Gen, welches mittels Transkription abgelesen wurde.

Definition(en): Translation / Protein-Biosynthese
Unter der Translation versteht man alle Prozesse zur Umsetzung der Erbinformationen (in Form vom mRNA in Proteine / Peptide.
Translation ist die Synthese von Proteinen auf der Grundlage von genetischen Informationen auf mRNA.

vorlaufende Prozesse: (Präparation der Roh-RNS bei Eucyten)
In Eukaryonten gestalten sich die Prozesse insgesamt noch etwas komplizierter. Schon vor der Translation laufen bestimmte Vorbereitungs-Vorgänge ab. Bei den Eucyten treten immer häufiger – je höher die Organismen entwickelt sind – sogenannte nichtcodierende Sequenzen innerhalb oder benachbart am eigentlichen codierenden Teil der DNS / mRNS auf. Die eigentlichen Gene (codierende Sequenz) ist praktisch zerstückelt. Sie müssen vor der Translation zuerst richtig verbunden werden. Die eingelagerten Stücke werden **Intron**s genannt. Die eigentlichen codierenden Stücke nennt man **Exon**s. Abgelesen wird das gesamte Gen mit Intron- und Exon-Inhalten (Transkription). Die gebildete RNS wird prä-mRNS genannt. Zur Bildung der "reifen" mRNA werden die unsinnigen Stücke (nicht benötigten Introns) herausgeschnitten und die eigentlichen ("ursprünglichen" / codierenden) Sequenzen wieder zusammengesetzt. Man nimmt an, dass diese zusätzlichen Genabschnitte durch zufällige Einlagerungen (s.a. später →) während der Transkription (Verdopplung der DNS oder bei Crossing over) entstanden sind. Wie aber die Zelle diese "falschen" DNA-Abschnitte erkennt und dann selektiv herausschneidet, ist noch ein Rätsel.

Praktisch findet man in Zellen rund doppelt so viele Proteine, wie Gene. Da einige Gene mit ziemlich großer Wahrscheinlichkeit nur ein einzelnes Protein (meist mit zentraler Bedeutung) codieren, müssen andere Gen-Sequenzen die Produktions-Vorlage für mehrere Proteine enthalten.



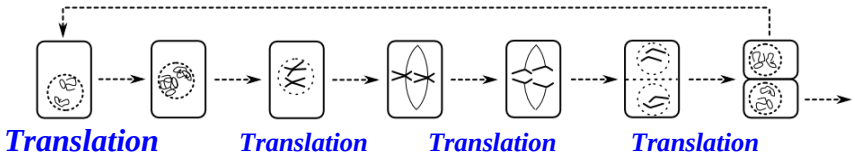
Q: de.wikipedia.org (Hoffmeier)

Ein bestimmtes Allel eines Gens steht also für ein konkretes Enzym, das z.B. einen Farbstoff herstellen kann. Ein anderes Allel dieses Gens realisiert ein ähnliches Enzym, das entweder nicht funktioniert - und damit keinen Farbstoff produziert - oder den Metabolismus leicht verändert und dieser dann nur einen ähnlichen Farbstoff produzieren kann. Der fehlende oder veränderte Farbstoff ist für uns dann phänotypisch wieder beobachtbar.
Nun ist sie aber endgültig da, die Frage, die uns schon ständig bewegte - aber immer wieder verdrängt wurde:

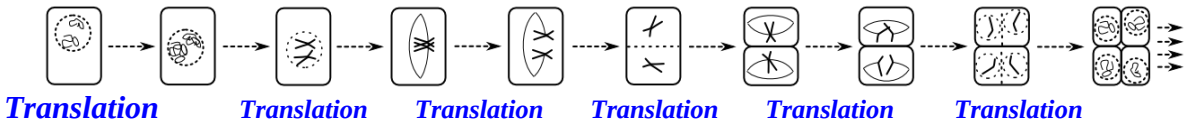
Wie entstehen denn nun unterschiedliche Allele eines Gens?

Definition(en): Proteom
Das Proteom ist die Gesamtheit aller zu einer Zeit in einer Zelle vorhandenen Proteine.

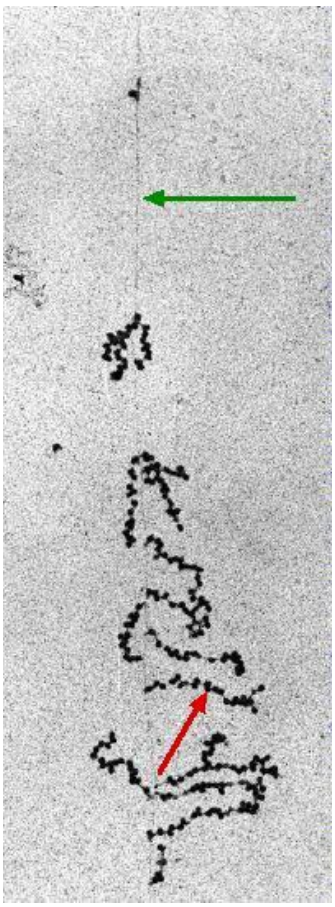
Die Protein-Biosynthese (Translation) ist nicht primär von einer entspiralisierten DNS abhängig. Liegt einmal mRNS vor, dann kann diese zu jeder Phase des Zell-Lebens in Proteine umgesetzt werden. Da die mRNS aber auch abgebaut wird, ist irgendwann (Interphase 0) eine Nachbildung notwendig.



Im Verlauf der Meiose findet die Translation vorrangig auch in der Präphase statt.



Aus vorhandener mRNS können aber ständig neue Proteine entstehen.
mRNS wird – wie fast allen anderen Bestandteile oder Moleküle – in den Zellen irgendwann abgebaut. Wenn genug Proteine vorhanden sind, dann kann die Nachbildung ja auch beendet werden. Die Bausteine (Nukleotide) werden für die Bildung neuer RNA recycelt.

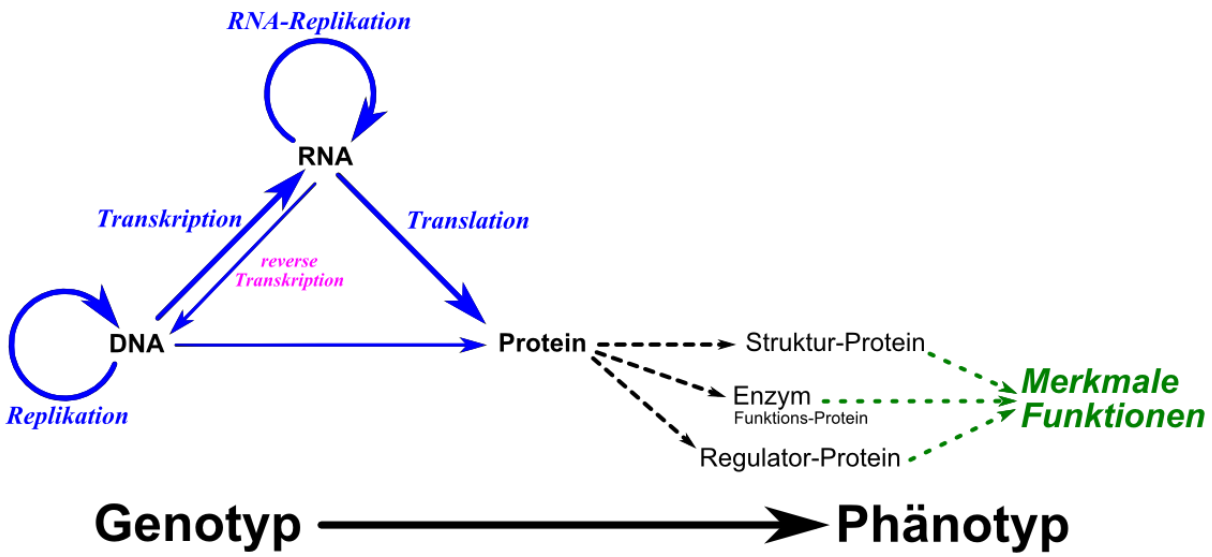


Polysom EM-Aufnahme
(**grüner Pfeil**: mRNA;
roter Pfeil: Polypeptid-Kette
Q: http://users.rcn.com/jkimball.ma.ultranet/BiologyPages/M/Miller_Hamkalo.html

weitere Bilder zum Thema:

Lange Zeit ist man davon ausgegangen, dass die meisten Gene nur jeweils ein spezielles Peptid / Protein hervorbringen. Heute wissen wir, dass rund 30 % der Proteine / Petide sogenannte intrinsisch-unstrukturierte Proteine sind. Dies heißt, sie besitzen nach der Translation noch eine unspezifische Struktur, und können dann in verschiedene Funktions-Proteine gefaltet werden. Wie das sogenau geschieht und wie das reguliert wird, ist ein großes Thema in der Forschung.

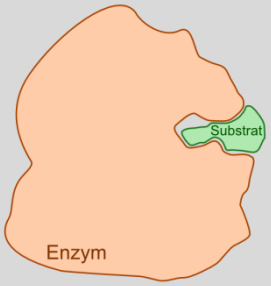
interessante Links:
https://www.youtube.com/watch?v=U_UqBs0W_NA (Video u.a. mit Merkmals-Bildung, Transkription und Gen-Regulation)



Exkurs: Bedeutung der Proteine für das Leben

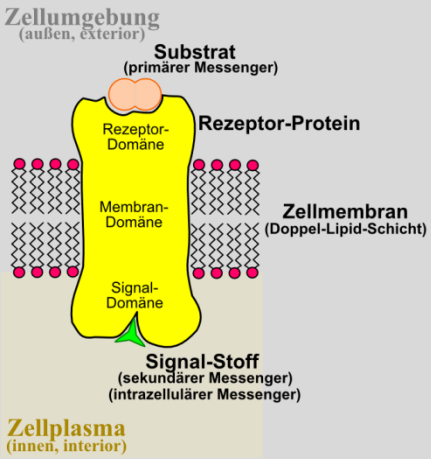
Wir stellen die einzelnen Protein-Gruppen und –Funktionen hier nur kurz vor. Sie finden aber immer Hinweise auf andere Scripte, in denen Bau und Funktionen wesentlich weiterreichender dargestellt werden.

Enzyme



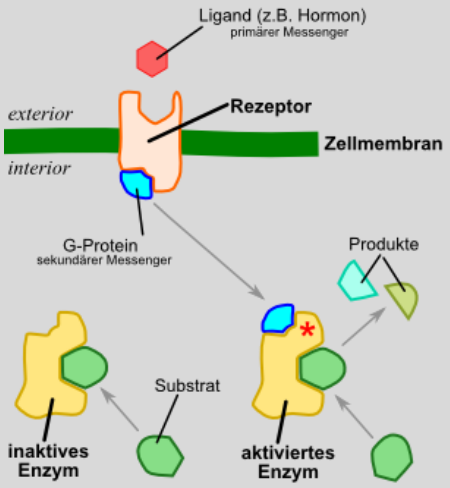
Enzyme sind die wohl wichtigsten Proteine in Zellen. Sie sorgen dafür, dass die chemischen Reaktionen des Zell-Stoffwechsels unter Zell-Bedingungen ablaufen können. Dazu gehören z.B. die typischen Temperaturen von nur 0 – 40 °C, das wässrige Millieu und ein pH-Wert um den Neutralpunkt.
Enzyme sind praktisch Katalysatoren, die einzelne Reaktionen (Reaktions-Schritte) beschleunigen bzw. verlangsamen. Am Ende der Reaktion liegen sie unverbraucht vor und können wiederum die gleiche Reaktion durchführen.
Die Ausgangsstoffe (Substrate) werden in einer speziellen Kontaktstelle (aktives Zentrum) angelagert. Dadurch wird das Enzym aktiv und verändert den Stoff (/ das Substrat). Das oder ev. auch mehrere Endprodukt(e) werden abgespalten. Ev. muss das Enzym noch durch spezielle Stoffe (Coenzyme) oder Energie-Träger (z.B. ATP) wieder aktiviert werden. Dann steht es wieder für eine Wiederholung der Reaktion bereit.
Eine wesentlich weiterreichende Darstellung der Enzyme finden Sie in den Scripten **🕮 Biologie – Stoff- und Energiewechsel** bzw. **🕮 Ernährungslehre – Stoff- und Energiewechsel**.

Rezeptoren



Über Rezeptoren werden im Wesentlichen Informationen (Reize) aus der Umgebung erfasst. Dabei handelt es sich zumeist um irgendwelche Stoffe, die für die Zelle interessant sind. Neben Nährstoffen können das chemische Signale von anderen Zellen sein, aber auch das Vorhandensein von gefährlichen Stoffen (oder Umgebungs-Bedingungen). Allgemein spricht man von (primären) Messengern oder Substraten.
Rezeptor-Proteine besitzen i.A. mindestens zwei verschiedene Bereiche (Domänen). Mit der einen (Rezeptor-Domäne) nehmen sie Kontakt zu den relevanten Stoffen auf. Dies erfolgt meist das Schlüssel-Schloß-Prinzip. Der Stoff passt also irgendwo genau in die Rezeptor-Domäne und bewirkt dann eine strukturelle Veränderung des gesamten Proteins (durch die Membran-Domäne hindurch).
Diese führt dann an einem anderen Bereich – der Signal-Domäne – zu einer Stoffwechsel-Reaktion oder zum Abspalten eines anderen Signalstoffes (sekundärer Messenger; z.B. G-Protein). Der interne Signalstoff beeinflusst nun direkt bestimmte Stoffwechsel-Vorgänge, z.B. dadurch, dass er ein Enzym blockiert oder aktiviert.
Genauere und umfassende Informationen können Sie in den Skripten **🕮 Biologie – Cytologie** und **🕮 Biologie - Neurophysiologie** finden.

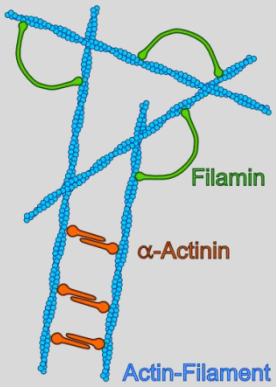
Signalstoffe / Hormone / Transmitter



Diese Proteine dienen vor allem der Informations-Übertragung über größere Entfernungen. Einzeller müssen sich in ihrem Lebens-Millieu z.B. über weite Entfernungen informieren. In Mehrzellern bedarf es der Kommunikation verschiedener Organe oder Organ-System z.T auch über größere Entfernungen und längere Zeiträume hinweg.
Viele Signalstoffe dienen aber auch der intrazellulären Kommunikation. Dabei ist die Gruppe der G-Proteine eine der Wichtigsten.
Allen Signalstoff gemeinsam ist, dass sie selbst nicht arbeiten usw. usf. Sie informieren nur. Dadurch beeinflussen sie die Stoffwechsel-Vorgänge eher in der Funktion eines Befehls-Gebers oder –Überbringers.
Die Wirkung von Pheromonen – also Sexual-Lockstoffen (z.B. bei Schmetterlingen) ist legendär. Dort reichen wenige Moleküle um ein Männchen anzulocken. Diese können die duftenden Weibchen über Kilometer hinweg riechen und auch finden.
Das Funktionieren von Signalstoffen, Transmittern, Hormonen usw. ist fast immer an zugehörige Rezeptoren geknüpft.

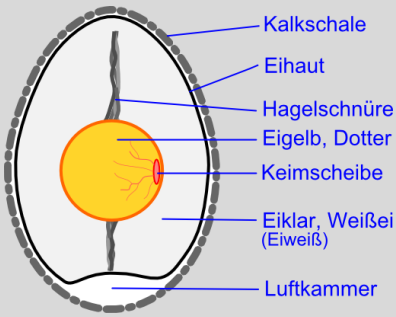
In den Scripten 🕮 **Biologie - Cytologie** und 🕮 **Biologie - Neurophysiologie** finden Sie weitere Details und ausführliche Darstellungen der ablaufenden Prozesse bezüglich Rezeptoren, Signalstoffen und Transmitter.

Baustoffe



Proteine, die als Baustoffe dienen finden wir vor allem im sogenannten Zell-Skelett. Dieses besteht aus verschiedenen Arten von Fasern, die aus Millionen von Protein-Bausteinen – allgemein Monomere genannt – aufgebaut sind. Recht gut kann man das in der nebenstehenden Abbildung am Actin-Filament (Actin-Faser) erkennen. Jedes einzelnes blauer Kügelchen ist ein Actin-Monomer. Erst als Polymer (-also mit "unendlich" vielen Bausteinen -) kann es seine Aufgaben realisieren.
Faser-förmige Protein-Strukturen dienen zur Versteifung und Verspannung der Zellen. Die anderen in der Abbildung dargestellten Stoffe sind ebenfalls Proteine.
Andere Fasern (Tubulin-Fibrillen) sind gleichzeitig auch Transport-Wege, an denen sich Bewegungs-Proteine entlang hangeln.
Weiterhin gehören z.B. die Kollagene, die Keratine od. die Seiden-Proteine zu den häufig vorkommenden Proteinen mit Baustoff-Funktionen.
Weitere Informationen zur Zell-internen Bau-Proteinen und deren Funktionieren können Sie im Script 🕮 **Biologie - Cytologie** nachlesen.

Speicherstoffe

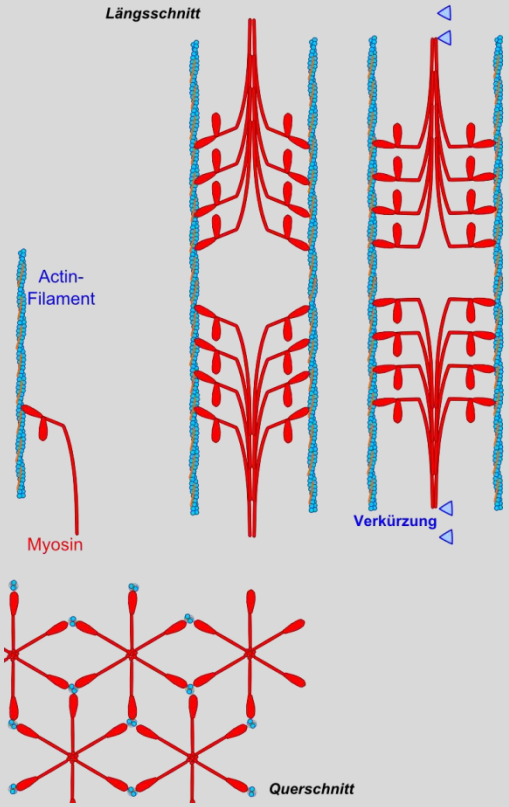


Jeder kennt das Eiklar (Eiweiß) der Hühner-Eier. Natürlich ist dies primär nicht dazu da, um uns als Nahrungs-Quelle fürs Frühstück zu dienen. Die eigentlichen Speicherstoffe (Ovalbumine) sind natürlich für die heranwachsenden Küken gedacht. Es ernährt sich von diesen Reserven, welche die Henne ihren Nachkommen als Start-Hilfe mit auf den Weg gibt. Ähnlich verhält es sich mit gespeicherten Proteinen in den Samen vieler Pflanzen (z.B. Bohnen, Soja, Getreide, …).

Häufig vorkommende – Speicher-Proteine sind: Globuline, Legumine und Viciline (Hülsenfrüchte), Prolamine und Gluteline (Süßgräser), Casein (Milch von Säugetieren), …
Ein besonderes Protein ist das Ferritin, das große Mengen von Eisen-Ionen speichert.

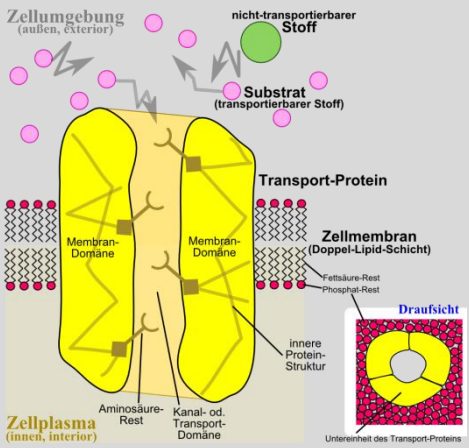
Bewegungs- / Motor-Proteine
(kontraktile Proteine)

Das Myosin ist eines der wichtigsten Bewegungs-Proteine in unserem Körper. Es ist der eigentlich aktive Teil in unserer (quergestreiften) Skelett-Muskelatur. Gruppen von Myosin- und Actin-Monomeren bilden langestreckte Strukturen, in denen dann letztendlich die Miniatur-Struktur-Veränderungen am Myosin zu großen Muskel-Kontraktionen zusammengefasst werden.
Andere Motor-Proteine in der Zellwand von Bakterien treiben die Drehbewegung der Geißeln an. Deren schraubige Bewegung bewirkt dann die Vorwärts-Bewegung des Bakterium.
Die Motor-Proteine Dynein und Kinesin hangeln sich z.B. an Tubulin-Fasern durch die Zelle. An ihnen angebunden können kleine oder größere Moleküle, aber auch – für ihre Verhältnisse – sehr große Bläschen (Vesikel) sein. Diese werden dann durch die Zelle gezogen.



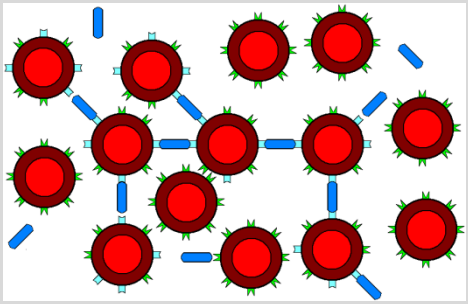
Transport-, Kanal- und Pumpen-Proteine

Die meister Transport-Proteine sind integrale Proteine der verschiedenen Membranen. Im Falle der Zellmembran stellen sie z.B. den Stoff-Austausch zwischen der Außenwelt und dem Zellplasma her. Sie arbeiten fast immer selektiv, d.h. sie lassen nur bestimmte Stoffe passieren und bei einigen ist auch nur eine Transport-Richtung möglich. Wir unterscheiden passive und aktive Transport-Proteine. Die aktiven benötigen für ihre Areit zusätzliche Energie, die passiven nicht. Der erhöhte Energie-Einsatz wird z.B. dafür genutzt, Konzentrations-Gefälle aufzubauen (Pump-Funktion). Praktisch wird noch mehr von dem ausgewählten Stoff auf die Seite transportiert, die sowieso schon mehr enthält.



Passive Transporter realisieren nur den Konzentrations-Ausgleich (selektive Permeation).
Eine große Bedeutung haben die Ionen-Pumpen in unseren Nervenzellen. Hier sorgen sie für die notwendigen Potential-Bildungen (elektrische Spannung), damit Erregungen transportiert werden können.
In den Scripten 🕮 **Biologie - Cytologie** und 🕮 **Biologie - Neurophysiologie** finden Sie weitere Details und ausführliche Darstellungen der ablaufenden Prozesse.

Abwehrstoffe / Antigene / Toxine
(Abwehr-Proteine)


beginnende Verklumpung von roten Blutkörperchen durch Antikörper (dunkelblau)

Diese Klassen der Proteine beschäftigen sich mit der Abwehr von Fremden. Dazu gehören (Art-)fremde Proteine genauso, wie fremde Organismen (z.B. Parasiten, Krankheits-Erreger, …).
Bei Antigenen handelt es sich nicht dirket um Gene, sondern es sind Erkennungs-Merkmale gemeint, die zur Unterscheidung von Eigenem und Fremden dienen. Sie sind meist protogener Natur und befinden sich an den Außen-Seiten von Zell-Membran usw.
Beim Menschen kennen wir die Antigene der Blut-Gruppen. Dies sind Proteine, die in den Zell-Membranen der roten Blutkörperchen sitzen und diese sozusagen markieren.
Anti-Körper sind genau zu den Antigenen passende Gegenstücke (Schlüssel-Schloß-Prinzip). Sie setzen sich an die Antigene und blockieren diese dadurch. Da die Anti-Körper zumeist zwei Andockstellen (Y-förmiger Bau) besitzen kann es nach und nach zur Verklebung (Glutination) mehrerer Antigen-behafteter Objekte kommen. Die Antikörper dienen auch als Signal-Markierung für Freß-Zellen, die dann die fremden Objekte zerstören.
Toxine sind Proteine, die bei fremden Organismen zumeist dramatische Stoffwechsel-Veränderungen hervorrufen. Praktisch wird die fremde Zelle / der fremde Organismus damit vergiftet. Toxine werden auch aktiv zur Jagd eingesetzt. Viele Toxine (z.B. Butulinus-Toxin) sind so giftig, dass man mit wenigen Milligramm die gesamte Erd-Bevölkerung ausrotten könnte.

Farbstoffe

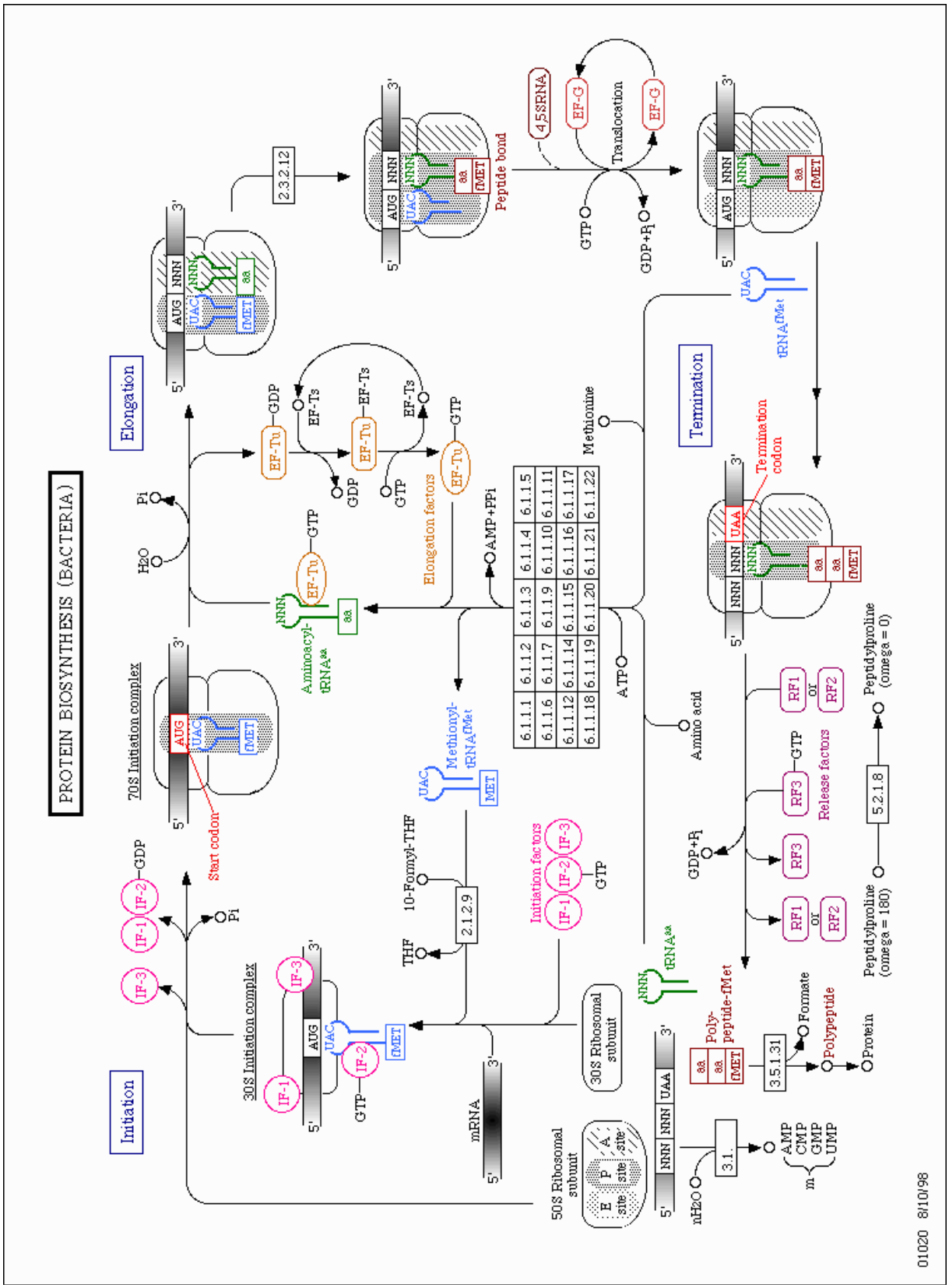
Sonnenblumen

Violetter Rötelritterling

Farbstoffe dienen primär gar nicht der Färbung von Zellen oder Organismen. Vielmehr sind Farbstoffe entweder Licht-Empfänger (z.B. Chlorophyll, Melatonin) oder erst in zweiter Instanz farblich bedeutsam. Das Melatonin ist der braune / schwarze Farbstoff in unserer Haut, der uns vorrangig gegen zu starkes UV-Licht schützt.
Ein bekannter Farbstoff aus unserem Blut ist das Hämoglobin. Seine Funktion liegt primär im Sauerstoff-Transport.
Die rote Farbe ist eher ein Nebeneffekt, der dann aber auch wieder andere Funktionen übernehmen kann. Denken wir da z.B. an die Signalgebung beim Erröten. Bei anderen Tieren ist der Blutfarbstoff z.B. blau oder grün. Die primäre Funktion ist aber die gleiche, wie beim Hämoglobin.
Viele Farbstoffe, wie z.B. die Blüten-Farben oder die Körper-Farben haben natürlich wirklich eine Farb-Funktion. Sie locken andere Organismen an oder schrecken sie ab.

Weiterhin sind auch noch ganz andere Proteine und Protein-Gruppen bekannt. Deren Funktionsweisen gehen z.T. aber weit über das für dieses Script angedachte Niveau hinaus.
Zu diesen Proteinen gehören z.B. die Chaparone – die Faltungs-Proteine. Sie falten die aus den Ribosomen kommenden Polypeptid-Ketten (Primärstrukturen) zu Proteinen, welche danach dann erst ihre eigentliche Funktionen ausfüllen können.
Dem Namen nach erwähnenswert sind auch Blutgerinnungs-Faktoren, Zeitgeber-Proteine und auto-fluoreszierenden Proteine (z.B. bei Quallen und Bakterien).
Durch immer tiefergehende Forschungen werden immer neue – z.T. auch völlig überraschende – Funktionen bekannt. In Zukunft werden hier dann bestimmt auch mehr Protein-Gruppen näher ausgeführt werden.

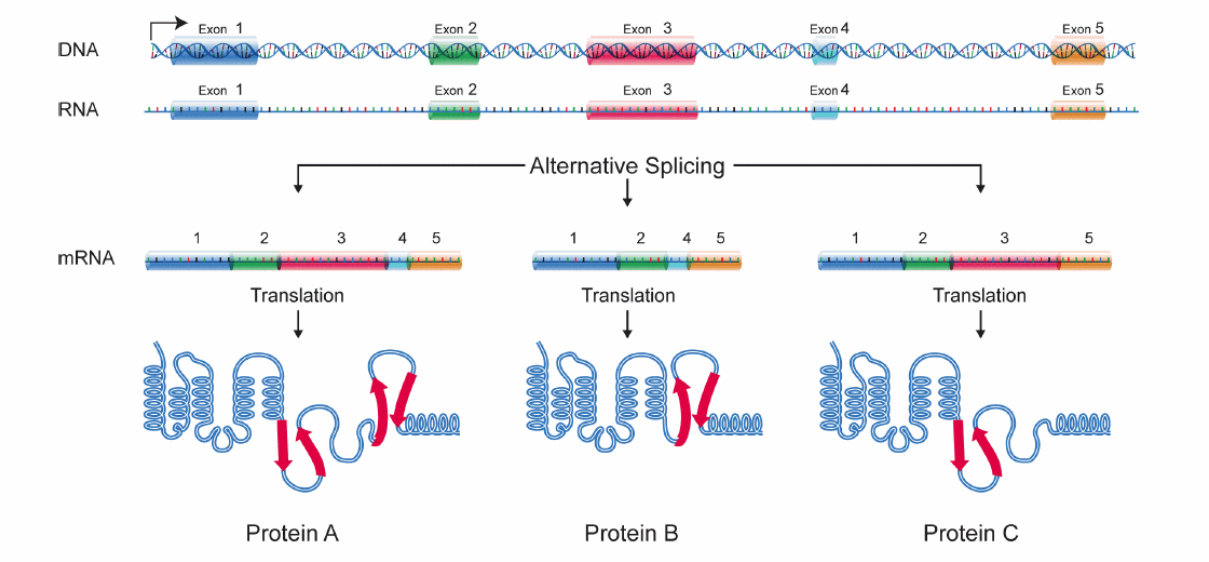
Protein-Biosynthese bei Bakterien (Übersicht)



Q: www.kegg.com

Exkurs: Alternatives Splicing

Lange Zeit konnte man sich überhaupt nicht vorstellen, wozu Introns eigentlich dienen könnten. Und nach evolutionsbiologischen Gesichtspunkten müsste die Natur solchen Unsinn eigentlich schnell aussortieren.
Aber scheinbar machen die Introns doch Sinn. Man hat entdeckt, dass die codierenden RNA-Abschnitte scheinbar unterschiedlich zusammengesetzt (splicing; engl.: zusammenfügen, verbinden) werden. Auf diese Weise entstehen dann aus einem Ursprungs-Gen in der Translation verschiedenartige Proteine mit (sehr wahrscheinlich) anderen Funktionen in der Zelle.



Q: de.wikipedia.org (Hoffmeier)

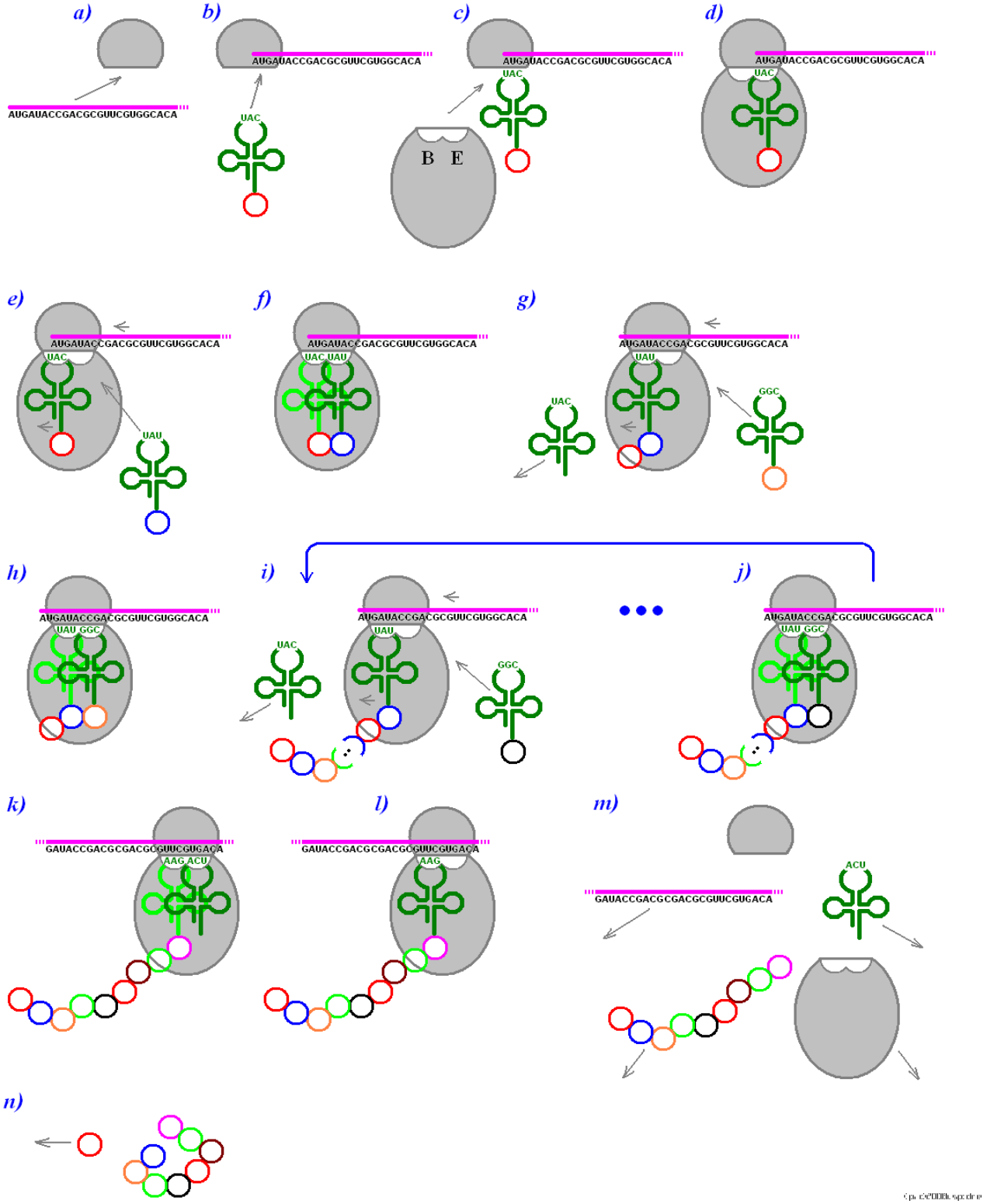
!!!prüfen und ergänzen
Begriff Prozessierung (Umbau der prä-mRNA zu (reifer) mRNA) zwischen Transkription und Translation
Anlagerung der cap-Sequenz (Kappe; am 5'-Ende) und einer Poly-A-Sequenz am 3'-Ende (Schutz vor Abbau und Transport-unterstützend)
cap-Sequenz ist Hilfs-Struktur für die Anlagerung der Ribosomen

Introns werden Blasen- bzw. Lasso-artig verkürzt und dann herausgeschnitten

Aufgaben:

1. *Vom Erfinder der RNA-Welt stammt die Aussage "DNS macht RNS macht Eiweiß". Setzen Sie sich mit der Aussage auseinander!*
2. *Für ein Protein ist bekannt geworden, dass es aus 128 Aminosäuren besteht und von 1083 Basenpaaren codiert wird.*
   a) Wieviele Basenpaare würden Sie normalerweise erwarten? Erläutern Sie!
   b) Erläutern Sie, wie aus den transkriptierten 1083 Basenpaaren ein Protein mit 128 Aminosäuren werden kann!

3. Erläutern Sie an Hand der Abbildung den Ablauf der Proteinbiosynthese!



4. Welche Peptide werden aus den folgenden mRNA-Sequenzen gebildet? Erläutern Sie kurz Ihr Vorgehen!

a) AUG AAA UUC CUA CCC GCG GGG UAG
b) AUGGCAUACCACCGAUAAACACCAGGGCGU
c) UAAUGCGGAUAAAACCAGCAGCACUAGGGUAAACGGGCAUAGUAA

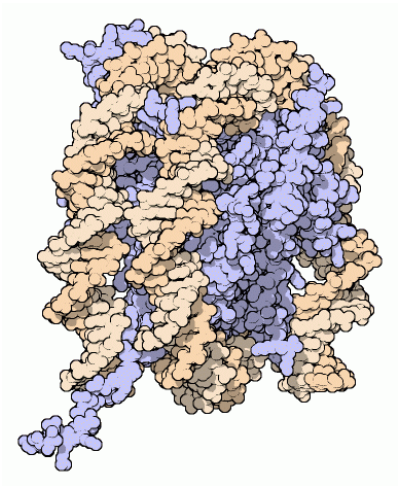
5. Welches Peptid, welche Peptide können aus der folgenden DNA-Sequenz entstehen? Zeigen Sie die Ableitung(en) schrittweise auf!

3' TAGTGCTACTTTATAGCGAAGTGATAGTGCTCCGATGGCACCCTAGGGAGTATTACGCGGT 5'
5' ATCACGATGAAATATCGCTTCACTATCACGAGCCTACCGTGGGATCCCTCATAATGCGCCA 3'

7.4. Gen-Regulation

Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen
Wodurch unterscheiden sich Regulation und Steuerung? Was davon trifft in der Zelle zu? Wie wird dafür gesorgt, dass bestimmte Proteine / Substrate immer zur richtigen Zeit in der richtigen Menge zur Verfügung stehen? Was ist ein Operon? Wozu dient es? Was sind und machen Hox-Gene? Wie werden aus den geteilten Tochter-Zellen (nach einer Mitose) spezielle Zellen in den Geweben mit extrem speziellen und extrem unterschiedlichen Funktionen und Leistungs-Potentialen? Bestimmen die Gene unser gesamtes Leben? Sind wir vielleicht nur voll-programmierte DNS-Maschinen, denen eine Freiheit der Entscheidung vorgegaugelt wird? Was lernen wir aus der Zwillings-Forschung? Warum sind getrennt aufgezogene eineiige Zwillige so interessant? Können abgestrennte Arme wieder nachwachsen?

Eine Zelle benötigt zu einem Zeitpunkt oder gar in ihrem Lebens-Zyklus alle codierten Proteine. Selbst bei Procyten ist das nicht so. Erst wenn bestimmte Umwelt-Bedingungen, Entwicklungs-Stadien, Veränderungen oder Signale (Informationen) auf die Zelle einwirken, erfolgt eine spezifische Reaktion.
Bei Eucyten hängt die Menge und die Art der gebildeten Proteine von vielenen Faktoren ab. Neben den typischen Faktoren, wie wir sie eben bei den Procyten genannt haben, kommen z.B. noch die Gewebe-Art und –Lage dazu.
Besonders klar sind die unterschiedlichen Enzym- und Protein-Bedarfe z.B. bei Auf- und abbau-Prozessen (Metabolismen (Anabolismus, Katabolismus)) oder Rezeptor-Reaktionen in normalen Zellen (→).
Hormone oder Neurotransmitter bzw. andere Messenger können ebenfalls bestimmte Gen-Expressionen auslösen und die Bildung oder Nicht-Bildung von Merkmals-Proteinen beeinflussen (→ Signaltransduktion).
Schon der Grundsatz der Effektivität verlang quasi eine sehr zielgerichte Produktion von gerade benötigten Proteinen und den Abbau der nicht mehr benötogten, um z.B. wieder Baumaterial (Aminosäuren) zur Verfügung zu haben.Aus der Beschreibung zum Bau der DNS wissen wir, dass der DNS-Faden mehrfach spiralisierert und um Proteine gewickelt ist. In dieser Form nehmen wir sie als Chromatiden (im Chromatin) oder zeitweise auch als Chromosomen (in der X-Form) wahr.
Die Proteine in den DNS-Fäden sind zumeist die basisch reagierenden Histone. Ihr Anteil am Chromatin beträgt ungefähr 37 %.
Daneben gibt es weitere Eiweiße, die der höhreren Ordnung und der Stabilisierung des Chromatin dienen. Sie werden Nicht-Histon-Proteine (NHP, Nicht-Histon-Chromatin-Proteine) genannt und machen rund 25 % des Chromation aus.

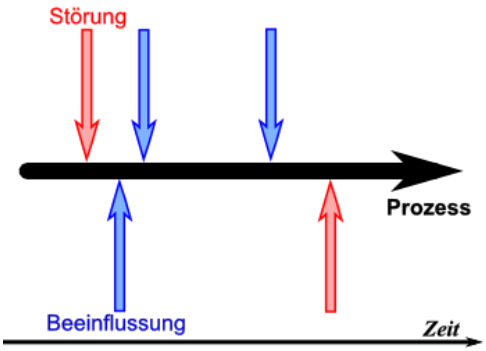


Nucleosom (die DNS (gelblich) ist um ein Histon-Protein gewickelt)
Q: Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

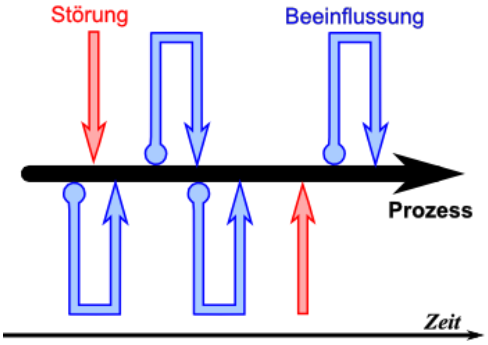
Alle Nicht-Histon-Proteine des Zellkerns werden auch Hertone genannt.
NHP sind mit 30 – 70 kDa deutlich größer als die Histone. Sie reagieren sauer und modifizieren u.a. die Histone, um z.B. bestimmte DNS-Abschnitte freizulegen.
Im Labor lassen sich die NHP durch 0,35M Natriumchlorid-Lösung aus einem Zellkern-Homogenisat entfernen.
Andere Nicht-Histon-Proteine wirken als Transkriptions-Faktoren. Sie markieren die Stellen, die nicht abgelesen werden sollen. Wieder andere NHP unterstützen die Initiation der Transkription.
Als übergeordneter Regulator für die Nicht-Histon-Proteine sind verschiedene Steroide bekannt.
Vor wenigen Jahen entdeckten Forscher eine neue RNS-Art - die MikroRNS (microRNA, miRNA. Sie steuert die weitere Verwendung der mRNA, dockt an diese an und sorgt später für die Zerlegung der nicht mehr benötigten mRNA-Sequenzen.

MikroRNA reguliert / steuert die Verwendung der mRNA, dockt an und bewirkt dann die Zerstörung der mRNA

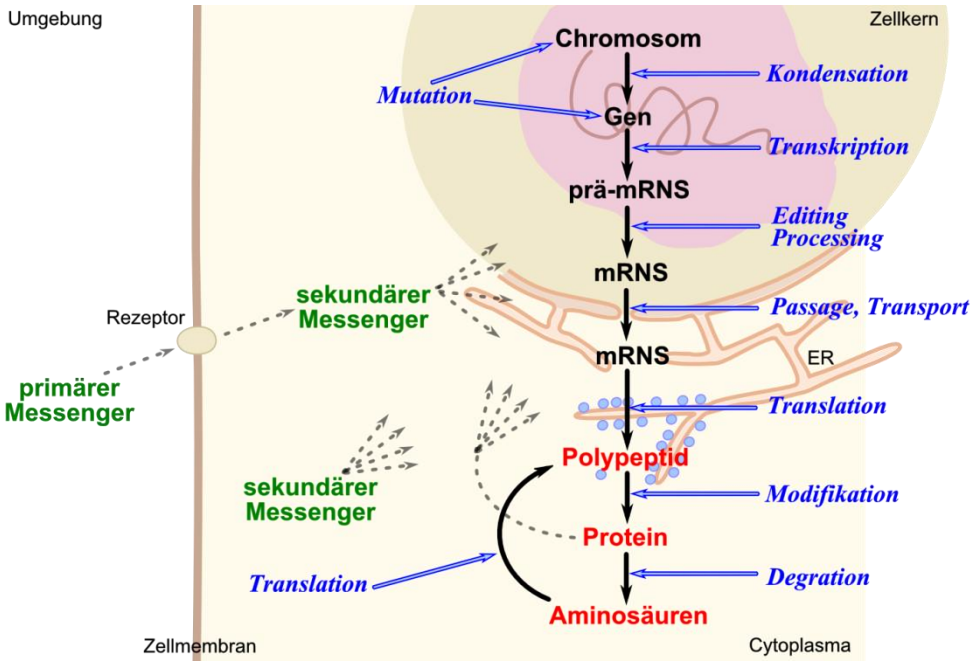
Was verstehen wir nun genau unter Regulation und der ebenfalls auftretenden Steuerung.
Beides sind kyberneische Modelle von Beeinflussungen bestimmter Prozesse oder Vorgänge. Bei der Steuerung erfolgt die Beeinflussung nach einem Programm. D.h. meist wird zu bestimmten oder zufälligen Zeitpunkten ein irgendwie gearteter Einfluss genommen. Ob und wie der beeinflusste Prozess sich auch wirklich verändert hat keinen Einfluss auf weitere Steuerungs-Vorgänge.
Bei Regelungen erfolgen ebenfalls Beeinflussungen. Nur ist hier die Stärke oder der Zeitpunkt abhängig vom beeinflussten Vorgang. In einer Regelung gibt es immer eine Rückwirkung (Feedback) des beeinflussten Prozesses auf die regelnde Größe.
Praktisch wird in einem Regulations-Kreislauf der Prozess anhand von Messwerten od.ä. verfolgt (IST-Werte). Abweichungen oder durch Störungen hervorgerufenen Veränderungen dieser Messwerte werden im Regelzentrum mit dem SOLL-Wert verglichen und das Regelzentrum beeinflusst dann Ziel-orientiert das System.
In biologischen Systemen werden wohl die meisten Vorgänge reguliert. Trotzdem gehören auch steuernde Prozesse zum großen Ganzen.



Prinzip einer Steuerung



Prinzip einer Regulation



bedeutende Ebenen / Möglichkeiten der Gen-Regulation
und der Regulation der Protein-Biosynthese

Definition(en): Gen-Regulation
Unter der Gen-Regulation versteht man die Steuerung und Regelung der Aktivität von Genen.

Definition(en): Steuerung
Steuerungen sind kybernetische Vorgänge, bei denen Prozesse einseitig (ohne rückwirkende Konrolle) in bestimmte Richtungen gedrängt werden.
Steuerungen sind Beeinflussungen von Vorgängen, die durch Prozess-fremde Ursachen ausgelöst werden und den Vorgang ohne Kontrolle / Feed back / Rückwirkung / Prozess-Überwachung ablaufen lassen.

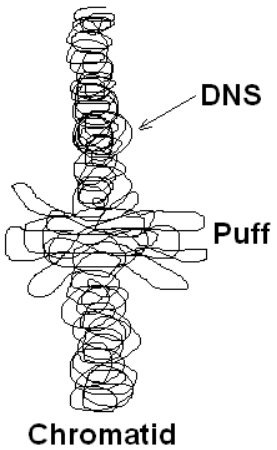
Definition(en): Regelung
Regelungen sind kybernetische Vorgänge, bei denen Prozesse durch ständige Rückwirkungen innerhalb bestimmter Grenzen gehalten werden.
Regelungen sind Beeinflussungen von Vorgängen, bei denen Prozess-interne Parameter überwacht werden und korrigierende Aktionen (Feed back, Rückwirkung) auslösen.

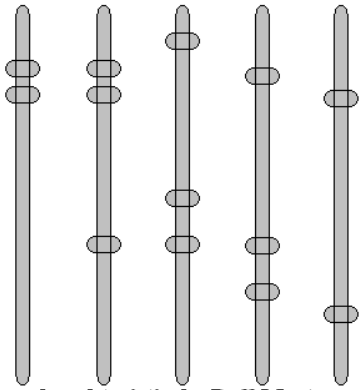
7.4.1. einfache Vorstellungen zur Gen-Regulation

Ausbildung von Puff's (Aufblähungen)
besonders gut bei den Riesen-Chromosomen von *(s) Drosophila melanogaster* beobachtbar
stellen die Bereiche dar, die gerade zur Transkription freigelegt wurden

Puff's sind dekondensierte DNS

Sehr große Auflockerungen werden nach ihrem Entdecker BALDIANI-Ringe genannt.





charakteristische Puff-Muster
auf einem Chromosom
in verschiedenen Zell-Phasen
oder Stoffwechsel-Situationen
(schematisch)

durch Antibiotika (z.B.: Actinomycin C) werden die Puff-Bildungen verhindert

Hormon-Rezeptor-Proteine

enzymatisch aktive Nicht-Histon-Proteine

DNA-Methylierung
bestimmte Nukleinbasen werden mit Methyl-Gruppe versehen
dien Enzyme, die die Methylierung vornehmen heißen DNA-Methyltransferasen
damit sind Struktur-Veränderungen verbunden, die z.B. keine Transkription mehr zulassen
der genetische Code wird nicht verändert, das immer noch homologe Nukleotide in den DNS-Strängen gegenüber liegen

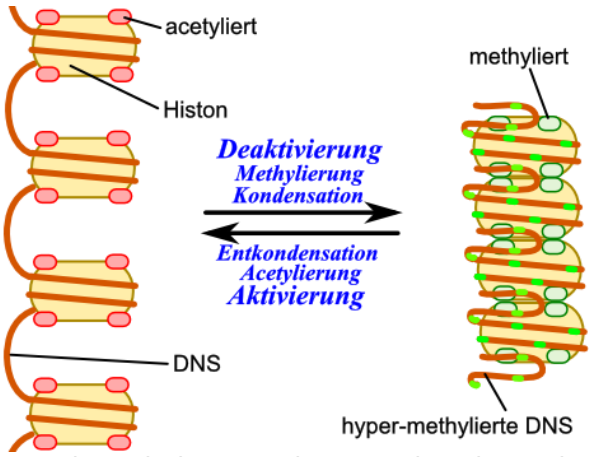
Basis für die Fehler-Korrektur nach der Replikation alter und neuer Strang werden anhand der Methylierung unterschieden
je älter und je häufiger die DNS repliziert wurde umso mehr Stellen sind methyliert
an methylierten Stellen kann es zu Punkt-Mutationen kommen, die aber weitgehend durch Reparatur-Mechanismen korrigiert werden
dient auch der Erkennung von eigener und fremder DNA
Demethylierung durch das Enzym DNA-Demethylase möglich, damit auch Freigabe der DNS-Sequenz
Methylierung am Cystein wird teilweise über die Eizelle weitergegeben (vererbt).

Histon-Modifikation
diverse chemische und strukturelle Veränderungen am Histon-Protein
durch Acetylierung, Methylierung, Phophorylierung und weitere sehr spezielle Reaktionen werden einzelne Aminosäuren chemisch verändert
Acetylierung führt z.B. zur Reduktion von positiven Ladungen am Histon, dadurch verändert sich die Bindung zur DNA, es erfolgt eine selektive Freigabe
Bei der Methylierung sind sowohl aktivierende als auch hemmende Effekte bekannt. Entscheidend ist die Verteilung der Ziel-Aminosäuren im Histon und der Methylierungs-Grad.

in den Zellen wurden sogenannte Histon-Reader gefunden, die wahrscheinlich die speziellen Veränderungen an den Histonen erkennen und dann nachfolgende biologische Prozesse beeinflussen (→ Histon-Code-Hypothese)

DNA-Methylierung und die Histon-Modifikation werden zusammengefasst als epigentischer Code einer Zelle bezeichnet. Gemeint sind damit Vererbungs-Mechanismen, die nicht direkt auf die Weitergabe von Informationen zielen, aber indirekt deren Nutzung steuern und regeln.

Es sind verschiedene Formen der chemischen Veränderung an den Histonen bekannt. Auf die verschiedenen Histone wirken diese recht unterschiedlich, so dass hier komplizierte Regulationen möglich sind.



epigenetische Veränderungen des Chromatins
("Verstecken" und "Freilegen" von DNS-Sequenzen)

Modifikation	Histone								
	H3K4	H3K9	H3K14	H3K27	H3K79	H3K122	H4K20	H2BK5	
einfache Methylierung	+	+		+	+		+	+	
doppelte Methylierung	+	-		-	+				
dreifache Methylierung	+	-		-	?			-	
Acetylierung		+	+			+			

Q: en.wikipedia.org/wiki/Histone_code + Aktivierung - Repression / Hemmung ? unklar

vorgelagerte Sequenz – der Promotor – ist für die Freigabe oder Blockierung der nachfolgenden Gen-Sequenz verantwortlich
bestimmt auch die Anzahl der zu bildenden mRNA-Moleküle

Als eine weitere "einfache" Möglichkeit der Gen-Regulation wurde bei einigen Organismen die selektive Eleminierung von nicht mehr benötigter DNA gefunden. Hoch spezialisierte Zelle benötigen nur wenige und ganz spezielle Gene. Die Vervielfältigung und Betreuung des ganzen Gen-Bestand ist ein hoher energetischer Aufwand, der Zugunsten der Spezialleistung aufgegeben wurde. Funktioniert eine solche spezialisierte Zelle nicht mehr, wird die Apoptose eingeleitet.

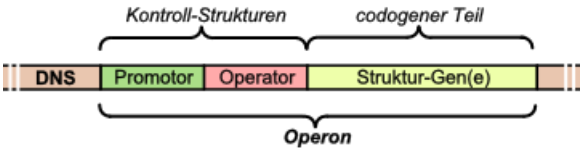
Epigenetik ist ein relativ moderner Teil der Genetik, der sich mit der Regulation der Gen-Aktivität beschäftig. Die Regulation erfolgt über steuernde Proteine oder Struktur-Veränderungen bei vorhandenen Proteinen. Hier sind es vorrangig die Histone, die betrachtet werden. Ihre Beeinflussung – auch durch aktuelle Umwelt-Faktoren – soll die Gen-Aktivität beeinflussen. Dabei wird nur der Phänotyp verändert, nicht aber der Genotyp.

Epigentische Vorgänge werden von Fachfremden und Populisten vorschnell und völlig unpassend als Beeinflussung des genetischen Materials – a'la LAMARCK-scher Evolution – interpretiert.

Definition(en): epigenetische Code
Epigenetischer Code sind solche genetischen Information (RNA- bzw. DNA-Sequenzen), welche die Struktur und Aktivität von regulativen Proteinen usw. bestimmen (sollen).

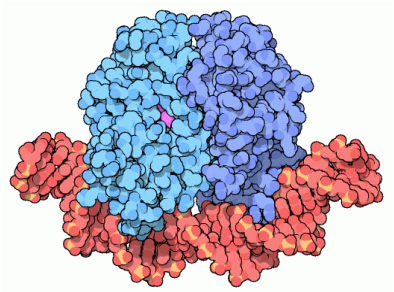
interessante Links:
https://www.youtube.com/watch?v=U_UqBs0W_NA (Video u.a. mit Merkmals-Bildung, Transkription und Gen-Regulation)

7.4.2. das Operon-Modell der Gen-Regulation



Heute wissen wir, dass Gene noch zusätzlich Introns, Promotoren und Operatoren beinhalten. Die Promotoren dienen der Kennzeichnung des Ablesebeginns eines Gens (des codogenen Abschnitts). Die Operatoren haben eine Kontroll-Funktion.
Die Gesamtheit aus codogenen Abschnitten (Strukturgene), zugehörigen Operator und Promotor bezeichnet man als Operon. Operone (auch: Operons) werden meist nach den kontrollierten Stoffen (aus dem Metabolismus) oder nach Schlüssel-Enzymen (wichtigstes Enzym) benannt.

Definition(en): Operon
Ein Operon ist eine zusammengehörende genetische Einheit, die aus mehreren Genen sowie regulierenden oder steuernden Strukturen besteht. Zumeist geht um die Kontrolle einer speziellen biochemischen Funktion (z.B. Abbau oder Bildung eines Stoffes).



Repressor (blau) blockiert Operon (DNA-Molekül (rot))
Q: da.wikipedia.org (Giac83)

7.4.2.1. das lac-Operon

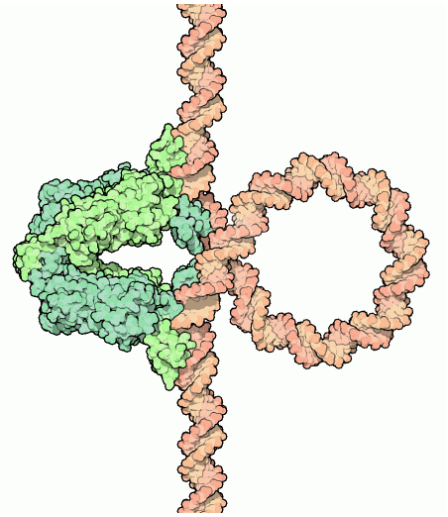
Lactose ist – wie andere Zucker – ein Energie-Lieferant für die Zellen. Er wird allerdings eher mangels anderer Zucker genutzt. Das liegt u.a. auch daran, dass Lactose schwer löslich ist.
Im Verlauf der Spaltung von Lactose wird neben Galactose auch Glucose gebildet. Diese beiden Monosaccharide sind aus energetischer Sicht für die Zelle sehr interessant (→ Dissimilation). Aus osmotischer Sicht sind sie dagegen eher problematisch. Lactose ist kaum löslich und beeinflusst den osmotischen Druck auch nur halb so stark, wie die beiden freigesetzten Monosaccharide.
Da die Zellen Lactose nur in Bedarfszellen umsetzen, ist ein ständiges Vorhalten von passenden Enzymen eher unpraktisch. Effektiver ist es, solche seltener gebrauchten Enzyme erst im Bedarfsfall bereitzustellen.
Ein Modell für die Regulation des Lactose-Abbaus bei *(s) Escherichia coli* (Abk.: *E. c.*) stammt von JACOB und MONOD (1961).

Für den Abbau von Lactose sind drei Enzyme notwendig. Die Gene liegen direkt hintereinander auf der DNS.

Genau genommen handelt es sich bei E.coli natürlich um RNS. Wir können aber davon ausgehen, dass die Regulation bei Organismen mit DNS im Prinzip genau so abläuft, wie bei RNS-Organismen.

Die drei Gene heißen lacZ, lacY und lacA. Sie stehen für die Enzyme β-Galactosidase, β-Galactosid-Permease und β-Galactosid-Transacetylase.

Dem lac-Operon ist noch ein weiteres Gen (lacI) vorgelagert – das ein Regulator-Protein codiert. Zum eigentlichen Operon wird es aber nicht hinzugezählt. Das Regulator-Protein wird als Repressor wirksam.



durch Laktat-Repressor gebildete DNA-Schleife
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Die Galactosidase katalysiert den Abbau (Hydrolyse) des Disaccharids Lactose zu den Monosacchariden Galactose und Glucose. Wenn allgemein von der Lactase gesprochen wird, dann ist meist dieses Enzym gemeint.

$$\text{Lactose} \xrightarrow{\beta\text{-Galactosidose}} \text{Galactose} + \text{Glucose}$$

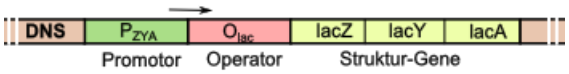
Aus Bakterien gewonnene Lactase wird in Molkereien normaler (Lactose-haltiger) Kuh-Milch zugesetzt, um die Lactose darin abzubauen. Es entsteht Lactose-freie Milch, die für Menschen mit Lactose-Intolleranz ein gut verträgliches Milch-Produkt (z.B. als Calcium-Lieferant) darstellt. Kinder lieben Lactose-freie Milch nicht nur, wenn sie unter Lactose-Intolleranz leiden, sondern auch weil sie durch die Abbauprodukte süßer schmeckt als "normale" Kuh-Milch.

Die Permease ist für den Transport von Lactose aus dem Umgebungs-Medium in die Zelle hinein verantwortlich.

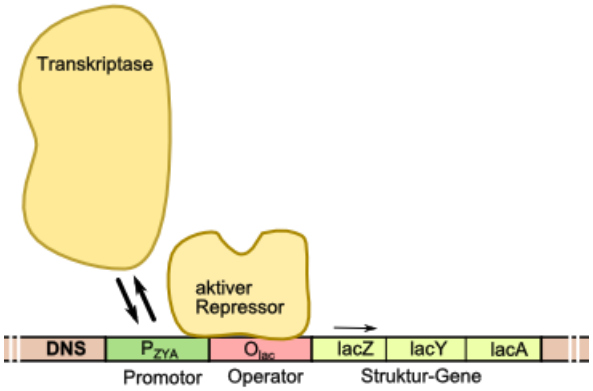
Die Bedeutung der Transacetylase ist noch nicht vollständig geklärt. Wahrscheinlich übernimmt es vorrangig eine Entgiftungs-Funktion durch den Umbau (Acetylierung) überschüssigen β-Galactoside in leichter abbaubare und ausscheidbare Metaboliten.

Vor den Strukturgenen liegt der sogenannte Operator. Ein Operator ist ein DNS-Abschnitt, auf dem ein recht großes Molekül – der Repressor – andocken kann.

Sitzt der Repressor auf dem Operator, dann kann die Transkriptase entweder nicht ankoppeln oder nicht arbeiten – die Transkription wird blockiert. Damit entsteht keine neu mRNA und entsprechend auch keine neuen Proteine (Enzyme). Ev. noch vorhandene (restliche) Lactose wird nicht abgebaut.

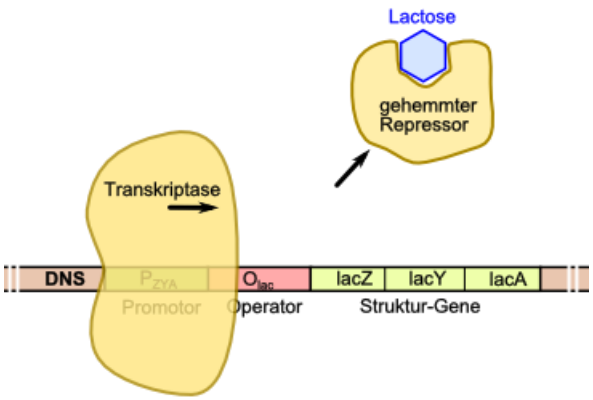


Abschnitte des lac-Operon's



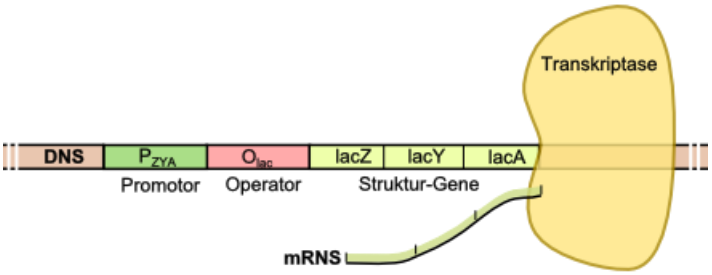
aktiver Repressor hemmt Transkription

Ist dagegen Lactose in größerer Menge vorhanden, dann ändert sich auch der Enzym-Bedarf in der Zelle.
Der Repressor hat eine Ankoppelregion für Lactose. Ist Lactose in ausreichender Konzentration vorhanden, dann können mehrere Moleküle (wahrscheinlich 4) am Repressor ankoppeln. Die Raumstruktur des Repressors ändert sich so, dass er nun nicht mehr am Operator binden (andocken) kann. Die Strukturgene (lacZ, lacY und lacA) werden für die Transkriptase frei und können nun von dieser abgelesen werden. In der Proteinbiosynthese werden aus der gebildeten mRNS die codierten Lactose-abbauenden Enzyme hergestellt.



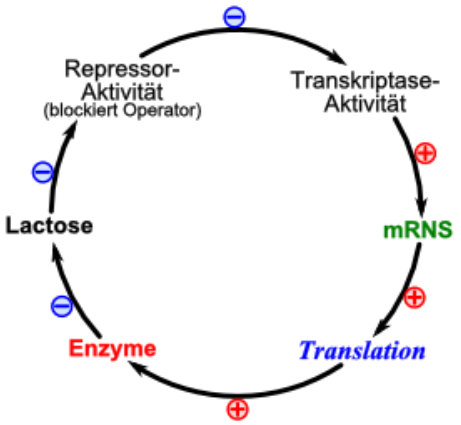
Deaktivierung des Repressors und Start der Transkription

Die mRNS wird dann ganz normal in den Ribosomen in Polypeptid-Ketten übersetzt (Translation → 7.3.2. Protein-Biosynthese – die Translation), die letztendlich die drei Lactose-abbauenden Enzyme darstellen.
Nach und nach bauen die frisch nachgebildeten Enzyme die Lactose ab. Der Lactose-Spiegel in der Zelle sinkt entsprechend.



Ende der Transkription

Dabei wird auch die Lactose vom Repressor mit abgebaut.
Der Repressor ändert – nachdem die "letzte" Lactose abgewandert und abgebaut ist – seine Raumstruktur wieder zurück. Nun kann der Repressor wieder am Operator ankoppeln. Über das freiliegende lacI-Gen können weitere Repressor-Moleküle von der Zelle produziert werden, von denen eines mangels Lactose sofort am Operator bindet und die Transkription blockiert (s.a. Abb. oben).
Der blockierte Operator verhindert nun wieder das weitere Ablesen der DNS und damit die Neubildung von mRNS für die – ja nun nicht mehr gebrauchten – (Lactose-abbauenden) Enzyme.
Die überschüssigen Enzyme werden von der Zelle nach und nach abgebaut und als Bausteine (Aminosäuren) für andere Proteinen (Enzyme) zur Verfügung gestellt.
Auf diese Art werden also nur dann und soviele Enzyme produziert, wie sie notwendig sind. Bei der "normalen" Abwesenheit von Lactose können nur wenige Moleküle der abbauenden Enzyme nachgewiesen werden. Die Zelle reagiert innerhalb von wenigen Minuten auf Lactose als Energie-Quelle und der Enzym-Pegel steigt ungefähr auf das 1000fache.
Die Lactose-kontrollierten Vorgänge um das Lactose-Operon sind ein Beispiel für eine negative Rückkopplung. Weiterhin kann man diese Regulation zu den Ausgangsstoff-Aktivierungen (Substrat-Indikationen) zählen.
Man nimmt heute an, dass die Gen-Regulation bei allen Organismen prinzipiell so ähnlich abläuft. Bei Eukaryonten sind die Verhältnisse aber noch lange nicht durchgehend aufgeklärt.
In eucytischen Genomen wurden bisher keine Operonen gefunden. Man ist sich aber sicher, dass hie die Gen-Regulation auf alle Fälle über die Promotoren erfolgt.



Neben der besprochenen negativen Rückkopplung gibt es noch eine positive. Mehr dazu findet man im Exkurs "lac-Operon – die Zweite (cAMP-Steuerung)".

Aufgaben:

1. *Erläutern Sie einem Laien das Fluss-Diagramm (/ kybernetische Schema) zum Lac-Operon!*
2. *Entscheiden Sie, ob es sich bei den Vorgängen um das Lac-Operon um Steuerungs- oder Regulations-Prozesse handelt! Begründen Sie Ihre Entscheidung!*
3. *Erläutern Sie anhand des kybernetischen Schema's, wie die Regulation des Laktose-Abbaus funktioniert (vollständiger Durchlauf)!*

für die gehobene Anspruchsebene:

4. *Wieviele negative Kopplungen muss ein Regulationsschema (kybernetisches Schema / Pfeil-Diagramm) enthalten, damit es insgesamt negativ (selbstbegrenzend) rückkoppelt?*
5. *Erforschen Sie im Internet, wie groß das Genom von Escherichia coli ist und wo das Lac-Operon liegt!*

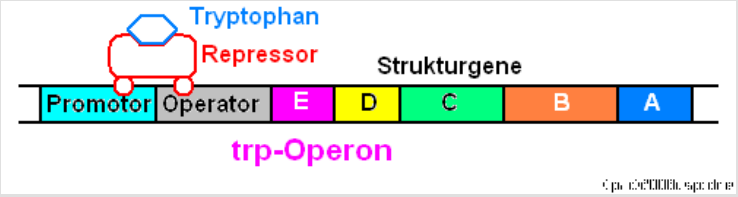
(www.ebi.ac.uk → Genomes → ENSEML Genomes → Bacteria → E. coli (Stamm K12) → Assembly and Genebuild ➔ http://bacteria.ensembl.org/e_coli_k12/Info/StatsTable?db=core)
(Q: nach AB aus: MINT Zirkel Januar/Februar 2013, S. 11; www.mint-zirkel.de)

Internet-Links:

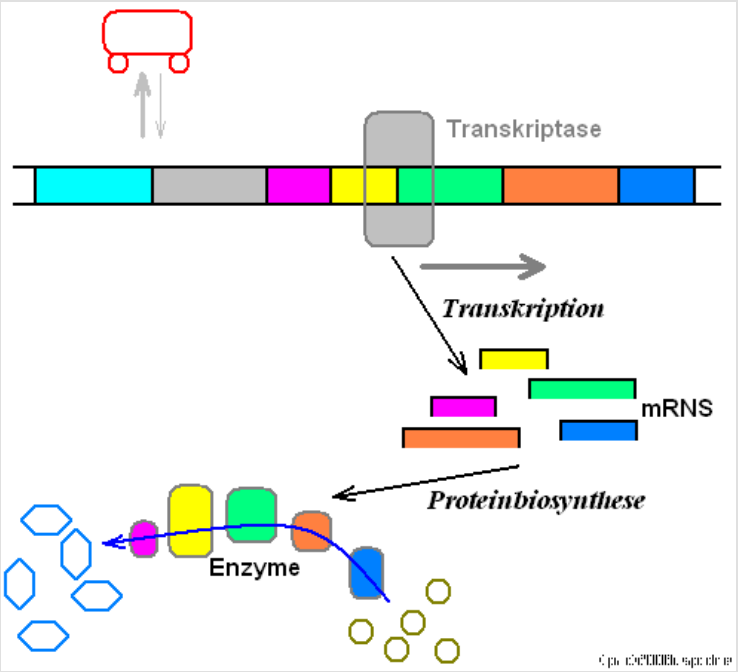
http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/8/bc/vlu/enzymkonzentration.vlu/Page/vsc/de/ch/8/bc/enzymregulation/lac_operon.vscml.html (gute dynamische Darstellung (Animation))

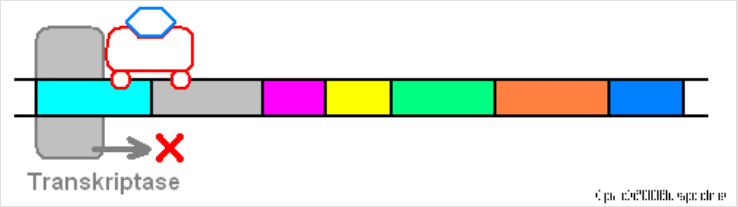
Exkurs: Transkription im Detail – das Trp-Operon

Im Falle des lac-Operons (→ 7.4.2.1. das lac-Operon) hatten wir es mit einem Ausgangsstoff-regulierten Vorgang zu tun. Man spricht auch von Subtrat-Indikation.
Es sind aber auch Regulator-Systeme bekannt, die über die An- bzw. Abwesenheit eines Reaktions-Produktes (Endstoff eines Metabolismus) funktionieren. Sie werden als Endprodukt-Repressionen (Endprodukt-Hemmung) bezeichnet.
Ein Beispiel für eine Endprodukt-Repression ist das trp-Operon (Tryptophan-Operon). Das trp-Operon reguliert die Synthese der Aminosäure Tryptophan.
Der trp-Repressoer ist allerdings im "Normal"-Fall nicht aktiviert.



Mit anderen Worten, er liegt nicht an der Operator-Region des genetischen Materials an. Die RNA-Polymerase (Transkriptase) kann also am Promotor ansetzen und die Struktur-Gene – hier sind es fünf – ablesen.
Auf der Basis der gebildeten mRNA werden dann (fünf) Enzyme für die Tryptophan-Synthese gebildet (→ Protein-Biosynthese).
Mit Hilfe der Enzyme kann nun reichlich Tryptophan produziert werden.
Ein – gewissermaßen überschüssiges – Tryptophan-Molekül kann sich dann an das Repressor-Molekül setzen und dieses aktivieren. Der Repressor setzt sich nun auf dem Operator fest und blockiert so die erneute Transkription.
Erst wenn durch verschiedenste Vorgänge der Tryptophan-Spiegel sinkt, dann wird auch das Tryptophan-Molekül vom Repressor "gebraucht".
Ist das Tryptophan vom Repressor abwandert, wird dieser wieder inaktiv und gibt das Operon für die weitere Transkription frei.





Aufgaben:

1. *Erläutern Sie anhand des kybernetischen Schema's, wie die Regulation der Tryptophan-Synthese funktioniert!*
2. *Erstellen Sie ein kybernetisches Schema (Pfeil-Diagramm, Fluss-Diagramm) für die Regulation am Trp-Operon!*

Exkurs: Lac-Operon – die Zweite (cAMP-Steuerung)

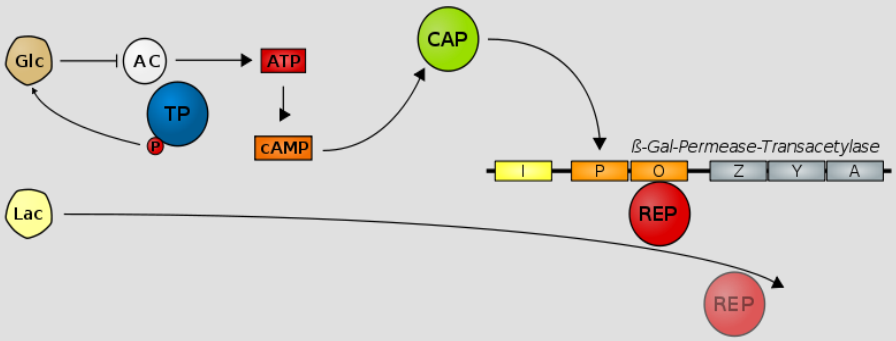
Das Bakterium *(s) Echerichia coli* veratmet im Normal-Fall Glucose (Glc, Gluc) zur Energie-Gewinnung (ATP).

Für Nicht-Eingeweihte soll hier kurz das ATP-System erläutert werden. ATP (**A**denosin**t**ri**p**hosphat) ist (einer) der Energie-Träger in der Zelle. Bei Prozessen, die Energie benötigen, wird ATP zu ADP (**A**denosin**d**i**p**hosphat) und einem Phosphat-Rest (Abk. Ph oder (P)) umgewandelt. Bei besonders Energie-zehrenden Vorgängen wird sogar noch ein weiterer Phosphat-Rest abgespalten und es bildet sich AMP (**A**denosin**m**ono**p**hosphat). Durch das Enzym Adenylylcyclase (AC) wird AMP zum leicht abgewandelten cAMP (cyclisches AMP). Dieses dient vor allem als Signalstoff ((sekundärer) Messenger) in der Zelle.

Bei Glucose-Mangel kann *E. coli* zur Milchsäure-Gärung übergehen. Um die hierfür notwendigen Enzyme bereitzustellen müssen zwei Signale vorhanden sein.

Als erstes muss cAMP vorliegen. Dieses entsteht bei ATP-Mangel aus dem sehr Energie-armen AMP.

Das cAMP aktiviert das Protein CAP (Katabolit-Aktivator-Protein). Dieses bindet dann an der Promotor-Region und fördert so die Transkription.



cAMP-gesteuerte Transkription
(Glucose-)Hunger-Signal bei Bakterien
Q: de.wikipedia.org (7and)

Das zweite Signal ist die Lactose, die ja nun als Substrat (Ausgangsstoff) dienen soll. Lactose bindet am Repressor (REP) und dieser löst sich daraufhin von der Operator-Region. Damit sind die Gene zur Transkription freigegeben (s.a.: → 7.4.2.1. das lac-Operon).

Daneben phosphoryliert (aktiviert) ein Glucose-Transport-Molekül (TP-P) normalerweise die Glucose, um deren Abbau zu beginnen. Da aber keine Glucose vorhanden ist, reagiert das Transport-Protein nun mit der Adenylylcyclase und aktiviert dadurch zusätzlich die cAMP-Bildung.

Steht irgendwann wieder Glucose – als natürliche Energie-Quelle – zur Verfügung, dann blockiert diese das Enzym AC (Adenylylcyclase). Da nun kein weiteres cAMP gebildet wird, geht auch der aktivierende Effekt des CAP verloren. Der Promotor wird nicht mehr weiter aktiviert. Die weitere Transkription der Lac-Gene unterbleibt und nach und nach werden auch die noch vorhandenen Lactose-verarbeitenden Enzyme abgebaut.

Unter Labor- oder Produktions-Bedingungen kann das Lac-Operon gezielt durch den synthetischen Induktor IPTG (Isopropyl-β-D-thiogalactopyranosid) beeinflusst werden. IPTG wirkt ersatzweise für Lactose am Repressor. Der Repressor wird inaktiv, wandert vom Operator ab und gibt so die Transkription frei. Nun kann und wird reichlich Lactose umgesetzt. Das IPTG selbst wird aber nicht durch die Lac-Enzyme abgebaut, so dass dadurch der Induktor eine längerfristige und Lactose-unabhängige Aktivierung des Lac-Operon realisiert.

7.4.3. Regulone – Operone im Zusammenspiel

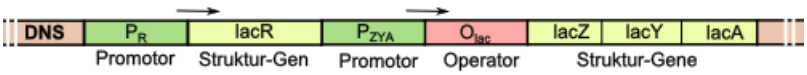
Zu einem Regulon gehören mehrere Operone, die gemeinschaftlich vom gleichen Repressor kontrolliert werden. Oft sind es die Operone, die sich auch um die Regulation / Steuerung eines Substrates kümmern, dass muss aber nicht so sein. Es können ohne Weiteres auch unterschiedliche Stoff kontrolliert werden.

Definition(en): Regulon
Ein Regulon ist eine Gruppe unabhängiger Gene und / oder Operone, die vom gleichen Repressor kontrolliert werden.

Ein Beispiel für einen in einem Regulon wirksamen Repressor ist der Tryptophan-Repressor (TrpR). Er reguliert seine eigene Transkription, das Trp-Operon sowie das aroH-Operon. Das Trp-Operon kontrolliert die Bildung der Aminosäure Tryptophan in Bakterien. Genaue Details sind im Exkurs " Transkription im Detail – das Trp-Operon " zu finden.
Beim aroH-Operon handelt sich um einen in zentraler metabolitische Position wirkenden Faktor. Er beeinflusst die Synthese aller aromatischer Aminosäuren.

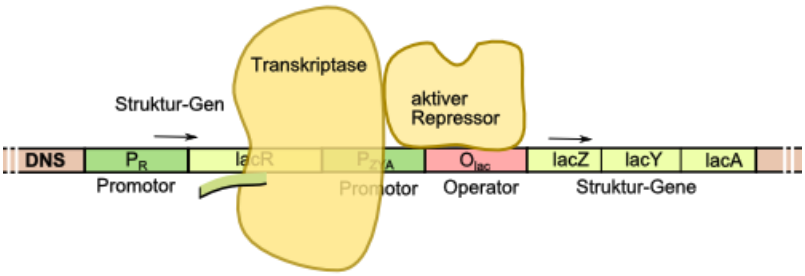
7.4.3.1. das erweiterte lac-Operon-Modell

Im erweiterten Modell betrachten wir auch die Vorgänge um die Bildung des Repressors. Der Repressor ist auch ein Protein. Diese wird – wie alle anderen Zell-eigenen Proteine – in der DNS codiert. Interessanterweise liegt das lacI- bzw. lacR-Gen genau vor dem eben besprochenen ("einfachen") lac-Operon.
Genaugenommen sprechen wir jetzt vom lac-Regulon. Es besteht aus dem lacR- und dem lacZYA-Operon.



vollständiges (erweitertes) lac-Operon

Das lacI- oder lacR-Operon hat einen eigenen Promotor. Dieser liegt zwar frei, aber das lacR-Struktur-Gen, das den Repressor codiert, kann im gehemmten Zustand des Operons nicht vollständig transkriptiert werden. Das Ende der Nukleotid-Sequenz für die Transkriptase liegt im Bereich des blockierten Operators.



Blockade der Transkription des Repressor-Gen's'

Die Transkriptase kann die mRNS für das lacR-Protein – also den Repressor – ebenfalls nicht fertigestellen.
Erst wenn der Repressor durch Lactose deaktiviert wird (→ 7.4.2.1. das lac-Operon), dann kann auch die mRNS für neue Repressoren produziert werden. Das lacR-Gen kann jetzt von der Transkriptase vollständig abgelesen werden. In der zugehörigen Protein-Biosynthese

wird dann der Repressor gebildet. Die Neubildung ausreichend vieler Repressor-Moleküle ist schon deshalb notwendig, damit wenigstens eines am Operator andocken kann.
Durch noch vorhandene Lactose kann der Repressor aber auch sofort wieder deaktiviert werden. Erst wenn die Zelle über einen geringen Lactose-Spiegel verfügt, nehmen die Repressoren ohne angekoppelte Lactose die aktive Struktur (Quartär-Struktur) ein und blockieren eventuell wieder den Operator. In einer lebenden Zelle sind gerade mal 15 bis 20 lac-Repressor-Moleküle zu finden.

Aufgaben:

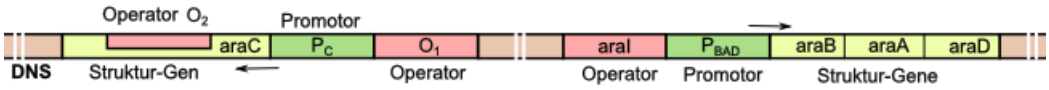
1. ***Erweitern Sie das Fluss-Diagramm zum Lac-Operon um die Vorgänge am lacI-Gen (Repressor)!***
2. ***Entscheiden Sie, ob es sich bei dem erweiterten Fluß-Diagramm um ein selbst-hemmendes oder um ein selbst-aktivierendes System handelt! Begründen Sie Ihre Entscheidung!***

7.4.3.2. das Arabinose-Regulon

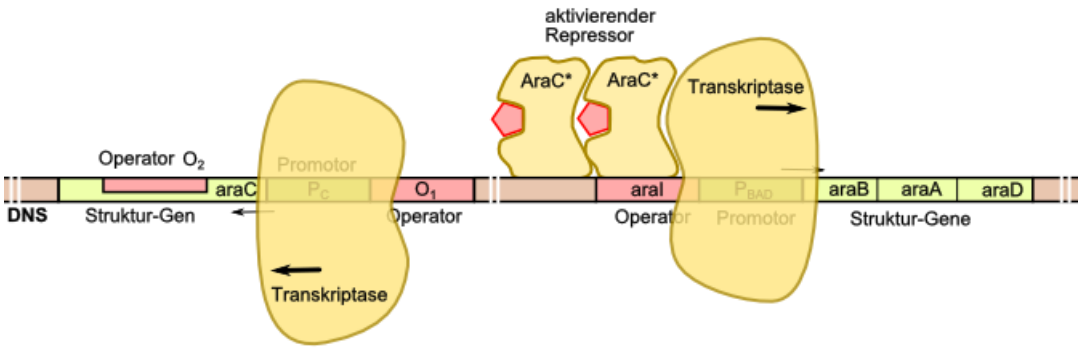
Relativ gut dokumentiert ist auch das Ara-Regulon. Das kontrollierte Substrat ist hier die Arabinose (Ara), die als Pentose eine Vorstufe der Ribulose darstellt. Ribulose wiederum ist für den Aufbau der RNS und DNS (dann in abgewandelter Form) notwendig. Desweiteren kann die Ribulose nach Aktivierung mit einem Phosphat-Rest in die Dissimilation eingeschleust werden (Pentose-Phosphat-Weg).
Das Ara-Regulon umfasst ein Operon für die Struktur-Gene. Hier sind die abbauenden Enzyme codiert. Die Struktur-Gene enthalten die Informationen für die Proteine Arabinose-Isomerase (araA), Ribulokinase (araB) und Ribulose-5-phosphat-Epimerase (araD).
Diese drei Enzyme katalysieren den Umbau der Arabinose in Ribulose:

Arabinose —(Arabinose-Isomerase)→ Ribulose —(Ribulo-kinase)→ Ribulose-5-P —(Ribulose-5-P-Epimerase)→ Xylose-5-P

Als zweites Operon finden wir hier das Repressor-Operon AraC. Der codogene Teil dieses Operon beinhaltet die genetische Information für das Repressor-Molekül AraC.

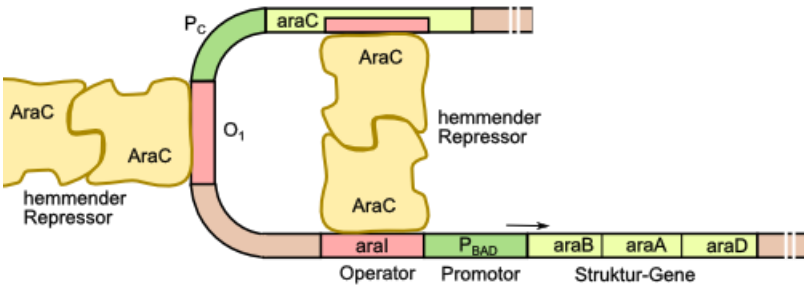


Die Ablese-Richtung dieses Gens ist entgegengesetzt. Zum Transkripieren muss die Transkriptose also zweimal von der Mitte des Regulons aus arbeiten.



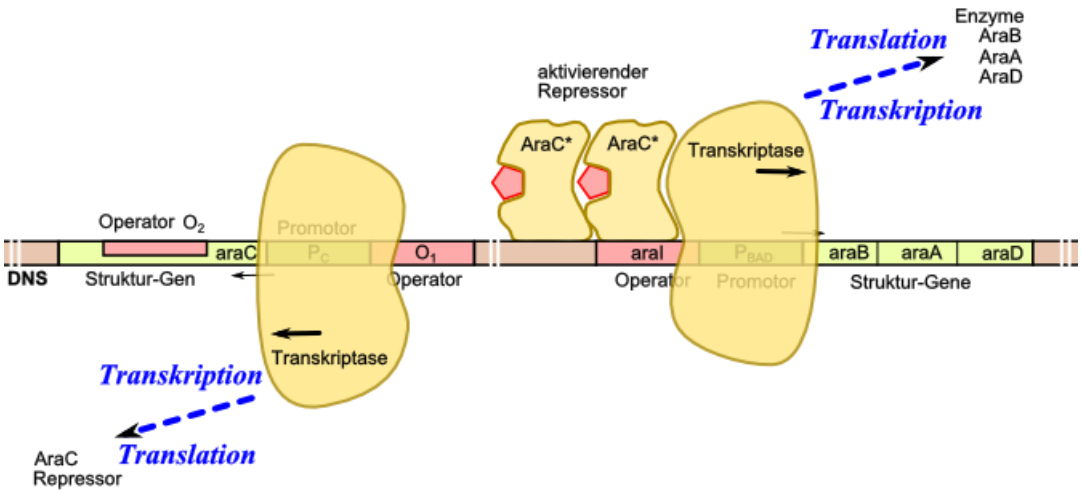
Der Repressor – exakt das Dimer des aktivierten Repressor-Proteins – ist für die Transkriptase ein aktivierenden Faktor.
Die Anwesenheit von Arabinose aktiviert die Repressoren (AraC*).

Deaktivierte Repressor-Proteine – also solche ohne Arabinose – haben eine andere Raum-Struktur (Quartär-Struktur). In den Abbildungen wird diese Form mit AraC bezeichnet. AraC bildet ein Dimer, dass eine Brücke zwischen zwei DNS-Abschnitten herstellt. Es entsteht eine DNS-Schlaufe, die eine Transkription dieses DNS-Abschnittes unmöglich macht.



blockierte Operatoren am ara-Regulon

Die Stuktur-Veränderungen durch die Arabinose sind ein Beispiel für einen allosterischen Effekt (→ Modulation der Enzym-Aktivität).
Zusätzlich wird noch der Operator O_1 blockiert. Bei Anwesenheit von Arabinose ändert sich die Raum-Struktur des Repressors auf das aktivierende Dimer. Die Transkriptase kann andocken und Transkritate herstellen.



Aufgaben:

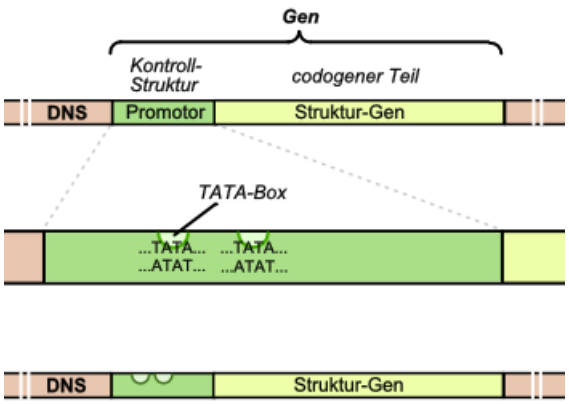
1. ***Erstellen Sie ein Fluss-Diagramm für die Regulation am ara-Regulon (kybernetisches Modell)!***
2. ***Entscheiden Sie, ob es sich bei den Vorgängen um das ara-Regulon exakt um Steuerungs- oder Regulations-Prozesse handelt! Geben Sie auch an, ob es sich um positive oder negative Rückkopplungen und desweiteren um eine Substrat-Aktivierung oder eine Endprodukte-Hemmung handelt! Begründen Sie Ihre Entscheidungen!***

für die gehobene Anspruchsebene:

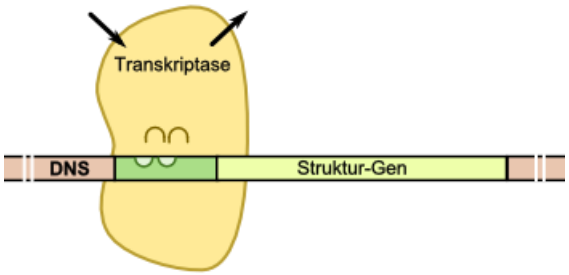
3. ***Erkunden Sie, wie und wo genau die Ribulose in die Vorgänge der Dissimilation eingescheust wird!***

7.4.4. Gen-Regulation bei Eucyten

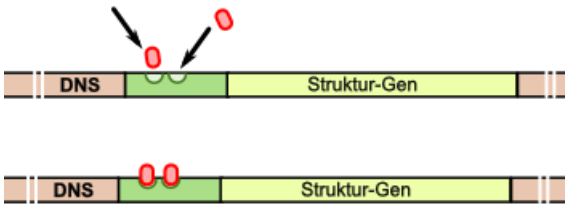
sehr ähnlich zum Regulations-Modell von MONOD (aus dem Bereich der Procyten)
bestimmte zellen haben in der Mehrzeller-Ontogenese sehr frühzeitig klar festgelegte Funktionen bzw. Entwicklungs-Richtungen
bei Eucyten liegen TATA-Boxen vor den Promotoren



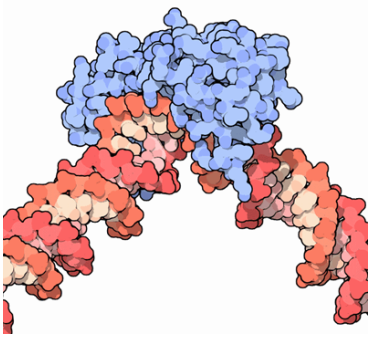
An die "nackten" Promotoren kann die Transkriptase nicht andocken. Es fehlt praktisch die perfekte Passung.



zwei oder noch mehrere TATA-Boxen liegen ungefähr 25 Basen-Paare voneinander getrennt auf der DNA
über die TATA-Boxen hinweg lagern sich sogenannte "**allgemeine Transkriptions-Faktoren**" an
sie entsprechen funktionell den vielfach erwähnten Promotoren, diese ermöglichen – ganz allgemein – das Anlagern der Transkriptase



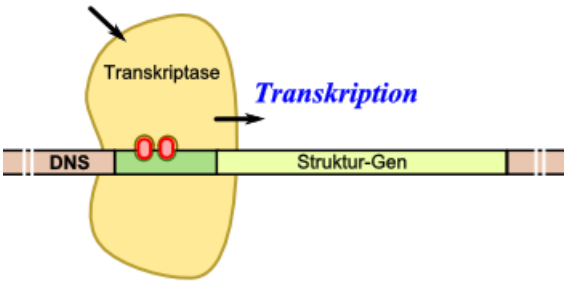
Mit der Anlagerung der Transkriptase ist der Transkriptions-Komplex vollständig und kann arbeiten.



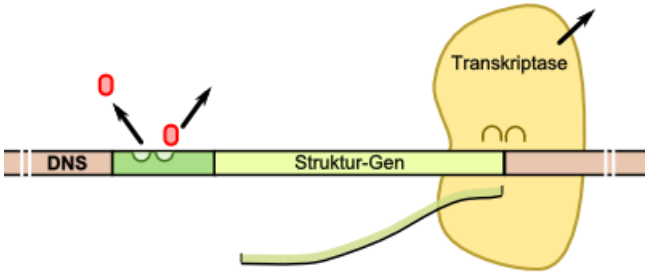
TATA-Bindungs-Faktor an DNA (Molekülmodell)
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Der Ablauf entspricht dem vorgestellten allgemeinen Modell (→ 7.2. Transkription:).

Nach dem Produzieren der mRNA (→ Elongation) löst sich die Transkriptase von der DNA und steht für weitere Vorgänge zur Verfügung. Natürlich ist auch ein Abbau möglich.



Bei den Eucyten liegen - selbst zusammengehörende – Gene meist weit über die Chromosomen verteilt vor.



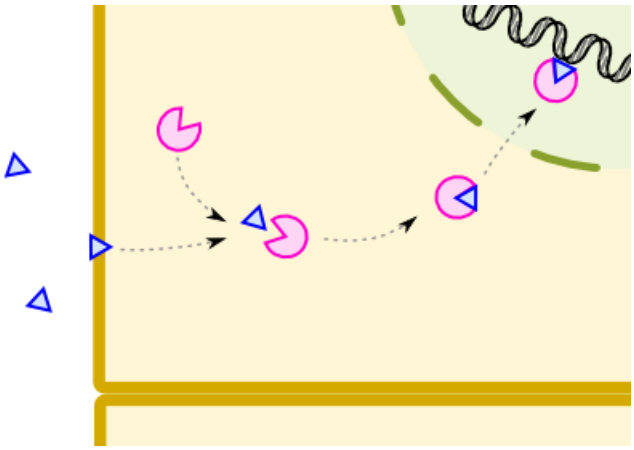
schon einzelne Mutationen bewirken eine deutliche Veränderung der Aktivierbarkeit der Transkription am nachfolgenden Gen

neben den allgemeinen gibt es auch **spezielle Transkriptions-Faktoren**. Sie sind für die individuelle Schaltung (Blockierung und / oder Expression) verantwortlich

funktionell unterscheidet man Silencer (dt: Dämpfer, Beruhiger), die Gene blockieren oder deren Expression vermindern

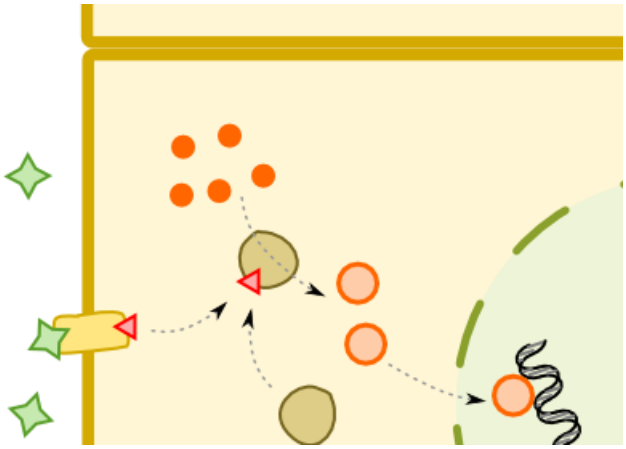
Enhancer (dt.: Verstärker, Förderer) sind aktivierende Transkriptions-Faktoren, durch sie kommt es eher zu einer schnelleren Anlagerung der Transkriptase am Gen

Enhancer oder Silencer werden meist im Cytoplasma gebildet. Ursache können bestimmte Stoffwechsel-Situationen sein, die eine Bildungen anderer oder weiterer Enzyme erfordert oder eine Steuerung über externe Signal (z.B. Hormone).



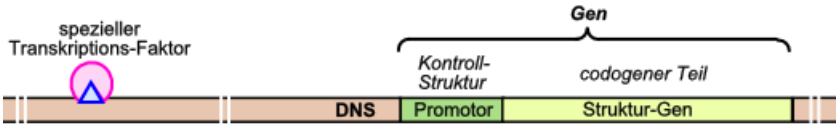
Bestimmte lipophile Hormone (in Abb. rechts: blaues Dreieck) können die Zellmembran direkt durchdringen und in der Zelle wirken. In Verbindung mit anderen Stoffen (violette Kreis-Segemente) bilden sie dann regulative Strukturen, die eine Transkription behindern oder fördern können.

Andere Hormone oder primäre Messanger (in Abb. rechts: grüne Sterne) docken an Rezeptoren an. Als Beispiele für solche Stoffe kommen bestimmte Nährstoffe, Hormone, Medikamente usw. usf. in Frage. Die Rezeptoren spalten dann einen sekundären Messenger (rotes Dreieck) ab, der nun – ähnlich wie die lipophilen Hormone – in den Stoffwechsel eingreifen. Es kommt dann zur Bildung der Enhancer oder Silencer (oranger Hohlkreis). Diese können praktisch als tertiäre Messanger betrachtet werden. Oft werden bei der Produktion der Messenger in der Zelle Kaskaden-ähnliche Verstärkungen beobachtet.



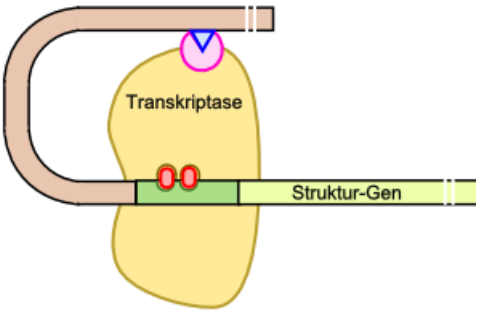
Ein Messanger sorgt dabei für die Produktion vieler Messenger-Moleküle der nächste Stufe.

interessant ist, das DNA-Regionen für Enhancer und / oder Silencer in größerer Entfernung von den eigentlichen Promotor-Regionen angeordnet sein können



die Lage würde eigentlich eine räumliche Behinderung oder Förderung ausschließen, da sie mit der Transkriptase gar nicht in Berührung kommen können

eine Erklärung sind DNA-Schleifen, bei denen die speziellen Transkriptions-Faktoren (eher die Silencer) Knoten oder Verbindungen herstellen und so eine Anlagerung der Transkriptase unmöglich machen. Die Nutzung eines Gen wird dadurch unmöglich.



Ob diese "Verknotung" nun zu einer Beförderung oder Hemmung der Transkription führt, hängt von den speziellen Eigenschaften der speziellen Transkriptions-Faktoren und der Transkriptase ab.

Entdeckung 1979 ???

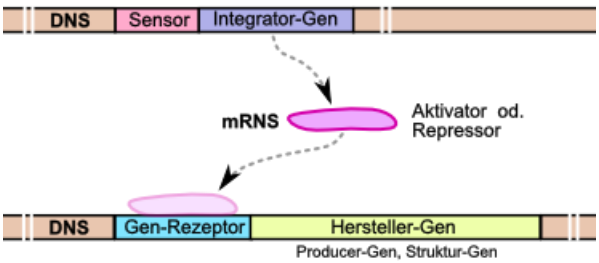
7.4.5. BRITTEN-DAVIDSON-Modell der Gen-Regulation

entwickelt 1969
auch Gen-Batterie-Modell (gene-battery-model)
noch weitgehend spekulativ
bisher nur wenige Belege, gut bestätigt für Entwicklungs-Vorgänge (→ 7.4.6. Steuerungs-Gene / Entwicklungs-Kontroll-Gene)
berücksichtigt aber Beobachtungen der Merkmals-Differenzierung bei vielen Organismen

Zur genaueren Benennung und um eine Verwechslung mit einem Rezeptor in einer Membran zu vermeiden, nenne ich die Rezeptoren im Zusammenhang mit DNA lieber Gen-Rezeptoren
Funktionell entsprechen sie voll einem Rezeptor, nur dass sie auch einer völlig anderen Stoff-Basis bestehen und i.A. auch andere "Messenger" verwenden.

Sequenz-Klassen

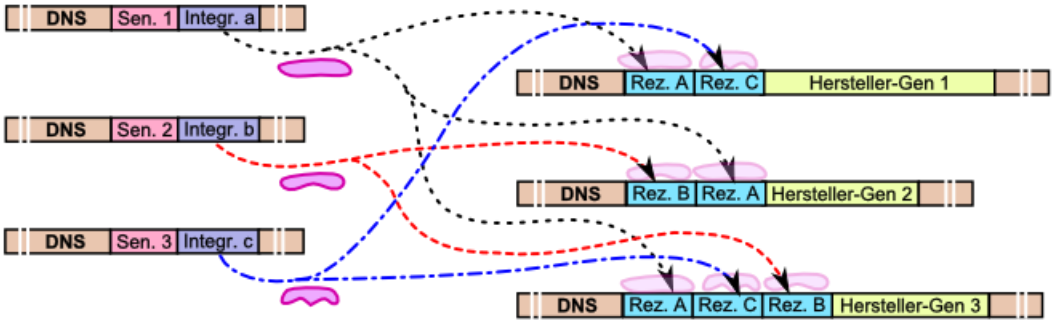
- **Hersteller-Gene (Producer gene))** — auch: Produzierer-Gene; vergleichbar mit einem Struktur-Gen
- **Gen-Rezeptor-Bereiche (Receptor site)** — auch: Rezeptor-Stellen; regulierend wirken hier RNA-Moleküle; entspricht dem Promotor
- **Integrator-Gene (Integrator gene)** — vergleichbar mit Regulator-Genen; codiert einen Aktivator / Repressor für einen Gen-Rezeptor
- **Sensor-Bereiche (Sensor site)** — regulierend wirken hier Hormone, sekundäre Messenger, …



Argumente für Modell
- es ist ökonomisch (Minimalismus-Prinzip der Evolution)
- Prinzipien sind für bestimmte Merkmale / Organe / Funktionen beobachtet worden
- die meisten Gene in Eucyten wirken genregulativ
- einfaches kaskadisches Steuerungs-Prinzip

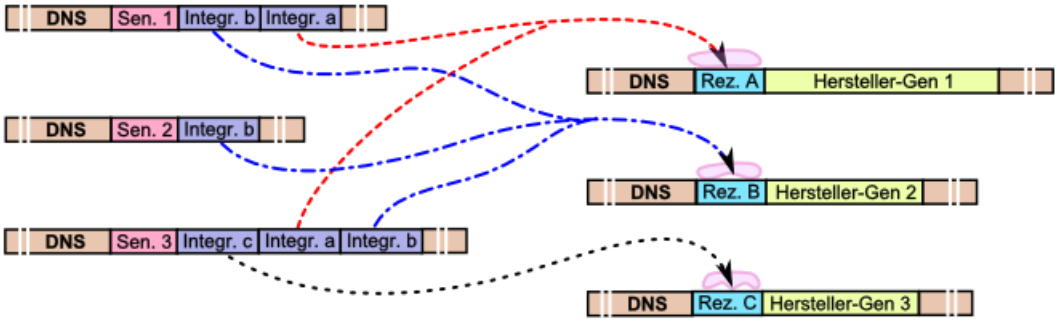
spezielle Modelle für redundante Gen-Rezeptor- und Integrator-Bereiche

Durch redundante Rezeptoren lassen sich Struktur-Gene über verschiedene Sensor-Integrator-Paare kontrollieren. Das macht z.B. dann Sinn, wenn bestimmte ähnliche Stoffwechsel-Wege (Metabolismen) durch unterschiedliche Subtrate initialisiert werden sollen.



Modell mit redundantem Gen-Rezeptoren

Ein Redundanz bei den Integratoren ermöglicht die Regulation ausgewählter Vorgänge (Enzyme) durch unterschiedliche Signale.



Modell mit redundantem Integratoren

Vorteile des zugrunde liegenden Prinzips

- Redundanz der Rezeptor-Gene
- Redundanz der Integrator-Gene
- selektive Aktivierung ist optimaler als selektive / weitgehende Reprimierung

7.4.6. Steuerungs-Gene / Entwicklungs-Kontroll-Gene

das Auftauchen ganzer Organe an falschen Stellen oder der Ersatz eines Organs durch ein anderes läßt sich mit einfachen genetischen Theorien nicht erklären
Merkmale wurden nicht ererbt (im Sinne der Vererbungs-Regeln), treten u.U. aber immer mal wieder auf, werden dann zumeist weiter vererbt (nach MENDELschen Regeln)

bei Fruchtfliege z.B. statt ein Paar Flügel und einem Paar Schwingkölbchen (Halteren) werden zwei Paar Flügel gebildet

bei Insekten wurden statt einem Auge z.B. ein (zusätzlicher) Fühler gebildet; an einem sonst Bein-losen Segment bilden sich ein Paar vollständig benutzbare Gliedmaßen

Fruchtfliege ((*s*) *Drosophila melanogaster*) mit zwei Paar Flügeln
Q: www.pbs.org

erstmals von Edward B. LEWIS nachgewiesen

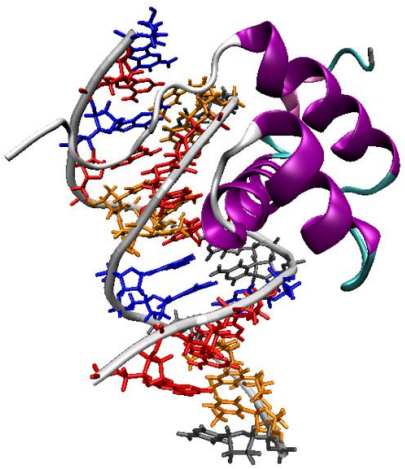
Antennapedia-Mutation von *(s) Drosphila melanogaster* ist durch Bildung von vollständigen Beinen anstelle der Fühler phänotypisch gekennzeichnet
HoxC-Mutation

als Ursache konnten häufig nur einzelne Mutationen (neue Allele) ausgemacht werden

kam es zur Rück-Mutation, dann wurden die Veränderungen komplett rückgängig gemacht
es wuchs dann z.B. kein Bein an der Stelle eines Fühlers (Antenne)

von rund 20'000 Genen bei Drosophila sind 100 Steuerungs-Gene (besser Entwicklungs-Gene) die meisten steuern wirklich im kybernetischen Sinn

Phänotyp Antennapedia
Q: en.wikipedia.org (toony)



Homeo-Domäne (hier: Antennapedia

schwer fassbar, da sie nur in sehr kleinen Mengen in den Zellen vorkommen
wirken teilweise nur sehr kurz und lokal eng begrenzt
es sind u.U. geringfüge Konzentrations-Unterschiede wirksam
zur Erkennung und Beobachtung sind modernste genetische Beobachtungs-Methoden notwendig (Polymerase-Ketten-Reaktion, Fluoreszenz-Mikroskopie, Gen-

Sonden, …)

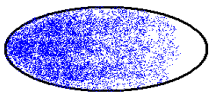
bei (s) Drosphila melanogaster
Q: en.wikipedia.org (Opabinia regalis)

verschiedene Induktionen für Steuerungs-Gene:
Messenger anderer Zellen
Zell-intene Proteine / Messenger
Umwelt-Faktoren (Temperatur, Sauerstoff-Gehalt, Wasser-Angebot, Salz-Gehalt, …)
Fremdstoffe (Gift, Medikamente, Ersatz-Stoffe, …)
Signalstoffe von Fortpflanzungs-Partnern
Signalstoffe anderer Populations-Mitglieder

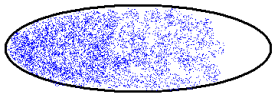
homeotische Gene vermitteln einer Zelle Informationen zu ihrer räumlichen Lage und Ausrichtung in einem Organismus

an einer (zufälligen) Stelle beginnt die Ausstreuung eines bestimmten Regulations-Proteins (hier: **blau**)

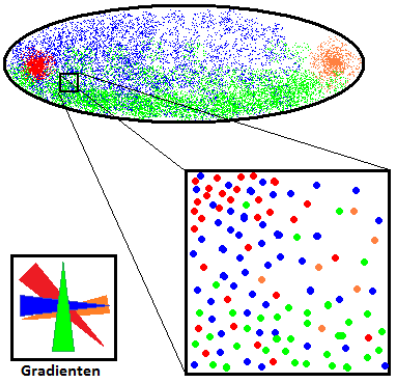
beginnende Polarisierung, Ausrichtung vorne und hinten, zumeist besonders intensives Wachstum am hinteren Ende



Ausbildung der Körper-Längs-Achse

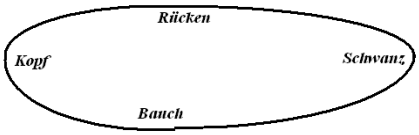


Aktivierung weiterer Hox-Gene, neue zusätzliche Expressions-Zentren, die nun regional Wirkung zeigen
(hier: **rot** und **orange**)
z.B. Differenzierung spezieller Organe / Einstülpungen usw. an einem oder beiden Enden



Nach Aktivierung eines oder mehrerer weiterer Hox-Gene differenziert sich eine Vorder- und Rück-Seite (Bauch und Rücken, oben und unten) heraus.
(hier gebildetes Regulations-Protein: **grün**)
In den verschiedenen Körper-Regionen kommt es zu spezifischen und charakteristischen Verteilungen von Hox-Proteinen oder aus ihnen resultierenden Wirkungen. Dadurch entwickeln sich die Zellen an diesen Orten jeweils ganz spezifisch und ihrer Lage entsprechend.

praktisch bestimmen in jeder Region verschiede Gradienten der Regulations-Proteine und jeweils andere Konzentrationen dieser die charakteristische Differenzierung und das spezielle Wachstum an dieser Stelle
nach und nach bilden sich deutlich unterscheidbare Polarisierungen und Bereich bzw. Körperabschnitte



weitere Hox-Gene aktivieren nun wieder weitere Bildungen und Differenzierungen (z.B. Organe, Körper-

Anhänge, …, Rückbildungen)

bei D. m. zuerst Körper-Längs-Orientierung durch maternales Bicoid-Protein
sitzt an einer Stelle an der Zell-Membran der (befruchteten) Ei-Zelle und polarisiert dadurch die Längs-Richtung (vorne – hinten)
maternales Gen das über extrachromosomale Vererbung wirksam wird
über Zytoplasma der Ei-Zelle

steuern die zygotischen (chromosomalen) Steuerungs-Gene, die ein Zufalls-Produkt der Chromosomen-Kombination sind

andere Gen-Typen erzeugen (Groß-)Segmente bzw. (Körper-)Abschnitte (praktisch Körper-Teilen entsprechend)
z.B. Gap-Gen bei D. m.
(gap genes)

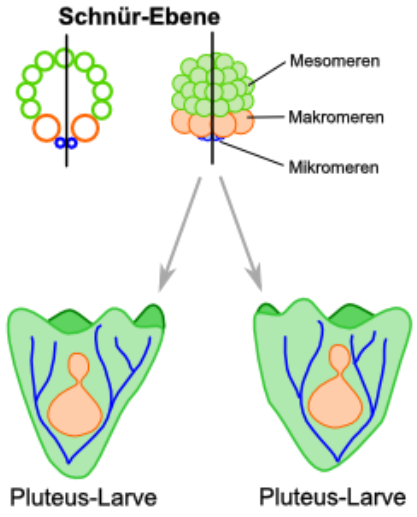
es sind Gene bekannt die eine Fein-Segmentierung (praktisch die Körper-Segmente von Insekten)
Paar-Regel-Gene (pair rule genes)
beim Ausfall (Mutation) der Gene kann z.B. jedes zweite Segment ausfallen (daher Name)

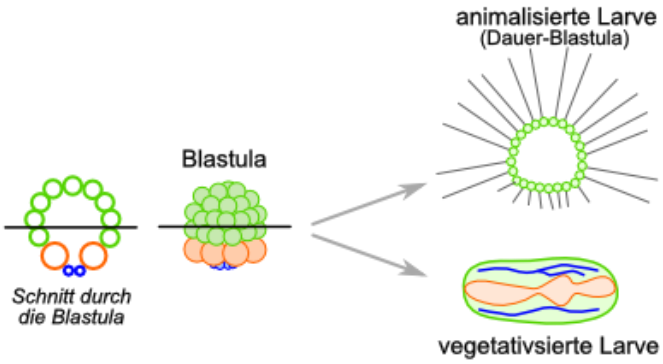
Segment-Polaritäts-Gene (segment polarity genes)
bei mutierten Varianten wird nur eine Seite / Hälfte des Segmentes realisert, die andere Seite wird spiegelbildlich gebildet

nun folgen die homoötischen Gene, die die Bildung von Organen, Körper-Anhängen auslösen / steuern
endgültige termination der Zellen / Zell-Gruppen

embryonale Musterbildung
allgemein wird zuerst vorne – hinten, dann oben – unten, gefolgt von basal - peripher und zuletzt innen – außen differenziert

Nachweis der oben-unten-Differenzierung des Maulbeer-Keims (Morula) durch Abschnür-Experimente





1960 führte SANDER mit Kleinzikaden-Larven Experimente zur Bestätigung der (Doppel-)Gradienten-Hypothese (1910 hypothetisch von BOVERI geäußert) durch
bei Euscelis enthält das gelegte (befruchtete) Ei einen sogenannten Symbionten-Ball
dieser stammt von den Weibchen und wird bei der Ei-Ablage aus Darm-Inhalt gebildet und mit abgelegt
versorgt Nachkommen mit den notwendigen Darm-Symbionten (Endo-Symbionten)

SANDER führte an der Larve ebenfalls Schnür-Experimente durch

X .. extra-embryonales Hüllmaterial vor dem Keim
A .. Kopf-Segmente
B .. Mandibel-Region
C .. Thorax (Brust-Segmente)
D .. vordere Abdominal-Segmente
HPM .. Hinterpol-Material mit Bakterien-Kugel

vor der Bildung des Blasen-Keim-Stadiums

und nach Erreichen des Blasen-Keim-Stadiums

weitere Experimente folgten mit Delokalisierung des Symbionten-Balls vor bzw. hinter (normale Lage) der Schnür-Stelle

Traum des Menschen: erweiterte
würden wir die richtigen Haupt-Steuerungs-Gene finden, dann wäre z.B. die Neubildung eines ganzen Armes (z.B. nach Verlust) denkbar

Schwämme (praktisch Einzeller, die in Kolonien leben) haben noch kein Hox-Gen

ein einzelnes Hox-Gen findet man bei den einfachsten mehrzelligen Organismen (- Amöben-ähnliche Mehrzeller), hier sorgt es wahrscheinlich für eine Differenzierung von "oben" und "unten"

Lanzetfischchen (Schädel-loses Wirbeltier) besitzt ein Hox-Cluster aus mehreren abgestuft bzw. kaskadisch wirkenden Einzel-Hox-Genen

Definition(en): homöotische Gene / homeotische Gene
Homöotische Gene sind die regulierende Gene, die vor allem andere Gene oder Gen-Gruppen steuern oder regulieren.

die aufgereihten Hox-Gene eines Clusters aktivieren sich der Reihe nach
hierrachische Kaskade, ein übergeordnetes Gen steuert mehrere untergeordnete

z.B. Augen-Gen aktiviert die Bildung eines Auges oder eben nicht
die vielen Augen-Merkmale werden von unzähligen (untergeordneten) Genen codiert, die nur dann expremiert werden, wenn das übergeordnete (Steuerungs-)Gen aktiviert wird

in der Gruppe der Wirbeltiere hat sich die Anzahl der Hox-Cluster bzw. Hox-Gene insgesamt zweimal verdoppelt
einzelne Gene sind in den verschiedenen Organismen-Gruppen später dann verloren gegangen
vereinzelte Gene haben neue Aufgaben "übernommen" (sind für neue Bildungen verantwortlich)

allgemein kann man feststellen, je mehr Hox-Gene man im Genom eines Organismus findet, umso komplizierter ist der Organismus gebaut

Hox-Gene oder auch homöotische (homeotische) Gene
Hox kommt von homöotischer Box

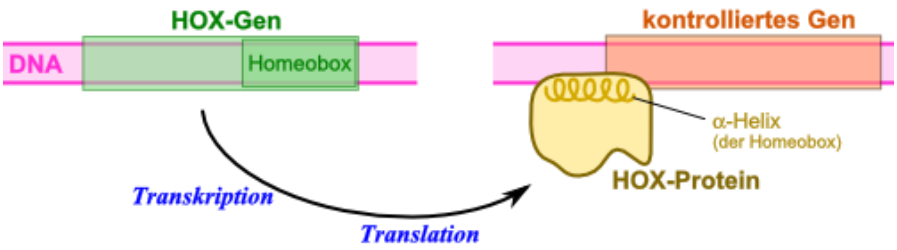
Definition(en): Hox-Gen
Ein Hox-Gen (Steuer-Gen) ist ein regulativ wirkendes Gen bei Wirbeltieren mit einer Homoöbox-Sequenz. Das Gen-Produkt wirkt bei der Genregulation anderer Gene (mit).
HOX-Gene codieren HOX-Proteine, die ihrerseits als Transkriptions-Faktoren wirken und andere Gene blockieren.
Hox-Gene sind homöotische Gene, die eine Homöobox enthalten.

HOX-Gene bzw. Homöobox-Gene sind durch die Homöobox gekennzeichnet
daneben auch andere regulierende Gene bekannt

bei Insekten spricht man von Hom-Genen

die homöotische Box ist ein DNA-Abschnitt mit ungefähr 180 Basen-Paaren; relativ kurz; sehr stabil, Abweichungen zu anderen Arten sehr gering
1984 von GEHRING in homöotischen Genen von Drosophila gefunden

die resultierenden Proteine (Homöo-Proteine) besitzen also auch fast immer 60 Aminosäuren und binden an anderen DNA-Abschnitten (Genen) und regulieren deren Transkription
Die aus den 60 Aminosäuren gebildete α-Helix wird auch Homeo-Domäne (Homöo-Domäne) genannt. Sie ist nur ein Teil des HOX-Proteins, aber eben der entscheidende bindende Teil am zu kontrollierenden DNA-Abschnitt. Die HOX-Proteine werden auch als "molekulare Wäscheklammern" bezeichnet. Solange sie auf der Wäscheleine (der DNA) sitzen, verhindern sie weitere Aktionen mit dem Wäschestück (dem kontrollierten Gen).



HOX-Gene stehen am Anfang ganzer Regulations-Ketten und –Kaskaden und kontrollieren fast immer mehrere Gene bzw. Gen-Gruppen. Diese Gen-Gruppen codieren für komplexe Gebilde, wie Extremitäten, Augen usw. usf. Man spricht bei den komplexen Sammelstrukturen auch von genetischen Modulen.
Die Kontrolle funktioniert sehr häufig nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip, entweder wird es aktiviert bzw. deaktiviert oder eben nicht. Das codierte Organ / Organsystem / der Organismus-Teil wird gebildet oder eben nicht.

Definition(en): homöotische Box / Homöobox / Homeobox
Die Homöobox ist der Abschnitt eines HOX-Gens, dass für eine sehr ähnliche, Art-übergreifende α-Helix des HOX-Proteins codiert.

Hox-Gene enthalten den Code für Proteine, die über die Expression anderer Gene bestimmen, sie blockieren oder aktivieren die Gen-Expression anderer Proteine und damit auch deren Produktion und Vorkommen in den entsprechenden Zellen
Meister-Kontroll-Gene

derzeit rund 1000 Homöoboxen bekannt, die sich durch alle Organismen-Reiche ziehen (z.B. einfache Pilze, Pflanzen, Tiere)

schon Bakterien besitzen ein Hox-Gen, bei ihnen bewirkt dessen Aktivierung die Bildung einer Spore als Überdauerungs-Form

Besonders gut lässt sich die Wirkung von Hox-Genen untersuchen, wenn spezielle Mutanten verfügbar sind. So gibt es bei Drosophila melanogaster spezielle Mutanten, die z.B. kein Brust-Teil besitzen. Wieder andere bilden – wie oben schon gezeigt – zwei Paar Flügel aus.
Mutanten, bei denen z.B. statt eines Fühlers ein vollständiges Bein wächst (Antennapedia-Mutante) sind u.a. darum möglich, weil sich die Nucleotid-Sequenzen der einzelnen Homeoboxen nur geringfügig unterscheiden. Wird dann ein so mutiertes Hox-Gen angeschaltet, wenn eigentlich ein Fühler dran ist, dann kann schon ein völlig unpassendes Expressions-Resultat auftauchen. Das mutierte Hox-Gen steuert nun an der Fühler-Bildungs-Stelle die Ausbildung eines Beines.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Wildtyp	Arg		Arg	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg
Ultrabithorax	Arg	Arg	Arg	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg
Antennapedia	Arg	Lys	Arg	Gly	Arg	Gln	Thr	Tyr	Thr	Arg

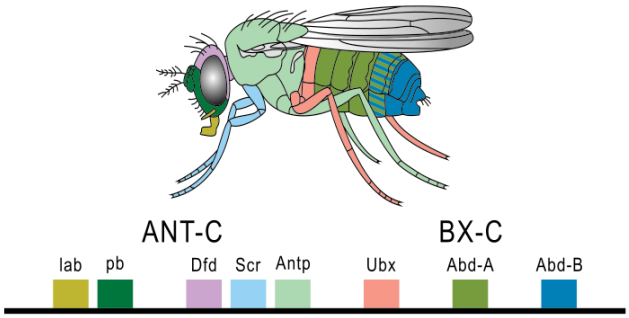
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Tyr	Gln	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe
Tyr	Gln	Thr	Leu	Glu	Leu	Glu	Lys	Glu	Phe

21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
His		Asn		Tyr	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg
His	Thr	Asn	His	Tyr	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg
His	Phe	Asn	Arg	Tyr	Leu	Thr	Arg	Arg	Arg

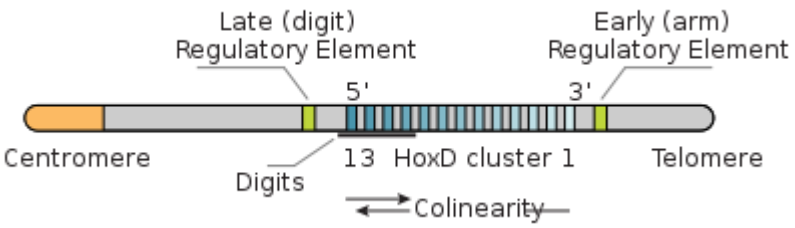
31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Arg	Ile	Glu		Ala		Ala	Leu	Cys	Leu
Arg	Ile	Glu	Met	Ala	Tyr	Ala	Leu	Cys	Leu
Arg	Ile	Glu	Ile	Ala	His	Ala	Leu	Cys	Leu

41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln
Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln
Thr	Glu	Arg	Gln	Ile	Lys	Ile	Trp	Phe	Gln

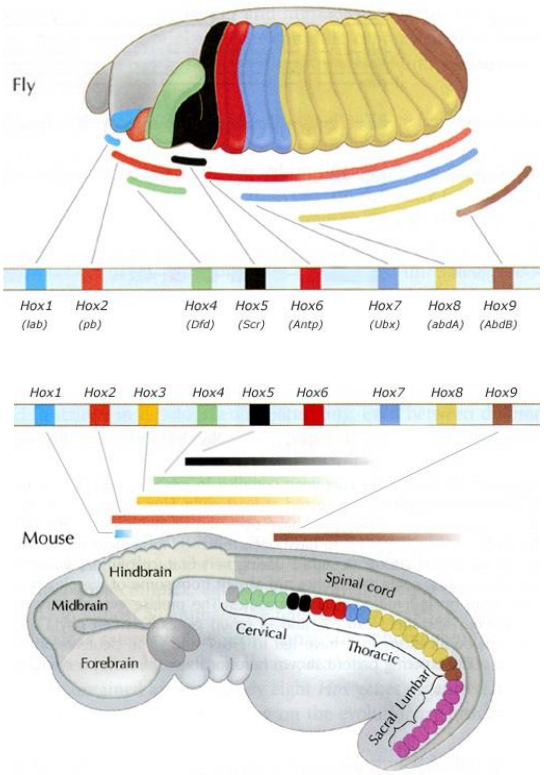
51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Asn	Arg	Arg	Met	Lys		Lys	Lys	Glu	
Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Leu	Lys	Lys	Glu	Ile
Asn	Arg	Arg	Met	Lys	Trp	Lys	Lys	Glu	Asn



Hox-Gene der Fruchtfliege (*(s) Drosophila melanogaster*)
und deren Expression am erwachsenen Tier
Q: de.wikipedia.org (PhiLiP)



Lage der Hox-Gene und –Cluster auf einem Chromosomen-Arm
Q: de.wikipedia.org (Squidonius)



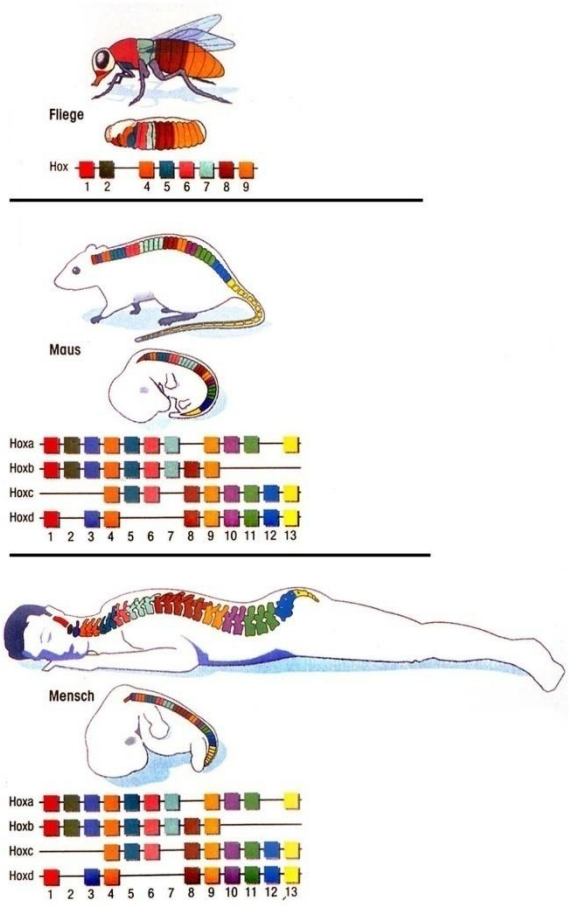
Expression der Hox-Gene bei Fruchtfliegen-Larve und frühem Maus-Embryo
Q: www.pbs.org

beim Menschen ist die Entwicklung der Wirbel näher aufgeklärt worden
von Hox-Genen gesteuert
Wirbel entstehen aus sogenannten Somiten
nach und nach wachsen die Wirbel ausgehend vom Kopf bis zum Schwanz und differenzieren sich entsprechend ihrer Lage aus, so dass immer der passende Wirbel entsteht
auch Wirbel-Zahl ist von Hox-Genen bestimmt, Cdx-Gene
Cdx steuern wiederum auch andere Hox-Gene, die scheinbar nachfolgende Differenzierungen determinieren
übergeordnete Hox-Gene können aber auch wieder mutierte oder blockierte Cdx-Gene überstimmen
dies hat man ja vielleicht auch schon geahnt, wenn man sich daran erinnert, dass z.B. Säugetiere immer 7 Halswirbel besitzen

interessant und dazu passend ist die offensichtliche Parallelität (Kolinearität) zwischen der Reihenfolge der Hox-Gene in einem Cluster und der Reihenfolge der "zugehörigen" Wirbel (Wirk-Ort)

die Reihenfolge der Hox-Einzel-Gene bestimmt auch die Abfolge ihrer Expression

durch Hox-Gene kommt es zur Ausbildung einer Körper-Achse beim Embryo
dieser wächst durch intensivere Zellteilung vor allem am hinteren Ende, neue Zellen bekommen durch die Kombination der verschiedenen Hox-Signale eine bestimmte Stelle / Funktion im Körper zugewiesen (Gen-Programm)
durch mitotische Teilung ist eine Zell-Vermehrung möglich, bei der aber immer wieder Zellen mit dem gleichen Gen-Programm gebildet werden
kommt es zur Verzögerung oder Beschleunigung der Zellteilung, dann unterliegt die Zelle einer andersartigen Signal-Kombination und das bedeutet eine Beeinträchtigung der Funktion oder eine Fehlbildung
das Protein Geminin übernimmt die Synchronisierung zwischen Hox-Gen-Expression und Zell-Teilungs-Zyklus
das Geminin ist Bestandteil diverser anderer Proteine (Multi-Protein-Komplexe), die jeweils für sich in Zellteilung und Hox-Gen-Expression eingreifen



HOX-Gene als Art-übergreifendes Steuerungs-Prinzip in der Differenzierung
Q: www.mpibpc.mpg.de/groups/pr/PR/04_02/kessel_fig.jpg
(GEO-Grafik, H. Blanck)

Chromosom 7	Chromosom 17	Chromosom 12	Chromosom 2	
HoxA	**HoxB**	**HoxC**	**HoxD**	
HoxA1	HoxB1		HoxD1	
HoxA2	HoxB2			
HoxA3	HoxB3		HoxD3	
HoxA4	HoxB4	HoxC4	HoxD4	
HoxA5	HoxB5	HoxC5		
HoxA6	HoxB6	HoxC6		
HoxA7	HoxB7			
	HoxB8	HoxC8	HoxD8	
HoxA9	HoxB9	HoxC9	HoxD9	
HoxA10		HoxC10	HoxD10	
HoxA11		HoxC11	HoxD11	
		HoxC12	HoxD12	
HoxA13	HoxB13	HoxC13	HoxD13	

bei Pflanzen steuern die homöotischen Gene die Ausbildung unterschiedlicher Blatt-Arten und –Formen z.B. zur Bildung einer Blüte

Modell-Organismus bei Pflanzen ist Acker-Schmalwand (*(s) Arabidopsis thaliana*) – ein Kreuzblüten-Gewächs (*(f) Brassicaceae*)
kleines Genom, 6 Wochen Generations-Zeit, nur 10 – 20 cm hoch; relativ anspruchslos (unbeliebtes Unkraut in Gärten und in der Landwirtschaft)
9 Gene steuern Entwicklung des Pflanzen-Embryos

interessante Links:

http://pfam.sanger.ac.uk/family/PF00046 → Sammlung / Wiki zu Homeobox-Gene etc.
http://www.schule-bw.de/unterricht/faecher/biologie/dna/dna_data/37/index37.htm → Animation mit guten Skizzen und vielen Informationen

Exkurs: Die ewig lebende Qualle

Bei *(s) Turritopsis dohrnii* handelt es sich um eine Mittelmeer-Meduse. Ein Synonym ist *Turritopsis nutricula*.
Quallen gehören mit zu den ältesten Mehrzellern auf der Erde. Erste Formen bildeten sich vor rund 600 Mio. Jahren. An ihren oft sehr langen Fangarmen sitzen Nesselzellen, die einen Schleuder- und Gift-Mechanismus beinhalten. Nesselzellen gelten als die am höchsten spezialisierten Zellen in der Tierwelt.
Wenn der Gallert-Körper altert, dann sinkt die Qualle auf den Grund. Dort bildet sie wieder die ursprünglichen – undifferenzierten Zellen. Aus diesen entsteht – wie bei den anderen Quallen auch – ein Polyp, der im Bereich der Fangarme immer Schicht für Schicht neue Quallen-Larven (Ephyra-Larven) abschnürt (nennt man Strobilation). Diese Fortpflanzung erfolgt hier ungeschlechtlich. Aus den Larven bilden sich dann im Freiwasser wieder die Quallen-Körper aus. Die anderen Quallen-Arten sterben bei starker Beschädigung des Gallert-Körpers, wärmeres oder kälteres Wasser oder durch Austrocknung an der Wasseroberfläche bzw. am Strand oder sie werden einfach gefressen.

Polyp von T. d.

Die Fortpflanzung der Quallen erfolgt üblicherweise geschlechtlich. Die befruchteten Eier sinken in Richtung Boden. Mit der einsetzenden Zellteilung kommt es zur Bildung einer Planula-Larve, die sich Becher-förmig einwölbt. Diese mobile Larve dreht sich mit der Mund-Öffnung nach oben und setzt sich auf dem Boden fest. Es entsteht ein Polyp, der sich wie oben schon beschrieben durch Abschnürung vermehrt..
T. n. kann also den geschlechtlichen Zyklus durch eine ungeschlechtliche Vermehrung kurzschließen. Damit ist sie potentiell unsterblich.

adultes Tier
Q: WoRMS (World Register of Marine Species) www.marinespecies.org

Derzeit werden die Gene analysiert, um heraus zu bekommen, wie die Qualle wieder zu undifferenzierten – omnipotenten / polypotenten – Zellen kommen kann. Derzeit ist schon bekannt, dass die Quallen 57% ursprüngliche Virus-Gene enthält. Viele der Sequenzen wiederholen sich aber mehrfach.
Eine Verjüngung – wie sie oft reisserisch beschrieben wird – ist natürlich nicht vorhanden. Das genetische Material altert durch die normalen somatischen Mutationen. Nur der ganze Körper wird u.U. neugebildet.

interessante Links:
https://www.visions.de/news/27381/The-Ocean-streamen-neuen-Track-Turritopsis-Dohrnii (Instrumental-Prog-Metal-Titel "Turritopsis Dohrnii" der Band "The Ocean" vom Album "Pelagial"; als Stream verfügbar)

7.4.7. Regulation durch Methylierung von Nukleotiden

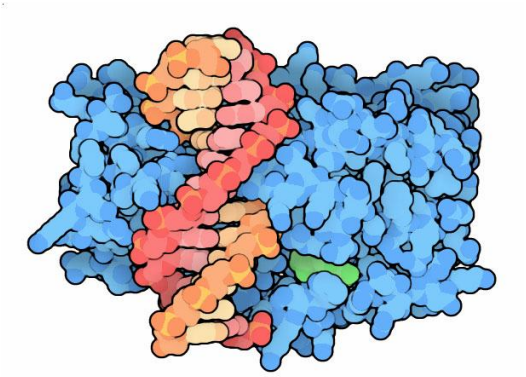
Eine recht einfache und sehr verbreitete Variante der Gen-Regulierung sind die Methylierung und Demethylierung von Nukleinbasen. Dabei wird in der Nähe der Wasserstoff-Brücken zwischen den komplementären Basen (in der DNS) ein Wasserstoff durch eine Methyl-Gruppe ausgetauscht. Aber auch andere Substitutions-Stellen wurden ausgemacht. Die Basen-Paarung wird dadurch nicht beeinflusst, wohl aber die Transkription. Die scheinbar geringfügige Molekül-Veränderung verhindert eine Transkription des Gen-Abschnitt's. Das Arbeiten der Transkriptase wird so blockiert.

Durch Methylierung können Gene deaktiviert werden, während mit der Demythelierung stillgelegt Gene aktiviert werden können.

Die Methylierung übernehmen DNA-Methyltransferasen. Wie diese aber so reguliert werden, dass sie nur bestimmte Gene blockieren, ist weitgehend unklar.

Diese Form der Gen-Regulation kommt scheinbar bei allen Organismen vor. Es unterscheiden sich oft nur die benutzten Nukleinbasen und die Methylierungs-Positionen.

Scheinbar kommt es bei den diploiden Zellen zu einer Methylierung immer eines der beiden zusammengehörenden Allele. Somit wird dann in einer Zelle immer nur das mütterliche oder das väterliche Allel aktiv - und das unabhängig von z.B. dominant-rezessiv-Mechanismen.



Methylase an einem DNA-Abschnitt (Molekül-Modell)
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

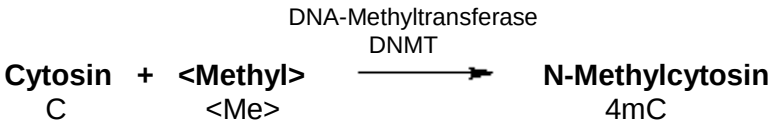
Nach welchem Prinzip das erfolgt, ist auch noch ungeklärt. Es gibt sowohl Anzeichen dafür, dass dies zufällig passiert, aber auch eine Weitergabe der Methylierungs-Muster an die Tochter-Zellen wurden beobachtet.

Sachlich liegt bei der Methylierung nur eine Modifikation (→ 8.1. variable Ausprägung vererbter Merkmale – Modifikation) vor. Da die Methylierung wieder aufgehoben werden kann, die Methyl-Gruppen also wieder entfernt werden, liegt keine Mutation (→ 8.1. Mutationen) vor.

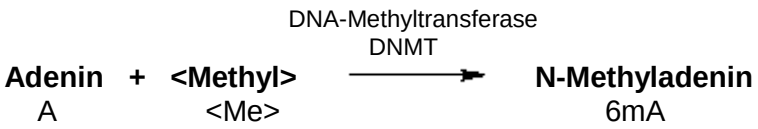
Methylierung und Demythelierung sind die wesentlichen Prozesse bei epigenetischen (Vererbungs-)Vorgängen.

kommt bei Pro- und Eucaryoten vor
unterschiedliche Positionen der Veränderungen

nur bei Procaryoten



bei Procaryoten und einigen niederen Eucaryoten:

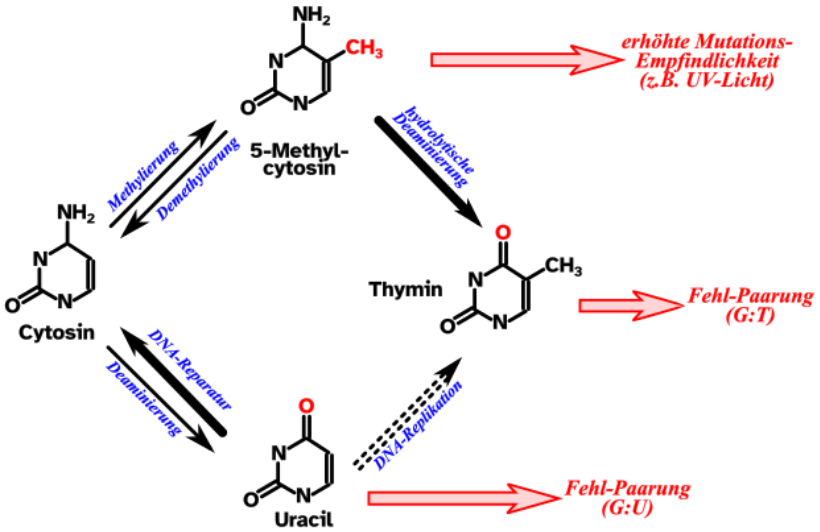


nur bei Eucaryoten:

Cytosin	**+**	**<Methyl>**	DNA-Methyltransferase DNMT →	**N-Methylcytosin**
C		<Me>		5mC

Methylierung findet vor allem in "Haushalts"-Genen und in Promotoren-Bereichen statt, dort liegen sogenannte CpG-Inseln (eigentlich CG-Inseln; CGI, CG islands)
p zwischen C und G wird nur geschrieben um Wechslungen mit CG als Sequenz zu verhindern
in CpG-Inseln ist die Häufigkeit von C und G deutlich höher (>50%) als normal (40%)
charakterisiert dadurch, dass alle 10 Nukleotide eine Poly-C-Kette vorhanden ist

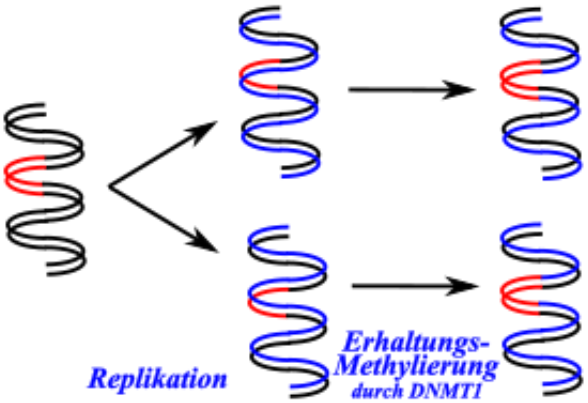
durch Methylierung von Nuklein-Basen (gemeint hier Cytosin) kommt es zu einer verstärkten Umwandlung der Base in T
zwischenzeitlich auftretenden Basen-Derivate und deren ev. Reparatur führen zu Fehlpaarung und entsprechende Punkt-Mutationen



Aufgaben:

1. In der Evolution gibt es eine ständige Verringerung des C/G-Anteil's in der DNA. Erklären Sie diesen Fakt!

Methylierungs-Muster werden bei der mitotischen Teilung weitergegeben und im neugebildeten Strang nachgebildet (→ Erhaltungs-Methylierung)

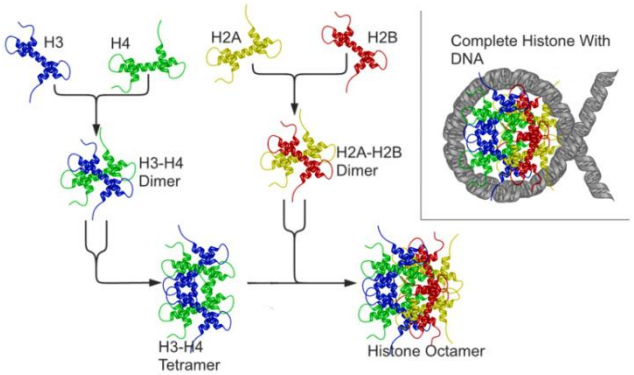


Erhaltungs-Methylierung
eines epigentischen Muster's

scheinbar kann auch eine Methylierung in Keimzellen die normalen epigenetischen Lösch-Vorgänge überstehen und an die Nachfolge-Generation weitergegeben werden
belegt bei Pflanzen und dem Wurm (*C. elegans*)

7.4.8. Regulation durch Histon-Modifikationen

Angriffspunkt für chemische Veränderungen sind die feinen "Fädchen" am Ender spiraligen Sekundär-Strukturen
es sind die unstrukturierte Enden der Peptid-Ketten

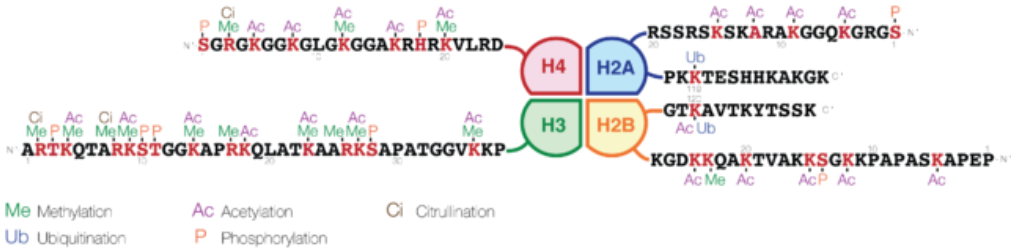


Aufbau und Position eines Histon-Komplexes (Histon-Oktamer)
Q: commons.wikimedia.org (Richard Wheeler (Zephyris))

Aufgaben:

1. *Zeigen Sie am Beispiel eines Histon-Komplexes, wo die sogenannten Primär-, Sekundär-, tertiär- und Quartär-Strukturen zu finden sind! Erläutern Sie kurz was man unter den jeweiligen Strukturen versteht!*
2. *Der Bio-Schlaumeier behauptet, dass es sich bei dem Histon-Komplex um einen Heterooctamer handelt. Setzen Sie sich mit der Behauptung auseinander!*

Regulation setzt bei unterschiedlichen Histonen an. In diesen werden wiederum unterschiedliche Aminosäuren verändert. Die Aminosäuren können durch Methylierung, Phosphorilierung, Acetulierung oder Ubiquitinierung verändert werden. Dadurch sind viele verschiedene Regulations-Mechanismen denkbar. Die Forschung klärt derzeit die ersten Vorgänge genauer auf.



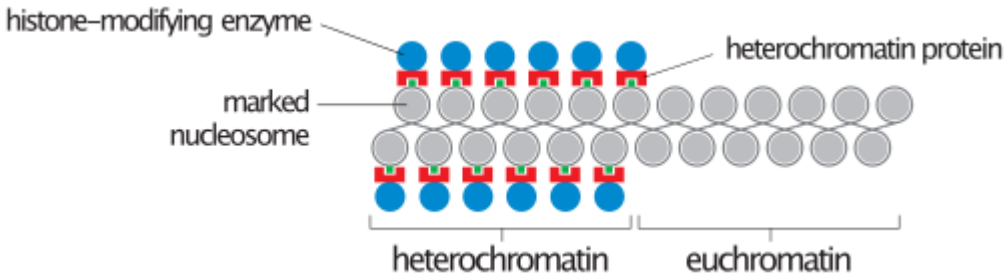
Veränderungs-Möglichkeiten an einem Histon-Oktamer
Q: commons.wikimedia.org (Mariuswalter)

Ubiquitinierung erfolgt mehrschrittig. Zuerst wirken aktiviernden Ubiquitin-Ligasen. Als nächstes Ubiquitin-konjugierende und dann abschließend die eigentlichen Ubiquitin-Ligasen.

7.4.9. Regulation durch Veränderung der Chromatin-Struktur

betrifft die Packungs-Dichte der Chromosomen

nur weitgehend entspiralisierte Chromosomen lassen einen Zugriff auf die DNA zu. Bei gepackter DNA kann die Transkriptase nicht andocken und sich schon garnicht bewegen.



Hetero- und Eu-Chromatin
Q: commons.wikimedia.org (David O Morgan)

Hetrochromation ist dichter gepackt und kann nicht abgelesen / transkripiert werden

7.4.10. Regulation der Genaktivität durch die MikroRNA

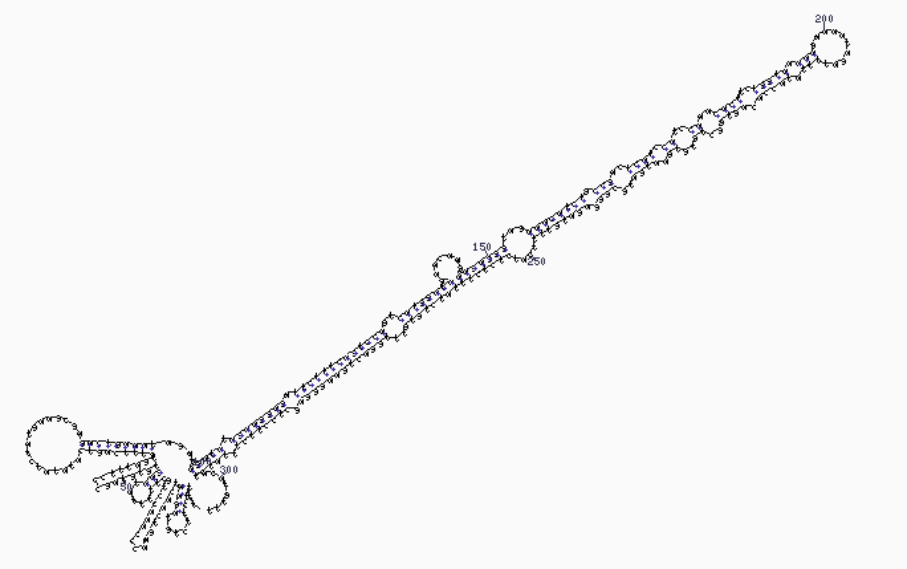
abgekürzt miRNA, miR (?µRNA)

erstmals 1993 erwähnt, Name microRNA erst ab 2001 benutzt

MikroRNA ist nur wenige Nucleinbasen lang (21 bis 23 Nucleotide (nt))

größere pre- bzw. pri-RNA-Moleküle mit 60 und mehr Nucleotiden zerfallen in kleinere Einheiten um die 20 nt diese sind dann aktiv

wahrscheinlich mehrere Hundert bis wenige Zehntausend verschiedene miRNA in Zellen möglich



Haarnadel-Struktur (Sekundär-Struktur) einer pri-microRNA
Q: de.wikipedia.org (Opabinia regalis)

setzt sich an überflüssige / nicht benötigte mRNA und bewirkt deren Abbau
wenige Moleküle der miRNA bewirken Zerstörung von sehr vielen mRNA-Molekülen, deshalb ist auch Forschung sehr schwierig (Suche praktisch nach Einzel-Molekülen)

wirken wahrscheinlich auch bei der Entstehung von Krebs mit (→ Oncomir)
bei anderen Krebs-Arten wird auch eine Störung der Regulationsaufgaben der microRNA beobachtet

miRNA wahrscheinlich auch für die Omnipotenz (Pluripotenz) von Keim-Zellen in frühen Teilungs-Stufen (2- bis 4- (selten bis 16-)Zell-Stadium) verantwortlich

long noncoding RNA (lncRNA)

realisieren keine Proteine

einige binden andere Transkriptions-Faktoren (mit teilweise komplementärer Sequenz) und "deaktivieren" diese Transkriptions-Faktoren durch dann eintretenden Mangel
einige binden mit einem zusätzlichen Protein zu einem Chromatin-modifizierener Komplex, der am Histon-Komplex andockt und hier regulierend (hemmend / deaktivierend) wirkt

Chromatin-modifizierender Komplex kann auch Brücken zwischen Histon-Komplexen ausbilden (ebenfalls deaktivierende Wirkung)

beobachtet bei Katzen / Säugern mit Schildplatt-Mustern im Fell
Chromatin-modifizierende Faktor heißt hier Xist (X inactive specific transcript)
Xist-RNA wird nur von dem X-Chromosom abgelesen, dass deaktiviert ist; lncRNA's blockieren dann die Gene auf diesem Chromosom, es deaktiviert sich quasi selbst
entscheidende Vorgänge laufen im 16-Zell-Stadium der Zygote ab, hier beginnt die Differenzierung der Zellen und damit auch die Differenzierung zu Hautzellen, die je nach ursprünglicher Zelle in den folgenden Stadien dann mal das mütterliche, mals das väterliche X-Chromosom deaktiviert und das andere zur Ausprägung kommt → unterschiedliche Fell-Farben; deaktivierte X-Chromosomen als BARR-Körperchen beobachtbar
→ (→ LYON-Hypothese (1961))
auch bei Krebs-Entstehung im Gespräch

7.4.11. RNA Interferenz

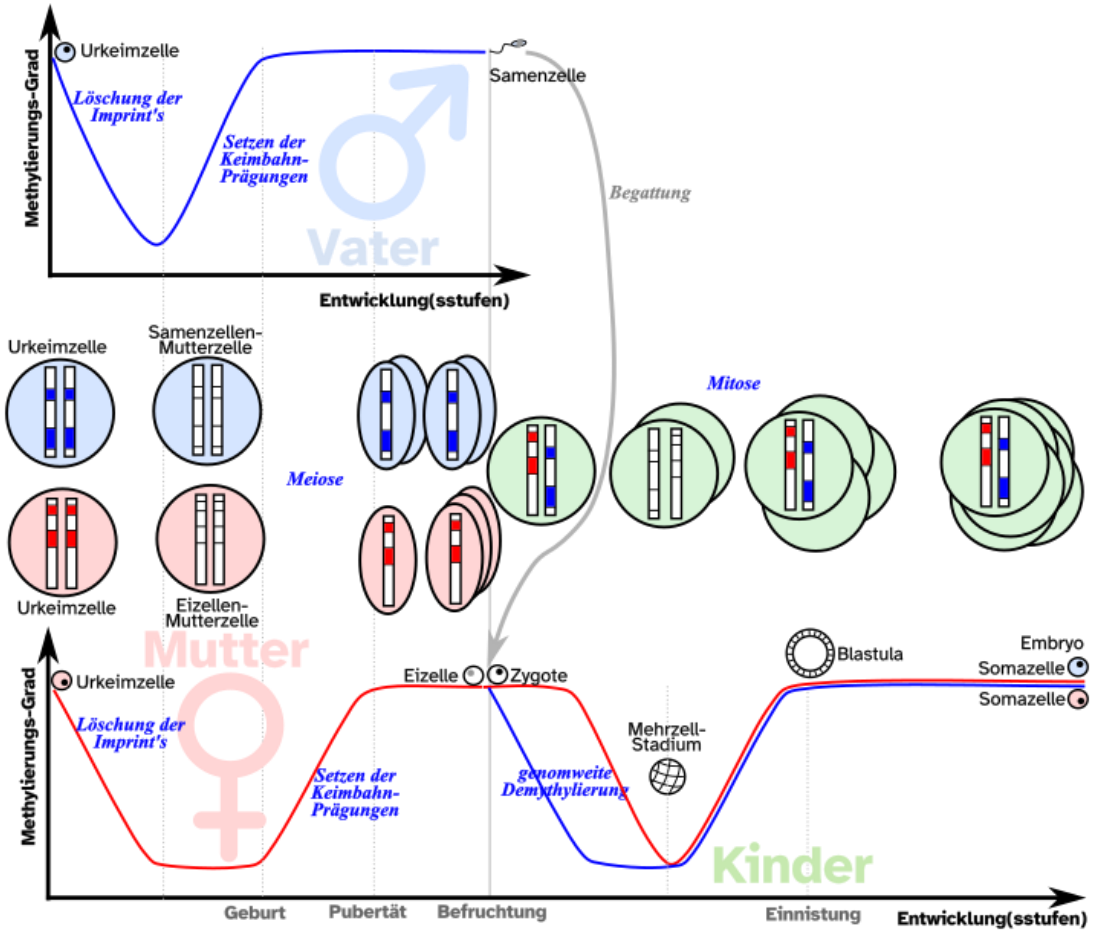
dabei handelt es sich um post-transkritionelle Regulations-Mechanismen
die mRNA wird verändert
theoretisch kein epigentischer Vorgang
wird aber oft mit betrachtet, weil ein Veränderung der genetischen Information vor der Protein-Biosynthese erfolgt
hat zusätzliche regulative Funktion, die auch indirekt auf das Chromatin wirken kann

7.4.12. epigenetische Löschung(en) während der Ontogenese

2 Lösch-Zyklen

1. Löschung
in der Keimzellen-Mutterzelle
mit nachträglichem Wieder-Aufbau der epigenitischen Markierungen jeweils eines Chromosom's auf beiden Chromosomen in der Keimzellen-Mutterzelle

männliche Muster werden schon zum Ende der Schwangerschaft vollständig regeneriert
wahrscheinlich deswegen notwendig, weil hier das problem mit dem einen X-Chromosom besteht
die weiblichen Muster entstehen erst zwischen der Geburt und der Pubertät



Veränderung der epigenetischen Markierungen während der Ontogenese

2. Löschung
in der Zygote und nachfolgenden Zell-Generationen, noch vor der Einnistung der Blastozyte in der Gebärmutter sind die Muster neu bzw. zurück gesetzt
betroffen sind aber nur die somatischen Zellen → neue Muster werden zufällig oder gezielt gesetzt, um beschädigte Gene zu deaktivieren → für jede mitotisch gebildetete Zelle also Selektion hinsichtlich ihres epigenetischen Muster's
die Zellen, die für die Keimbahn stehen, behalten mütterliche und väterliche Muster

7.4.13. Epigenetik und EvoDevo

Evo-Devo-Ansatz
(evolutionary developmental biology) gemeinsame / kombinierte Forschung zu evolutionären Vorgängen (Evolution; Abstammungs-Lehre) und der Entwicklungs-Biologie (Ontogenese-Forschung; Individual-Entwicklung)

Herstellung von Zusammenhängen zwischen der Körpergestalt (Phänotyp) und der Entwicklung des Genotyps in der Stammesgeschichte des Organismus

derzeit aber auch Sammelbecken für diverse Theorien und Erklärungs-Ansätze; von wissenschaftlich bis mysterisch ist alles dabei
häufig wird der "modernen Synthese" bzw. des Neo-DARWINismus unterstellt, die evolutionären Vorgänge nicht erklären zu können (von der derzeitigen Unfähigkeit alle Phänome zu erklären wird eine absolute (auch zukünftige) Unfähigkeit und Nicht-Gültigkeit der DARWINistischen Theorien postuliert)

Begriff Epigenetik (1942) geprägt von Conrad Hal WEDDINGTON (1905 – 1975)

epigenetische Landschaft (1957)

Q: de.wikipedia.org ()

Definition(en): Epigenetik
Epigenetik ist der Zweig der Biologie, der die kausalen Wechselwirkungen zwischen Genen und ihren Produkten, die den Phänotyp hervorbringen, untersucht. WEDDINGTON
Epigenetik ist der Biologie-Teil, der die strukturellen Anpassungen chromosomaler Regionen beschreibt, bei denen es um die Veränderung, Kodierung, Konservierung und Signalisierung von Aktivierungs-Zuständen (von Genen) handelt.
Die Epigenetik ist die Wissenschaft, die sich mit der Veränderung von Genom-Funktionen beschäftigt, die nicht auf der unterschiedlichen DNS-Sequenzen beruhen. Epigenetik erforscht die Veränderung von Aktivierungs-Zuständen bei Genen, die Wirkungen von Umwelt-Faktoren sind und im Organismus und ev. auch in der / einigen Nachfolge-Generation(en) wirken.

aufgeworfene Fragen / Probleme / Ansätze für Evo-Devo-Diskussionen

scheinbar ist die Entwicklungs-Geschichte eines Organismus weitaus flexibler, als aus den alten Ansätzen von HAECKEL (Biogenetisches Grundgesetz) und BAER (BAERs Regel) zu erwarten ist → scheinbar: Ontogenese steuert / lenkt Stammesgeschichte

Selektion wird nicht als ausreichender und in die richtige Richtung wirkender Faktor betrachtet

Regulations-Gene und andere (Master-)Kontroll-Gene wirken schon sehr früh und entscheidend auf die Ontogenese und sind zudem in sehr vielen Organismen-Gruppen sehr ähnlich (konservativ)
wenn aber diese Gene so konservativ sind, woher kommt dann die hohe Variabilität der nachfolgend gebildteten / entwickelten Arten

scheinbar kommt die Natur mit sehr wenigen Genen aus (das könnte / muss von höherer Instanz so eingerichtet sein)

scheinbar in bestimmten prähistorischen Zeiten (z.B. Prä-Kambrium) sehr breite / effektive / prägende Evolution, in anderen Zeiten eher schleppend bzw. geringfügig

fehlende Erklärung / fehlendes Ziel der (Makro-)Evolution (neu-bildende Evolution) und nicht ausreichende Erklärung aus Mikro-Evolution (anpassende / optimierende Evolution)

Ansätze von LAMARCK werden wieder aktuell, eine Total-Ablehnung und Verteufelung seiner Theorien scheinen immer mehr unangebracht zu sein
vor allem geht man von einer breiteren Ausschöpfung des Möglichkeiten-Spektrum's durch den einzelnen Organismus aus
die vorhandene DNA kann scheinbar weitaus mehr gesteuert und reguliert werden - auch durch Umwelt-Einflüsse - als es das einfache dominant-rezessiv- bzw. intermediär-Muster annehmen lässt
eine Rück-Transformation von Merkmalen in "neue" DNA wird aber weiter abgelehnt

derzeit findet eine Revolution in der Vererbungslehre statt
viele - vorher eher einzeln betrachtete genetische Mechanismen - werden immer mehr zu einem größeren / komplexeren System zusammengesetzt

bei Tumoren werden praktisch immer epigenetische Veränderungen im Vergleich zu gesunden / normalen Zellen beobachtet
beobachte werden Veränderungen von 5 bis 48% in Krebs-Zell-Linien
diskutierte Frage, sind die Änderungen Folge der Erkrankung oder sind sie die Ursache
derzeit Suche nach epigenetisch wirkenden Medikamenten (erste im klinischen Versuch-Stadium)

Vergleich genetischer und epigenetischer Abläufe

	genetische Abläufe	**epigenetische Abläufe**
Gemeinsamkeiten	verändern u.U. den Phänotyp	
Unterschiede	stabile Veränderungen	instabile Veränderungen
	dauerhaft	temporär
	praktisch nicht Umkehrbar	dynamisch, umkehrbar
	durch Mutagene veruracht	durch Umwelt-Einflüsse verursacht

Veränderungen von Markierungen werden mit der Entstehung von Krankheiten und auch Krebs in Zusammenhang gebracht

geprägte Gene

gemeint sind deaktivierte Gene entweder auf dem mütterlichen oder dem väterlichen Chromosom
teilweise das ganze Chromosom oder sehr große Teile betroffen
z.T. schein es so, dass die Zelle "schlechtere" Allele erkennt und deaktiviert, zur Expression wird dann nur das Gen auf dem anderen Chromosom genutzt

fehlerhaftes Imprinting wird für diverse schwere Krankheiten verantwortlich gemacht
dazu zählen:

- Krebs
- PRADER-WILLI-Syndrom
- ANGELMANN-Syndrom
- BECKWITH-Syndrom
- …

wahrscheinlich sind auch die Probleme beim Klonen und bei der künstlichen befruchtung (intrazytoplasmatische Spermien-Injektion (ICSI)) durch fehlerhaftes / zufälliges Imprinting verursacht

7.4.14. Diskussion: Hatte LAMARCK nun doch recht?

WEISMANN-Hypothese
aufgestellt von August WEISMANN (1834 – 1914), war Zoologe, Evolutions-Theoretiker, Neodarwinist
besagt, dass Veränderungen durch Umwelt-Einflüsse auf den Körper keine Auswirkungen auf den Phänotyp der folgenden Generation haben
Basis ist die Keimplasma-Theorie (unabhängige Weitergabe der Keimzellen vom Körper und veränderten Soma-Zellen)
diese Hypothese wurde mehrfach widerlegt
die meisten epigenetischen Markierungen werden in zwei Lösch-Vorgängen im Embryo und vorpubertierenden Kind gelöscht

trotzdem kommen Markierungen durch, wie genau das passiert, ist noch weitgehend unbekannt

Besonderheiten der epigenetischen Vererbung
temporär

indiekt aber auch evolutionär wirksam
abgeschaltete Gene unterliegen nicht der aktuellen Selektion, so dass Mutationen hier keine Bedeutung haben; erst wieder nach Aufhebung einer Hemmung

schwer überschaubar, da entgegen der klassischren Genetik viele (phänotypischen) Merkmale nicht nur von einem oder wenigen Genen abhängen
viele Merkmale hängen von unübersichtlich vielen Genen ab

viel hängt von der genauen Aussage bzw. der Interpretation der Aussage von LAMARCK ab
dieses muss auch im historischen Kontext erfolgen
dazu kommt die Frage nach der genauen und heutigen Definition von "Vererbung", die wir als Bewertungs-Kriterium benutzen wollen

derzeit kein Nachweis dafür vorhanden, dass epigenetische Vererbungen dauerhaft erfolgen, gibt es derzeit nicht

scheinbar ist epigentische Vererbung eine Form zur kurzfristigen Anpassung an besondere Bedingungen
genetisches Potential ist immer schon vorhanden, kann unterschiedlich genutzt werden und liegt nach dem Lebenszyklus oder dem Wegfall der besonderen Bedingungen meist wieder in der ursprünglichen Form vor

Faktoren haben vielfache Wirkung
Beispiel: bei Pflanzen führte ein spezieller Selektions-Faktor zu Veränderungen an 50'000 Genen
man hatte bei *Arabidopsis*-Arten (Acker-Schmalwand) zusätzlich auf weiterfliegende Samen selektiert
mit derzeitigen Forschungs-Ansätzen sind Veränderungen für einzelne Gene kaum noch fassbar

Hungerwinter-Studie
Kinder von Müttern, die nach dem Hungerwinter 1944/45 geboren sind, zeigten im weiteren Lebensverlauf erhöhte Neigung zu Depressionen, Übergewicht, Herz-Problemen und Diabetes
bei Untersuchungen an Kindern die im Mutterleib "unterernährt" waren, zeigen z.B. starke Methylierung des IGF2-Gen's ("imprinted gen", geprägtes Gen), dieses Gen ist wichtig für die Entwicklung des Embryo's im Mutterleib, auch noch im Erwchsenen-Alter

derzeit diskutierte und teilweise bewiesene Einfluss-Faktoren auf das Epigenom:
- Nahrung
- Erkrankungen (ALZHEIMER-Erkrankung, Krebes, …)
- Stress
- elterliches Epigenom
- ? Nikotin
- ? Alter
- ? Sport
- ? …

Nutrigenomik untersucht die Wirkung von Nahrungs-Bestandteilen und Ernährungsweisen auf epigentische Prozesse
derzeit bekannt, dass eine "mediterrane Ernährung" (viel Gemüse und Obst, ungesättigte Fette, …) eine stärke methylierung von genen bewirkt, die bei Entzündungs-Vorgängen eine Rolle spielen
weitere Nahrungsmittel, die Stoffe mit positiven Effekten enthalten sind rote Trauben (Resveratrol), Brokkoli (Sulphorapharm), grüner Tee (Polyphenole) und Soja (Genisteïn)
hemmende Wirkung bei Alterungs-Vorgängen und der Krebs-Bildung

neuro-endokrine Stress-Antwort
epigentische Beeinflussung der Bildung des Glucocorticoid-Rezeptor's
eine verringerte Aktivität des GR kann Depressionen bewirken
(bei Burnout bleibt die GR-Aktivität auf Normal-Level)
nachgewiesen wurde bei Ratten eine Weitergabe der epigentischen Faktoren / Muster von Müttern an die Nachkommen

ängstliche Tiere (weniger mütterliche Pflege) zeigten eine erhöhte Methylierung der GR-Gene

7.5. Was bestimmt unser Leben – die Gene oder die Umwelt?

sind wir Gen-Reproduktions-Maschinen mit einem festem Programm, von dem wir eigentlich gar nicht abweisen können, vielleicht wird uns eine "freie" Entscheidbarkeit nur genetisch vorgegaugelt

Sind Entwicklung und Vererbung von der Umwelt abhängig?

Mit dem vollständigen Durchlauf des Human-Genom-Projekts entstanden bei den traditionellen Biologen, aber auch bei Medizinern, Psychologen usw. usf. die Erwartungen, dass nun viele - vielleicht sogar alle - Merkmale der Menschen aus den Genen ablesbar werden. Es stellte sich schon die Frage, ob es Gene für Intelligenz, Religiösität, Dummheit usw. usf. gibt.
Schnell wurde klar, dass diese Erwartungen nicht erfüllt werden. Immer mehr Forschungen erbrachten Erkenntnisse, dass neben der klassischen Weitergabe von Informationen über die chromosomalen und plastidischen Gene noch andere Kräfte am Werk sind. Und diese Kräfte sind auch evolutionär wirksam.

Lange hat man die Ausprägung von Merkmalen ausschließlich auf das Vorhandensein von bestimmten Genen, den möglichen vorhandenen Allelen und deren Dominanz zurückgeführt.
Mit der immer intensiveren Untersuchung von vielen Organismen kommen immer mehr Zweifel daran auf, dass hier die ganze Breite von Weitergaben und Wirksamwerden von Genen abgebildet wird.
Mit immer besseren Untersuchungs-Methoden tauchen immer mehr Prozesse und Vorgänge auf, welche die Ausprägung eines Phänotyp's beeinflussen und für die auf Organismen-Ebene eine Weitergabe von Generation zu Generation / von Zelle zu Zelle realisiert wird.

Dimensionen der Vererbung

• **MENDELsche Vererbung** **klassische Vererbung** **chromosomale Vererbung** **→ Genom**	betrifft vorrangig die Baumerkmale, mögliche Proteine und stellt quasi das Merkmals-Spektrum bereit Einflüsse beider Eltern Langzeit-Speicherung (im Wesentlichen unverändert an die nachfolgenden Generationen (mit Mutationen) übertragen) vorrangig dominant-rezessive bzw. intermediäre Merkmals-Ausprägung
• **extrachromosomale Vererbung** **→**	Vererbung über die Plastiden (Mitochondrien und Chloroplasten) geschädigte Plastiden (vor allem Mitochondrien) sind die Ursache vieler Krankheiten nur mütterliche Merkmale durch Vielzahl weitergegebener Plastiden kontinuirliche Differenzierung von Merkmalen möglich
• **epigenetische Vererbung** **→ Epigenom, Regulon**	Vererbung von Aktivierungs- und / oder Deaktivierung-Mustern z.B. Methylierung von Nukleotiden, Acetylierung von Histonen, … kann zusätzlich mütterliche / väterliche Einflüsse schalten Umwelt-Einflüsse möglich vorrangig über wenige Generationen weitergegeben
• **mütterlich im Cytoplasma weitergegebener Start-Metabolismen** **→**	Stoffwechsel-Situation im nur aus dem Weibchen stammenden Cytoplasma (stellt quasi einen vorgegebenen Metabolismus dar, der nur noch angepasst - aber nie anders neugestartet - werden kann) nur direkte Übertragung von der Mutter auf die Zygote (nicht zwangsläufig auf folgende Generationen)
• **Weitergabe von Verhaltensmustern** **→**	erlerntes Wissen und Verhaltsweisen werden an nachfolgende Generationen weitergegeben nur beim Vorliegen der auslösenden Situation über Generation hinaus
• **Weitergabe von Informationen** **→**	Meme werden von Generation zu Generation weitergegeben sehr langfristig. über Generationen hinweg möglich

nur, wenn alle Dimensionen betrachtet / beachtet werden, kann ein vollständiges Bild von Vererbung erzeugt werden
in bestimmten Situationen und Bereichen dominieren einzelne Dimensionen
alleine für sich können sie die Vorgänge der Vererbung aber nur grob (manchmal aber auch schon hinreichend genau) abbilden
biologischen Systemen wird eine immer vorhandene Variabilität unterstellt
diese Variabilität ergibt sich aus meiner Sicht aber gerade dadurch, dass einseitig (oder nicht vollständig) auf den Gesamt-Zusammenhang / den Gesamt-Prozess geschaut wird
solange die feinen Parameter nicht bekannt sind, ist eine grobe Betrachtung wahrscheinlich ausreichend genau
mit immer Kenntnissen und tieferen Einblicken müssen die groben Theorien aber verfeinert und optimiert werden

Analogie: Kochen in der Küche

die klassische Genetik bezieht sich auf die vorhandenen und niedergeschriebenen Rezepte
die Gene stellen das geballte, überlieferte Zubereitungs-Wissen (als Arbeits-Vorschriften) dar

die plastidische Vererbung bewirkt vor allem die energetische Versorgung der Zellen und die Bereitstellung spezieller Stoffe
gleichzusetzen vielleicht mit der Funktions-Fähigkeit der Geräte und Utensilien
fehlt der Strom, kann man mit einer Küchenmaschine wenig anfangen

der Epigenetik würde ich vor allem die Spontanität und die Koch-Gewohnheiten der jeweiligen Zeit zuordnen
die Rezepte werden leicht variiert
die Erfahrungen des Koch's kommt hier ebenfalls zum Tragen

die Effekte, die über den mütterlichen cytoplasmatischen Metabolismus in der Zelle wirksam werden, würde ich mit der Qualität und Regionalität von Zutaten vergleichen
mit frischen, nicht tot-transportierten Rohstoffen kann der Koch sicher nochmals besseres Essen zaubern

7.6. Differenzierung von Zellen

Transkritom ist die Gesamtheit aller zu einem Zeitpunkt abgelesen bzw. eingeschalteten Gene. Von diesen Genen existieren somit mRNS-Äquivalente und zugehörige Proteine bzw. rRNS-Fragmente

junge Zellen bzw. die ersten Nachkommen einer Eizelle sind fast immer totipotente / pluripotente / multipotente Zellen, d.h. aus ihnen kann durch Differenzierung noch jede beliebige Zell-Art werden (→ 🕮 **Cytologie**)

auch Ursache für die Entstehung von eineiigen Zwillingen, die Eizelle hat sich einmal mitotisch geteilt und diese beiden Zellen haben sich voneinander getrennt
praktisch noch bis zur nächsten mitotischen Teilung möglich → eineiige Vierlinge
danach verliert sich die Omnipotenz und bei späterer Abspaltung der Einzelzellen können aus diesen keine vollständigen Organismen mehr entstehen

Definition(en): Transkriptom
Das Transkriptom ist in einer Zelle die Gesamt aller zu einer bestimmten Zeit aus der DNS in RNS umgeschriebenen Gene.
Das Transkriptom ist die Gesamtheit der in einer Zelle zu einem Zeitpunkt vorhandene mRNS.

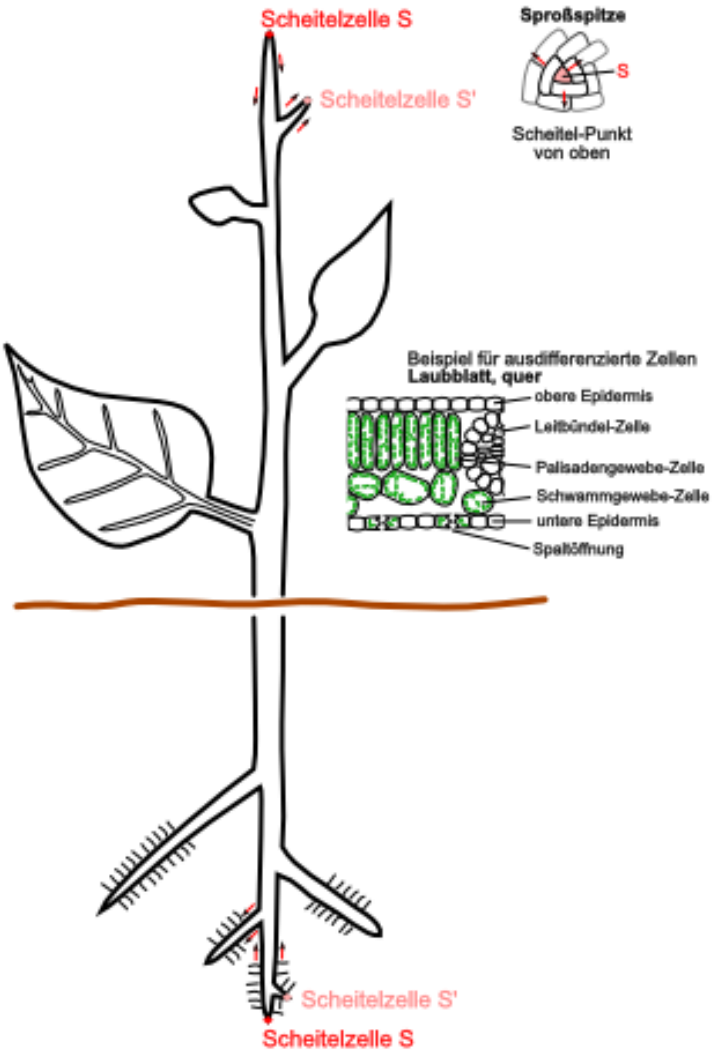
Definition(en): Zelldifferenzierung
Unter der Zelldifferenzierung versteht man die (einseitig gerichtete) Entwicklung einzelner (unspezialisierter, omnipotenter, polyvalenter) Zellen (oder Geweben) zu spezialisierten Zellen oder Geweben.

die **Totipotenz** bestimmter Zellen ermöglicht die vollständige Bildung eines Organismus aus diesen Zellen
das betrifft vorrangig die befruchtete Ei-Zelle
die **Omnipotenz / Pluripotenz** bezeichnet die Möglichkeit noch zu allen Zellen / Zell-Typen eines Organismus auszudifferenzieren; die Entwicklungs-Möglichkeiten bestimmter embryonaler bzw. von Stamm-Zellen wird eingeschränkt bzw. ganz der Spezialisierung geopfert (aus Sicht der einzelnen Zelle problematisch → Wiedererlangung der Omnipotenz als cancerogene Zelle → Erfüllung des "evolutionären" Ziels der maximalen Verbreitung des eigenen Erbgutes (Theorie: "Das egoistische Gen")
Multi-Potenz
multipotente (Stamm-)Zellen können sich noch in verschiede Zellen / Zell-Typen einer Linie entwickeln (Begrifflichkeit aufgrund moderner Forschungsergebnisse immer mehr umstritten)

7.6.1. Differenzierung pflanzlicher Zellen

Teilungs-fähige Zellen nur an den Sproß- und Wurzel-Spitzen vorhanden, nur sie teilen sich (mitotisch),
differenzielle Gen-Aktivität bewirkt Ausbildung von Pflanzen-Organen

weitere Teilungs-fähige Zellen können noch in der Wachstums-Schicht (Kambrium) des Stammes oder in Knospen(-Spitzen) vorhanden sein



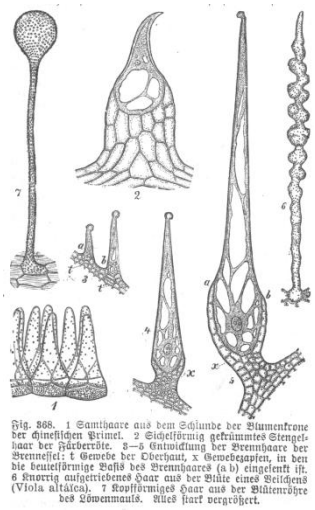


Fig. 868. 1 Samthaare aus dem Schlunde der Blumenkrone der chinesischen Primel. 2 Sichelförmig gekrümmtes Stengelhaar der Färberröte. 3—5 Entwicklung der Brennhaare der Brennnessel: t Gewebe der Oberhaut, x Gewebezapfen, in den die beutelförmige Basis des Brennhaares (a b) eingelenkt ist. 6 Knorrig aufgetriebenes Haar aus der Blüte eines Veilchens (Viola altaica). 7 Kopfförmiges Haar aus der Blütenröhre des Löwenmauls. Alles stark vergrößert.

Differenzierungen der (oberen) Epidemis: Samthaare, Trichome, …
Q: WOSSIDLO; Leitfaden der Botanik (1908)

7.6.2. Differenzierung tierischer Zellen

Gewebe / Organ	durchschn. Lebensdauer	Mitose-fähig	Meiose-fähig	
Dünndarm (Epithel)	1,4 Tage	ja	nein	
Magenausgang (Epithel)	1,8 Tage	ja	nein	
Enddarm (Epithel)	6,2 Tage	ja	nein	
Hautepidermis	19,2 Tage	ja	nein	
Harnblase (Epithel)	66,5 Tage	ja	nein	
Rote Blutkörperchen	120 Tage	nein	nein	
Leber (Drüsenepithel)	222 Tage	ja	nein	
Lymphozyten	5 Tage bis Jahre	ja	nein	
Knochenzellen	25 - 30 Jahre	ja	nein	
Nervenzellen	keine oder nur sehr seltene Er-neuerung	nein	nein	
Eizellen (Oozyten)	keine Erneuerung	nein	ja	
Schweißdrüsenzellen	keine Erneuerung	nein	nein	

Daten-Q: http://www.meine-molekuele.de/der-programmierte-zelltod-apoptose

vor allem Gewebe-Zellen werden regelmäßig nachgebildet
beim Menschen (Gesamt-Zellenanzahl rund 30 Billionen Zellen) sind das 50 Millionen pro Sekunde

allgemein kaum größere Regenerations-Möglichkeiten von abgetrennten oder verletzten Körper-Teilen
einige Arten / Gruppen können kleinere Körperteile (Schwanz, Gliedmaßen) regenerieren

bei den *(O-) Schlundsackschnecken ((o-) Sacolossa)* ist bei zwei Arten 2021 eine besonders große Regenerations-Fähigkeit beobachtet (Sayaka MITOH) worden
(s) Elysia cf. margina verfügt über die Fähigkeit den gesamten Körper abzu-trennen (→ Autotomie) und nur noch als kleiner Kopf 1 bis 2 Wochen weiterleben zu können

Q: Sayaka MITOH

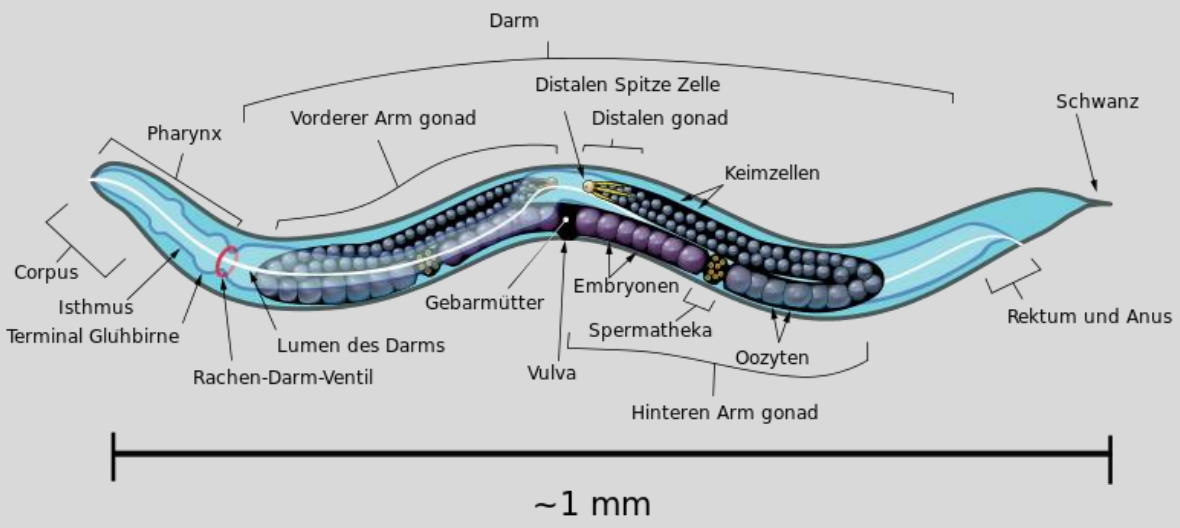
schon nach ein par Stunden fraß die Schnecke wieder Algen
innerhalb der folgenden Wochen bildet sie dann Herz usw. nach
die Schnecke hatte sich nach 3 Wochen vollständig regeneriert
Mechanismus und Funktion der Autotomie derzeit noch unklar

Video: https://youtu.be/rtmtW_n09f4

Exkurs: Modell-Organismus *Caenorhabditis elegans*

Plattwurm
kurz: *C. e.*
6 Chromosomen-Paare mit rund 19.000 Genen und daraus resultierenden über 19.000 Proteinen

es gibt Hermaphroditen (Zwitter) und Männchen
Hermaphroditen benötigen zur doppelten Paarung zweiten Hermaphrotiden oder zur einfachen Paarung ein Männchen



Bau u. Anatomie des Plattwurms *(s) Caenorhabdatis elegans*
Q: de.wikipedia.org (KDS444)

Reife von Ei bis Ei in drei Tagen, Lebensfähigkeit 2 bis 3 Wochen bei idealen Bedingungen

1'368 Zell-Linien
siehe Abb. nachfolgende Seite
besteht am Ende der Ausdifferenzierung aus genau 959 Zellen

z.B. exakt 302 Neuronen

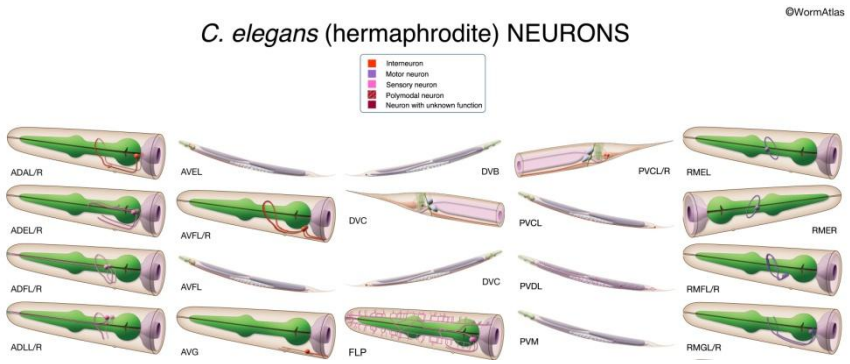
Abk.	Zellgruppe
bm	body muscle
cc	coelomocyte
dtc	distal tip cell
g	neuron or glial cell
i	intestine
lc	linker cells
se	seam
set	tail seam

Abk.	Zellgruppe
sv	seminal vesicle
sy	syncytial
um1	type 1 uterine muscle
um2	type 2 uterine muscle
vh	ventral hypodermal cell
vm1	type 1 vulval muscle
vm2	type 2 vulval muscle

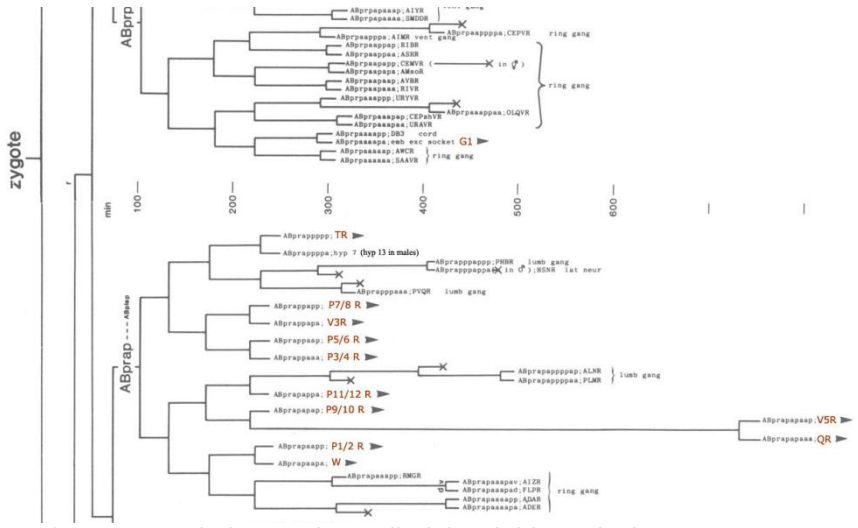
131 Zellen begehen in der Entwicklung einen programmierten Zelltod
für jede einzelne Zelle ist Entwicklung determiniert

Q: wormatlas.org

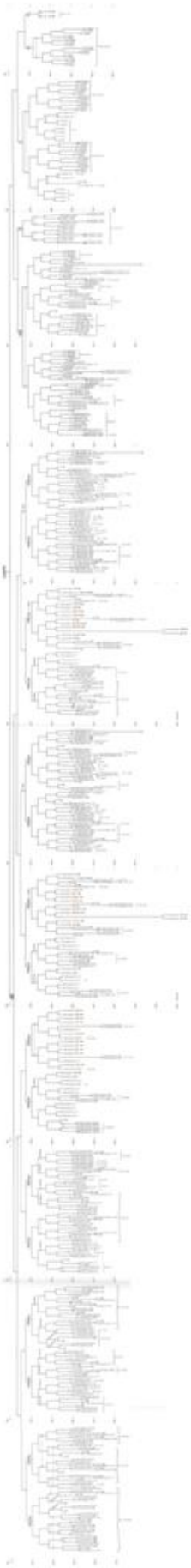
Neuronen-Liste
Q: wormatlas.org



vergrößerter Ausschnitt aus Neuronen-Liste (Abb. oben)
Q: wormatlas.org (Ausschnitt erstellt: dre)



vergrößerter Ausschnitt aus den Zell-Linien (Abb. rechts)
Q: wormatlas.org (Ausschnitt erstellt: dre)



Zell-Linien von C.e.
Q: wormatlas.org

8. Veränderung von Merkmalen

Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen
Wieso sehen genetisch gleiche Organismen (z.B. Klone od. Rassen, Sorten, …) in der freien Natur immer unterschiedlich aus? Was verändert sie? Was sind Modifikationen? Was sind Mutationen? Was sind Mutagene? Was sind positive, neutrale und negative Mutationen? In welchem Zahlen-Verhältnis stehen sie zueinander? Welche Arten von Mutationen gibt es? Welche Wirkungen in / für Organismen sind bei den verschiedenen Mutations-Arten zu erwarten? Wie stehen Modifikationen und Modifikationen zueinander? Was kommt häufiger vor? Ist eine Merkmals-Veränderung eine Modifikation oder eine Mutation? Sind Modifikationen vererbbar? Was versteht man unter Reaktions-Norm und phänotypische Variation? Welche Begriffe aus der Ökologie passen dazu? Können Mutationen auch rückgängig verlaufen? Können wir Menschen Mutationen rückgängig machen? Können Mutationen in der Natur repariert werden? Kann man für sich selbst (und die eigenen Kinder etc.) die Gefahr durch die Mutagene reduzieren / veringern oder ganz ausschließen? Was sind Synergie-Effekte? Was bedeutet die Kenntnis über die Gefahr von Synergien für unser Leben?

Jede Veränderung des Erbmaterials wird als Mutation bezeichnet. Die Abweichungen werden normalerweise von uns in irgendeiner Form beobachtbar sein. So könnte z.B. die Farbe von Früchten (z.B. Erbsen) oder Blüten (z.B. Wunderblume) verändert sein. Auch die Veränderung von Blatt-Formen oder Stengel-Querschnitten haben wir schon besprochen. Die schier unendlichen Merkmals-Arten bei Drosophila melanogaster sind die Forschungs-Grundlage der modernen klassischen Genetik. Veränderungen im Stoffwechsel wirken sich in unterschiedlichen Leistungs-Möglichkeiten der Organismen oder als Krankheiten aus. In den meisten Fällen konnten wir unterschiedliche Merkmale bestimmten Genen oder Allelen zuordnen. Eine Frage, die diesbezüglich noch gar nicht gestellt wurde, ist die Frage nach dem "Wie". Wie können unterschiedliche Allele überhaupt entstehen?
Praktisch ist aber auch nicht jede sichtbare Veränderung eines Merkmals durch unterschiedliche genetische Anlagen verursacht. Auch Umwelt-Bedingungen verändern die Ausprägung von Merkmalen. Bei der Untersuchung von eineiigen Zwillingen, die genetisch zu 100% übereinstimmen
Für jede einzelne Organismen-Art und für jedes Merkmal muss einzeln untersucht werden, ob es sich um genetisch- oder Umwelt-bedingte Veränderungen von Merkmalen handelt. Man kann zwar in vielen Fällen auf Erfahrungswerte zurückgreifen, aber die Natur hält immer mal wieder die eine oder andere Überraschung bereit (→ 8.0.1. besondere Beispiele für Modifikationen).

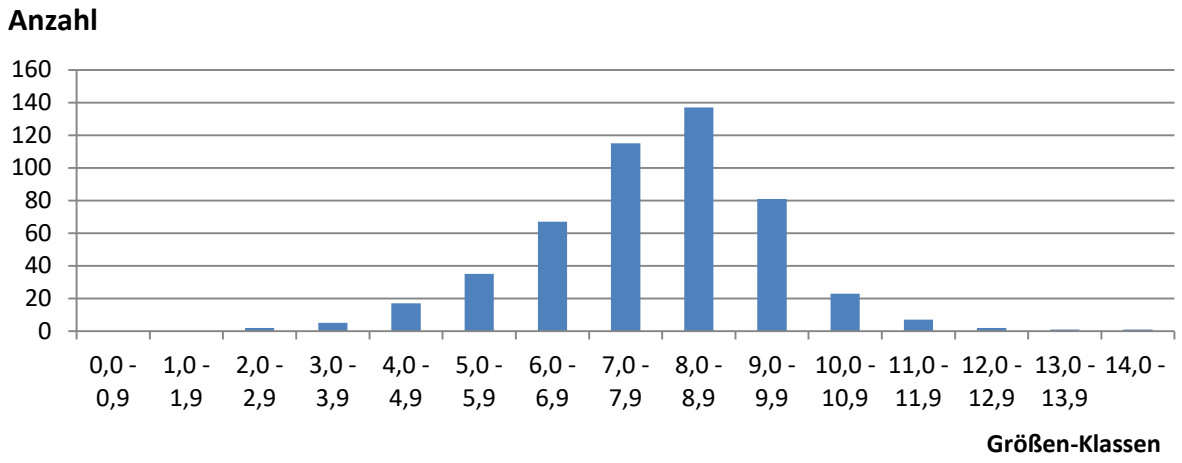
8.1. variable Ausprägung vererbter Merkmale – Modifikation

Betrachten wir die Ernte von einem Beet oder einem Baum. An z.B. einer einzigen Erdbeerpflanze - alle Teile haben die gleichen Erbinformationen erhalten - wachsen Blätter, Blüten und Früchte, die sich ein wenig voneinander unterscheiden.
Als Ursache für solch unterschiedliche Ausprägung bestimmter Merkmale konnten die einwirkenden Umweltfaktoren erkannt werden. Das eine Blatt liegt mehr in Richtung Sonne als ein anderes. Das besonnte Blatt kann seine genetischen Anlagen wesentlich besser ausnutzen, als das andere. Auch andere Faktoren beeinflussen die Merkmalsausprägung eines ansonsten gleichen Erbmaterials. Besonders stark wirken die abiotischen Faktoren Wasserangebot, Temperatur, Lichtdauer und Strömung (Wind u./od. Wasser). Aber auch biotische Faktoren – wie Räuber, Nahrungsangebot (Beute), Parasiten und Symbionten – können Wirkungen zeigen.
Der eine oder andere Organismus bekommt etwas mehr oder weniger von den positiven oder den negativen Entwicklungsfaktoren mit. Es entwickelt sich etwas besser oder schlechter als ein vergleichbares (z.B. Zwillings- oder geklontes) Lebewesen.

Definition(en): Modifikation
Unter Modifikation versteht man die Veränderung / Ausprägungen von Organismen oder deren Bestandteile aufgrund von Umweltbedingungen.
Modifikationen sind nicht vererbte Anpassungen und Veränderungen von Organismen durch (unterschiedliche) Umwelt-Bedingungen.

Definition(en): Modifikabilität
Modifikabilität ist die Fähigkeit eines Organismus (/ eines Genotyps) auf Umweltbedingungen mit Veränderungen seiner Entwicklung (/ seiner Ausprägung im Phänotyp) zu reagieren.

Solche, in relativ kleinen Grenzen schwankenden Ausprägungen des gleichen Genotyps bezeichnet man als Modifikation. I.A. sind die betrachteten Merkmale normalverteilt, d.h. es gibt sehr viele Individuen oder Teile mit mittlerer Größe und sehr wenige besonders kleine oder große Individuen oder Teile. Die Form der Kurve eines Ausprägungsmaß-Häufigkeits-Diagramms erinnert an die bekannten Toleranz-Kurven aus der Ökologie. Die genetischen Varianz-Diagramme stellen aber mehr die Ergebnisse (Frucht-Größen, Blatt-Arten, Boden-pH, …) als synökologische Wirkung aller Umweltfaktoren dar.
Betrachten wir z.B. die Größe von Kartoffelknollen. Die Knollen einer Pflanze oder einer Sorte sind unterschiedlich groß.



typisches Variations-Diagramm (hier: Größe von Kartoffel-Knollen einer Sorte)

Da viele Sorten – so z.B. auch bei den Kartoffeln – vegetativ vermehrt werden, handelt sich in bei den Pflanzen praktisch um genetisch gleiche Individuen (Klone). Die genetische Ausstattung kann also nicht dir Ursache für die unterschiedlichen Knollen-Größen sein.
Es bleiben also nur die Umwelt-Bedingungen. Diese werden in der Genetik häufig gemeinschaftlich – also synökologisch – betrachtet.
Aus dem obigen Variations-Diagramm können wir ablesen, dass die genetisch sehr ähnlichen Kartoffeln auf die vorherrschen Umwelt-bedingungen ganz unterschiedlich reagiert haben und unterschiedlich große Knollen produziert haben. Die Varianz-Breite der möglichen Knollen-Größe – oder eben anderer Merkmale – wird Reaktions-Norm genannt.
Die Reaktions-Norm beschreibt die Entwicklungs-Möglichkeiten eines Genotyps unter den herrschenden Umwelt-Bedingungen.

Definition(en): Reaktions-Norm
Die Reaktions-Norm ist die (durch Umweltbedingungen ermöglichte) Variations-Breite eines Phänotyps basierend auf einem Genotyp.
Unter Reaktions-Norm versteht man die Einschränkung der Anpassung auf eine gewisse Spannbreite eines od. mehrerer / aller Umweltfaktoren, die sich aus den genetischen Anlagen ergibt / ergeben.

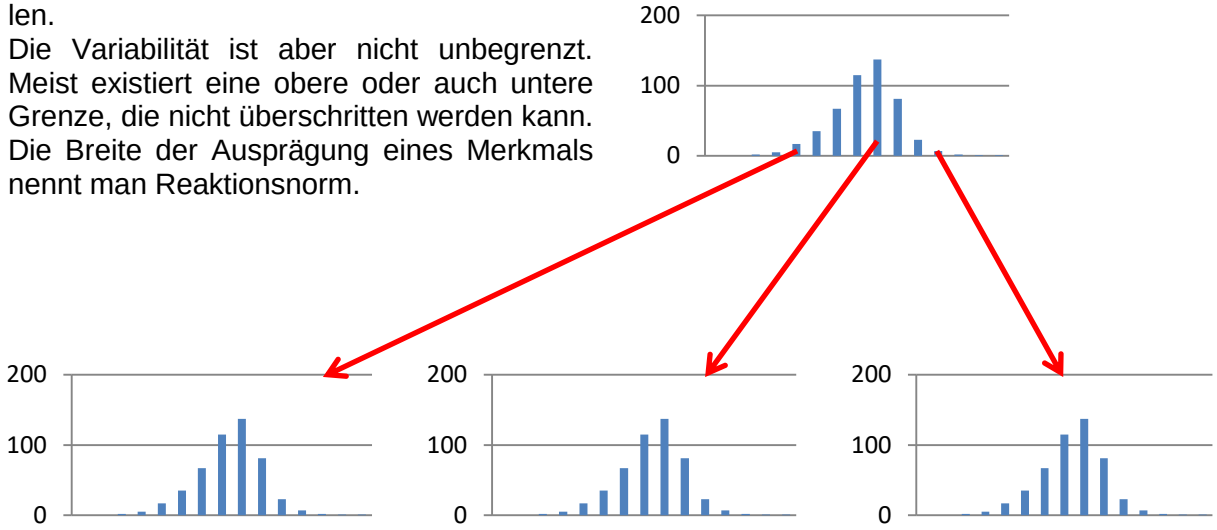
in älterer Literatur wird auch von Modifikationsbreite gesprochen

Ist die Umwelt vielgestaltiger, dann ist meist auch die Reaktions-Norm breiter ausgelegt.
Diese Tendenz bringt bei Veränderung der Umwelt-Bedingungen zu den Pessima hin, länger und breiter Vorteile. Durch den veränderten Selektions-Druck besteht eine höhere Chance sich mit geeigneten Organismen anzupassen.
Bei den Modifikationen unterscheiden wir zwischen der **fließenden Modifikation** (**fluktuierende Variabilität**), bei der ein Phänotyp nur in unterschiedlicher quantitativer Ausprägung (ohne Abstufungen) vorkommt. Das Beispiel der Kartoffel-Knollen ist hier passend.
Die andere Möglichkeit sind **umschlagende Modifikation**en (**alternative Modifikabilität**). Sie führen zum Polyphänismus – also mindestens zwei verschiedenen Phänotypen. Auch stufig ausgebildete Phänotyps-Formen gehören zu den umschlagenden Modifikationen. Diese sind in sich wieder (mehr oder weniger breit) fließend ausgeprägt. Die Blüten-Bildung un-

ter Kurztags- bzw. Langtags-Bedingungen ist ein klassisches Beispiel. Bei Tieren kennen wir z.B. die Ausbildung von Winter- und Sommer-Fellen.
In der freien Natur sind natürlich reine Genotypen kaum weit verbreitet und auch nur schwer zu fassen. Deshalb wir statt oder neben der formalen Reaktions-Norm häufig die phänotypische Variation betrachtet. Bei der phänotypische Variation ist die Population die Daten-Basis. Mit Populationen sind aber i.A. mehrere / viele Genotypen (Gen-Pool) verbunden, die u.U. einen bestimmten Phänotyp erzeugt.

Definition(en): phänotypische Variation
Die phänotypische Variation ist die Ausprägungs-Breite der Phänotypen einer Art / vergleichbarer Arten / einer Population (basierend auf dem Gen-Pool der Gruppe).

Kartoffeln werden üblicherweise vegetativ über ihre Knollen vermehrt. Das ermöglicht auch die Sorten-reine Verwendung.
Nimmt man jetzt zur Aussaat auf je einem Feld einmal gleichviele kleine, mittlere bzw. große Kartoffeln, so bekommt man zur Ernte auf jedem Feld wieder normalverteilte Knollen.
Die Variabilität ist aber nicht unbegrenzt. Meist existiert eine obere oder auch untere Grenze, die nicht überschritten werden kann. Die Breite der Ausprägung eines Merkmals nennt man Reaktionsnorm.

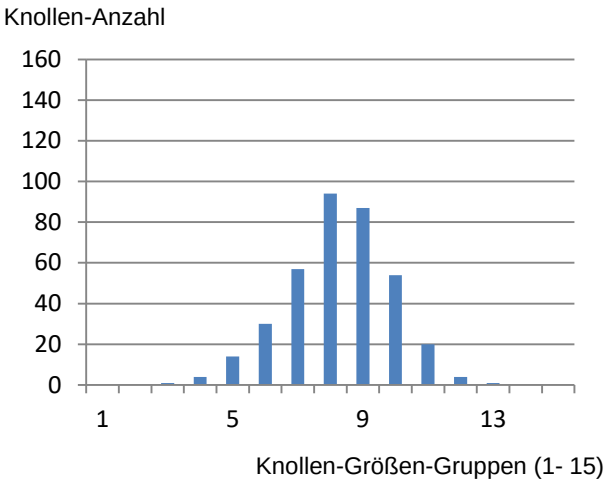


Größen-Verteilung der nachfolgenden Knollen-Ernte bei Verwendung …

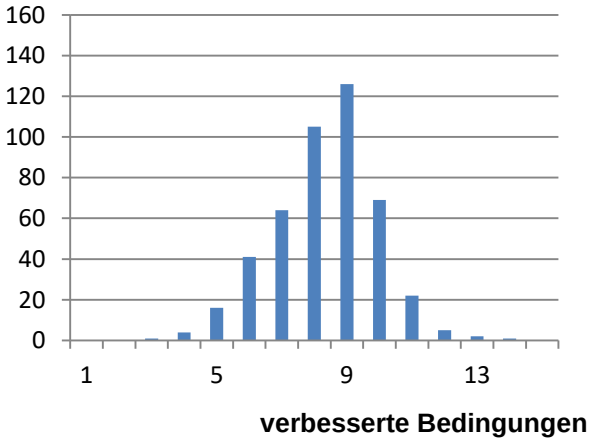
… kleiner **… mittelgroßer** **… großer**

Saatkartoffeln (unter vergleichbaren Bedingungen).

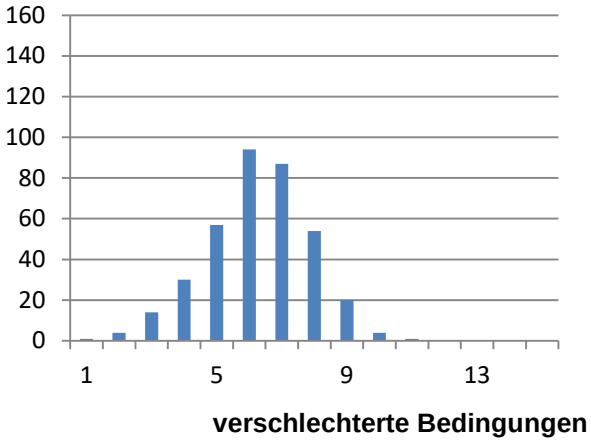
Die Grenzen der Reaktionsnormen sind genetisch (meist durch verschiedene Gene) bestimmt.
Besonders deutlich wird die Abhängigkeit der Ausprägung eines beliebigen Merkmals, wenn man die Umwelt-Bedingungen ändert. Bei unserem Kartoffel-Beispiel könnten wir die Kartoffeln auf verschieden gut geeigneten Feldern auslegen. Um die wissenschaftlichen Prinzipien für das Experimentieren einzuhalten, verwenden wir gleichgroße Saat-Kartoffeln für alle Felder.



Nun unterscheiden sich die Ertragskurven deutlich voneinander. Je günstiger die Umweltbedingungen (z.B. die Licht-Stärke) sind, umso besser entwickeln sich die Organismen. Im Falle der Kartoffeln wachsen sie stärker und entwickeln größere (und ev. auch mehr) Kartoffeln-Knollen zur Ernte. Wenn die Umwelt-Bedingungen aber zu stark ausgeprägt sind (Abb. nächste Seite), dann wirken sich diese meist negativ auf die Entwicklung der Organismen aus. Bei unserer Kartoffel könnte z.B. ein Zuviel an Licht zu einer verstärkten Verdunstung oder zur Verbrennungen der Blätter führen.
Im Ergebnis müssen wir mit einer kleineren (und wahrscheinlich auch geringeren) Ernte rechnen.



weitere Modifikations-Effekte:
Bei vielen Pflanzen unserer Breiten muss für die Blüten-Bildung am Tage mehr als 12 Stunden Licht einwirken. Man nennt sie deshalb Langtag-Pflanzen. Bringt man diese Pflanzen unter tropischen Bedingungen zum Wachsen, dann bilden sich aufgrund der Licht-reichen Bedingungen zwar sehr große Pflanzen, aber niemals Blüten. In den Tropen sind die Tage und Nächte ungefähr gleichlang. Man spricht von Kurztags-Bedingungen. Das Saatgut für solche Pflanzen muss dann regelmäßig aus den gemäßigten Breiten importiert werden.



Dagegen kommen Kurztags-Pflanzen aus tropischen Ländern bei uns nur in den Übergangs-Monaten zum Blühen. Sie benötigen zur optimalen Entwicklung Tages- und Nachzeiten von rund 12 Stunden. Ein schönes Beispiel sind die Weihnachtssterne ((s) *Euphorbia pulcherrima*). Sie blühen nur unter Kurztags-Bedingungen. Das gilt auch für die Ausbildung der normalerweise rötlichen Hoch-Blätter, die nicht Teil der Blüte sind. In Europa werden Weihnachtsterne in riesigen Gewächshäusern gezüchtet. Rechtzeitig (rund 2 Monate) vor der Advents-Zeit und Weihnachten werden die Pflanzen nur rund 8 Stunden dem (natürlichen) Licht ausgesetzt.

Weihnachtssterne von oben fotographiert,
die kleinen weiß-gelben Blüten liegen
unscheinbar im Zentrum der roten Hochblätter
Q: de.wikipedia.org (US DoA (Scott Bauer))

Um starke Kurztags-Bedingungen zu erzeugen, werden die Pflanzen die restlichen Stunden abgedunkelt gehalten.

In der niederen Tierwelt gibt es viele Beispiele für die modifikatorische Geschlechts-Bestimmung. Sie ist ein besonderer Fall der umschlagenden Modifikation.

Wasserfloh im normalen Durchlicht-Mikroskop (rechts abgeblendet)
Q: de.wikipedia.org (Mike Krüger)

Wasserflöhe (*(s) Daphnia spec.*) vermehren sich den ganzen Sommer (unter optimalen Lebensbedingungen) pathenogenetisch, d.h. durch Jungfern-Zeugung. Die Nachkommen sind praktisch Klone und immer weiblich.

Erst zum Winter hin, wenn die Bedingungen schlechter werden, dann bilden sich vereinzelt Männchen. Diese paaren sich mit Weibchen und lassen befruchtete Eier (Latenz- od. Winter-Eier) entstehen, welche dann überwintern können. Im Frühjahr schlüpfen wieder nur Weibchen aus den Eiern und zeugen in Unmengen Nachkommen.

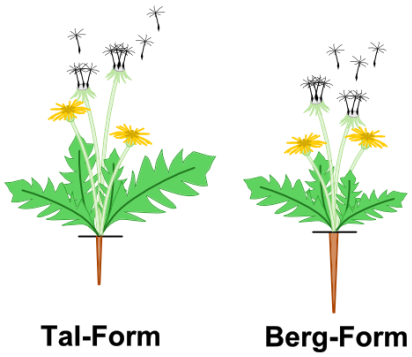
Die Weibchen der Mississippi-Alligatoren legen nach der Paarung rund 50 Eier in ein Nest. Dort werden die Eier durch die Umgebungswärme sowie durch Verrottungs-Wärme von Pflanzen-Resten ausgebrütet. Die Brut-Temperatur bestimmt dabei das Geschlecht der Jungtiere. Bei einer Temperatur bis um 30 °C entstehen vorrangig Weibchen. Steigt die Temperatur aber auf ungefähr 34 °C, dann bilden sich fast nur Männchen. In Zeiten der Klima-Erwärmung kommen da auf die Männchen immer größere Probleme entgegen. Weibchen werden statistisch einfach immer seltener.

Mississippi-Alligator beim Sonnen
Q: www.flickr.com (Frank Peters)

So ähnlich verhält es sich auch mit der Geschlechts-Determinierung bei vielen Schildkröten-Arten.

Experimente des franz. Botanikers Gaston BONNIER

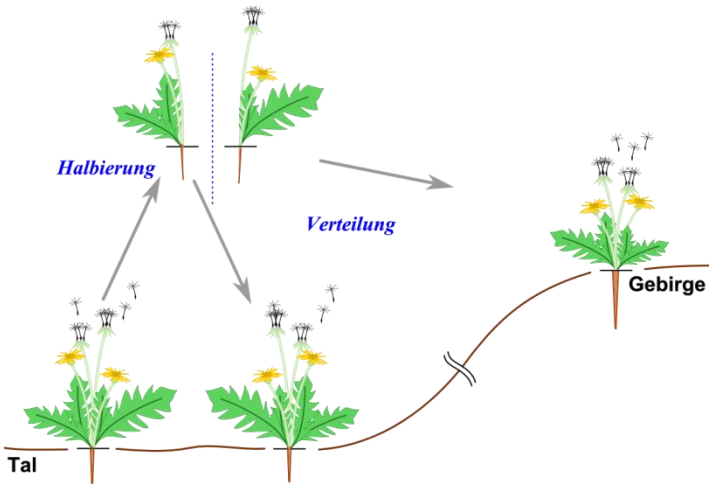
(1853 – 1922)
arbeitet u.a. mit Löwenzahn *(s) Taraxacum officinale*
bei vergleichbaren Licht-, Wasser- und Boden-Verhältnissen
Tal-Form: größere Blätter; längere Stengel; "normale" Pfahlwurzel
Berg-Form: kleinere Blätter; kürzere Stengel; kräftige, tief-reichende Pfahlwurzel



Tal-Pflanze wird ausgegraben und geteilt
beide Teile genetisch gleich; praktisch Klone
dann die Hälften im Tal und im Gebirge neu ausgepflanzt
Tal-Hälfte behält Phänotyp bei

die Berg-Hälfte entwickelt Berg-Form

ähnliche Effekte (verkümmerter od. gar kein Wuchs) fand er bei 80 von 200 Arten
die restlichen konnten gar nicht unter den harten Gebirgs-Bedingungen existieren

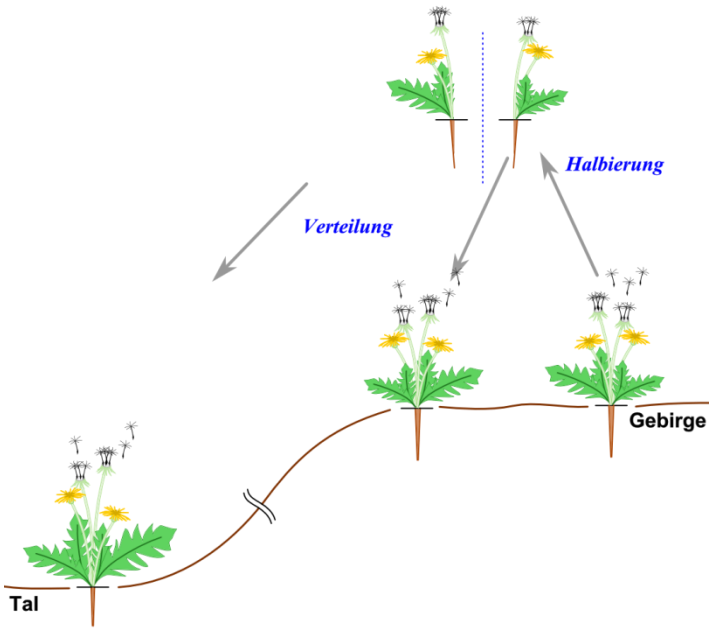


Gegen-Versuch (reziproker Versuch):

Berg-Pflanze wird geteilt und die Hälften sowohl auf dem berg als auch im Tal wiederangepflanzt

wieder entwickeln sich die Orts-typischen Phänotypen

heute erklärt über Aktivierung und Ausschaltung unterschiedlicher Gene (bei erb-gleichen Pflanzen) durch veränderten Stoffwechsel im allg. härterem Klima im Gebirge



beim häufigen Rasen-Mähen bilden die Löwenzahn-Pflanzen verstärkt kurze Blüten-Stengel, die Blüten-Zahl bzw. die Samen-Anzahl ändert sich praktisch nicht
durch häufiges Mähen bekommen die Stickstoff-Zeiger noch zusätzliche Nährstoffe und das dringend benötigte Licht für die dann flach wachsenden Blätter

Forschungen von Wilhelm JOHANNSEN (1857 - 1927)

erforschte reine Pflanzen-Linie
also Stämme von Pflanzen mit gleichen, homocygoten / reinerbigen Merkmalen
prägte den Begriff Gen (bei ihm noch als hypothetische Vererbungs-Komponente)
abgeleitet aus seinem Hauptwerk zur vererbungs-Lehre "Genetik"
definierte außerdem die Begriffe Genotyp, Phänotyp und Population

bei Aussaat / Pflanzung ergab sich eine Abhängigkeit der Entwicklung von den Umwelt-Bedingungen
nutzte er dann aber die (wiederum reinerbigen) Samen der unterschiedlich entwickelten Pflanzen, dann hatten sie das gleiche Entwicklungs-Potential
aus den größten und kleinsten Samen wuchsen unter unterschiedlichen bedingungen wieder das gesamte Entwicklungs-Spektrum
die Einflüsse der Umwelt-Bedingungen wurden also nicht an de nächste Geneartion weiter-gegeben, geschweige längerfristig vererbt

Exkurs: ein bisschen Statistik – Teil 3

Für die Erstellung von Häufigkeits-Tabellen benötigt man eine Klassen-Teilung. Die Gesamtheit der Messwerte muss in sinnige Intervalle / Klassen zerlegt werden. Es hat sich als optimal erwiesen, die Intervall-Zahl ungefähr genausogroß zu wählen, dass sie der Wurzel aus dem Stichproben-Umfang entspricht. Als Nebenbedingung sollten ein Fünftel der normal erwarteten Werte nicht weniger als fünfmal auftreten. Für eine bessere Übersicht und eine Nachvollziehbarkeit für Außenstehende sollte man sich auch an glatten / passenden Grenzen für die Intervalle orientieren. Bei größeren Intervall- bzw. Klassen-Zahlen kommt es auf ein, zwei Klassen mehr nicht an.

Aufgaben:

1. ***Berechnen Sie den Durchschnitt für den mittleren Durchmesser der Knollen (bei Bedarf verwenden Sie unten stehende Datentabelle)!***
2. ***Skizzieren Sie die Häufigkeitsverteilung ab und ergänzen Sie die Hüllkurve! Erklären Sie das Zustandekommen einer solchen Häufigkeitsverteilung!***
3. ***Wie würde sich bei folgenden Situationen die Hüllkurve verändern?***
   a) ***gleiche Sorte mit weniger geernteten Knollen (gleich gute Anbaubedingungen)***
   b) ***gleiche Sorte mit gleichviel geernteten Knollen (bessere Anbaubedingungen)***
   c) ***eine andere Sorte mit ungefähr gleichvielen Knollen (gezüchtet auf ausgeprägte Knollengröße um 5 cm)***
4. ***Für die Anpflanzung von neuen Kartoffeln im nächsten Jahr benötigt man ungefähr 10 – 15 % (Anzahl der Knollen) der letzten Ernte. Welche Knollengröße (von der Original-Sorte) wird man aus ökonomischen Gründen für die nächste Anpflanzung verwenden? Begründen Sie die Auswahl!***

Durchmesser [cm]	Anzahl
1 – 1,9	1
2 – 2,9	4
3 – 3,9	10
4 – 4,9	22

Durchmesser	Anzahl
5 – 5,9	43
6 – 6,9	96
7 – 7,9	123
8 – 8,9	98

Durchmesser	Anzahl
9 – 9,9	51
10 – 10,9	25
11 – 11,9	5
12 – 12,9	2

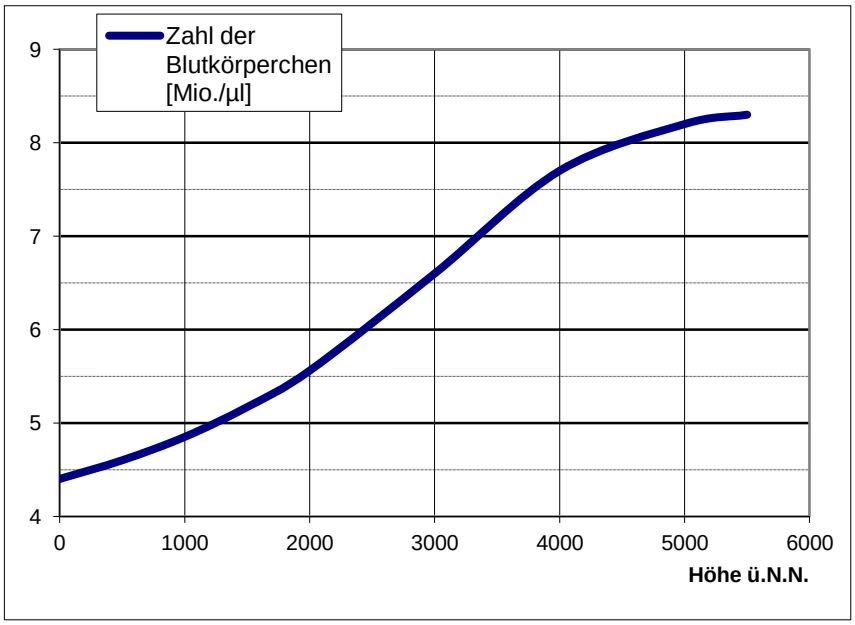
5. ***Angeblich wurden früher Getreide-Sorten durch Auswahl der größeren, Ertrag-reicheren, Halm-stabileren usw. usf. Vertreter "gezüchtet". Steht das nicht im Widerspruch zu den Erkenntnissen aus der Erforschung von Modifikationen?***

8.1.1. besondere Beispiele für Modifikationen

Chinesische Primel: Blütenfarbe
hat normalerweise rote Blüten, bei einer kurzzeitigen Haltung bei über 30 °C kurz vor dem Aufblühen führen zu weißen Blüten (Blütenfarbe bleibt auch erhalten, wenn sich die Temperatur nach dem Aufblühen ändert)

Russen-Kaninchen: Fellfarbe
ist Zuchtform des Haus-Kaninchens, Sommerform (Haltung im warmen Stall nach dem Wurf) weißes Fell, Winterform (Haltung in kälteren Ställen) kalte Körperteile (Ohren, Läufe, Schwanzspitze) zeigen dunkle Färbung
werden die Haare an den exponierten Teilen entfernt und andere Temperatur-Bedingungen angesetzt, dann bilden sich neue Haare entsprechend der Haltungstemperatur

Mensch: Anzahl der roten Blutkörperchen
die Anzahl roter Blutkörperchen ist abhängig vom Partialdruck des Sauerstoffs, in größeren Höhen nimmt der Partialdruck ab und es werden mehr Blutkörperchen gebildet, um eine ausreichende Sauerstoffversorgung zu gewährleisten
Nutzung für Doping-Zwecke im Leistungssport: Training in großen Höhen über einen ausreichend langen Zeitraum kurz vor einem Wettkampf, die vermehrte Erythrozytenzahl ermöglicht eine überoptimale Sauerstoffversorgung im Wettkampf in niederer Höhenlage



In der DDR existierte z.B. ein Trainingszentrum mit riesigen Unterdruck-Räumen. Für Leistungs-Sportler wurde hier die Sauerstoff-Mangel-Situation in großen Höhen nachgebildet und die Nachbildung von roten Blutkörperchen angeregt. Heute ist diese Form des Blut-Dopings eingeschränkt.

Borstenwurm Ophryotrocha: Geschlechts-Determinierung
Bei *(s) Ophryotrocha puerilis* wird das Geschlecht von der Anzahl der Körper-Segmente bestimmt. Junge Tiere haben relativ wenige Körper-Segmente. Sie sind zuerst immer männlich. Steigt die Segmentzahl – bei guten Lebens-Bedingungen – auf über 20, dann wird das Tier weiblich. Dass es sich wirklich um eine Abhängigkeit von der Segmentzahl handelt, kann man durch Abtrennen der hinteren Körper-Segmente experimentell prüfen. Innerhalb von zwei Tagen wird aus dem überlebenden vorderen Teil (mit wenigen Segmenten) ein Männchen. Nach einem entsprechenden Wachstum kann dann auch wieder ein Weibchen aus dem Tier werden. Ähnlich Ergebnisse erzielte man auch durch Hunger-Streß oder leichter Vergiftung mit Cupfer-Ionen.

Wanderheuschrecke Schistocera gregaria: Verhalts- und Farb-Dimorphismus
Die Wanderheuschrecke kommt in zwei Formen vor. Beide unterscheiden sich vor allem deutlich hinsichtlich ihres Verhaltes. Die eine Form lebt im Wesentlichen an einem Ort, ist ein Einzelgänger und wenig mobil. Die andere Form – ein afrikanischer Alptraum – ahmen Bewegungen nach, wandern gern und weit und sind gesellig. Die wandernde Form ist durch verstärkte Farbstoff-Einlagerung in ihren Chitin-Panzer dunkler gefärbt. Wenn man im Experiment die stationäre Form Berührungs-Reizen aussetzt, dann wandelt sie in die mobile Form. In der freien Natur werden solche Berührungs-Reize wahrscheinlich immer dann häufiger, wenn die Tiere wegen Nahrungs-Mangel in der Gegend herumsuchen. Die Nachkommen der mobilen Form können sich bei geringerer Berührungs-Reiz-Häufigkeit zu stationären Tieren entwickeln.

mariner Igelwurm Bonellia viridis: Geschlechts-Dimorphismus
Nach dem Schlüpfen aus dem Ei sucht sich die Larve des marinen Wurmes Bonellia ein "Wirts-Tier" aus der eigenen Art. Findet es ein Weibchen als Wirt, dann setzt sie sich unterhalb des Rüssels fest und entwickelt sich zu einem extrem kleinen Männchen. Bestimmte – vom Weibchen – gebildete Stoffe steuern die Geschlechts-Ausbildung. An einigen Weibchen sind bis zu 80 parasitierende Männchen gefunden worden. Findet die Larve kein Weibchen als Wirt, dann entwickelt sie sich selbst zu einem Weibchen.

Definition(en): fließende Modifikation / flukturierende Modifikation
Unter fließender Modifikation versteht man die mögliche stufenlose / kontinuierliche Veränderung eines phänotypischen Merkmals in Abhängigkeit von einem veränderlichen Umweltfaktor. .

Definition(en): umschlagende Modifikation / alternative Modifikation
Unter umschlagender Modifikation versteht man die sprunghafte Veränderung eines phänotypischen Merkmals in Abhängigkeit von einem bestimmten Maß eines veränderlichen Umweltfaktor.

8.1.2. Modifikation beim Menschen

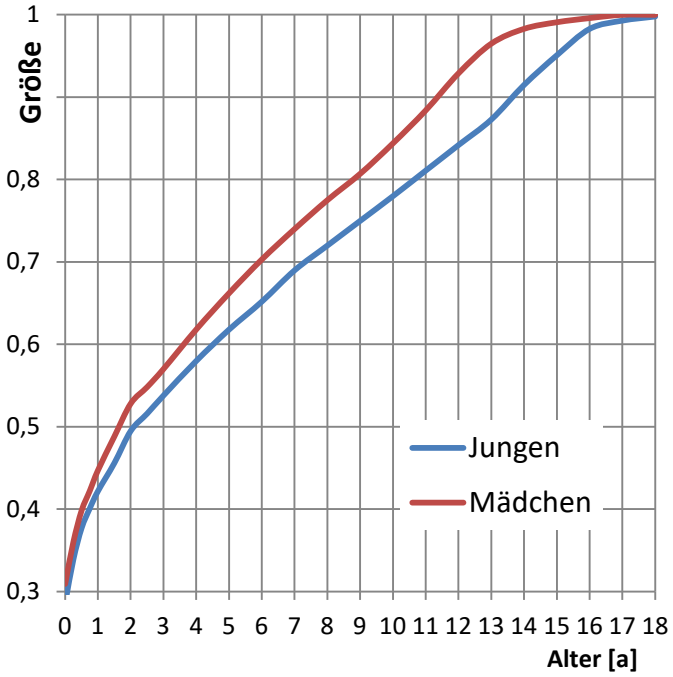
Wachstums-Verlauf

aus statistischen Daten

Körpergröße zu 90 % durch Gene bestimmt

restliche Prozente werden durch Lebensweise, Ernährung, psycosomatischen Stress, Luft-Qualität, … bestimmt

durchschnittliche Größe für Mädchen / Frauen 1,60 – 1,70 m
für Jungen gilt eine durchschnittliche Größe von 1,75 – 1,90 m



nach Daten-Q: www.webfamilie.at

Berechnung der endgültigen Körpergröße eines Kindes aus Zwischenwerten (Wachstums-Verlauf)

$$h_{end} = \frac{h_{akt} \cdot 100\%}{P}$$

Prozentwerte p

Alter	Mädchen	Jungen
0; Geburt	30,9 %	28,6 %
3 Mo	36,0 %	33,9 %
6 Mo	39,8 %	37,7 %
9 Mo	42,2 %	40,1 %
1 a	44,7 %	42,2 %
1,5 a	48,8 %	45,6 %
2	52,8 %	49,5 %
2,5 a	54,8 %	51,6 %
3	57,0 %	53,8 %
4	61,8 %	58,0 %
5	66,2 %	61,8 %
6	70,3 %	65,2 %
7	74,0 %	69,0 %
8	77,5 %	72,0 %
9	80,7 %	75,0 %
10	84,4 %	78,0 %
11	88,4 %	81,1 %
12	92,9 %	84,2 %
13	96,5 %	87,3 %
14	98,3 %	91,5 %
15	99,1 %	95,1 %
16	99,6 %	98,3 %
17	100 %	99,3 %
18	100 %	99,8 %

Daten-Q: www.webfamilie.at

Köpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index

	Frauen			Männer		
Altersgruppe [a]	**Körpergröße [cm]**	**Körpermasse [kg]**	**BMI**	**Körpergröße [cm]**	**Körpermasse [kg]**	**BMI**
18 – 20	168	60,9	21,7	181	75,7	23,1
20 – 25	168	62,9	22,4	181	78,9	24,1
25 – 30	167	64,7	23,1	181	81,6	25,0
30 – 35	167	66,4	23,7	180	83,8	25,7
35 – 40	167	67,5	24,1	180	85,6	26,4
40 – 45	167	68,1	24,4	180	86,4	26,7
45 – 50	167	68,8	24,7	180	86,6	26,8
50 – 55	166	69,7	25,3	179	86,8	27,2
55 – 60	165	70,4	25,8	178	86,8	27,4
60 – 65	164	71,3	26,4	177	86,8	27,7
65 – 70	164	71,2	26,5	176	85,4	27,6
70 – 75	164	70,8	26,4	175	84,1	27,3
> 75	162	68,3	26,1	173	80,4	26,8
Gesamt-Stichprobe	**165**	**68,4**	**25,0**	**178**	**84,3**	**26,5**

Daten-Q: Stat. Bundesamt (2013; aus Mikrozensus 2009)

Aufgaben:

1. ***In der Entwicklungs-Psychologie und auch Kinder-Ärzte sprechen bei Kindern vom ersten und zweiten Wachstums-Schub (5.-6. Lebensjahr + Pubertät). Auch die meisten Eltern behaupten dies für ihre Kinder. Prüfen Sie diese Aussagen gegen das Wachstums-Diagramm (****von: webfamilie.at****) und geben Sie passende Erklärungen an!***

2.

x.

8.2. Mutationen

Modifikationen werden also nicht vererbt. Vererbt wird die Fähigkeit zur Modifikation. Mutationen sind dagegen bleibende Veränderungen direkt im Erbmaterial.
Ursachen für Mutationen können physikalischer, chemischer oder biochemischer Natur sein. Als physikalische Mutationsauslöser (Mutagene) kommen vor allem die höherenergetischen, elektromagnetischen Wellen (UV-, RÖNTGEN- und radioaktive Strahlungen) und Teilchenstrahlungen (Elektronen-, Protonen- und Neutronenstrahlen) in Frage. Bei den chemischen Stoffen ist die Spannbreite riesig und fast unüberschaubar. Zu den gefährlichsten Stoffen gehört wohl das Dioxin (TCDD; 2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin), das schon in Mengen von 10µg pro kg Körpergewicht (Mensch) tödlich giftig (LD_{50}) ist. Sogenannte cancerogene (krebserzeugende) Stoffe können auch in Körperzellen das genetische Material beschädigen. U.U. bilden sich dann Krebsgeschwüre (→ Exkurs: Krebs – Zellwachstum außer Kontrolle). Biologische Mutagene entstammen besonders aus dem Bereich der Viren-DNS oder -RNS. Auch das von Viren mitgelieferte Enzymbesteck kann ganz erheblichen Schaden anrichten (Zerschneiden von Wirts-DNS und -RNS).
Die Mutationsrate, d.h. wie oft eine bestimmte Mutation auftritt, wurde z.B. beim Zwergwuchs des Menschen mit 1 auf 12000 Individuen ermittelt (echte Neumutationen; keine vererbten Merkmale!). Heute geht man von einer durchschnittlichen Rate von 1 auf 10000 bis 1000000 (- 10^8) aus. Dabei ist die Häufigkeit der betroffenen Merkmale nicht gleich. Die folgende Tabelle zeigt die Mutationsraten für bestimmte Eiweiße und Insulin:

Stoff / Stoffgruppe	**Anzahl getauschter AS in 100 Mill. Jahren** pro 100 AS
Fibrinpeptide	83,0
Ribonuclease	21,0
Hämoglobin	12,0
Myoglobin	8,9
Insulin	4,4
Cytochrom C	2,2
Histon H4	0,1

Q: PIECHOCKI 1987

Stoff / Stoffgruppe	**Anzahl getauschter AS in 100 Mill. Jahren** pro 100 AS

Definition(en): Mutation
Mutationen sind Veränderungen des Erbgutes.

Definition(en): Mutations-Rate
Die Mutations-Rate ist die Häufigkeit mit der Mutationen in einer Population auftreten.
Die Mutations-Rate ist der Quotient aus der Anzahl neu-mutierter Gameten und der Gesamt-Anzahl der Gameten einer Generation.

Definition(en): Spontan-Rate
Die Spontan-Rate ist die Mutations-Rate unter natürlichen Bedingungen.

Aufgaben:

1. Geben Sie eine Erklärung für die unterschiedlichen Mutationsraten!
Hilfe: Beachten Sie die Funktion der Stoffe!

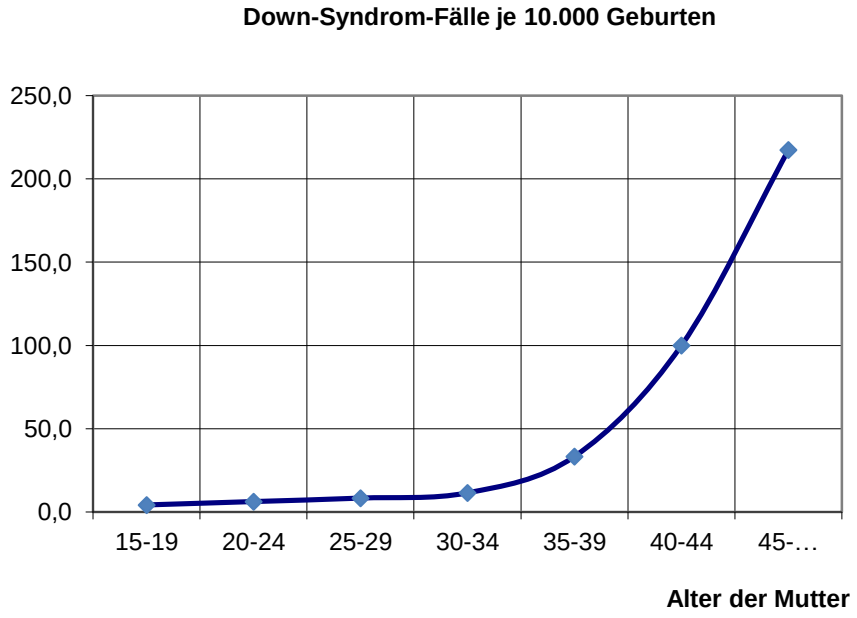
Prinzipiell gibt es drei Richtungen der Mutation. Eine Mutation kann die genetischen Anlagen des betroffenen Organismus zum gegebenen Zeitpunkt verbessern (positive Mutation). Nicht immer muss dieses gleich auffallen. Oft wird die verbesserte Merkmalsanlage erst bei Veränderung der Umgebungsbedingungen oder in der homozygoten Situation spürbar. Von allen Mutationen, die eintreten können, sind das statistisch gesehen rund 2-3 von 100000.
Bei der Bewertung einer Mutation muß immer beachtet werden, dass sich der Wert immer für die aktuelle Umwelt-Situation ergibt. Nur wenn es bezüglich der geltenden Umwelt-Bedingungen eine bessere Fortpflanzungs-Chance ergibt, dann kann die Mutation zu diesem Zeitpunkt als positiv bewertet werden. Mutationen, die erst in zukünftigen Generationen einen positiven Effekt bringen, bedeuten heute mehr Aufwand für das mutierte Lebewesen, und damit ist es in der aktuellen Situation eher benachteiligt.
Ungefähr 10-100 von den 100000 sind sogenannte neutrale Mutationen. Sie zeigen keine Wirkung im betreffenden Organismus. So kann die Mutation in z.Z. unbenutzten DNS-Abschnitten erfolgen, oder es können die Wobble-Basen betroffen sein. Die restlichen Mutationen sind mehr oder weniger schädlich für den Organismus.
Das erscheint auf den ersten Blick extrem verschwenderisch. Bedenkt man aber, das sich die Wertung einer Mutation (positiv, neutral, negativ) immer auf die derzeitigen Lebensbedingungen beziehen, so kann eine hohe Flexibilität bei der Anpassung erreicht werden. Eine gestern negativ bewertete Mutation kann morgen schon unter veränderten Umweltansprüchen sehr vorteilhaft werden. Zum anderen wäre bei einer geringeren Anzahl negativer Mutationen die Ausrottung der positiven durch Räuber und Krankheiten wahrscheinlicher. Vorteilhafte Mutanten würden seltener den Daseins-Kampf bestehen und die Evolution würde wesentlich langsamer voranschreiten.
Mutationen werden nach der Größe des betroffenen Materials bzw. dem Ort der Veränderung eingeteilt in:

- **Chromosomensatz- oder Genom-Mutationen**
- **Chromosomen-Mutationen**
- **Gen- oder Punkt-Mutationen.**

Auch weitere Einteilungen in Sinn-, Nichtsinn-, Fehlsinn-Mutationen (missense-Mutation) usw. werden beschrieben (HAGEMANN 1984). Man findet auch die Einteilung nach positiv, neutral und negativ bezogen auf die Wirkung bei den Nachkommen. Die letzten beiden Einteilungsmöglichkeiten beziehen sich meist direkt auf die Ebene der Gen- bzw. Punkt-Mutationen.
Folgen wir dem oben genannten Einteilungsprinzip nach der Größe und dem Ort der Veränderung:

Chromosomensatzmutationen sind sehr selten. Bei ihnen wird die **Ploidie** - also die Anzahl gleicher Chromosomensätze - verändert.
Es kann sowohl zur **Haploidie** kommen als auch zur **Polyploidie**. Viele unsere Nutzpflanzen sind polyploid. So enthalten Tomate und Weizen oft den vierfachen Chromosomensatz, sie sind **tetraploid**. Die Polyploidie ist bei Pflanzen i.A. leistungssteigernd.

In der freien Natur steigt der Anteil polyploider Pflanzen-Arten zum Nordpol hin deutlich an. Für Europa und angrenzende Gebiete kann man als Faust-Regel ungefähr die geographische Breite als Prozentsatz für polyploide Pflanzen-Arten ansetzen. Wenn Organismen aus natürlichen Ursachen heraus überzählige Chromosomen-Sätze enthalten, dann sprechen wir von **Autoploidie**.
Das Gegenteil tritt häufig bei polyploiden Tieren ein. Sie sind zumeist extrem geschädigt. Polyploide Embryonen sterben schon frühzeitig im Mutterleib. Bei einzelnen Körper-Zellen (z.B. in der Leber) konnte man lokal auftretende und auch stabil existierende polyploide Zellverbände beobachten können. Besonders bei sehr Stoffwechsel-aktiven Zellen scheinen sich solche Zellen auch gegenüber den anderen Zellen im Verband durchsetzen können. Die extrem seltenen triploiden Kleinkinder, die beim Menschen geboren werden, weisen schwere Schäden z.B. im Zentralnervensystem und dem Genitalsystem auf. Ihre Lebenserwartung ist sehr gering.
Schon das Vorhandensein eines einzelnen dritten Chromosom's (Trisomie) erzeugt hier schwere Schäden. Verändert sich die Zahl einzelner Chromosomen, dann sprechen wir von nummerischer Aberration.
Nur wenige solcher Mutanten sind stabil genug, um zu überleben. Die meisten sterben schon in frühen Phasen ihrer Ontogenese. Beispiele beim Menschen sind das LANGDON-DOWN- Syndrom (3x Chromosom 21), das PÄTAU-Syndrom (Trisomie 13) und das EDWARDS-Syndrom (Trisomie 18). Die Gesamthäufigkeit von veränderten Chromosomenzahlen liegt bei menschlichen Neugeborenen bei 1 : 160.



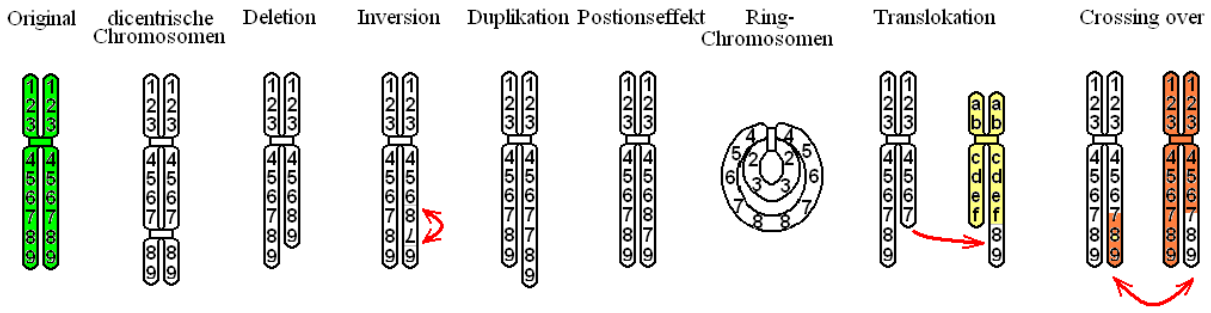
	Trisomie 13	Trisomie 18	Trisomie 21		Triploidie
Benennung	PATAU-Syndrom	EDWARDS-Syndrom	DOWN-Syndrom Mongolismus		
Chromosomen-Satz	2x 22 + (13), XY bzw. XX	2x 22 + (18), XY bzw. XX	2x 22 + (21), XY bzw. XX		3x 22, XXY bzw. XXX bzw. XYY
Häufigkeit	1 : 8'000 – 1 : 5'000	1 : 5'000	1 : 600		< 2% aller Befruchtungen
Symptome	Taubheit; Augendefekte; Gaumenspalte; anormale Hände und Füße; anormales Herz und Kleinhirn; anormale Nieren	länglicher, schmaler Schädel; anormale Finger und Ohren; Herz-Fehler; schwere Entwicklungs-Verzögerung (schwachsinnig)	kurzer Schädel; kurze , flache Nase; dicke Zunge, ständig geöffneter Mund; kleine Ohren; verkürzte Finger; schmale Lid-Spalte; Herz-Fehler; schwachsinnig		diverse Misbildungen
Sterblichkeit	50 % bis Ende des 1. Lebensmonats	50 % bis Ende des 2. Lebensmonats	50 % bis Ende des 10. Lebensjahres		99,9 % pränatal; fast 100 % postnatal im 1. Lebensjahr
					Ursache ist doppelte Befruchtung

Nicht zu vergessen, die Veränderung der Anzahl der Geschlechtschromosomen (→ 5.1. Vererbung des Geschlechts beim Menschen).
Die Ursache für die veränderten Chromosomenzahlen ist immer in einer nicht ordnungsgemäß verlaufenen Meiose (→ 4.2. Meiose (Reife-Teilung, Reduktions-Teilung)) zu suchen. In der ersten Reife-Teilung entstehen Tochterzellen mit 22 und mit 24 Chromosomen. D.h. ein Chromosomen-Paar wurde nicht getrennt. In der zweiten Reife-Teilung wird das überzählige Zwei-Chromatiden-Chromosom ganz normal geteilt, so dass letztendlich in den Geschlechtszellen 24 Ein-Chromatiden-Chromosomen vorliegen. Die meisten der Geschlechtszellen können zwar in Befruchtungs-Vorgänge eingehen, die Zygoten mit zuvielen oder zuwenigen Chromosomen sind aber nur in Ausnahmefällen (bekannte Trisomien) überlebensfähig.

Ursache für Tri- und die entgegengesetzten Monosomien sind Fehler in der Verteilung der gepaarten (homologen) Chromosomen während der 1. Teilung innerhalb der Meiose. Es kommt zu einer sogenannten Nondisjunktion (Nicht-Trennung) der Chromosomen-Paare. Während der 2. meiotischen Teilung verläuft dann die Trennung normal.

Löwenzahn (s) Taraxacum officinale
31 % diploid; 68 % triploid und 1 % tetraploid innerhalb einer Population
die triploiden Pflanzen können ohne (Fremd-)Pollen / zusätzliches Gen-Material Samen bilden; Nachkommen sind immer triploide Klone der Mutter-Pflanze
ev. evol. Vorteil durch fehlenden Auslese-Druck in Richtung Nektar-Bildung (Pflanzen produzieren aber trotzdem Nektar), Gestalt der Blüte, von anderen Pflanzen zeitlich unabhänge Blüten- und Samen-Bildung

Veränderungen an größeren Teilen eines Chromosoms bezeichnen wir als **Chromosomenmutationen**. Sie werden auch strukturelle Aberrationen genannt. So unterscheidet man hier die **Deletion** (Verlust), **Inversion** (Drehung), **Duplikation** (Verdopplung), **Translokation** (Verlagerung) und den Schwestern-Chromatiden-Austausch (**crossing over**). Diese Mutationen sein hier nur kurz dargestellt.



Definition(en): Mutagen
Ein Mutagen ist ein Faktor (z.B. Stoff oder eine Strahlung), die eine Mutation auslösen kann.
Ein Mutagen ist eine äußere Einwirkung, die das Erbgut verändert.

Die Bildung eines neuen aktiven Centromers führt zu dicentrischen Chromosomen. Diese können scheinbar ohne größere Auswirkungen in den Zellen benutzt (abgelesen und kopiert) und weiter vererbt werden.
Von stabilen Ring-Chromosomen wird selten berichtet. Beim Menschen sind vor allem für das Chromosom 13 solche Veränderungen beschrieben worden. Bevor der Ring gebildet wird, verliert das Chromosom End-Stücke an allen Chromatiden. Es verbleiben "klebrige Enden" (→), die sich miteinander verknüpfen. Endständige Gene gehen bei der Ring-Bildung verloren.
Das Katzenschrei-Syndrom (Cri-du-chat-Syndrom) z.B. entsteht durch eine Deletion am kurzen Arm des 5.Chromosom's. Die Träger dieses Defektes sind schwer geschädigt. Ihre akustische Kommunikation beschränkt sich fast ausschließlich auf ein Katzen-artiges Schreien. Dieses ist so durchdringend und z.T. auch eintönig, dass selbst die Eltern dieser Kinder es nicht lange aushalten können.
Viele Fälle mit DOWN-Syndrom besonders bei jüngeren Eltern (Müttern) sind durch eine Translokation eines großen Teils des Chromosom 21 auf das Chromosom 14 bzw. 15 verursacht. Hier spricht man von einer Translokations-Trisomie. Da die Schädigungen sehr unterschiedlich sein können, kann diese Art der Mutation auch weitervererbt werden.
Von großer Bedeutung und sehr häufig sind **Punktmutationen bzw. Gen-Mutationen**. Auslöser können schon kleine Mengen an hochenergetischer Strahlung oder geringe Menge verschiedenster Substanzen (Cancerogene (Kanzerogene), Gifte, Medikamente, Chemikalien, …) sein. Praktisch kann schon ein Molekül einer solchen Substanz den Schaden verursachen.
Pro Tag treten in einer menschlichen Zelle 50'000 Veränderungen / Punkt-Mutationen auf.
Durch die Triplett-Codierung kann die Veränderung einer Base von großer Wirkung sein. Hier einige Beispiele allgemeiner Natur:

Matrizenstrang	**GGA**	**GGT**	**GCA**	**GAA**	**TGA**
transskripierter Strang	CCT	CCA	CGT	CTT	ACT
Transskription					
mRNS:	**GGA**	**GGU**	**GCA**	**GAA**	**UGA**
Translation					
AS:	**Gly**	**Gly**	**Ala**	**Glu**	**opal**
	Wildtyp, original	stille Mut.	Sinn- od. Fehlsinn-Mutation	Sinn- od. Fehlsinn-Mutation	Nichtsinn-Mutation

Aber nicht nur unsere Umwelt ist mutagen. Auch die zelleigenen Prozesse sind nicht fehlerfrei. Man muss sich vergegenwärtigen, dass innerhalb einer Minute rund 1.000.000 Nucleotide kopiert werden. Dabei kommt es durchschnittlich zu einem Kopier-Fehler. Wäre der Nucleotid-Text (Alphabet: A, C, G, T) der DNS ein Schreibmaschinen-Text, dann würde das bedeuten, dass 333 vollgeschriebene Seiten in einer Minute geschrieben / kopiert werden müssten. Ob wir das mit nur einem Fehler hinbekommen würden?
Häufig wird vor allem das Lese- (Triplett-) Raster zerstört (**Frameshift-Mutation**).

Dies soll hier einmal modellhaft an einem Satz aus Dreibuchstaben-Wörtern gezeigt werden. Die Dreibuchstaben-Wörter sollen dabei für die Tripletts stehen. Der Modell-Satz lautet:

DER HUT IST ROT UND TUT MIR WEH

Durch Einfügung oder Entfernung eines einzigen Buchstaben (Nucleotids) verändert sich der Modell-Satz dramatisch.

mit **Mutation an Position 8**:

einfügen

DER HUT I**x**S TRO TUN DTU TMI RWE H

bzw. ***entfernen*** (hier **S** von Pos. 8)

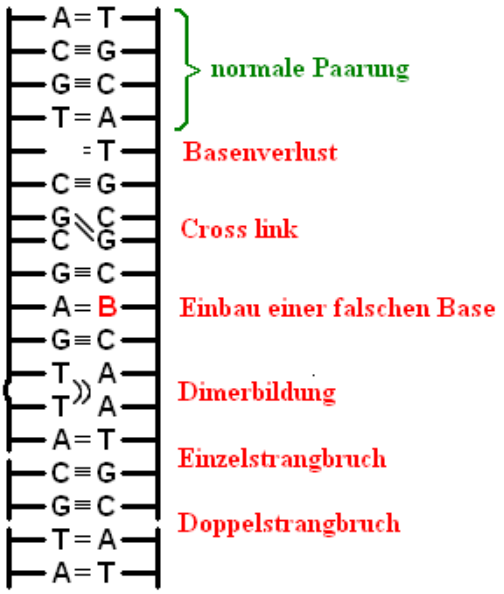
DER HUT ITR OTU NDT UTM IRW EH

Der Modell-Satz wird hinter der Änderungs-Position unleserlich. Letztendlich werden dann andere Aminosäuren in die Polypeptid-Kette eingebaut und es ändern sich die Primär- bis Quartär-Strukturen des Proteins - ebenso wie der Modellsatz - bis zur Unkenntlichkeit. Solche Proteine sind dann selten überhaupt funktionsfähig.

Die Schadensmöglichkeiten am DNS-Molekül sind recht vielfältig. Die Konsequenzen lassen sich aber selten allgemein voraussagen.

Beim Betrachten von Mutationen müssen wir zwischen Mutationen in Körperzellen (somatische Mutation) und solchen in Keimzellen (Keimbahn-Mutation) unterscheiden. Während Körperzellmutationen i.A. auf den betreffenden Organismus beschränkt bleiben, können Keimzellmutationen ganze Reihen von Nachkommen betreffen.

Keimbahn-Mutationen sind zuerst in den meisten Fällen rezessiv. Nur wenige zeigen sich gleich dominant im Phänotyp. Dies kann z.B. dann der Fall sein, wenn die nur einfach vorkommenden Geschlechtschromosomen betroffen sind (→ gonosomale Vererbung). Meistens sind aber die Körper-Chromosomen betroffen. Hier kommt es zu autosomalen Vererbung (übliche Vererbung nach MENDEL).



Schadensmöglichkeiten an der DNS
(B ... Bromuracil)

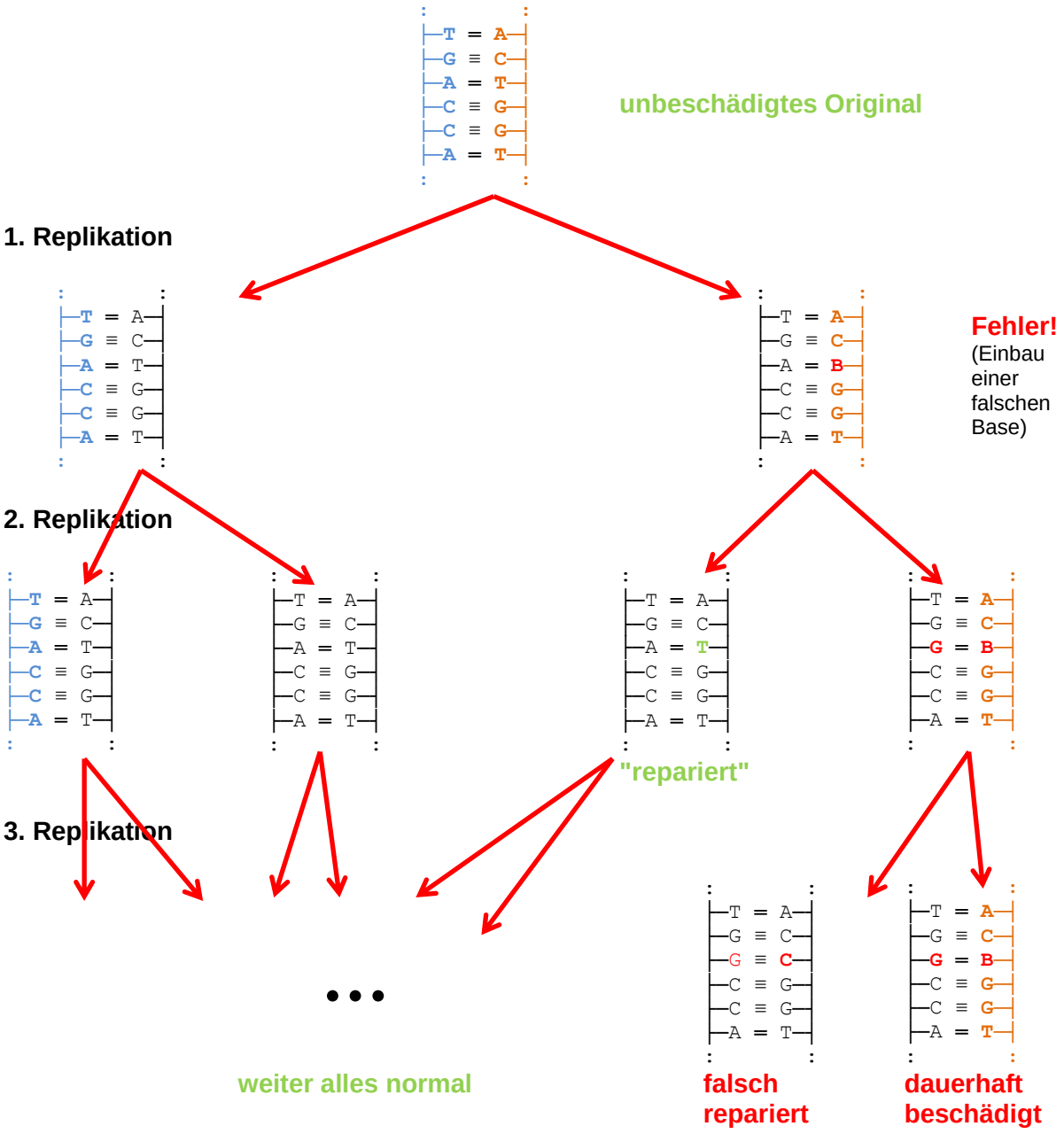
Relativ häufig dauert es viele Generationen, damit eine rezessive Anlage homozygot wird und dann voll zur Ausprägung kommt. Das Merkmal muss sich ja erst einmal so verbreiten, dass dann Mutter und Vater das rezessive Merkmal in den Vererbungsvorgang einbringen.

Einige rezessive Merkmale sind im homozygoten Fall tödlich, weil z.B. ein lebenswichtiges Enzym fehlt. Solche Merkmale bezeichnet man als Letalfaktoren.

Aufgaben:

1. *Wiederholen Sie den Vorgang der Meiose! Skizzieren Sie ein Schema für eine gestörte Meiose, bei der es zu einer Trisomie kommt!*

Durch den Einbau der falschen Base Bromuracil kommt es in den nachfolgenden Replikationen zu einem Basen-Austausch, so dass sich die genetische Information nachhaltig verändert. Aus der ursprünglichen Basen-Paarung A=T wird nach drei Replikationen G≡C. Dies betrifft aber nur den DNS-Strang und deren spätere Kopien, bei denen T durch **Bromuracil** ersetzt wurde (temporäre Paarung: A = **B**).



Die nun folgenden Mutations-Beispiele beschreiben nur solche Mutationen, die eine gewisse Stabilität besitzen und ihren Träger nicht so stark schädigen. Die meisten Mutationen werden schon in den ersten Entwicklungswochen ausgelesen, weil sie nicht Überlebens-fähig sind.

!!! prüfen und ergänzen
somatische Mutationen

Keimbahn- bzw. generative Mutationen

ungleiches Crossing over
sehr selten, weil für Chiasma gleiche Sequenzen (→ HOLIDAY-Junction) gebraucht werden
aber z.B. nach Chromosomen-Mutationen (z.B. Duplikationen) möglich

homöotische Mutationen bewirken oder verhindern die Herausbildung ganzer Organe / Organsystem / Extremitäten / … z.T. auch an falschen Positionen

Definition(en): negative Mutation
Eine negative Mutation ist eine Veränderung des Erbguts, bei der sich für die Träger eine verschlechterte (biologische) Fitness ergibt.

Definition(en): positive Mutation
Eine positive Mutation ist eine Veränderung des Erbguts, bei der sich für die Träger eine verbesserte (biologische) Fitness ergibt.

Definition(en): neutrale Mutation
Eine neutrale Mutation ist eine Veränderung des Erbguts, bei der sich für die Träger keine veränderte (biologische) Fitness ergibt.

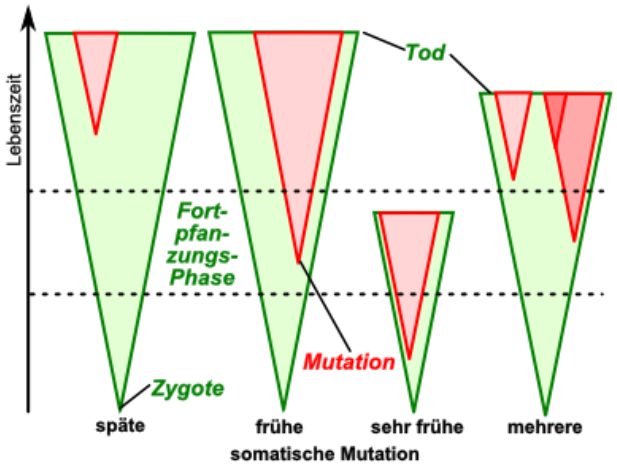
Besonders der Begriff der neutralen Mutation ist heftig umstritten. Vielfach wird mit zukünftigen Veränderungen von Umwelt-Bedingungen usw. argumentiert. Eine langfristigere Betrachtung der Bewertung kann aber bei jeder Art von Richtung in eine andere umschlagen, wenn sich zukünftig die Bedingungen verändern.
Im Sinne einer aktuellen Betrachtung sind die drei Varianten aber realistisch. Negative Mutationen machen rund 97 % aller Mutationen aus. Für positive schaätzt man die durchschnittliche Häufigkeit auf unter 2 %. Die restlichen gut 1 % sind wahrscheinlich neutrale Mutationen.

etablierte und spontane Chromosomen-Mutationen

		Mutationsformen		
		strukturelle		**numerische**
		Translokation, Inversion, Duplikation, Deletion, Fusion		Monosomien, Trisomien, Triploidien, Polyploidien
Mutationsort	**Geschlechts-chromosomen Gonosomen**	Beinflussung der Geschlechtsreife Fortpflanzungsstörungen	X	Phänotypveränderungen Syndrome Fortpflanzungsstörungen
	Körper-chromosomen Autosomen	Fitnessreduktion Kopplungsbrüche Fruchtbildungsprobleme		Embryonalsterblichkeit Letalität anatomische Missbildungen Stoffwechselveränderungen

Aufgaben:

1. *Interpretieren Sie das Diagramm!*
2. *Überlegen Sie sich, wie sich medikamentöse Behandlungen auswirken würden, wenn das Medikament die somatische Veränderung(en) beeinflusst!*
3. *Stellen Sie begründete Vermutungen auf, wie sich Mutationen, die zu Krebs führen, in einem Mehrzeller auswirken wüden!*



Auswirkungen von Mutationen in Mehrzellern

für die gehobene Anspruchsebene:

x. *Es sollen im Diagramm auch die Geschlechtszellen betrachtet werden. Wie müsste ein Basis-Diagramm dafür aussehen?*

x. *Diskutieren Sie die Auswirkungen von verschiedenen Mutations-Zeitpunkten auf einen Mehrzeller mit Geschlechtszellen!*

2

8.2.1. Mutations-Beispiele bei Pflanzen

erhöhte Polyploidie bei Pflanzen, die in Regionen höherer Breitengrade leben scheint evolutionär einen stabilisierenden Effekt zu haben (nur bei Pflanzen)

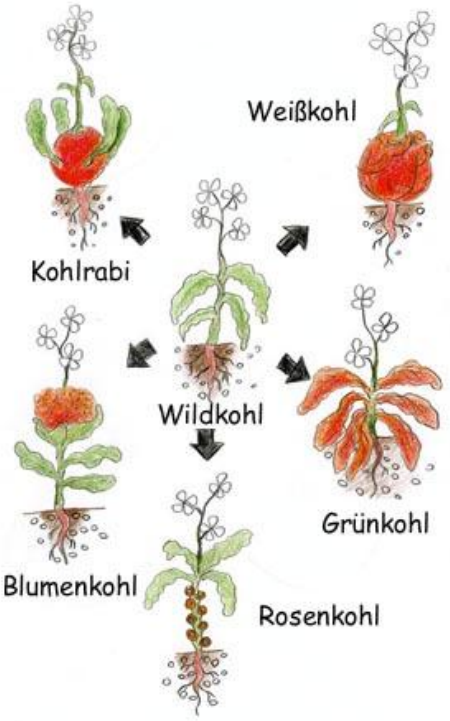
gezüchte Sorten des Kohl oder von anderen Kulturpflanzen oder Haustieren

alle breit bekannten Kohl-Sorten basieren auf zwei Arten *(s) Brassica oleracea* und *(s) Brassica rapa*

durch künstliche Selektion wurden Mutationen (z.B. dickerer Stengel) ausgewählt und weiter gezüchtet

heute praktisch Unterarten der Ursprungs-Arten
innerhalb der Art sicher kreuzbar; besondere Merkmale verlieren sich dann aber teilweise bzw. nach und nach

auch heute werden immer wieder neue Formen oder Misch-Formen gezüchtet



ausgewählte Kohl-Sorten
(genutzte Teile rötlich gefärbt)
Q: http://www3.hhu.de/biodidaktik/Nahrung/de/pflanzen/gemuse/sorten.html (Silke Lamby)

8.2.2. Mutations-Beispiele bei Tieren

Industrie-Melanismus beim Birken-Spanner

Birken-Spanner *(s) Biston betularia* normalerweise optimal an seinen Wirt – die Birke – angepasst → helle, leicht dunkel durchsetzte, Flügel-Beschuppung
in England (Manchester, Mitte bis Ende 19. Jhd.) zuerst entdeckt eine dunkle Form (Morph, carbonaria-Morph) mit nur leicht weiß durchzogener Schuppung
hier starke Industrialisierung mit durch rauchige Abgase (Ruß) stark abgedunkelten Birken-Rinde
die Fress-Feinde – diverse Sing-Vögel – fressen immer vornehmlich die eher auffälligeren Falter
dunkle Färbung durch verstärkte Melanin-Bildung, deshalb wird Effekt Melanismus genannt,
bei Gen-Analysen hat man zudem festgestellt, dass das carbonaria-Gen, welches für die erhöhte Melanin-Bildung verantwortlich ist, erst in jüngster Zeit entstanden ist (also ev. Mitte des 19. Jhd.), dies bestätigt die von vielen Biologen vertretende These, dass eine Art-Bildung innerhalb weniger Generationen erfolgen kann

bei mindestens weiteren 70 Schmetterlings-Arten wurden ähnliche Verdunklungs-Tendenzen beobachtet

helle und dunkle Morphe
des Birken-Spanners
Q: de.wikipedia.org (Olaf Leillinger)

KETTLEWELL-Experimente (1955)

Versuchs-Ort			
Versuchs-Bedingungen	**helle Form**	**dunkle Form**	Bemerkungen
Dorset			
nicht-industrielle, Wald-reiche Gegend typischer Birkenwald			
prozentualer Anteil Birken-Rinde			
ausgesetzt	496	473	
wieder eingefangen	62	30	
prozentualer Anteil	12,5	6,3	
Birmingham			
industriell geprägte Landschaft mit starker Ruß-Verschmutzung			
prozentualer Anteil Birken-Rinde			
ausgesetzt	137	447	
wieder eingefangen	18	123	
prozentualer Anteil	13,1	27,5	

Daten-Q: /25 , S. 60/

8.2.3. Mutations-Beispiele bei Menschen

bei der Replikation durchschnittlich 1 Fehler auf 1 Mrd. Basenpaare
bei Frauen sind 30 Zell-Teilungen der befruchteten Eizelle notwendig, um wieder eine Eizelle zu bilden
bei Männer sind es 100 Teilungen, die praktische Fehler-Rate nimmt im Alter deutlich zu
der Genetiker James CROW hat deshalb alternde Männer als das größte veränderliche Gesundheits-Risiko einer Population bezeichnet
selbst ein Kind von jungen Eltern unterscheidet sich schon in rund 200 Mutationen von seinen Eltern
(heute wird gesagt, dass biologisch gesehen Frauen mit 18 – 20 und Männer vor dem 18 Lebensjahr die besten Voraussetzungen haben, um ein gesundes Kind zu zeugen)

zwei Menschen unterscheiden sich durchschnittlich in einem pro 1000 Basenpaare
praktisch sind das also rund 6 – 10 Mill. Abweichungen – Snipes (single nucleotide polymorphisms) genannt

rund 40 % der Gesamtsterblichkeit in der Bevölkerung wird durch genetische Störungen verursacht
1 % der Neugeborenen tragen einen mongen bedingten Gen-Defekt
0,5 % eine Chromosomen-Aberration ()
4 – 5 % multifaktoriell bedingte Störung oder Mißbildung

derzeit über 300 numerische und strukturelle Chromosomen-Aberrationen bekannt
derzeit über 3000 monogen bedingte Krankheiten bekannt, viele davon aber sehr selten vorkommend
1500 monogen autosomal
1100 autosomal rezessiv
200 X-chromosomal

Sterblichkeit der Zygoten 90 %
Sterblichkeit der Embryonen 25 %
15 % der Schwangerschaften enden nach dem 1. Monat durch Spontan-Abort (70 % dieser Aborte zeigen schwere genetische Schäden)
im 2. und 3. Monat weisen 60 % der Embryonen (der Aborte ???) chromosomale Anamalien auf

neben genetischen Ursachen auch allgemeine (Umwelt-bedingte, zufällige) Entwicklungs-Störungen relevant
Bei Kindern mit Entwicklungs-Schäden sind nur bei 5 – 20 % genetische Ursachen vorhanden. Für geistig retardierte (zurückgebliebene) Kinder sind es nur 3 % genetische Gründe.

7 % der Kinder mit Behinderungen und rund 50 % der Todesfälle haben genetische Gründe

multifaktorielle Störungen sehr weit verbreitet
rund 40 % der Bevölkerung leiden unter essentieller Hypertonie ()
rund 1 % an Schizophrenie
rund 5 % an Diabetes (mit epidemischem Charakter)

empirische Erb-Prognose

Berechnung über Häufigkeit in der Bevölkerung (Region, Volksstamm, Nationalität) und MENDELschen Regeln möglich
bei einer Gefährdung von 1 : 100 wird Risiko als gering eingeschätzt, bei 1 : 10 als hoch;
aus Stammbaumanalysen sind auch Aussagen von 1 : 4 bis 1: 1 machbar!!!
hier ist dann entweder von einer Schwangerschaft abzuraten, eine künstliche Befruchtung mit Fremd-Samen und eine pränatale Diagnostik anzuraten

auch für multifaktorielle Störungen sind Aussagen möglich, aber wenig Aussage-kräftig, da sie deutlich unter 1 : 100 bis 1 : 100.000 liegen (für eine einzelne Störung)
da aber viele verschiedenen Störungen – durch unzählige Kombinations-Möglichkeiten – denkbar sind summieren sich die Einzel-Häufigkeiten zu oben erwähnten Prozentzahlen

Siebtests (Screening)

Massen-Screening für Phenylketonurie (GUTHRIE-Test), Störungen der Neuralrohr-Entwicklung (AFP-Spiegel (α-Fetoprotein))

Cri-du-Chat-Syndrom

Prader-Willi-Syndrom

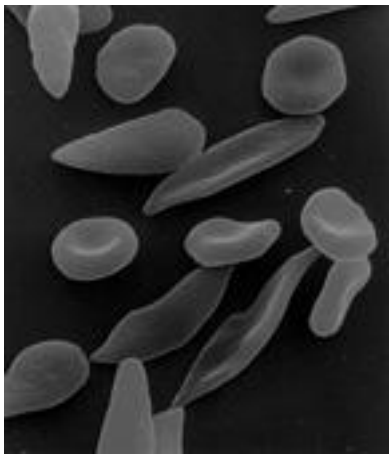
Down-Syndrom

Geschlechts-Ausprägung

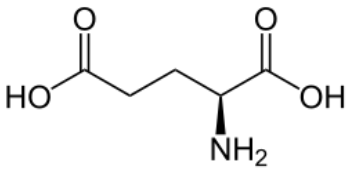
			Frau (Weibchen)				
	Meiose-Situation		22 + 0	22 + X	22 + XX	22 + XXX	22 + XXXX
		Gamet	22 + 0	22 + X	22 + XX	22 + XXX	22 + XXXX
Mann (Männchen)		22 + 0	2x 22 + 00 letal	2x 22 + X0	2x 22 + XX	2x 22 + XXX	2x 22 + XXXX
		22 + XY	2x 22 + XY	2x 22 + XXY	2x 22 + XXXY	2x 22 + XXXXY	
		22 + X	2x 22 + X0 Frau mit TURNER-Syndrom	2x 22 + XX **Frau** ***(normal)***	2x 22 + XXX	2x 22 + XXXX	2x 22 + XXXXX
					Poly-X-Frauen (Super-Weibchen (/ -Frauen) *zunehmend schwachsinnig*		
		22 + Y	2x 22 + Y0 letal	2x 22 + XY **Mann** ***(normal)***	2x 22 + XXY	2x 22 + XXXY	2x 22 + XXXXY
					Mann mit KLINEFELTER-Syndrom *weibliche Gestalt; schwach ausgebild. sekund. männl. Merkmale*		
Sonderfälle genetisch schon verbelastet		22 + YY	letal	2x 22 + XYY Mann *(?Phänotyp)*	2x 22 + XXYY		
					zunehmend schwachsinnig		
		22 + XX	2x 22 + XX				

(c,p)1998 - 2023 lsp:dre

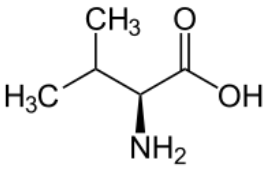
Ein Beispiel ist die Sichelzellen-Anämie des Menschen. Menschen, die dieses Merkmal tragen, besitzen veränderte rote Blutkörperchen (Erythrozyten) durch ein verändertes Hämoglobin. Lediglich eine einzige Aminosäure ist in der β-Kette ausgetauscht worden. An der Position sechs befindet sich nun Glutaminsäure statt Valin in der Peptid-Kette.
Die normalerweise bikonkave Form der Erythrozyten kann nicht aufgebaut werden. Stattdessen entsteht ein schlaffes, sichelförmiges Gebilde, das nur sehr wenig Sauerstoff transportieren kann. Heterozygoten bilden beide Formen der Erythrozyten, so dass eine – noch – ausreichende Sauerstoffversorgung realisiert werden kann.



normale und sichelförmige rote Blutkörperchen (Erythrozyten)
Q: www.cc.nih.gov



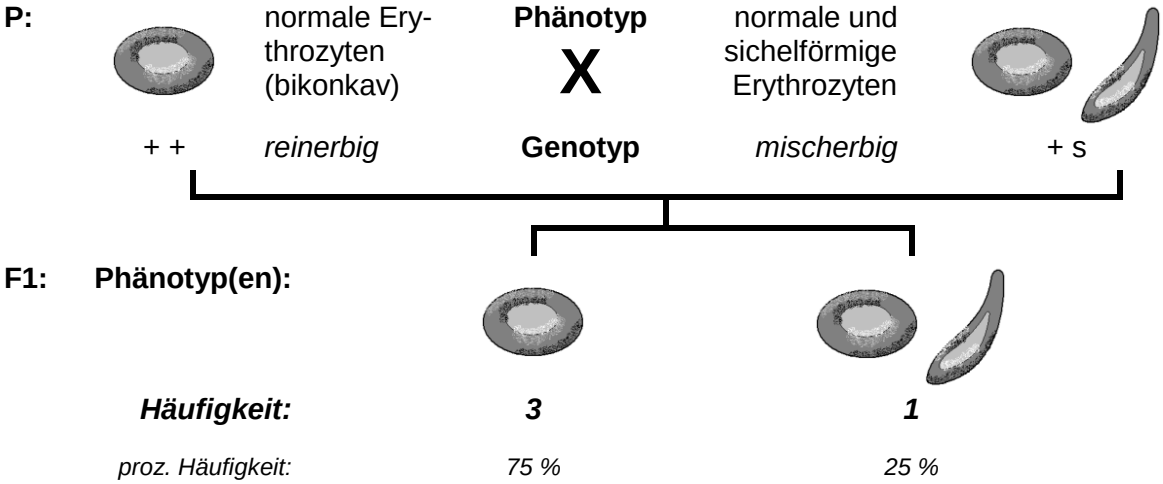
Aminosäure Glutaminsäure
Q: de.wikipedia.org (NEUROtiker)



Aminosäure Valin
Q: de.wikipedia.org (NEUROtiker)

Der Erbgang zwischen einem gesunden (normalen) Homozygoten und einem Heterozygoten (Überträger der Krankheit, Konduktor) sieht so aus:

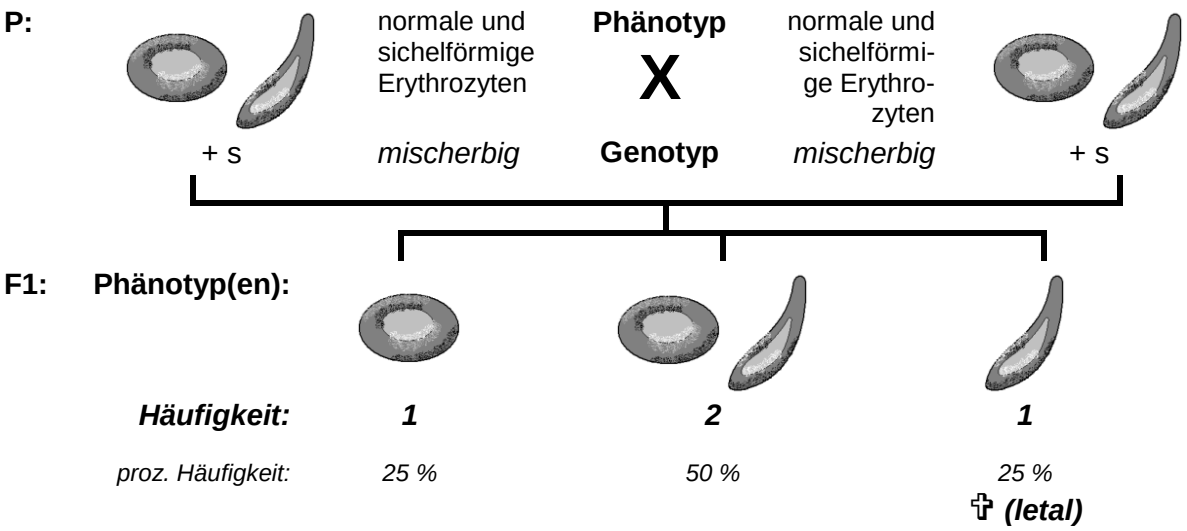
(s) Homo sapiens (Mensch)



Hat ein Elternteil die genetische Anlage für die Sichelzellen-Anämie (mischerbig), dann ist wieder eins von vier Kindern Träger des Merkmals.

(c,p)1998 - 2023 lsp:dre

Problematischer ist der Fall, wenn beide Elternteile Träger des Merkmals sind.

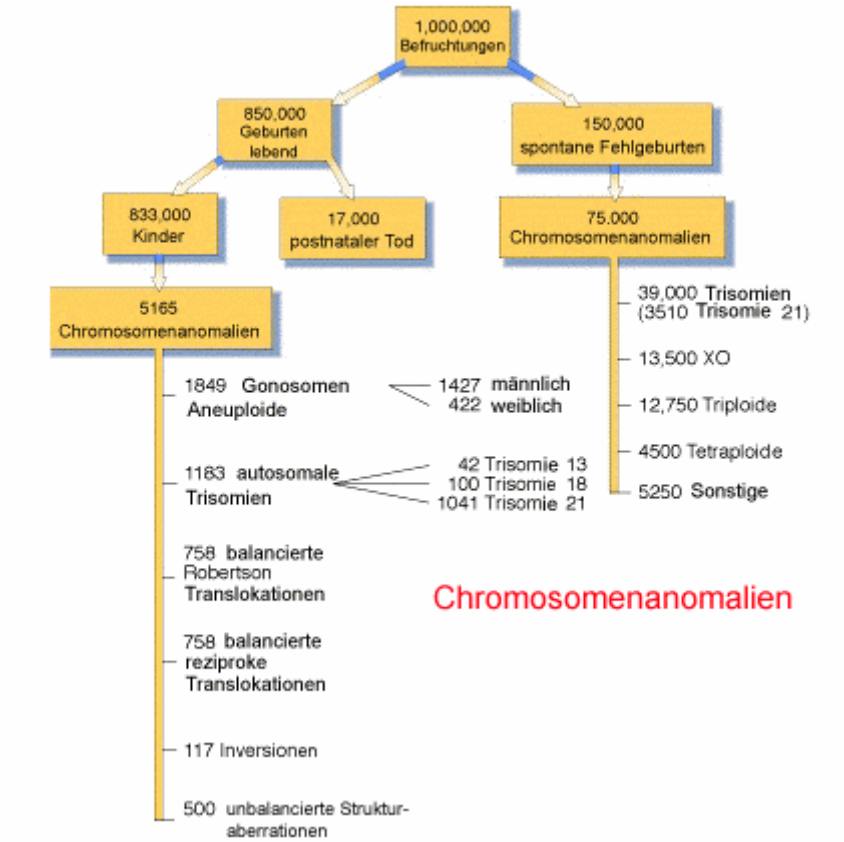


Im homozygoten Fall sind die Betroffenen nicht lange lebensfähig (erreichen selten Geschlechtsreife). (Ironie des Schicksals: die Heterozygoten sind unanfälliger gegen Malaria. Homozygoten leiden wesentlich weniger an Malaria. Warum könnte das so sein?)

Aufgaben:

1. *Überprüfen Sie das Auftreten der zwei Phänotypen in beiden obigen Kreuzungsschemata mit Hilfe vollständiger Schemata! Welche Genotypen entstehen jeweils? Prüfen Sie die Gültigkeit der 1. und 2. MENDELschen Regel!*
   Sichelzellanämie kommt im Prinzip nur in Malaria- und angrenzenden Gebieten vor. Heterozygote Menschen haben sowohl normale als auch sichelförmige rote Blutkörperchen. In der dunkelhäutigen (negriden) Population der USA kommt das Gen heute nicht vor (nur in einem vernachlässigbaren Anteil mit nachgewiesener afrikanischer Quelle (Einwanderung/Versklavung/Einschleppung vor rund 250 Jahren)).
2. *Erklären Sie das Phänomen der Verbreitung für die Sichelzellanämie!*
3. *Welche Auswirkungen auf die Verbreitung der Malaria hätte eine vollständige Ausrottung der Sichelzellanämie z.B. durch Gentherapie?*
4. *Die Sichelzell-Anämie wird als Beispiel für eine kodominante Vererbung angeführt. Erläutern Sie, was man darunter versteht! Stellen Sie einen passenden Erbgang auf!*

Veränderte Gene (Allele) sind also nichts anderes, als fehlerhafte Kopien oder anderweitig beschädigte Originale.
Viele Mutationen lassen sich beim Menschen oder bei gezüchteten Organismen durch Familiengeschichten oder Stammbäumen über mehrere Generationen verfolgen. Zur Darstellung von solchen Erbkrankheiten wird hier ein allgemeiner Modellstammbaum verwendet. Jedes Paar hat jeweils vier Nachkommen, die jeweils möglichen Merkmalskombinationen repräsentieren. Der Zufall bei der Gametenauswahl wird also nicht beachtet.



Q: http://www.biokurs.de/bs13-21/

8.2.4. besonders wirksame Mutagene

Akridin-Farbstoffe zerstören A-T-Paarung durch Umwandlung des Thymin → Basen-Verlust in einem Strang der DNS

das dreckige Dutzend
Herbizide etc. mit extrem langer Verweilzeit im Ökosystem, hohe Giftigkeit, breite Wirkung, sehr wahrscheinlich Krebs-erregend

aktuelle Diskussion (2016) um Roundup (Glyphosat)
Breitband-Herbizid
verstärkter Chemie-Einsatz auf Feldern, um Zeit- und Geräte-aufwendiges Pflügen zu vermeiden (→ starke Störung der Feld-Ökosysteme)

UV-Licht wird besonders für die Dimer-Bildung zwischen zwei benachbarten Thymin-Nucleotiden verantwortlich gemacht
durchdringt aber nur die obersten Gewebe-Schichten; gefährlicher Auslöser von Mutationen in Haut-Zellen → Haut-Krebs (malignes Melanom)

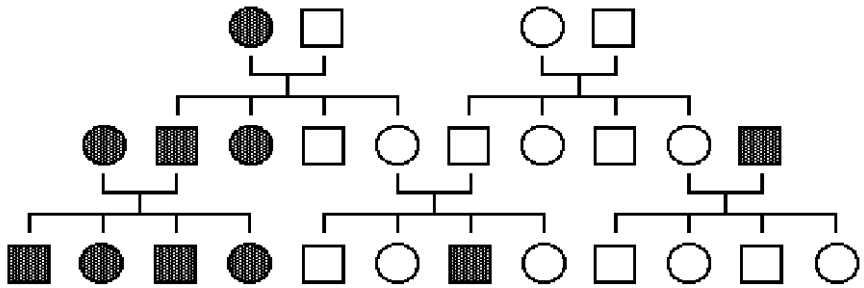
RÖNTGEN-Strahlung bewirkt sehr häufig Strangbrüche

weitere Gefahren durch unkalkulierbare Synergie-Effekte; zu erwarten sind normal entweder additive oder multiplikative Effekte, von einigen Faktoren-Kombinationen sind bis zu 1000facher Verstärkungs-Effekte bekannt

oft unterschätztes Risiko durch Kosmetika, Reinigungsmittel, häusliche Desinfektionsmittel, Konservierungsmittel, Lebensmittelzusätze, …
hier sind die Synergie-Effekt nicht man annährend abschätzbar

8.3. weitere spezielle Mutationen beim Menschen und ihre physiologischen Konsequenzen

1. Beispiel: autosomal rezessiv vererbtes Merkmal (z.B. Phenylketonurie (PKU))



Krankheitsbild:
bei Nichtbehandlung leicht mongoloides Aussehen mit Schädigung des Gehirns; Urin riecht nach Mäusekot

s.a. → **Exkurs: Phenylketonurie (PKU, Brenztraubensäure-Schwachsinn)**

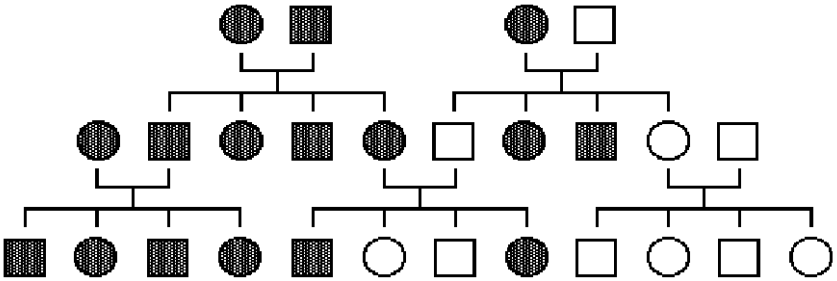
Normaltyp / Wildtyp (weiblich / männlich)
Merkmalsträger (weiblich / männlich)

Aufgaben:

1. ***Skizzieren Sie den Modellstammbaum (Phenylketonurie) so ab, dass noch Genotypen ergänzt werden können!***
2. ***Geben Sie für alle Organismen im Stammbaum den jeweiligen Genotyp an! Verwenden Sie folgende Zeichen:***

   + .. Wildtyp, normal p,P .. verändertes Allel ? .. unklares Allel

2. Beispiel: autosomal dominant vererbtes Merkmal (z.B. Vielfingerigkeit (Polydaktylie))



Krankheitsbild:

Q:de.wikipedia.org (Drgnu23)

Normaltyp / Wildtyp (weiblich / männlich)
Merkmalsträger (weiblich / männlich)

Aufgaben:

1. ***Skizzieren Sie den Modellstammbaum (Vielfingerigkeit) ab!***
2. ***Geben Sie für alle Organismen im Stammbaum den jeweiligen Genotyp an! Verwenden Sie folgende Zeichen:***

   + .. Wildtyp, normal v,V .. verändertes Allel ? .. unklares Allel

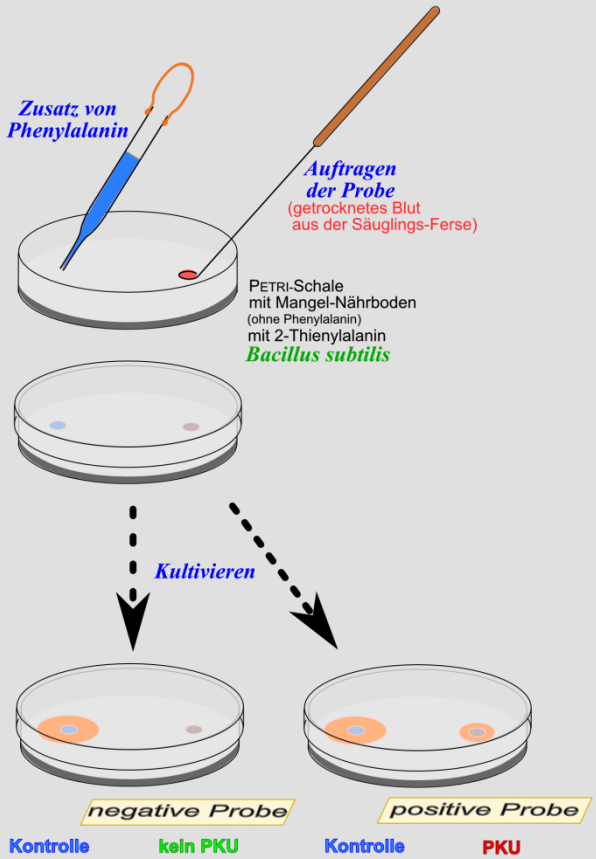
Exkurs: Phenylketonurie (PKU, Brenztraubensäure-Schwachsinn)

auch: FÖLLING-Syndrom; Phenylurie, Oligophrenia phenylpyruvica, engl.: phenylketonuria, phenyluria

Symptome (Merkmale, Beschwerden, Krankheitsbild):
geistige Behinderung (Schwachsinn -> Idiotie, nur 5% normal), Schädigung der Nervenzell-aktivität (wegen Aminosäure-Mangel), verzögerte körperliche Entwicklung, Krampfanfälle, Hautekzeme, helle Komplexion, reduzierte Resorption im Darm, geringere Lebenserwartung
Kinder kranker Mütter zeigen meist folgende Symptome: allgemeine Retadierung, Minderwuchs, Anfälle, Zerebralschäden, Mikrozephalie, Gesichtsfehlbildungen, Herzfehler

(Erkennung):
Neugeborenen-Screening u.a. mit GUTHRIE-Test (1953; *(s) Bacillus subtilis* in einem Minimalnährmedium mit Hemmstoff (2-Thienylalanin (β-Thienylalanin) ist Antimetabolit zu Phenylalanin); die Bakterien entwickeln sich nicht oder nur minimal;
bei Zugabe von Phenylalanin (als Probenmaterial oder zur Kontrolle) wird Hemmung aufgehoben, das Phenylalanin verdrängt den Hemmstoff von bestimmten Enzymen, diese können nun arbeiten und die Bakterien entwickeln sich normal;
Entwicklung der Bazillen ist Indiz für nicht abgebautes Phenylalanin; je mehr desdo gefährlicher), Ring- bzw. Hof-Größe in der PETRI-Schale lässt Aussage über Phenylalanin-Menge zu

nach einer normaler Geburt kann schon 24 Stunden nach der ersten Milchgabe eine PKU nachgewiesen werden



Nährboden mit Hemmstoff + Bakterien + gesundes Blut → → kein Bakterien-Wachstum → → Test negativ (keine PKU)
Nährboden mit Hemmstoff + Bakterien + Phenylalanin-haltiges Blut → → Bakterien-Wachstum → → Test positiv (es liegt (wahrscheinlich) PKU vor)

historisch erster Test (1934) mit Eisen(III)-chlorid (FÖLLING-Probe)
heute abgelöst durch feinere Nachweis-Methoden für Phenylalanin (z.B. Massenspektroskopie)

(physiologische) Ursache(n):
Störung der Oxidation von Phenylalanin zu Tyrosin durch Defekt des Enzyms Phenylalanin-4-hydroxylase (Phenylanalinase)
Phenylalanin-4-hydroxylase: Oxidoreductase der Leber

normal:

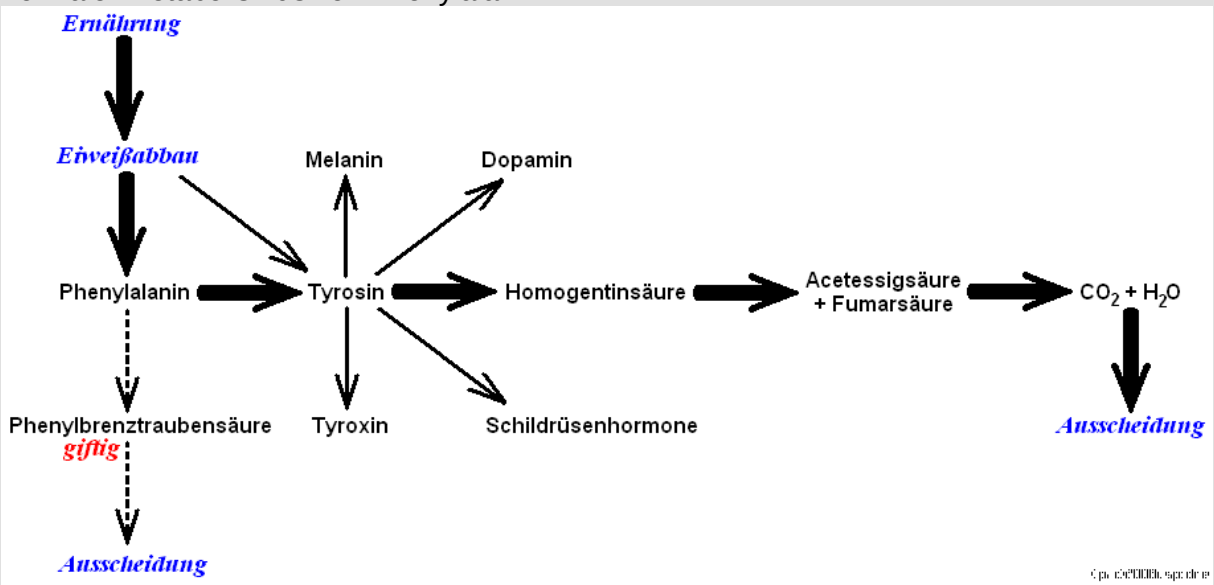
$$\text{L-Phenylalanin} + \text{Tetrahydropteridin} + O_2 \xrightarrow{\text{Phenylanlinase}} \text{L-Tyrosin} + \text{Dihydropteridin} + H_2O$$

Therapie (Behandlung):
z.B. mit (strenger) Phenylalanin-armer Diät (bis zum Abschluss der Gehirnentwicklung / 8. - 12. Lebensjahr, selten nur für 1. Lebensjahr notwendig)
bei früher Erkennung und Therapie gute Prognose; nur Behandlung der Symptome möglich, da genetisch veranlagt
Behandlung (Phenylalananin-Reduzierung) auch während Schwangerschaft notwendig

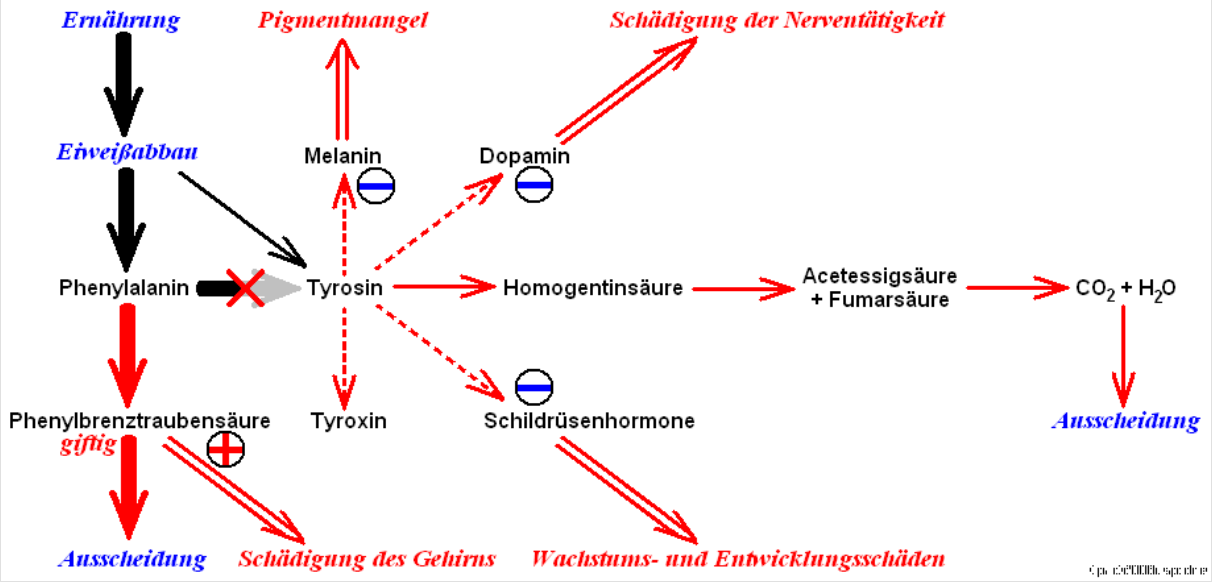
Epidemiologie (Verbreitung):
Verbreitung in Population 1 : 10'000 (Geburten) (einigen Regionen 1 : 5'000)
Heterozygoten-Anteil 1 : 50; d.h. jeder 50zigste ist zu 50% Überträger des Gens zur Zygote
autosomal-rezessiv

Vorbeugung:
nur gegen die Wirkung bei Embryo möglich
Humangenetische Beratung
Chorionzottenuntersuchung: 10. – 12. Schwangerschaftswoche
Fruchtwasseruntersuchung (Amniozentese): 16. – 18. Schwangerschaftswoche

normaler Metabolismus von Phenylalanin:



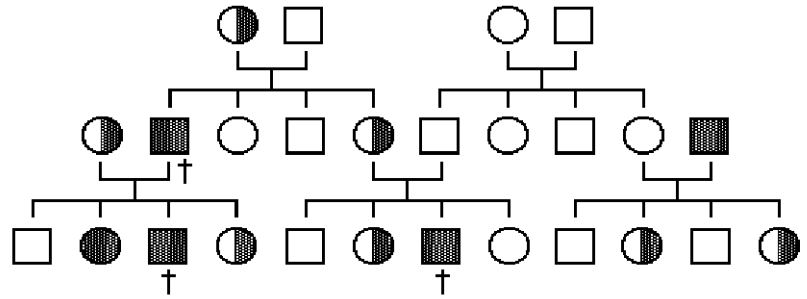
gestörter Metabolismus:



Internet-Links:

➔ Störung der Metabolismen bei Tyrosinose, Alkaptonie und Albinismus /15, S. 100/

3. Beispiel: X-gonosomal rezessiv vererbtes Merkmal (z.B. Bluterkrankheit A (Hämphilie))



Normaltyp / Wildtyp (weiblich / männlich)
Merkmalsträger (weiblich / männlich)
Überträger (weiblich / männlich)
† gestorben / tödlich

Hinweis: gestorben heißt entweder gleich bei der Geburt oder vor der Geschlechtsreife oder selten auch später, aber direkt ursächlich am geerbten Merkmal (alle anderen Organismen sind oder werden auch sterben (aus natürlichen Gründen)
Überträgerin wird Konduktorin genannt; Häufigkeit 1 : 5.000 bei männlichen Nachkommen; meist Neumutationen; nur 30 Fälle bei Frauen bekannt; manifestiert sich zum ersten Mal im frühen Kindesalter bei Nasenbluten, Zahnextraktion, größere Verletzungen usw.

Aufgaben:

1. Skizzieren Sie den Modellstammbaum (Bluterkrankheit A) ab!

2. Geben Sie für alle Organismen im Stammbaum den jeweiligen Genotyp an! Verwenden Sie folgende Zeichen:

+ .. Wildtyp, normal b,B .. verändertes Allel ? .. unklares Allel

Mutationen in Körperzellen wirken sich sehr verschieden aus. Wie bei den Keimzellen sind nur wenige Mutationen so stabil, dass die Zellen überleben können. Die meisten Veränderungen werden sofort durch die Natur ausgelesen. Die Zellen sterben ab und die Bestandteile werden einfach von den Nachbarzellen absorbiert. Von den wenigen stabilen Mutanten sind nur einige wirklich gefährlich (z.B. gutartige Wucherungen / Geschwüre). Wenn bei ihnen z.B. die Teilungsfähigkeit nicht mehr intern reguliert wird, kommt es zur Bildung von Geschwüren. Bösartige Geschwüre bezeichnen wir dann auch als Krebs.
Die Entstehung von Krebs ist nach heutigem Wissens häufig erblich veranlagt. Ob ein Krebs ausbricht, hängt aber von Unmengen innerer und äußerer Faktoren ab. Viele unserer heutigen Lebensgewohnheiten schädigen das innere Immunsystem so gewaltig, dass fast zwangsläufig eine Anlage auch zur Ausprägung kommt.
Der Schutz aller Lebewesen und der Menschheit vor Mutagenen wird eine der wichtigsten Aufgabe unserer und künftiger Generationen sein. Ansonsten, und das ist unausweichlich, wird sich die wohl intelligenteste Art auseinander mutieren, degenerieren und von diesem Planeten unwiderruflich verschwinden. Das Leben auf der Erde wird auch ohne den Menschen weiter existieren. Irrtümer und (für den großen Zweck) ungeeignete Mutanten werden schon seit rund 3,5 Milliarden Jahren einfach und systematisch von der Natur eliminiert.

Aufgaben:

Die abgebildeten Stammbäume stammen aus nachfolgendem Lehrbuch:

KAHN, Fritz: Das Leben des Menschen – Eine volkstümliche Anatomie, Biologie, Physiologie und Entwicklungsgeschichte des Menschen.-Band I.-Stuttgart: Kosmos, Gesell. d. Naturfreunde, Franck'sche Verl.-handlung 1922

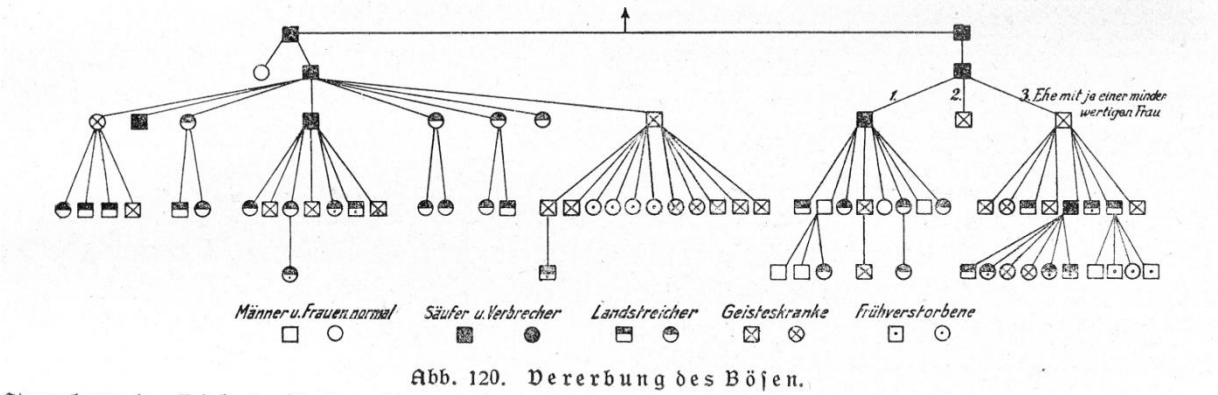


Abb. 120. Vererbung des Bösen.
Stammbaum der Trinkerfamilie Zero, die in 5 Generationen unter 77 Nachkommen 70 Säufer, Verbrecher, Geisteskranke früh verstorbene Kinder und Landstreicher hervorbrachte. (Vergl. Abb. 121.)

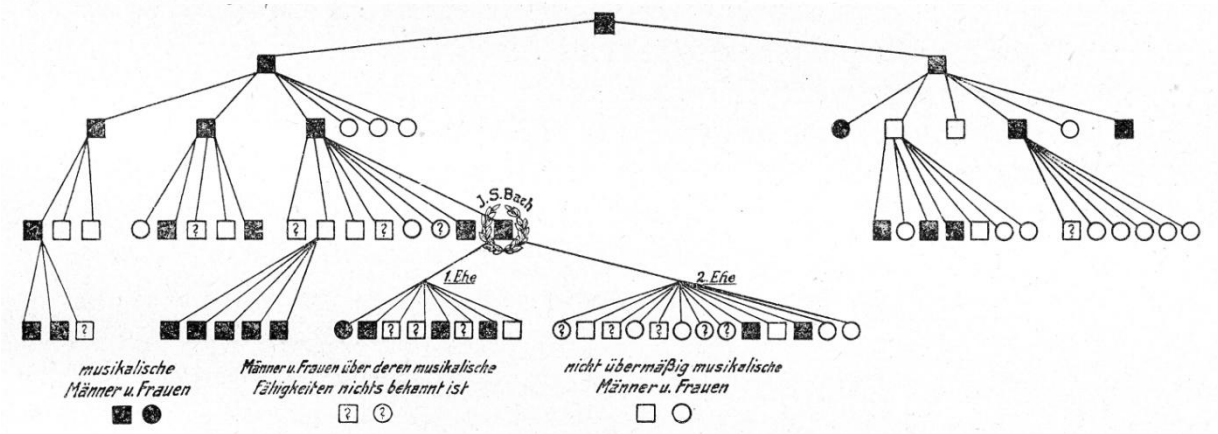


Abb. 121. Vererbung des Guten.
Stammbaum der Familie Bach, die in 5 Generationen unter 73 Nachkommen 30 bekannt musikalische Menschen hervorbrachte.

1. Interpretieren Sie die Stammbäume jeweils für sich!

2. Vergleichen und bewerten Sie die Stammbäume miteinander!

Chorea-HUNGTINTON (Veittanz, HUNGTINTON-Erkrankung)

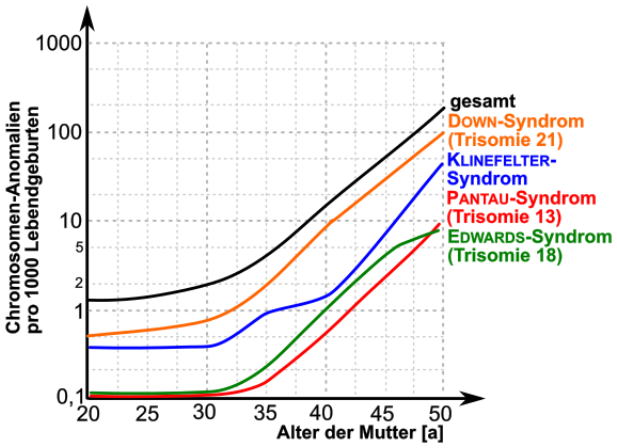
Beispiel für eine Duplikation
Normal im codogenen Bereich 10 – 34 aufeinander folgende CAG-Nukleotide
im HUNGTINTON-Protein findet man dann entsprechend viele Wiederholungen von Glutamin
bei Erkrankten sind es 36 – 121; je mehr CAG-Nukleotide, umso stärker ist die Krankheit ausgeprägt und umso früher beginnt sie
autosomal, dominanter Erbgang

ALZHEIMER-Erkrankung ("ALZHEIMER")

mutiertes APP-Gen auf Chromosom 21

komplexe Aufgaben (zur Vorbereitung auf eine Klausur od.ä.):

1. Welche Mutationen treten bei Menschen häufiger auf, als bei anderen Säugetieren? Erläutern Sie Ihre Feststellung(en)!
2. Interpretieren Sie das Diagramm!
3. Leiten Sie Empfehlungen zu Schwangerschaften aus rein biologischer Sicht ab!
4. Diskutieren Sie im Kurs die Empfehlungen von 3. bezüglich Ihrer Lebensplanung und den gesellschaftlichen Rahmen-Bedingungen!



5. Welche Verbesserungen / Veränderungen müsste die Gesellschaft angehen, damit biologische Sachverhalte und die alltägliche Rahmen-Bedingungen besser unter ein Hut kommen können?

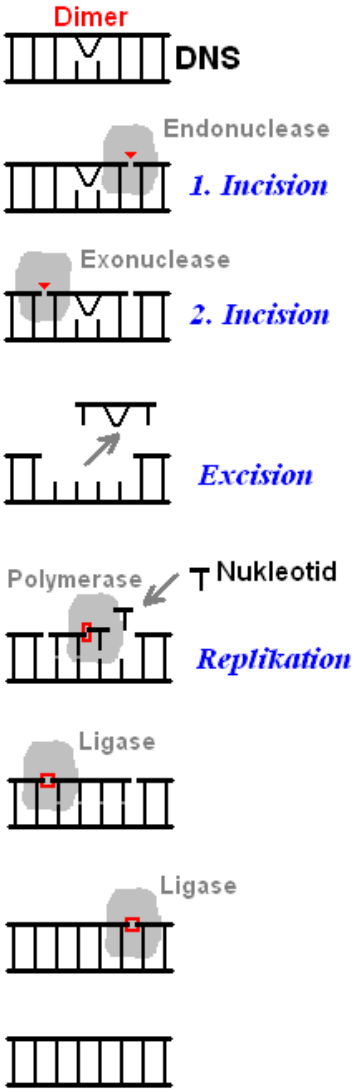
8.4. Reparatur-Mechanismen für bestimmte DNS-Schäden

Scheinbar sind die in den Organismen vorhandenen Reparatur-Mechanismen evolutionär sinnvoll verteilt. Bei Organismen, die kurze Generations-Phasen mit entsprechenden kurzen Lebens-Zeiträumen besitzen, werden zumeist wenige Reparatur-Mechanismen beobachtet. Wir Menschen oder andere langlebige Organismen besitzen vergleichsweise viele Mechanismen.

8.4.x. Rück-Mutation

8.4.x. Excisions-Reparatur von Dimeren

auch als Abschnitts-Reparatur bezeichnet
bei vielen Organismen beobachtet



8.4.x. Reparatur-Mechanismen beim Menschen

verschiedene Untersuchungen lassen den Schluss zu, dass es bei höheren und länger lebenden Organismen besonders viele und z.T. sehr präzise Reparatur-Mechanismen gibt

fehlende Reparatur-Mechanismen werden z.T. als Krankheiten sichtbar

Beispiel: Xeroderma pigmentosum (XP)

relativ selten
durch UV-Strahlung kommt es sehr schnell zu Haut-Rötungen mit ev. nachfolgender Tumor-Bildung an der bestrahlten Stelle
Betroffene (Homocygote) sterben meist schon vor dem Schulalter
extremer Hautschutz notwendig (Haut-Cremes mit sehr hohem Lichtschutz-Faktor), verringerter Auffenthalt im Freien, keine unbedeckten Hautstellen im Freien
Ursache ist fehlendendes Enzym Endonuclease, welches eigentlich die schadhaften Stellen herausschneiden soll
in Folge treten immer mehr – nicht reparierte – T-Dimere auf

8.5. epigenetische Veränderungen / Vererbung

Alle bisher besprochenen Mutationen hatten in der endgültigen Konsequenz eine Veränderung der Basen-Sequenz zur Folge. Entweder es wurde in der normalen Sequenz mindestens eine Base ausgetauscht, entfernt bzw. hinzugefügt oder es wurde durch Chromosomen-Mutation gleich die ganze Sequenz zerstört bzw. ist irgendwie anders verloren gegangen.
Schon LINNE beschrieb eine besondere Form des Leinkrautes *(s) Linaria vulgaris*. Es hatte statt der typischen zygomorphen Lippenblüten radiär-symetrische Röhrenförmige Blüten. Lange interpretierte man dieses als einen Gen-Defekt. Die fortwärende Weitergabe an die Nachkommens-Generationen konnte mit den MENDELschen Regeln nicht erklärt werden.
Heute wissen wir, dass bei beiden Leinkraut-Formen die völlig gleichen Basen-Sequenzen vorhanden sind. Bei der veränderten Form mit den Röhren-Blüten ist es aber zu einer Methylierung von Cytosin-Basen im betreffenden Gen (Lcyc) gekommen. Dadurch wurde das Gen inaktiviert und es werden nur einfache, früh-evolutionäre Röhren-Blüten erzeugt. Das Protein, was maßgeblich für die zygomorphe Blüten-Bildung verantwortlich ist, wird nicht produziert.

Echtes Leinkraut (Blütenstand)
Q: de.wikipedia.org (Georg Slickers)

Bei Mäusen hat Brain DIAS ein epigenetisches Phänomen hinsichtlich von Geruchs-Konditionierung beobachtet. Er setzt männliche Mäuse ab und zu dem Geruch von Acetophenon aus. Wenn die Mäuse diesen suüßen, Mandel-artigen Stoff rochen, erhielten sie einen schwachen Stromschlag in die Pfoten. Die Männchen wurden dann mit unkondtionierten Weibchen gepaart. Interessanterweise zeigten die Nachkommen der konditionierten Männchen eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Acetophenon und reagierten auch empfindlicher auf andere Gerüche. Als Vergleich-Gruppe wurde Männchen verwendet und gekreuzt, die nicht hinsichtlich Acetophenon konditioniert wurden. Selbst bei den Enkeln ließ sich der Effekt noch nachweisen. Ganz offensichtlich kam es hier zu einer Umwelt-abhängigen Vererbung, die aber nicht über das Genom selbst, sondern nur durch seine chemische Modifikation weitergegeben wurde.
In der wissenschaftlich interessierten und informierten Öffentlichkeit gelangte im Jahr 2000 eine große schwedische epidemiologische Untersuchung von Effekten der Hungersnöte nach den Kriegen. Die Enkel der Männer, die vor einer Hungersnot pubertierten, waren später weniger von Herzerkrankungen und Diabetes betroffen.
Zu den epigenetischen Vorgängen gehört aber auch die Bildung der BARR-Körperchen bei den Frauen, um kein Übermaß an aktiven X-Chromosomen-Genen im weiblichen Körper zu haben (→ 5.3.1. Vererbung des Geschlechts). Eines der "überzähligen" X-Chromosomen wird zufällig ausgewählt und dann eine Methylierung vorgenommen. Das Chromosom ist dann inaktiviert.
Man geht heute davon aus, dass es über die Methylierung von Genen möglich ist, bestimmte aktuelle Umwelt-Beeinflussungen an einzelne oder mehrere Nachkommens-Generationen "zu vererben". Für die epigenetische Vererbung kann man also auch eine gewisse, eingeschränkte Gültigkeit der Vorstellung von LAMARCK feststellen. Allerdings gilt das aus unserer derzeitigen Forschungssicht nur ausnahmsweise und in einem eigeschränktem Umfang. In keinem Fall aber im (Makro-)evolutionären Sinn.
Wegen diesem Hauch von LAMARCK ist die Epigenetik ein heiß umstrittener Fachbereich der Biologie.
Beim Menschen steht z.B. die Schwergewichtigkeit bei Kindern im Verdacht epigenetisch über die Mütter "vererbt" zu werden. Aber auch Männer leisten ihren epigenetischen Beitrag

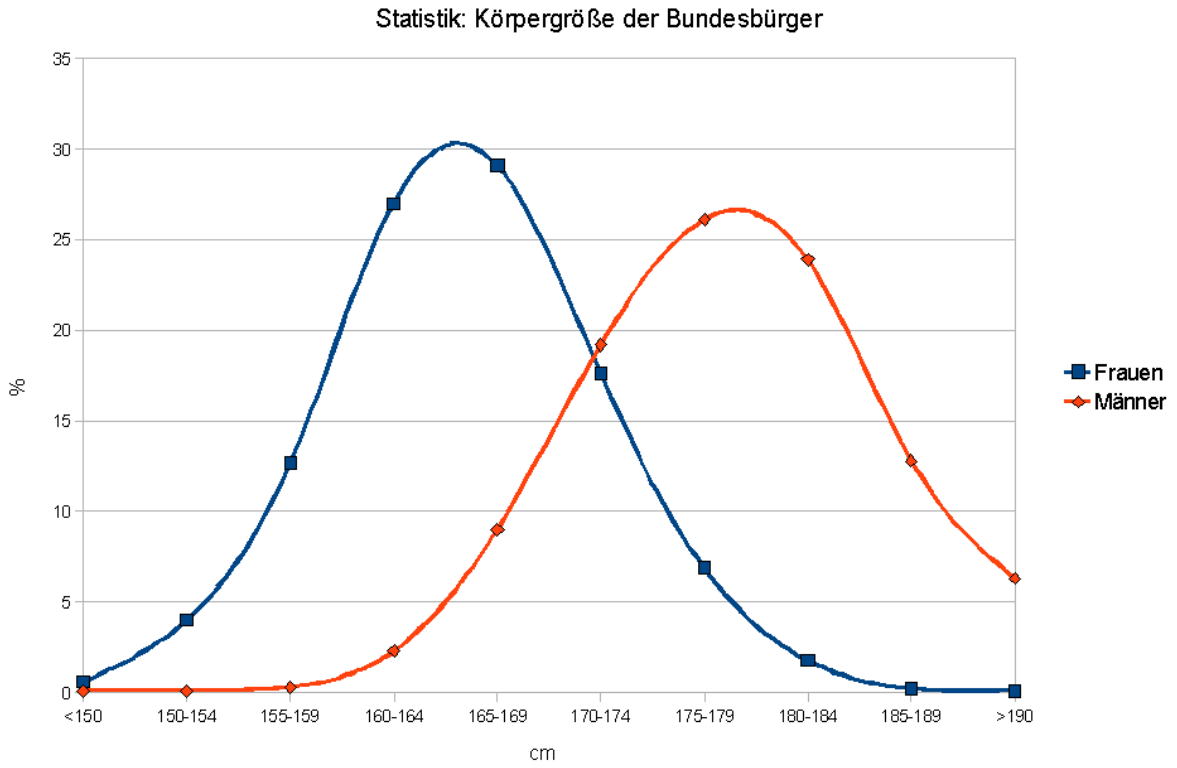
zur Schwergewichtigkeit. Betroffen sind hier laut einer britischen Studie aus dem Jahr 2005 die Kinder von Männern, die schon vor dem 11. Lebensjahr mit dem Rauchen begonnen hatten.
Für Ratten ist mittlerweile nachgewiesen, dass Fett-reich ernährte Väter verstärkt Töchter mit einer Prä-Diabetes zeugen.
Der genaue Mechanismus der Methylierung – also wie die Umwelt-Veränderung die chemische Modifikation auf die DNS überträgt – ist noch nicht geklärt. Da bestimmte epigenetische Effekte nach einer oder mehrerer Generation wieder verschwinden können, ist auch der "Demethylierungs"-Vorgang völlig offen.

Aufgaben:

1.

2.

3. Für Deutschland hat statista.org das folgende Diagramm veröffentlicht. Es soll das gemeinsame Wirken von Erbanlagen und Umwelt bei der Ausprägung eines Merkmals (hier Körpergröße) stützen. Prüfen Sie, ob das Diagramm (bzw. die dahinterstehenden Daten) wirklich eine solche Interpretation zulassen? Begründen Sie Ihren Standpunkt! (Alltag-Erfahrungen können mit in die Argumentation eingebracht werden.)



Q: de.wikipedia.org (IchBinEuerHeld)

9. weitere traditionelle Fach-Gebiete der Genetik

Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen
Wie funktioniert die klassische / traditionelle Züchtung? Wie züchtet man heute neue Sorten / Rassen / …? Warum ist die eigene Saatgut-Gewinnung aus einer gekauften Hybrid-Sorte keine gute Idee? Kann man das irgendwie austricksen? Kann man sich seine eigenen Hybriden züchten? Ist der höhere Preis von Hybrid-Sorten wirklich berechtigt? Bringt die Auslese von Kranken / Behinderten / Geschädigten (auf Dauer) genetische Vorteile für die Population?

9.x. Züchtung

Züchter (von mittelhochdt.: Zühter = Lehrer, Erzieher) → Baumschule
engl.: breeding
gezielte Formung der Nachkommenschaft
Beginn der selektiven Zuchtwahl wird dem Briten Robert BAKEWELL (1725 – 1795) zugeschrieben (hatte den Beinamen "Großer Verbesserer", weil er bei diversen heimischen Nutztier-Rassen für deutliche Fortschritte sorgte); inspirierte ev. auch DARWIN (1859) in seiner Evolutions-Theorie von "natürlicher Zuchtwahl" zu sprechen
durch Züchtung werden gemeinhin nur Rassen / Unterarten usw. beeinflusst
eine echte Art-Bildung wird nur bei wenigen Beispielen anerkannt:
Weichweizen (s) Triticum aestivum
Kulturapfel (s) Malus domestica
Zitrusfrüchte (sehr undurchsichtige und komplizierte Taxonomie)
Hausrind (s) Bos primigenius taurus; (s) Bos taurus; (s) Bos primigenius (Auerochse (✝))
andere Haustiere besitzen taxonomischen selten den Status einer Unterart, meist sind es nur Formen / Rassen mit geringfügigem Abstand zu den Wildtieren

Definition(en): Züchtung
Unter Züchtung versteht man (systematische) Maßnahmen zur (durch den Menschen) kontrollierten Fortpflanzung und Vermehrung von Organismen unter der Zielsetzung bestimmter Merkmale.
Unter Züchtung versteht man die Vermehrung und Pflege von Organismen mit dem Ziel durch Auswahl, Kreuzung und Paarung bestimmte erwünschte Merkmale zu verstärken.
Züchtung ist die bewußte Beeinflussung von Populationen, Linien, Rassen und / oder Sorten durch Auslese, gelenkte Kreuzung und künstliche Mutationen.

besonderen Wert legt man bei der Zuordnung des Begriffs der Züchtung auf die Selektion der Geschlechts-Partner und die vom Menschen kontrollierte Vermehrung (Züchtung im engen Sinne)
bei der Domestizierung von Pflanzen und Tieren vor dem 18. Jhd. spricht man allgemein von Haltung
wahrscheinlich wurde aber schon in den alten Hochkulturen eine Zucht im modernen Sinne bei Wein-Reben, Pferden, Kamelen usw. betrieben
Pferde-Zucht / -Haltung wahrscheinlich schon 5000 v.u.Z.
für Pflanzen ist die Nutzung spezieller Sorte von Emmer, Einkorn, Weizen und Roggen schon vor 12'000 im Gebiet des heutigen Iran und Irak (Mesepotamien) praktiziert
Übergang von einfacher Haltung und selektiver Haltung / Züchtung ist fließen
betrachtet als Züchtung im weiten Sinne

moderne Züchtung stellenweise schon ab 18. Jahrhundert
im 19. Jahrhunder bei mehreren Kultur-Arten praktiziert
in den 50er Jahren des letzten Jahrhunderts kam es dann zur sogenannten "grünen Revolution"
geprägt von der Züchtung von Hochertrags-Sorten, Resistenzen gegen Schädlinge; Streß-tolerante Sorten (Trocken-Streß, einfache Böden, …)

nach 1980 Beginn der "grünen Gentechnik", die aber in der Gesellschaft nicht breit getragen wird, obwohl sie im wissenschaftlichen Umfeld eine große Bedeutung hat

allgemeine Zuchtziele

- **Neuzüchtung von Kultur-Organismen**
- **hohe Ertrags-Leistung** — z.B.: Milchmenge; Legezahl(Eier); Körnerzahl; Zuckergehalt; …
- **schnelles Wachstum**
- **breite Resistenz(en)**
- **hervorstechende Merkmale** — z.B.: große Blüten; Fellfarbe; …
- **fehlende (weggezüchtete) Merkmale** — z.B.: Bitterstoffe,
- **Eignung für maschinelle Verarbeitung**
- **Kraft / Ausdauer**
- **Instinkte / Zahmheit / Zutraulichkeit**
- **Mode** — leider auch so was!!!

Beispiel: Raps
praktisch für Menschen ungenießbar durch bittere Erucasäure und für Tiere nicht verträgliche Glucosinolate
es wurden wilde Sorten gesucht, die von den genannten Stoffe nur wenig enthielten und diese dann mit Kultur-Sorten gekreuzt; Kreuzungs-Produkt musste dann aber wieder Leistungsmäßig und auch hinsichtlich einiger unerwünschte Merkmale aufgepeppelt werden
man spricht von Doppel-Null-Raps (00-Raps)

basierend auf MENDELsche Regeln: Auslesezüchtung
bestimmte Merkmale werden beobachtet, Tiere (Eltern) nach besonderen Ausprägungen dieser Merkmale ausgesucht; mit den Nachkommen aus der F1-Generation werden dann Rück-Kreuzungen (zumeist mit der väterlichen Linie) unternommen, um das merkmal zu stabilisieren → Züchtung neuer Rassen / Sorten
bei Kartoffeln dauert dies in der klassischen Form rund 10 Jahre
bei Einbeziehung eines 2. oder 3. Merkmales usw. – also Nutzung der 3. MENDELschen Regel – spricht man von **Kombinationszüchtung**; gesucht wird das seltene – meist vollständig rezessive – Nachkommens-Individuum

Definition(en): Auslesezüchtung
Auslese-Züchtung ist eine Züchtungs-Methode, bei der die Auswahl (künstliche Auslese / Zuchtwahl) bestimmter Individuen mit gewünschten Merkmalen (aus einer Population) als Fortpflanzungs-Partner im Vordergrund steht.

Definition(en): Kombinationszüchtung
Kombinations-Züchtung ist die klassische Zucht unter Nutzung der 3. MENDELschen Regel.

bei der **Mutationszüchtung** werden die Eltern während der Keimzellbildung mutagenen Faktoren ausgesetzt, alle Nachkommen werden dann auf bestimmte oder zufällige Merkmale / Merkmalskombinationen / Merkmalsausprägungen hin untersucht (gescannt); dann weitere Versuche mit diesen Induviduen unter normelen Bedingungen zur Abprüfung der genetischen Veranlagung und Stabilität
Vorteilhaft sind bei Pflanzen z.B. Polyploidien (entstehen bei Fehlern während der Meiose)

Definition(en): Mutationszüchtung
Mutations-Züchtung ist ein Bestandteil anderer Zuchtmethoden, bei dem die Erzeugung von Mutanten durch verstärkten Einsatz von Mutagenen im Vordergrund steht.

Mutations-Züchtung ist vor allem im Tierbereich sehr umstritten, da neben den wenigen vorteilhaften / noch weniger gewünschten Merkmals-Trägern sehr viele ungeeignete / geschädigte Organismen (Mutanten) anfallen

F1-Effekt, Hybriden-Züchtung, **Heterosiszüchtung**: bei vielen Pflanzen (aber auch bei Tieren) sind F1-Hybriden (aus zwei Rassen / Sorten) besonders leistungsfähig, bei Verwendung der Hybriden als Saatgut etc. bilden sich in der nächsten Generation wieder F1-Hybriden <u>und</u> Eltern-Typen, meist geht dann der Leistungsvorteil der F1-Hybriden in der Masse unter

Definition(en): Heterosiszüchtung
Heterosiszüchtung ist die planmäßige Nutzung von F1-Bastarden (mit herausragenden Merkmalen) aus reinerbigen (Inzucht-)Eltern (meist mit unauffälligen Merkmalen).

entsprechend der MENDELschen Vererbung / Regeln gehen die herausragenden Merkmale wieder verloren (meist nur noch 25 %); die anderen Nachkommen zeigen keine Hetrosis-

Effekt und sind damit meist unterdurchschnittlich Leistungs-fähig (Nutzung der F2-Generation also unwirtschaftllich)
z.B.: Mais, Tomaten, Fichten, Sonnenblumen; Hühner, Schweine

Phasen der Heterosis-Züchtung

- **Herstellung homozygoter Inzucht-Linien**
- **Probe-Kreuzung und Test auf Heterosis-Effekte**
- **Massenproduktion von Hybriden**

Einteilung schwierig im Sinne einer durchgehenden Hierarchie
klassische Unterteilungen:
Freiland-Züchtung ← → Labor-Züchtung
konventionelle Züchtung ← → Gentechnologien
Phänotyp-basierte Züchtung ← → Genotyp-basierte Züchtung
Züchtung im natürlichen Genpool ← → Züchtungen mit Veränderung des Genpool
Populations-basierte Züchtungen ← → Individuen-basierte Züchtungen
nach Organismen-Gruppe: Pflanzen-, Tier-, Pilz- und Bakterien-Züchtungen
eher geeignet makro-biologische und mikrobiologische Methoden

9.x.1. Pflanzen-Zucht-Methoden / -Techniken / -Verfahren

vegetative Vermehrung

keine Züchtung im eigentlichen Sinne sondern kontrollierte Vermehrung (geeigneter / optimaler Pflanzen)
Ausnutzung der natürlichen Vermehrungs-Arten der Pflanzen (ohne geschlechtliche Fortpflanzung): Stecklinge, Ableger, Knollen, Wurzel-Triebe, Tochter-Zwiebeln, …

moderne Techniken:
Gewebekulturen zur Erzeugung von Massen an Nachkommen (**Klonierung**)
nackte oder frühe Zellstadien werden zur Teilung angeregt; aus der Gewebekultur werden Einzelzellen oder kleine Gewebefragmente entnommen und auf Nährböden (unter sterilen Bedingungen) mittels Hormone zur Ausbildung von Wurzeln und Trieben angeregt; Setlingen werden dann ausgepflanzt; praktisch nur bei Pflanzen realisiert (Erdbeeren, viele andere Kulturpflanzen (z.B. für Gewächshäuser))

Selbstbefruchtung / Inzucht

Pflanze wird durch sich selbst befruchtet
bei vielen Pflanzen durch natürliche Mechanismen ausgeschlossen oder nur schwer möglich

Kontrolle (kontrollierte Befruchtung) durch isolierten Wuchs oder Abdeckung möglich
kontrollierte Befruchtung ist eine Züchtung im sehr weiten Sinne

Fremdbefruchtung

ausschließliche Bestäubungenmit dem Pollen anderer Pflanzen (natürlich der eigenen Art)

kontrollierte Befruchtungen
z.B. nach Entfernen der männlichen Staubblätter auf einer Pflanzen-Gruppe; deren gebildete Samen müssen fremd-befruchtet sein
recht einfach bei Wind-Bestäubung (Anbau in Windrichtung); Förderung der Fremb-Bestäubung durch zusätzliche Insekten (Bienen-Kästen, Hummel-Burgen, …); Bepinseln
kontrollierte Befruchtung ist eine Züchtung im sehr weiten Sinne

Selektive Züchtung / Auslese-Züchtung / Kreuzungs-Züchtung

älteste Art der Pflanzen-Züchtung
gemeinsamer Anbau der verschiedenen Genotypen, natürliche Fortpflanzung
Auswahl von Pflanzen mit gewünschten / gesuchten Eigenschaften (positive (Massen-)Selektion) aus der F1-Population
bei negativer Massen-Selektion werden die unerwünschten Pflanzen entfernt (andere bleiben in Fortpflanzungs-Bestand)
diese werden dann wiederum gemeinsam angebaut und können sich natürlich fortpflanzen
solange wiederholt, bis gewünschte Eigenschaften in einzelnen Pflanzen vorliegen
durch Auswahl der ge

Kombinations-Züchtung

Weiterführung der Selektions-Züchtung
vorherige Auswahl der Eltern-Generation
wegen der uniformen F1-Generation, wird erst in der F2 selektiert
Erhöhung der Effektivität durch Selbst-Befruchtung (Inzucht) bis sie reinerbig sind (→ Linien-Züchtung)
Variante ist Populations-Züchtung (dient der Verbesserung des Gen-Pools der Population)

Klon-Züchtung

Vermehrung einzelner Pflanzen durch vegetative Methoden
eigentlich keine Züchtung im genetischen Sinne (keine geschlechtliche Fortpflanzung) sondern nur pure Vermehrung
von Klonen wird erst in der moderneren Züchtung gesprochen (sachlich sind ja alle vermehrten Pflanzen gleich! → also Klone)

modern sind Doppel-Haploiden-Techniken, bei denen aus unbefruchten Ei-Zellen (rein weibliches Erbgut) bzw. unreifen Pollen (rein männliches Erbgut) vollständige Pflanzen gezogen werden
ev. später Erzeugung von polyploiden Reihen (praktisch extrem reinerbig)

Hybrid-Züchtung / Heterosis-Züchtung

Ausnutzung von eventuellen Heterosis-Effekten (heraus-stechende Eigenschaften in der F1-Generation); eigentlich aus den Eltern-Eigenschaften in der auftretenden Quantität der Merkmals-Ausprägung nicht zu erwarten
meist deutlich erhöhter Ertrag
müssen immer wieder nachgezüchtet werden, da in der F2 auf natürlichem Weg nur 50% den (heterozygoten) Heterosis-Effekt zeigen (restliche 50% sind Eltern-Typen ohne heraus-ragendes Potential); Nutzung der natürlichen F2 meist unwirtschaftlich

Heterosis-Effekt je stärker, je weiter auseinander verwandt die Eltern-Reihen sind

seit Anfang des 20. Jhd. in Amerika praktiziert heute typische Nutzpflanzen (Mais, Zuckerrüben, Raps, Roggen, Sonnenblumen, Tomaten, Erdbeeren, Gurken, …)
praktisch bei allen Garten- und Freiland-Gemüse-Sorten bekannt

modern **Protoplasten-Fusion**: nackte Zellen, denen man die Zellwände entfernt hat werden zum Verschmelzen gebracht (z.B. mechanisch über Mikro-Glaskanülen oder durch elektrische Induktion (im elektrischen Feld))
z.B. Josta-Beere: Fusionsprodukt aus Johannisbeere und Stachelbeere

Mutations-Züchtung

Pflanzen werden Mutagenen ausgesetzt (z.B. RÖNTGEN-Strahlung, Chemikalien, Viren, …)
zufällige Mutationen werden künstlich selektiert (sehr aufwändig: ungeeignete Mutanten überwiegen); weitere Mutationen können auch andere Gene / Merkmale verändern
Schaffung für Ausgangs-Material für Präzisions-Züchtung (smart breeding)

Beispiel: Nektarine

Genomische Selektion

moderne Form der Selektions-Züchtung
Gene oder begleitende Marker (nahe an den Ziel-Genen liegende DNS-Bereiche) werden bei den Züchtungen verfolgt und zur Auswahl und Bewertung mit herangezogen

noch Forschungs-Thema, da schon bei polygenen Merkmalen Schwierigkeiten hinsichtlich Aufwand und ökonomischer Nutzeffekt (erzielte Ertrag-Steigerung)
zur Zeit scheinbar nur bei Tierzucht (Zucht-Bullen-Auswahl) tragfähig

Populations-Züchtung

Auswahl mehrerer Pflanzen einer Population mit gewünschten Eigenschaften (möglichst noch variabel in anderen Eigenschaften)
Ausschluss der Selbst-Befruchtung (also nur Fremd-Befruchtung), um die Vatiablität im Genn-Pool zu vergrößern
Nachteil ist starke Heterozygotie (keine reine Rasse)

Linien-Züchtung / Rein-Zucht

Erstellung von Pflanzen-Populationen (meist über Selbst-Befruchtung oder kontrollierte fremd-Befruchtung), die hinsichtlich gewünschter Merkmale reinerbig sind und sich auch in anderen Merkmale wenig unterscheiden

Embryo-Transfer, Gentechnik, Smart Breeding

Smart Breeding (Präzisions-Zucht, MAS) SMART von "Selection with Markers und Advanced Reprodutive Technologies"; es wird multifaktoriell nach untersuchtem Genotyp gekreuzt und dann gezielt gekreuzt
gleiche Techniken wie "Grüne Gentechnik"; aber nur Verwendung Art-eigener Gene / Allele (keine transgenen Organismen!)

z.B.: Zucht einer Soja-Sorte durch Monsanto, die weniger Linolensäure enthält; durch die spätere Verarbeitung von Soja mit der enthaltenen Linolensäure entstehen häufig gefährliche trans-Fettsäure
z.B.: Zucht einer Reis-Sorte durch das Internationale Reisforschungsinstitut, die auch mehr-wöchige Überschwemmungen übersteht
z.B.: Zucht von "Ketschup"-Tomaten, die einen erhöhten Zucker-Gehalt haben
z.B.: Apfel-Sorten mit rot gefärbtem Fruchtfleisch

9.x.2. Tier-Zucht-Methoden / -Techniken

Rein-Zucht
Vermehrung der Tiere innerhalb der Sorte / Population → Reinzucht-Populationen
für die Verwendung in weiteren Zuchten; z.B.: für Hybrid-Züchtungen

Veredlungs-Zucht
in Reinzucht-Populationen werden gelegentlich andere wilde / urtümliche Tiere eingkreuzt → Gen-auffrischen (Blut-Auffrischung / Inzucht-Vermeidung)

Verdrängungs-Zucht
in eine Rasse wird immer wieder eine andere Rasse (mit einem charakteristischen / gewünschten) Merkmal eingekreuzt, bis das Merkmal in der Population (einer ev. neuen Rasse) permanent auftritt

Rotations-Kreuzung (Rotations-Zucht)
auch Ring-Zucht; in mehrere Reinzucht-Populationen einer Rasse werden immer wieder Wildtiere / andere Rassetiere eingekreuzt und die Tiere innerhalb des Zucht-Ringes an den nächsten Züchter weitergegeben
mindestens 3 Populationen / Reinzuchten im Ring
besonders bei Rindern und Hühnern angewendet

Erhaltungs-Zucht

ausgeklügelte Systeme und Programme, um bestimmte, ausgewählte Rassen / Arten zu erhalten; zumeist über einen Zucht-Ring
z.B. Zootier-Arten; gefährdete Arten / Rassen
z.B. Wisente, Kalifornische Kondore, Arabische Oryx, Przewalski-Pferde, Dama-Gazelle

Austausch von Zucht-Tieren (Erweiterung / Verbreiterung des Genpool); Vermeidung von Inzucht

Gebrauchs-Kreuzung (Gebrauchs-Zucht)

Herstellung von Nutztieren / Masttieren / …
Hybrid-Zucht
z.B.: Kampfstiere; Maultiere, Pferde, Esel,

z.B. Hausschwein
Weibchen: Deutsche Landrasse (gute Fruchtbarkeit, Mutter-Eigenschaften) X Vater: Pietrain (gute Mastleistung) → Mastschweine (Hybride)

Pflanzen-Zucht wir i.A. uneingeschränkt befürwortet
bei Tier-Zucht werden schon erste Stimmen der Kritiker laut, die von Rassen-Hygenie und Eugenik
besonders in Hinsicht auf Übertragung der Zucht-Methoden auf den Menschen

genomische Selektion
Smart Breeding für Tiere

künstliche Besamung

Embryo-Transfer

9.2. Populations-Genetik

Art
Fortpflanzungsgemeinschaft von Organismen, die gleichartige, Fortpflanzungs-fähige Nachkommen zeugt

Population
ist die Gesamt aller Organismen einer Art in einem abgegrenzten Lebensraum

Gen-Pool
ist die Ansammlung aller Gene und ihrer Allele einer Population

Populations-Genetik basiert auf dem Modell der idealen Population
keine Zu- und Ab-Wanderung
keine Mutationen
große Population (zufällige Schwankungen der Allele spielen keine Rolle)
Wahrscheinlichkeit für ein Allel ist konstant
es besteht frei (zufällige) Partnerwahl (Panmixie)
keine Auslese (alle Allele sind gleichwertig)

9.2.1. das HARDY-WEINBERG-Gesetz / das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht

Schon gleich nach der Wieder-Entdeckung der MENDELschen Regeln (um 1900) entwickelte sich eine Diskussion darüber, ob sich ein dominantes Gen nach und nach in einer Population durchsetzen würde. An dieser Diskussion waren maßgeblich u.a. die brittischen Mathematiker Karl PEARSON (1857 – 1937) und Gofrey Harold HARDY (1877 – 1947) beteiligt.
HARDY stellte dann 1908 eine einfache statistische Berechnungs-Grundlage für das Problem auf. Unabhängig von HARDY fand auch der deutsche Arzt Wilhelm WEINBERG diese mathematischen Zusammenhänge (1908, sogar kurz vor HARDY).
Zur Betrachtung der Grundlagen verwenden wir als Beispiel einen imaginären Erbgang des Merkmals A. Wie wir in der Gameten-Tabelle sehen können, handelt es sich um einen dominant-rezessiven Erbgang. (Um 1900 war dies auch Stand der Dinge.)

		♂	
		A	**a**
♀	**A**	AA	Aa
	a	Aa	aa

Gehen wir zuerst mal von einem einzigen Päarchen aus.
Bei seien mischerbig für das Merkmal. Für beide Allele besteht eine 50 %ige Chance in der zukünftigen Zygote vertreten zu sein. In der Mathematik arbeitet man statt mit Prozentzahlen mehr mit Häufigkeiten.
Diese lassen sich aber immer schnell in Prozent-Werte umsetzen. Eine Häufigkeit von 100 % entspricht der dem nummerischen Wert 1,0. Die 0,0 steht dementsprechend für 0 %. Die Allele in unserem Beispiel haben also eine Häufigkeit von jeweils 0,5. Für z.B. das mütterliche Allel A besteht nun auch wieder eine 50 %ige Chance auf das väterliche Allel A zu treffen. Insgesamt ergibt das eine Chance von 25 % für die Allel-Kombination AA – bzw. eben 0,25. Genauso verhält es sich auch für die einzelnen Kombinationen der mütterlichen und väterlichen Allele.
Addiert man nun noch die Häufigkeiten für den mischerbigen Fall, dann liegt dessen Gesamt-Häufigkeit bei 0,5 oder 50 %.

		♂	
		A **0,5**	a **0,5**
♀	A **0,5**	AA **0,25**	Aa **0,25**
	a **0,5**	Aa **0,25**	aa **0,25**

Genotyp (F_1)	Häufigkeit	Anzahl
AA	0,25	1
Aa	0,50	2
aa	0,25	1

Diese Ergebnisse decken sich exakt mit den Aussagen der zweiten MENDELschen Regel.
Diese Gen-Verteilung wurde auch von PEARSON – noch vor HARDY – als eine stabile Situation erkannt. Weitere Aussagen konnte PEARSON aber nicht machen.
WEINBERG und HARDY fielen dabei bestimmte mathematische Zusammenhänge auf.
So addieren sich die Häufigkeiten der möglichen Allele immer zu 1,0 – also 100 %:

$$1{,}0 = h_A + h_a \quad = 0{,}5 + 0{,}5$$

In der Literatur findet man häufig auch die Buchstaben **p** und **q** als Häufigkeiten für die Allele, so wie es HARDY auch getan hat. Da aber die Zuordnung nicht eindeutig ist, verwenden wir hier eindeutige mathematische Symbole.
Weiterhin ergibt sich bei der Summierung der Häufigkeiten in der F_1-Generation:

$$1{,}0 = h_{AA} + h_{Aa} + h_{aa} \quad = 0{,}25 + 0{,}5 + 0{,}25$$

Dabei ist h_{Aa} doppelt so groß, wie h_{AA} oder h_{aa}. Das Zahlenverhältnis der einzelnen Allel-Kombinationen (Genotypen) entspricht genau dem 1 : 2 : 1, welches uns schon aus den MENDELschen Regeln bekannt ist.

WEINBERG und HARDY gingen nun von größeren Populationen aus. Sind alle – wie im obigen Einzel-Beispiel angenommen, dann ändert sich praktisch garnichts. Nur wird dann bei den Nachkommen eine wesentlich größere Zahl stehen. Am Verhältnis wird sich aber nichts ändern.
In einem nächsten Schritt kann man nun annehmen, dass bestimmte Allele mit einer geringeren Häufigkeit anzutreffen. Ganz besonders für rezessive Merkmale ist das einsichtig. Tritt z.B. ein rezessives Merkmal neu auf, dann kann man sicher erst einmal davon ausgehen, dass es sehr selten vorkommt. Zuerst wird es sehr wahrscheinlich auch nur heterozygot anzutreffen sein. Nur wenige Organismen besitzen das rezessive Merkmal und bringen dessen Gen in die Kreuzungstabelle ein.

			♂	
			A **0,8**	a **0,2**
♀	A	**0,8**	AA **0,64**	Aa **0,16**
	a	**0,2**	Aa **0,16**	aa **0,04**

Genotyp (F_1)	Häufigkeit	Anzahl
AA	0,64	16
Aa	0,32	4
aa	0,04	1

Damit ergibt sich für die gesamte Population ein anderes Bild für die Allel-Verteilung.
Im nebenstehenden Beispiel sei die Häufigkeit der weiblichen oder männlichen Gameten mit dem Allel A mit 0,8 angenommen. Die restlichen 20 % werden dementsprechend vom Allel a eingenommen, was einer Häufigkeit von 0,2 entspricht.
Die einzelnen Summen ergeben keine neuen Erkenntnisse:

$$1{,}0 = h_A + h_a \qquad = 0{,}8 + 0{,}2$$

$$1{,}0 = h_{AA} + h_{Aa} + h_{aa} \qquad = 0{,}64 + 0{,}32 + 0{,}04$$

Die Summen-Gleichungen sind also allgemeingültig. Auch in nachfolgenden Generationen ändert sich daran nichts! Bei ist aber von den folgenden Bedingungen auszugehen:

- die Population ist sehr groß (auch seltene Gene sind häufig genug)
- alle Individuen einer Population haben die gleiche Chance sich fortzupflanzen
- es findet nur geschlechtliche Fortpflanzung statt und die Paarung der Individuen erfolgt zufällig, Weibchen und Männchen sind gleichverteilt
- jede Generation wird für sich einzeln betrachtet, d.h. sie überlappen nicht / es gibt keine Generations-übergreifende Paarungen
- es finden keine Mutationen statt
- es gibt keine Faktoren, die eine der Allel-Formen bevorzugt

Wir haben es also mit einer stabilen – nicht-mutierenden Population in einer unveränderlichen Umwelt zu tun. Eine solche Situation ist nur theoretisch – man spricht auch von einer idealen Population.
Die letzte Gleichung (Verteilung der Genotypen in der F1-Generation) lässt sich auch auf die ursprüngliche Allel-Verteilung umschreiben:

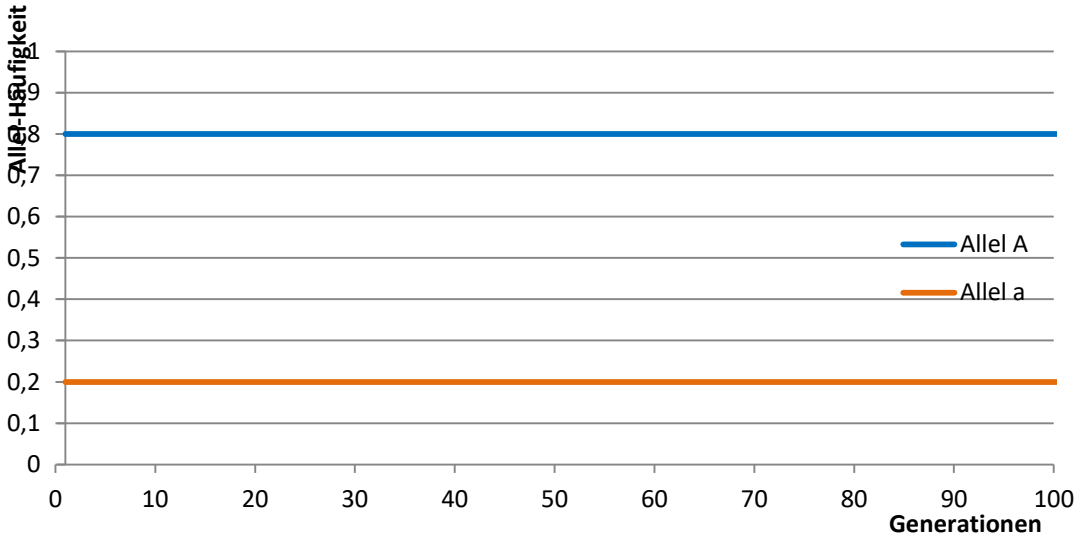
$$1{,}0 = h_A^2 + 2h_A h_a + h_a^2 \qquad = 0{,}8^2 + 2 \cdot 0{,}8 \cdot 0{,}2 + 0{,}2^2 = 0{,}64 + 0{,}32 + 0{,}04$$

Für nicht-Mathe-affine Biologen kann man auch eine nicht-funktionelle, quasi-graphische Lösung der Aufgabe realisieren.
Wir gehen dabei von der gleichen Häufigkeit der Allele, wie in der Rechnung oben aus ().
Um diese realisieren zu können brauchen wir mindestens eine 5 x 5-Tabelle. Diese kann das Allel-Verhältnis von 0,8 zu 0,2 genau abbilden. Zur besseren Einsicht verwenden wir eine 10 x 10-Tabelle. Jeweils 20 % der mütterlichen und väterlichen Gameten tragen das rezessive Allel. In der Tabelle werden sie zusätzlich noch durch eine Hintergrundfarbe hervorgehoben.

Bei den weiblichen Gameten haben wir noch ein wenig Zufall mit reingebracht, was den eigentlichen stochastischen Charakter der Vererbungs-Vorgänge ein wenig andeuten soll. Zählt man nun die F1-Allel-Kombinationen durch dann kommen wir exakt zu den Häufigkeiten, wie sie das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht gebracht hat.

	h_A								h_a	
♀ ♂	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**	**A**	**a**	**a**
A	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	Aa	Aa
A	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	Aa	Aa
A	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	Aa	Aa
A	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	Aa	Aa
A	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	Aa	Aa
a	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	aa	aa
A	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	Aa	Aa
A	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	Aa	Aa
a	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	Aa	aa	aa
A	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	AA	Aa	Aa

Die Berechnungen nach HARDY-WEINBERG bzw. eine passende graphische Lösung kann man nun für mehrere nachfolgende Generationen machen. Dabei ergibt sich ein einfacher Graph:



Es ergibt sich keine Veränderung, was auch die langläufige Bezeichnung als Gleichgewicht erklärt.

Wendet man dagegen eine stochastische Simulation (Monte-Carlo-Methode) an, dann schwanken die Allel-Häufigkeiten mehr oder weniger stark. Je größer die simulierte Nachkommenschaft für jede Generation ist, umso näher liegt die stochastische Kurve am HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht.

Die HARDY-WEINBERG-Gleichung kann – trotz ihrer Gültigkeits-Beschränkung – sehr gut für die Berechnung der Häufigkeiten für die einzelnen Genotypen benutzt werden.
Häufig kennt man nur die Häufigkeit des homozygoten rezessiven Fall – z.B. bei vielen Erb-Krankheiten. Nehmen wir z.B. die Phenylketonurie (PKU) mit einem Auftreten von 1 zu 8.000. Die Frage ist nun, wiehäufig sind die einzelnen Allele in der Population verteilt? Es gelten zuerst einmal:

		♂	
		P **?**	p **?**
♀	P **?**	PP	Pp
	p **?**	Pp	pp **0,000125**

Genotyp (F_1)	Häufigkeit	Anzahl
PP	?	8.000
Pp	?	
pp	0,000125	1

$$1{,}0 = h_P + h_p$$

und

$$1{,}0 = h_P^2 + 2h_P h_p + h_p^2$$

Da wir die Häufigkeit der homozygoten rezessiven Fälle – also h_p^2 - kennen, können wir leicht h_p berechnen:

$$h_p^2 = \frac{1}{8.000} = 0{,}000125 \qquad h_p = \sqrt{h_p^2} = \sqrt{0{,}000125} = 0{,}0112$$

Nun setzen wir diesen Wert in die erste HARDY-WEINBERG-Gleichung ein und können h_P berechnen:

$$1{,}0 = h_P + 0{,}0112$$

$$h_P = 1{,}0 - h_p = 1{,}0 - 0{,}0112$$

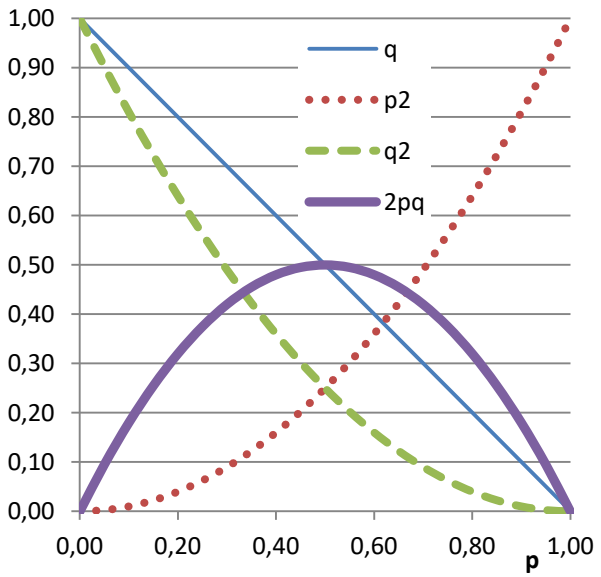
$$h_P = 0{,}9888$$

		♂	
		P **0,99**	p **0,01**
♀	P **0,99**	PP **0,9777**	Pp **0,0111**
	p **0,01**	Pp **0,0111**	pp **0,000125**

Zum Schluss berechnen wir noch die Genotyp-Häufigkeiten und stellen ein passendes Zahlen-Verhältnis auf.
Es ergibt sich dann nebenstehendes Schema mit entsprechenden Gameten- und Genotyp-Verteilungen.

Genotyp (F_1)	Häufigkeit	Anzahl
PP	0,9777	7821
Pp	0,022	177
pp	0,000125	1

Wollen wir nun noch wissen, mit welcher Wahrscheinlichkeit eine Person (weiblich oder männlich) heterozygot ist (also praktisch ein potentieller Überträger), dann müssen die Häufigkeit h_{Pp} nur halbieren. Dies ergibt 0,011, was nichts anderes bedeutet, als dass auf 91 weibliche oder männliche Personen ein Heterozygoter kommt.
Für die verschiedensten Gen-Merkmale und genetische Erkrankungen findet Sie Informationen und Verteilungs-Häufigkeiten im Kapitel 5.3. Vererbung beim Menschen – Human-Genetik.
Weitere Beispiele und Zusatzinformatonen zu humangenetischen Krankheitsbildern sind in /15, S. 154 ff, 191 ff/ zu finden.



Geographische, kulturelle, politische, religiöse aber auch diverse andere Gründe (millitärische Sicherheit) können Genfrequenz um ein bis zwei Zehnerpotenzen verschärfen. So kommt / kam z.B. das PELGER-Syndrom in einem Erzgebirgsdorf mit 1 : 100 vor, während normal 1 : 1.000 bis 1 : 8.000 beobachtet wurden. Als wirkende Ursachen sich hier geographische und religiöse Isolation zu nennen.
Die moderne Medizin und Labortechnik biete viele Möglichkeiten, schon im Vorfeld schwere genetische Erkrankungen zu erkennen, bzw. bei einer gewissen Erwartungs-Chance (z.B. familiäre Vorgeschichten, Merkmals-Träger) nach ihnen zu suchen.
Die genetische Familienberatung versucht mit Hilfe von Familien-Stammbäumen und Berechnungen die Wahrscheinlichkeit für genetische Schäden zu ermitteln. Dafür werden z.B. auch die HARDY-WEINBERG-Formeln verwendet.
Mit Massen-Screening-Tests werden alle (freiwilligen) Personen nach bestimmten Erkrankungs-Merkmalen untersucht. Besonders erwähnenswert ist hier das seit Jahrzehnten bewährte Screening nach PKU (Phenylketonurie) zu nennen. Alle Neugeborenen sind in dieses Screening eingeschlossen.
Seit einigen Jahren wird auch immer stärker auf die pränatale Diagnostik gesetzt. Hier gibt es aber wegen der Missbrauchs-Gefahr (ev. Suche nach Wunsch-Eigenschaften des Kindes) klare gesetzliche Grenzen.
Verschiedene pränatal diagnostisch erfassbare Stoffwechseldefekte sind in /15, S. 172 ff/ zu finden.

Aufgaben:

1. ***Ermitteln Sie die Verteilung der Allele für einen dominant-rezessiven Erbgang, bei dem der rezessive Phänotyp auf 250 Individuen einmal vorkommt!***

für die gehobene Anspruchsebene:

2. ***Ermitteln Sie die Verteilung der Allele für einen dominant-rezessiven Erbgang, bei dem der dominante Phänotyp bei 9.830 von 10.000 Individuen ausgeprägt ist!***
3. ***In einem Lehrbuch findet man die folgende Aufgabe: In einer Generation einer Population sei das rezessive Merkmal bei 900 von 1.000 Individuen vorkommend. Berechnen Sie die Verteilung der Merkmal p und q sowie die Allel-Verteilung!***
   Ist eine solche Situation (Überzähligkeit der rezessiven Merkmals-Träger) in einer Population überhaupt möglich? Begründen Sie Ihre Meinung!
   Wenn das möglich ist, dann lösen Sie die Lehrbuch-Aufgabe! Wenn nicht, dann nehmen Sie den wahrscheinlichsten Fall an und lösen Sie die so korrigierte Aufgabe!

Definition(en): Gen-Frequenz
Unter der Gen-Frequenz versteht man die relative Häufigkeit eines Gens in einer Population.

Definition(en): Allel-Frequenz
Unter der Allel-Frequenz versteht man die relative Häufigkeit eines Allels in einer Population.

Definition(en): Inzidenz
Die Inzidenz ist die Häufigkeit mit der ein bestimmtes Merkmal / ein Gen / ein Allel neu in der Population auftritt. (gemeint ist die Häufigkeit von Neu-Erkrankungen oder Neu-Mutationen)

(Gen-)Frequenz
Häufigkeit eines Gens / Merkmalsträgers bezogen auf die Gesamtzahl der Individuen einer Population

Inzidenz
Häufigkeit eines Gens / Merkmalsträgers bezogen auf eine Altersklasse der Population (bzw. den Neugeborenen dieser Altersklasse)

Schmecker / Nichtschmecker für PTH

Materialien / Geräte:

Teststreifen pro Test-Teilnehmer (Filterpapier, unbehandelt: je 2 Streifen; Filterpapier mit PTH (0,003 %): je 1 Streifen; Filterpapier mit PTH (0,2 %): je 1 Streifen) (!Reserve einplanen)

Durchführung / Ablauf:

- mit unbehandeltem Filterpapier Blindprobe (Eigengeschmack Papier) machen: Papier auf die leicht feuchte Zunge legen (1 s), dann schmecken
- nun werden die Teststreifen geschmeckt: 1. unbehandelt; 2. geringe Dosis PTH; 3. höhere Dosis PTH
- Ergebnisse auf Schmeckfähigkeit je Streifen in der Gruppe aufsummieren

Aufgaben:

1. *Bereiten Sie ein Protokoll für den PTH-Schmecker-Test Ihrer eigenen Person und in der Test-Population (Klasse(n) / Kurs(e)) vor!*
2. *Führen Sie den Test in der Test-Population durch!*
3. *Werten Sie den Test einmal hinsichtlich Ihrer eigenen Person und dann hinsichtlich der Testpopulation bezüglich des HARDY-WEINBERG-Gesetzes aus!*

für das gehobene Anspruchsniveau:

4. *Prüfen Sie die Ergebnisse der Populations-Untersuchung mittels chi^2-Test aus!*

Beispiel: HARDY-WEINBERG für PKU:
Häufigkeit PKU-Kranker 1 : 10'000 → q^2 = 0,000'1 → q = 0,01
Häufigkeit für gesundes Allel p = 1 – q = 1 – 0,01 = 0,99
Anteil der Heterozygoten 2pq = 2 * 0,99 * 0,01 = 0,0198 → ~ 2 %

9.2.1.1. das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht für intermediäre Erbgänge

9.2.1.2. das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht für Erbgänge mit Letalfaktoren

Bei manchen Erbgängen ist der homocygote rezessive Genotyp nicht Lebens-fähig. Dies wurde als Letal-Faktor schon erläutert (→ 5.1.4. letale Merkmale). Die Frage ist nun, wie beeinflusst ein solcher Faktor das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht bzw. kann man es überhaupt anwenden.

		♂	
		E	**e**
♀	**E**	EE	Ee
	e	Ee	ee (✞)

Da das rezessive Merkmal in der Eltern-Generation vorhanden war (also keine Neu-Mutation), muss die Gleichung:

$$1{,}0 = h_E + h_e$$

weiterhin gelten. Für die zweite Gleichung müssen wir nun einbeziehen, dass h_{ee} gleich Null ist. Schließlich ist der homocygote Fall ja letal. Die Gesamt-Population (also unsere 100 %) reduziert sich um den "gestorbenen" Anteil. Damit bleibt die folgende Gleichung übrig:

$$1{,}0 - h_e^2 = h_E^2 + 2h_E h_e + 0$$

Zur Normalisierung auf die Gesamt-Population (100 %) dividieren wir die Gleichung durch $1{,}0 - h_e^2$. Der resultierende Term:

$$\frac{1{,}0-h_e^2}{1{,}0-h_e^2} = \frac{h_e^2}{1{,}0-h_e^2} + \frac{2h_E h_e}{1{,}0-h_e^2} + \frac{0}{1{,}0-h_e^2}$$

kann nun für ein späteres Vereinfachen ein wenig umgeformt werden. Die ersten Kürzungen und Vereinfachungen nehmen wir aber auch hier schon vor:

$$1 = \frac{h_e^2}{1{,}0-h_e^2} + \frac{2h_E h_e}{1{,}0-h_e^2} + 0$$

$$1 = \frac{h_e^2}{1{,}0-h_e^2} + \frac{2h_E h_e}{1{,}0-h_e^2} + 0$$

da: $h_E = 1 - h_e$ gilt: $h_E^2 = (1-h_e)^2$

$$1 = \frac{(1-h_e)^2}{1{,}0-h_e^2} + \frac{2h_E h_e}{1{,}0-h_e^2} + 0$$

und da: $1 - h_e^2 = (1+h_e)\cdot(1-h_e)$
sowie: $2h_E h_e = 2\cdot(1-h_e)\cdot h_e$

$$1 = \frac{(1-h_e)^2}{(1+h_e)\cdot(1-h_e)} + \frac{2(1-h_e)h_e}{(1+h_e)\cdot(1-h_e)} + 0$$

Nun können die überschüssigen Teile raus gekürzt werden:

$$1 = \frac{(1-h_e)}{(1+h_e)} + \frac{2h_e}{(1+h_e)} + 0$$

Da das Allel e in der heterocygoten Kombination nur zu 50 % vorkommt, halbieren wir den mittleren Summanden noch

$$1 = \frac{h_E}{(1+h_e)} + \frac{h_e}{(1+h_e)} + 0$$

und erhalten eine nutzbare Formel:

$$h_E = 1 - \frac{h_e}{1+h_e} \qquad \text{bzw.} \qquad h_e = \frac{1}{1+h_e}$$

Für eine konkrete Berechnung zu einem bestimmten letalen Faktor brauchen wir z.B. die Sterbe-Häufigkeit. Diese entspricht ja genau der Häufigkeit für den homocygoten rezessiven Fall.
Für die

		♂	
		E **?**	e **?**
♀	E **?**	EE	Ee
	e **?**	Ee	ee

Genotyp (F_1)	Häufigkeit	Anzahl
EE	?	
Ee	?	
ee		

9.2.1.3. der Einfluss der Selektion auf das HARDY-WEINBERG-Gleichgewicht

$$(genetische)Fitness\ (f\ddot{u}r\ Genotyp\ X) = \frac{AnzahlNachkommen\ mit\ Genotyp\ X}{AnzahlNachkommen\ mit\ bestem\ Genotyp}$$

Z.B. bedeutet eine genetische Fitness von 0,15 für den Genotyp ff, dass sich der Genotyp ff nur zu 15 % (also bei 15 von 100) der Nachkommen wiederfinden lassen wird.

oft auch als Selektions-Vorteil S beschrieben

Rückgriff auf die Aufgabe 3 von Kapitel 9.1.1.

9.x.y.z. weitere genetisch-assoziierte demographische Ansätze / Begriffe

Definition(en): Fortpflanzungswert
Der Fortpflanzungswert ist der demographische Fachbegriff, der das Maß der erwarteten Anzahl zukünftiger (weiblicher) Nachkommen eines Individuums beschreibt.

effektive Population N_e

$$N_e = \frac{4 \cdot N_{weibl} \cdot N_{männl}}{N_{weibl} + N_{männl}}$$ bzw. $$\frac{1}{N_e} = \frac{1}{4 \cdot N_weibl} + \frac{1}{4 \cdot N_{männl}}$$

bei sehr variablen Nachkommenszahlen kann auch mit

$$N_e = \frac{4 \cdot N}{V_{Nachkommen} + 2}$$ wobei V die Varianz (der Nachkommens-Anzahl pro Individuum) ist,

gearbeitet werden

für die Betrachtung über längere Teiträume benutzt man das harmonische Mittel:

$$\frac{1}{N_e} = \frac{\sum \frac{1}{N_n}}{n}$$ wobei n die Anzahl der Generationen ist

im Allgemeinen ist die effektive Population nicht größer, als das Vierfache der Individuen-Zahl des Geschlechts mit der geringsten Anzahl

je größer die effektive Populations-Größe ist, umso genetisch günstiger ist es

Definition(en): effektive Populationsgröße
Die effektive Populations-Größe ist die Individuen-Zahl.

$$N_e = \frac{1}{2 \cdot dF}$$ wobei dF der Rückgang der Mischerbigkeit in der jüngsten Generation ist

dF berechnet sich aus der Differenz der Inzucht-Koeffizenten (COI) der beiden letzten Generationen und deren Bewertung zur Größe des Inzucht-Koeffizenten der letzten Generation

$$dF = \frac{\Delta COI}{100\% - COI_{Fn}}$$ mit $$\Delta COI = COI_{Fn-1} - COI_{Fn}$$

Fn … letzte Generation; Fn-1 … vorletzte Generation (Eltern von Fn)

der COI kann aus Stammbäumen berechnet werden

Bezieht man die effektive Populations-Größe auf die vorhandene Populations-Größe, dann kann man Aussagen über die optimale Zusammensetzung einer Population machen. Ist das Verhältnis 1,0 (entspricht 100 %), dann sind praktisch alle Organismen in der effektiven Population. Ist dagegen der Anteil z.B. nur 0,5 (also 50 %), dann bedeutet dies, dass nur 50 % der Organismen die effektive Population bilden.
Im Zusammenhang mit Auswilderungen / Neuansiedlungen von Populationen wäre hier eine Teilung der Population zu prüfen, um günstige effektive Populationen zusammenzustellen. Für regelmäßige Gen-Austausche muss natürlich gesorgt werden.

Minimale überlebensfähige Population
minimum viable population (MVP)

ist die kleinste mögliche effektive Populations-Größe

i.A. über Computer-Modelle geschätzt
Berechnungs-Ziel ist eine Populations-Größe, bei der in weniger als 5 % der Simulationen ein Aussterben erfolgt. Als Bemessuings-Zeitraum werden meist 100 oder 1'000 Jahre angesetzt.
Die MVP ist natürlich nicht die angestrebte Größe einer Population, sondern muss als höchstes Alarmzeichen betrachtet werden. Populationen, die sich an diese Größe annähern, müssen als Aussterbe-gefährdet betrachtet werden. In der praxis führt man u.U. Populationsgefährdungs-Analysen (PVA, Population viability analysis) durch.
Wichtig sind solche Berechnungen aber, um z.B. effektive Herden usw. bei Art-Erhaltungs-Projekten zusammenzustellen. Diese sollten immer größer als die MVP sein.

Definition(en): kleinste überlebensfähige Population (MVP)
Die kleinste überlebensfähige Population ist eine Kenngröße für die .

Allgemein gilt als Richtwert, dass eine Population langfristig nicht kleiner als 500 Individuen und kurzfristig nicht weniger als 50 haben sollte (50/500-(Daumen-)Regel von FRANKLIN und SOULÈ). Nur in diesen Größen sind die Allele ausreichend variabel, so dass Inzucht (fast) ausgeschlossen werden kann.

Inzucht-Koeffizent COI

9.3. Verhaltens-Genetik

Lern-Gene

Bezüge zu Neurophysiologie (→ Bahnung)

10. moderne genetische Methoden, Theorien und Erkenntnisse

Problem-Fragen für Selbstorganisiertes Lernen
Was ist Klonen? Was ist ein Klon? Wozu braucht man Klonierung? Welcher Arten des Klonen sind gebräuchlich? Was ist erlaubt und was verboten? Kennt die Natur das Klonen auch ohne Zutun des Menschen? Wenn JA, welche evolutionären Vorteil soll das geben? Wenn NEIN, warum kann das nicht funktionieren bzw. welche Nachteile hätte das? Was ist die Polymerase-Kettenreaktion? Was explodiert bei ihr? Wie funktioniert die Gen-Therapie? Was macht das Human-Genom-Projekt? Wozu soll das gut sein? Wie man kann man die Vaterschaft / Mutterschaft eindeutig feststellen? Wie sicher ist so ein Nachweis wirklich? Wie bekommt man heraus, dass Kinder ev. in der Klinik vertauscht wurden und wer die wirklichen Eltern sind? Was macht die grüne, rote und weiße Gentechnik? Welche Gefahren gehen von transgenen Organismen aus? Wo finde ich meinen genetischen Fingerabdruck? Ist der genetische Fingerabdruck von Zwillingen absolut gleich? Wie sicher ist der Täternachweis über den genetischen Fingerabdruck? Wenn mein genetischer Fingerabdruck bei der Polizei liegt, kennt die dann alle meine genetischen Merkmale und Erbkrankheiten? Stammen wir wirklich von Adam und Eva ab? Wie prüft man das mit modernen genetischen Arbeitstechniken? Wieviele Nachkommen hat Dschingis KHAN (1155-1167 - 1227) bis heute? (Na schätzen Sie mal!) Wo findet man Stammzellen? Welche besonderen Eigenschaften haben sie? Von welchem Stamm stammen sie ab? Was untersucht die Stammzellen-Forschung heute? Kann man sich bald aussuchen, ob das eigene Kind hübsch, sportlich und intelligent sein wird?

10.x. Diskussion um den Phänotyp

Definition(en): erweiterter Phänotyp
Der Phänotyp sind die manifestierten Eigenschaften eines Organismus, die sich aus dem Gen(otyp) und der Ausprägung dieses Gens während der Ontogenese (Individualentwicklung) entwickelt haben.

10.x.y. der erweiterte Phänotyp

der übliche (klassische) Phänotyp meint nur die Auswirkungen eines Gen's / des Genotyp's auf den Organismus

Theorie von Richard DAWKINS (1976)

Definition(en): erweiterter Phänotyp
Der erweiterte Phänotyp beschreibt alle Auswirkungen von Genen auf Organismen und ihre Umwelt.

Beim erweiterten Phänotyp wird also der "übliche" Phänotyp als Spezial-Fall / Teil der Gesamtheit angesehen.

10.x. Gen-Technik(en)

Gen-Technik ist ein großer Begriff. Bei vielen weniger Informierten ruft er böse Assoziationen in Richtung Mutanten, FRANKENSTEIN und hervor. Für alles besserwissende Intelektuelle ist die Gen-Technik das Tor zum Ende der Menschheit. Sie lehnen sie aus Prinzip – und noch mehr aus Unkenntnis – kategorisch und grundsätzlich ab. Meist allerdings nur solange, bis sie selbst oder ein Familien-Mitglied zum Nutznießer werden könnten, dann werden abenteuerliche Ausreden und Erklärungen bemüht.
Von Wissenschaftlern aus dem Fach wird der Begriff gerne als Allzweckwaffe zur Unterstützung ihrer Forschung genutzt. Viele der Versprechen werden dann gar nicht erfüllt und eigentlich konnten sie diese Versprechen mit ihrer Forschung auch nicht annähernd realisieren.
Typisch sind hier Versprechen in Richtung Heilung vieler / der schlimmsten Krankheiten / heilung von Krebes; das verzögern des Alterns (ewige Jugend"); Lösung der Nahrungsmittel-Versorgung für alle Menschen (zu erschwinglichen Preisen).
Versorgung der menschen mit Lebensmitteln ist schon heute möglich. Das Problem sind – z.T. auch künstlich aufgebaute und bewarte – Asymmetrien in der Versorgungslage. Diese werden wohl kaum durch bessere – und nur technologisch hochentwickelten Landwirtschaften zugängliche – Methoden ausgeglichen. Da ist eher aus ökonomischen und politischen Gründen das Gegenteil zu erwarten.
Insgesamt werden unter dem Begriff Gen-Technik mittlerweile viele Techniken, Verfahren und Entwicklungen gefasst. Dazu gehören z.B.:

- grüne Gentechnik (Agro-Gentechnik; Gentechnik an Pflanzen)
- weiße Gentechnik (Gentechnik in der Industrie; industrielle Gentechnik)
- rote Gentechnik (Human-orientierte Gentechnik; Gentechnik am Menschen; medizinische Gentechnik (Behandlung und Heilung von Erbkrankheiten))
- graue Gentechnik (Gentechnik in der Abfallwirtschaft)
- blaue Gentechnik (Gentechnik mit Meeres-Lebewesen (z.B. Tiefsee-Bakterien))

Fakt ist – nicht die Gen-Technik an sich ist die große Gefahr oder der große Heilsbringer, sondern die Frage ist, was der Mensch verantwortungsbewußt und nachhaltig daraus macht.
Die Nachhaltigkeit und damit die Zukunftssicherheit ist einer der großen Diskussions-Punkte in unser Zeit. Denn vielleicht könnte man einen Virus mit einem Gen beladen, der die Mukoviszidose heilt, aber wenn dieser Virus (oder ein Terrorist) das Gen vielleicht gegen ein anderes tauscht und dieses immer noch so einfach auf den Menschen übertragbar ist, na dann gnade uns Gott.

Definition(en): Gen-Technik

im populären Sinne wird Gentechnik und Mikrobiologie (bzw. Biotechnologie) über einen Haufen geworfen

mikrobiologische Techniken werden schon seit rund 10'000 genutzt (Bier-, Brot-, Wein- und Essig-Herstellung)
später auch Milch-Produkte (Käse, Joghurt, Kefir, Quark, …)
hier werden immer Mikro-Organismen ausgenutzt (wurden auch indirekt gezüchtet)

heute natürlich auch Methoden der Gentechnik in die Mikrobiologie einbezogen

unser Thema ist hier aber die Gentechnik
also vorrangig molekular-genetische Techniken

klassisch Milch-Produkte (Käse, Quark, Joghurt, Kefir, …) Milchsäure-Bakterien
Brot-Herstellung (Kombination aus Hefe und Bakterien)
Trink-Alkohol (Ethanol) (Wein- und Bier-Herstellung) Hefe-Pilze
Essig-Herstellung über Essig-Bakterien
praktisch Mikro-Biologie bzw. Bio-Technologie

Herstellung von organischen Stoffe im industriellen Maßstab z.B. für die Lebensmittel-Industrie (Zitronensäure, Ethanol (Trink-Alkohol), Glutamat (Glutaminsäure), Essigsäure, Invert-Zucker (Kunsthonig), Milchsäure, Medikamente (Impfstoffe, Insulin, Blutgerinnungs-Faktor VIII, Interleukine, …, Antibiotika; Interferone, Antithromine, Monoklonale Antikörper, lösliche Rezeptoren, …), Vitamin C (Ascorbinsäure), EPO (Erythropietin), Biokatalysatoren, Waschmittel-Zusätze (Enzyme (Proteasen)); Enzyme (Proteasen, Amylasen, Glucose-Isomerase, Chymosin, Lipasen); Bio-Kunststoffe (Poly-Milchsäure (PLA); Polyhydroxyalkoate (z.B. PHB)); Bio-Pestizide; modifizierte Stärke (Verdickungsmittel in Joghurt, Ketchup, …); Feinchemikalien (Methanol, Aminosäuren, …); (natürliche) Duft- und Farbstoffe;

im Grenzbereich zur grauen Gen-Technik: Biogas-Produktion (Faulschlamm-Verarbeitung)
weiterhin Bio-Wasserstoff, Bio-Alkohole (Alkohol-Gemische für Verbrennungszwecke)

heute in der Lebensmittel-Industrie
rund 50 isolierte Enzyme
Enzyme für
Optimierung von Fetten und Eiweißen
Bissfestigkeit von Corn-Flakes (verbessern)
Stabilisierung von Schäumen und Cremes (Emulsionen und Dispersionen)
Gefrier-Tau-Stabilisierung (Fertig-Teige, Back-Rohlinge, …)
Konservierung von Lebensmitteln
Aromen-Produktion
Würze / Geschmacksstoffe

Erdbeer-Aroma aus Holzspänen

basieren z.T. auf mikrobiologischen Techniken und z.T auf Gentechniken
Grenzen verschwimmen immer mehr

Beseitigung von Wasserstoffperoxid (in der Textil-Bleiche eingesetzt); wird mit Katalase zerlegt (statt 2 Std. spülen im heißem Wasser nur wenige Minuten in lauwarmen Wasser)

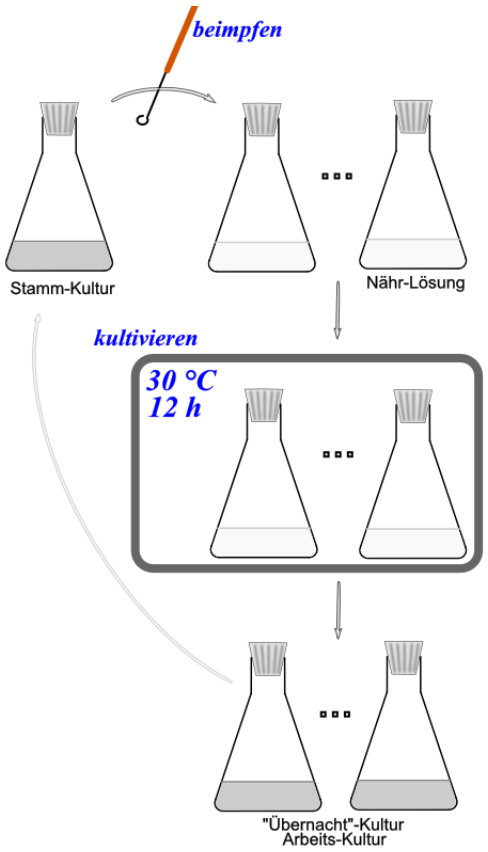
gentechnisch verwendete Mikro-Organismen werden durch spezielle Sicherungs-Mechanismen so verwendet, dass z.B. Ausbrüche oder Freisetzungen kaum Gefahren bergen
Aufzucht unter speziellen (unnatürlichen) Bedingungen (z.B. höhrere Temperaturen), auf speziellen Nährböden oder in Nährlösungen; Organismen sind Mutanten, die bestimmte

Stoffe nicht mehr selbst herstellen können, diese müssen im Närmedium enthalten sein (z.B. notwendige Aminosäuren); meist mindestens 2 verwendet
nach Freisetzungen fehlen die Aminosäuren in der Umwelt, eine Mutation hin zur Produktion aller Aminosäuren ist viel zu selten, freigesetzte Organismen sterben praktisch vollständig ab zumeist auch sehr empfindlich gegen Antibiotika etc., da diese Gen-Anlagen vielfach verlorengegangen sind (werden in den Fermentern nicht gebraucht
freigesetzte Organismen können einfach bekämpft werden

Labor-Techniken in der Mikro-Biologie und Gen-Technik

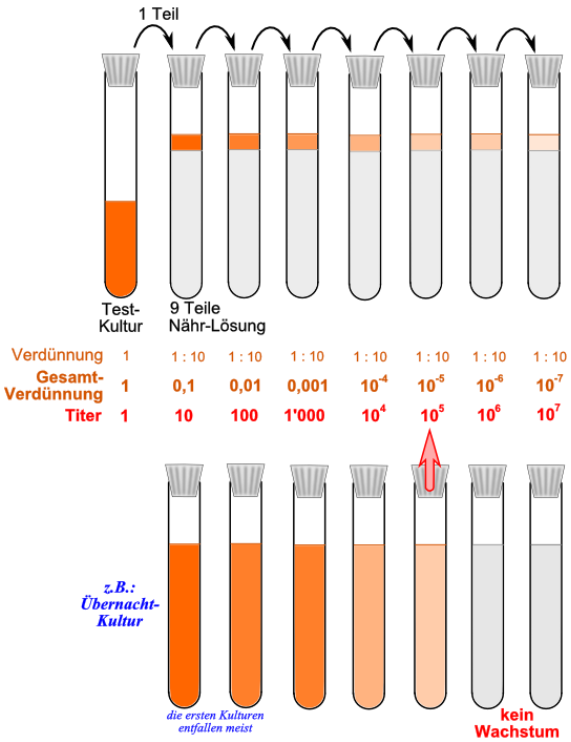
Herstellen einer Kultur (Übernacht-Kultur)

Mittels einer (über dem Brenner) sterilisierten Impf-Nadel wird ein Tropfen der Stamm-Kultur in die frischen Nähr-Lösungen übertragen. Die Kultur-Gefäße sind i.A. nur mit Kappen oder Papier-Stopfen verschlossen. Die Bebrütung erfolgt in Wärmeschränken z.B. bei 30 °C über 12 Stunden. Da man die Arbeits-Kulturen am nächsten Morgen benötigt, wird der Ansatz für den nächsten Tag am Ende des Labortages gemacht. Da sich die Kulturen dann über Nacht kräftig entwickeln, spricht man auch von "Übernacht"-Kulturen.
Stamm-Kulturen sind die Schätze von mikrobiologischen Laboratorien. Sie werden meist separat kultiviert und ständig kontrolliert. Mit den Versuchen, die mit der Stamm-Kultur unternommen werden sollen, kommt die Vermehrung der Stamm-Kulter nicht in Berührung. Kontaminationen mit Fremdstoffen, Viren, Bakterien oder Pilzen wären tödlich für die Kultur und die Test-Reihen. Selbst für die Herstellung werden nur Entnahmen aus der Stamm-Kultur verwendet, die dann niemals wieder zurück gelangen.



Herstellen einer Verdünnungs-Reihe

Für die meisten Versuch benötigt man definierte Verdünnungen. Die Verdünnungen erfolgen aus messtechnischen Gründen in 10er oder 100er Schritten. Bei einer 10er Verdünnung verwendet man einfach 1 Teil (z.B. 1 ml) der Ursprungs-Lösung und verdünnt diese mit 9 Teilen (hier z.B. 9 ml) der Nährlösung. Ein Teil wird zur weiteren Verdünnung verwendet und 8 Teile können für versuche oder weiteren Verdünnungs-Schritten benutzt werden.
Für Groß-Versuche arbeitet man gleich mit einer 100er Verdünnung. D.h. 1 Teil wird mit 99 Teilen Nährlösung verdünnt. So hat man zumindestens eine Basis für eine weitere Verdünnung und 98 weitere Versuche (oder ebenfalls Verdünnungen).



Titer-Bestimmung

Eine exzakte Forschung ist nur dann möglich, wenn man die genaue Mikroben-Zahl einer Kultur kennt.
Irgendwie muss also die Mikroben-Zahl bestimmt werden. Dazu benutzt man die Verdünnungs-Reihe und kultiviert diese z.B. über Nacht. Solange ein Bakterium im übertragenen

Teil vorhanden war, wird sich eine Kultur entwickeln. Bei einer weiteren Verdünnung ist dann keine Mikrobe mehr in der verdünnten Lösung. Der reziproke Wert (Kehrwert) der Gesamt-Verdünnung, bei der gerade noch eine Kultur entsteht ist der Titer. In der obigen Abbildung wurde alsi ein Titer von 10^5 bestimmt. Da heißt mit anderen Worten, da im übertragenen Teil noch mindesten ein Bakterium war, muss die Stamm-Lösung 100'000fach konzentrierter gewesen sein. Es waren also ungefähr 100'000 Mikroben im ersten übertragen Teil (z.B. 1 ml).
Zur Sicherheit wird auch die Titer-Bestimmung mehrfach gemacht und die Messwerte statistisch ausgewertet. Aus mehreren Versuchen ergibt sich dann die "wahrscheinlichste Anzahl" (MPN, most probable number).

böse Frage zwischendurch:
Ist in der Berechnung der möglichen Versuche aus einer Verdünnungs-Stufe nicht immer ein Fehler? Müsste es nicht immer ein Versuch mehr sein?

allgemeiner Ablauf gentechnischer Verfahren

Ablauf / Schritt-Folgen

- **Gewinnung des Hybridplasmids**
- **Transformation**
- **Selektion**
- **Vermehrung**
- **Isolation**

Grundlagen und Basis-Techniken

Vermehrung von Bakterien durch Spaltung (bei einigen Arten mit Teilungs-Zeiten von 20 min) → expotentielles Wachstum bei entsprechenden Bedingungen in Fermentern
Entdeckung der Plasmide als Informations-Träger 1952

1967 Entdeckung der Ligasen von mehreren Forscher-Gruppen unabhängig voneinander
das heute verwendete Enzym stammt ursprünglich aus einer mit T4-Phagen infizierten E. coli-Kultur

1969 Isolation und Identifizierung der Restriktions-Enzyme (ARBER + LINN bei E. coli)
wird kurz als EcoRI bezeichnet und schneidet nicht-methylierte DNA mit G-A-A-T-T-C-Sequenz

Methylase ist ein in allen Bakterien-Gruppen vorkommendes Enzym, das die Zell-eigene DNA methyliert, dabei werden bestimmte Muster benutzt, um fremde DNA leichter aufzufinden und das Zerschneiden der eigenen DNA zu vermeiden
Fremd-DNA ist gewöhnlich nicht oder in einem anderen Muster methyliert und kann zerteilt werden

beim Einbringen von Plasmiden in eine Bakterien-Zelle spricht man von Transformation

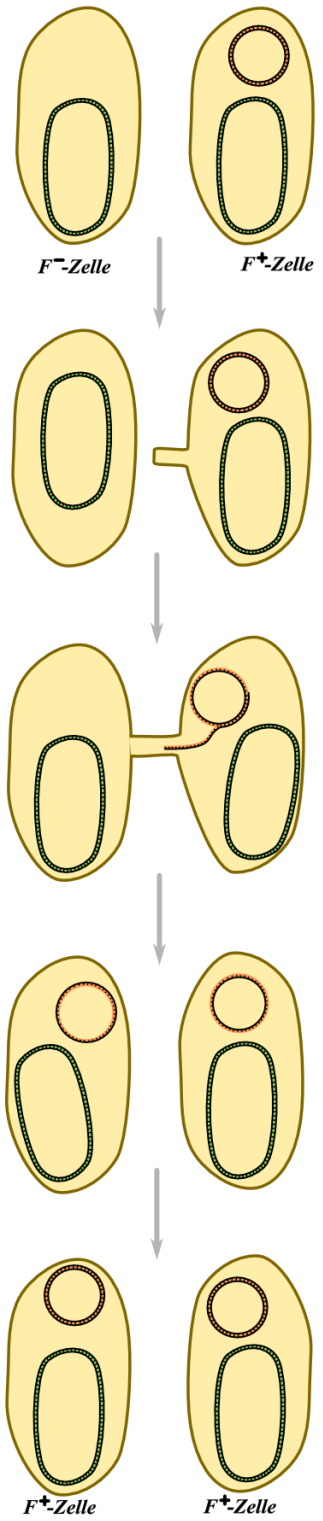
Definition(en): Plasmid
Ein Plasmid ist ein selbstreplizierendes Bruchteil des genetischen Materials, das außerhalb von Chromosomen existiert. (Plasmide sind typisch für Procaryoten (Prokaryo(n)ten) und dort Ring-förmig aufgebaut.)

Definition(en): Transformation
Transformation ist die Aufnahme freier DNA (z.B. Plasmide) in eine Zelle.

Auch bei der Umwandlung einer gesunden in eine Krebs-Zelle spricht man von Transformation.

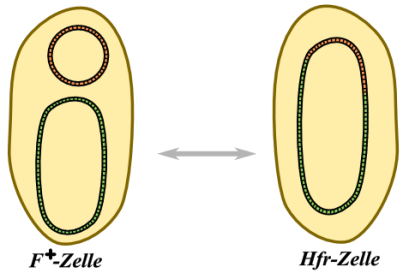
Rekombination bei Bakterien

Bakterien mit F-Plasmid können (Konjugations-)Brücke zwischen zwei Bakterien aufbauen
Konjugation ausgehend von F^+-Zellen (Spender)
ein Strang des F-Plasmids wird auf F^--Zelle (Empfänger) übertragen
in beiden Zellen wird Doppelstrang wieder hergestellt
F^--Zelle wird dann F^+-Zelle
F^+-Zellen sind etwas benachteiligt, da sie vor einer Spaltung mehr DNA verdoppeln müssen und dafür auch mehr Energie benötigen
deshalb stehen F+ und F^--Zellen in einem Gleichgewicht



daneben gibt es noch Hfr-Zellen (High frequence recombination), bei denen ist F-Plasmid in den großen DNA-Bestand (auch Ring-förmig; Kern-Äquivalent) eingebaut

Hfr-Zellen können sich durch Heraustrennung des F-Plasmids wieder zu F^+-Zellen wandeln



die Umwandlung einer F+-Zelle in eine Hfr-Zelle ist ebenfalls möglich

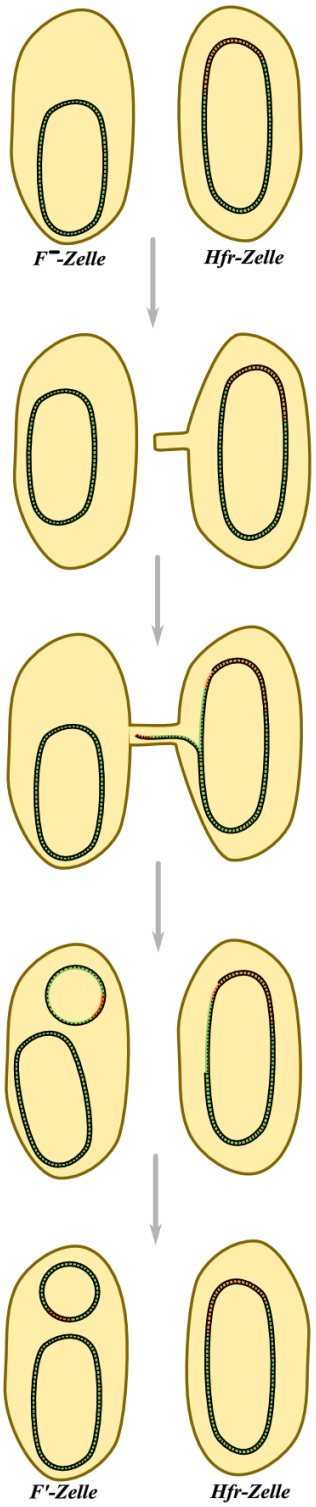
bei Konjugation mit F^--Zelle wird F-Sequenz mittig geteilt und einsträngig mit Teilen der Haupt-DNA auf Empfänger-Zelle übertragen (es wandern also einige Gene mit rüber)
fehlende DNA-Stränge werden wieder ergänzt
→ Übertragung von Resitenzen (Fähigkeit bestimmten Antibiotika zu wiederstehen)

rekombinante F^--Zellen werden F'-Zellen genannt

Reaktionen auf Antibiotika also durch Mutationen und dann Massenvermehrung der resitenten Zellen oder auch Übertragung der Resistenz-Gene über die Hfr-Zellen-Konjugation auf andere Zellen (andere Bakterien-Stämme oder auch anderen Arten!)

erforscht von LEDERBERG und TATUM

mischten zwei Stämme von E. coli
Stamm 1 (phe, cys, $+^{lys}$, $+^{thr}$) mit Stamm 2 ($+^{phe}$, $+^{cys}$, lys, thr)
phe bedeutet kann Phe nicht selbst produzieren, Normal/Wildtyp $+^{phe}$ kann das
im Gemisch wurde dann auf Minimal-Nährboden (ohne Phe, Cys, Lys und Thr) selektiert
es fanden sich dann Exemplare, die auf diesem Närboden überleben konnten, also ($+^{phe}$, $+^{cys}$, $+^{lys}$, $+^{phe}$) als Allele hatten



Restriktions-Enzyme schneiden DNA an definierten Sequenzen (Erkennungs-Sequenzen)
z.B. um Ringe / Plasmide aufzuspalten oder auch Sequenzen zu entfernen (überschüssige / nicht mehr gebrauchte DNA)

X	C	A	A	T	T	C	X
X	G	T	T	A	A	G	X

klebrige Enden

X	C					A	A	T	T	C	X
X	G	T	T	A	A					G	X

Einfügen fremder DNA-Sequenzen / Gene / Vektoren mit ebenfalls gleichen klebrigen Enden
dadurch Ring-Schluss
erledigt Ligase
Vorgang heißt Transformation; führt zu rekombinanter DNA

X	C	A	A	T	T	C	X	X	…	…	X	X	C	A	A	T	T	C	X
X	G	T	T	A	A	G	X	X	…	…	X	X	G	T	T	A	A	G	X

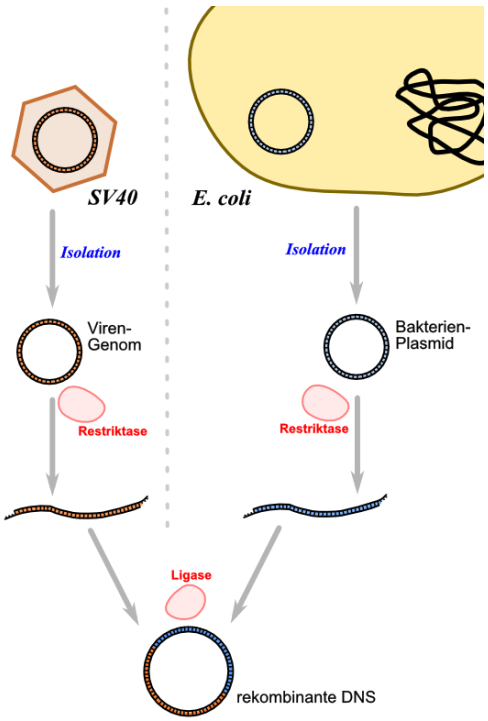
Vektor

Vektoren-Übertragung z.B. durch F-Plasmide (z.T. über Hfr-Zellen)

praktisch auch bei anderen Organismen denkbar / machbar
Problem ist meist die komplierte Gen-Regulation und das recht große Genom mit vielen möglichen Schnittstellen

der Biochemiker BERG stellte 1972 die erste rekombinante DNA her
E. coli-Bakterien-Plasmid mit einem Gen-Fragment aus einem SV40-Phagen (Simian-Virus 40; Viren für Bakterien werden Phagen genannt) zu einem rekombinanten Plasmid
für das Aufspalten der Plasmide wurde das Restriktions-Enzym von E. coli verwendet, um die gleichen klebrigen Enden zu erhalten

zum Vereinen der beiden DNS-Fragmente wird die Ligase von E. coli benutzt, die genau auf die klebrigen Enden des Art-eigenen Restriktions-Enzym spezialisiert ist



Gen-Transfer

zur Übertragung von Genen benötigt man sogenannte Vektoren (Gen-Taxis), die helfen, die Gene in das Wirts-Genom zu integrieren
als Wirte benutzt man vorrangig Procyten (z.B. *(s) Echerichia coli* (Darm-Bakterium); kurz: *E. coli* oder *E. c.*) und als Vektoren Plasmide
Plasmide haben die Vorteile, dass leicht zu isolieren, zu manipulieren und wieder zu integrieren sind; die Länge der zu integrierenden DNA ist in recht großen Grenzen variable
werden von procytischen Wirten gut angenommen und wie normale DNA behandelt (repliziert und transkripiert)
auch in eucytischen Organismen ist ein längerer Aufenhalt möglich, extrachromosomale Replikation und Transkription
typische (natürliche) Plasmide bestehen aus mehreren Regionen
der Startpunkt für die Replikation heißt ori (origin of replication); hier beginnt die DNA-Polymerase ihre Arbeit → Verdopplung des Plasmids

auf ausgewählten Plasmiden befinden sich neben dem üblichen Gen-Material noch Gene, anhand derer man die Bakterien selektieren kann, dafür nutz man häufig die Gene und somit auch die Resistenz gegenüber bestimmten Antibiotika, sie dienen der Kontrolle der manipulierten Organismen (Einsatz bestimmter Antibiotika auf den Nährböden, damit nur die ausgewählten Organismen (Resitenz-Träger) dort leben können)
solche Gene heißen Marker-Gene
zeigen die Genprodukte z.B. durch Farben (der Kulturen od. in der Nährlösung) die Aktivität an, dann spricht man auch von Reporter-Genen
optimale Plasmide enthalten nur ein einzige Schnittstelle für ein auszuwählendes Restriktions-Enzym (MCS genannt; multible clonig site) im Marker-Gen
Integration der Fremd-DNA bewirkt dann Deaktivierung / Nicht-Funktion des Marker-Gens → Nutzung zur Selektion der erfolgreich Gen-veränderten Plasmid-Träger

ein häufig verwendeter Reporter ist das lacZ-Gen
in der normalen Funktion kodiert es die β-Galactosidase - eine Lactase zum Abbau von Lactose
nebenbei baut sie auch X-Gal (ein Lactose-Derivat) zu einem blauen Produkt um
ist das lacZ-Gen unverändert so bilden sich bei Zusatz von X-Gal im Nährmedium blaue Kulturen; lassen sich gut selektieren und weiterverwenden

wird später in das lacZ-Gen ein fremdes Gen integriert sind die Kulturen nicht mehr blau;
jetzt werden die blassen Kulturen (genmanipulierte) ausgewählt und kultiviert

für die Aufnahme der Fremd-DNA müssen die Bakterien vorbereitet (kompetenz gemacht) werden, d.h. die Membranen müssen durchlässig gemacht werden
dazu wird mit $CaCl_2$-Lösung und Temperatur-Wechsel gearbeitet
durch passive Transport-Vorgänge wird die DNA jetzt aufgenommen; durch kurzzeitige elektrische Impulse (Elektroporation) wird noch effektiviert (genauer Mechanismus noch ungeklärt)

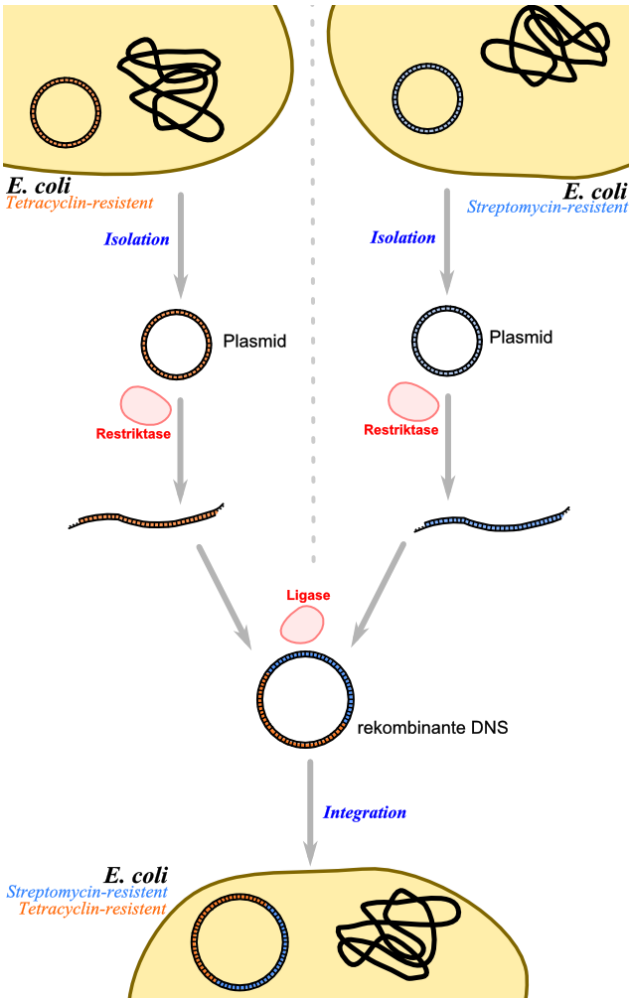
für Eucyten auch Lipofektion möglich
dazu werden DNS-Stücke in Lipid-Lösungen gegeben; es bilden sich u.a. Micellen (Lipid-Bläschen) in deren Inneren die DNA liegt
unter geeigneten Bedingungen werden diese Lipid-Bläschen durch Endozytose (→ Cytologie) aufgenommen und bilden dan sogenannte Endosomen (doppelwandig mit DNA im Inneren)
irgendwie kommt es dann zur Übernahme der DNS in die Zellkerne (genauer Mechanismus noch unbekannt)

bei Pflanzen benutzt man zur Transformation z.B. das Bakterium (s) Agrobacterium tumefaciens; dieses ruft bei Planzen die Bildung von Gallen (Tumore) hervor
Auslöser ist das Ti-Plasmid (tumor including plasmid) mit
bei befallenen Pflanzen wird ein Teil des Plasmids – die T-DNA – in das chromosomale Genom übernommen und dann auch aktiv

bei Gen-manipulierten Plasmiden wird der Turmor-auslösende Faktor deaktiviert und statt dessen Fremd-DNA und Marker-DNA eingebaut werden
Methode funktioniert bei den bedeutsamen Landwirtschafts-Pflanzen (Einkeimblättrige, z.B. Getriede) nur schlecht

Alternative Methode zur Gen-Einführung sind hier die Biolistik und die Mikroinjektion.
Bei der Biolistik verwendet man eine Druckluft-betriebene Spritze zum Beschießen der Pflanzen-Zellen mit Plasmiden (Gen-Kanone)
die Plasmide werden auf extrem kleine Metall-Kügelchen aufgetragen
nur ein sehr geringer Teil der injizierten DNA wird auch wirklich in der Zelle eingebaut
Mikroinjektion wird vorrangig bei den Zellen / Eizellen von Säugetieren verwendet
Eizellen werden mit einer Pipette durch leichten Unterdruck fixiert und dann mittels Mikropipette (Mikrokanüle) rekombinante DNA in den Zellkern injiziert
nach der ersten Teilung (noch im Nährmedium (in vitro)) wird der Keimling im Zwei-Zell-Stadium in die Gebärmutter eines hormonell vorbehandelten Weibchens implantiert

1973 erzeugte COHEN den ersten GVO (**g**enetisch **v**eränderter **O**rganismus)
zwei Plasmide aus verschiedenen E. coli-Stämmen, die jeweils gegen ein Antibiotikum (Tetracyclin bzw. Streptomycin) resistent waren, wurden kombiniert und auf nicht-resistenten Stamm übertragen
der GVO-Stamm war gegen beide Antibiotika resistent



ähnliche Technik bzw. Weiterentwicklung sind gen-Scheren z.B. CRISPR/Cas9 (→ 10.x. Genom-Editing / Gen-Scheren / CRISPR/Cas)

→ transgene Organismen (durch Übertragung von Genen in eine andere Art)

Gen-Bibliotheken und Gen-Sonden

Wiederholung des lytischen Zyklus bei der Infektion einer Zelle (hier z.B. E. coli) mit einem Phagen (Virus; hier z.B. λ-Phage)

DNS eines Ziel-Organismus wird durch Restriktions-Enzyme in kleine Stücke zerlegt.
die Wahl der Enzyme (hier z.B. EcoR) richtet sich nach den später verwendeten Wirts-Organismen für die Phagen, die als Gen-Träger dienen sollen
Stücke sind üblicherweise um die 10 – 20 kbp lang
die DNS von gezüchteten / vermehrten Phagen (auf E. coli-Kulturen) wird ebenfalls gespalten mit den gleichen Enzymen; z.B. in drei Teile Anfang, Mitte und Ende
da alle Stücke die gleichen "klebrigen Enden" besitzen können sie wieder zusammengefügt werden.
"Schrotschuss"-Methode
neben den natürlichen DNS-Molekülen entstehen auch solche, die in der Mitte Ziel-DNS enthalten
sie sind ungefähr so groß, wie die natürliche Phagen-DNS, passen also gerade so in die Protein-Hülle der Phagen
Weiterzucht der rekombinanten / transgenen Phagen auf E. coli

Definition(en): Gen-Bibliothek
Gen-Bibliotheken sind Sammlungen von Gen-Sequenzen eines Organismus / einer Art, die Fragment-weise in das Genom von Phagen eingebaut worden sind.

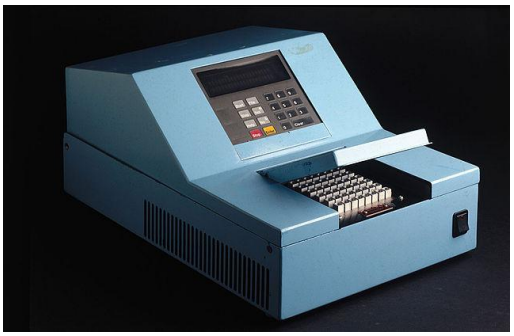
Identifizierung eines Gen's mit Gen-Sonden

verdünnte E. coli-Kultur (mit Phagen infiziert) wird auf Kultur-Boden aufgetragen (ausplattiert)
zugesetzt werden kurze, radioaktiv markierte DNS-Stücke mit bekannten Sequenzen (DNS-Sonden, Gen-Sonden) (z.B. mit radioaktiven Phosphor ^{32}P; Phosphor-Isotop 32, P32)
DNS-Sonden
um die infizierten Zelle bilden sich Plaques (sichtbare Zellkulturen von E. coli)
durch kurzzeitiges Auflegen (Stempeln) einer Folie werden Phagen abgenommen
diese werden mit basischer Lösung und einer Protease behandelt, das führt zur Auflösung der Protein-Hüllen der Phagen; übrig bleibt DNA
mit Radiometer oder Foto-Material können Plaques mit den radioaktiv markierten DNS-Sonden isoliert werden
Weiterverarbeitung der Plaques in speziellen Kulturen (Vermehrung für Untersuchungen, …)

Definition(en): Gen-Sonde
Gen-Sonden sind kurze (radioaktiv) markierte DNS-Sequenzen, die zum Suchen von komplementären Gen-Sequenzen auf einer Ziel-DNS gedacht sind.

10.x.x. PCR - Polymerase-Kettenreaktion

Wohl keine andere Gentechnologie hat die genetische Forschung so nachhaltig verändert, wie die Polymerase-Kettenreaktion. Auch die Vielzahl der praktischen und mittlerweile als Standard einzustufenden Anwendungen, wie dem genetischen Fingerabdruck oder Herkunfts- bzw. Vaterschafts-Untersuchungen, machen dieses deutlich.
Die Abkürzung PCR entstammt der englischen Benennung des Verfahrens - **p**olymerase **c**hain **r**eaction. Ziel des Verfahrens ist die gezielte Vervielfältigung von (ausgewählten) DNA-Abschnitten. In den meisten Fällen hat man einfach zu wenig Untersuchungs-Material (z.B. in Bernstein konservierte Mücken), um damit große molekulargenetische Untersuchungen durchzuführen.
Die PCR wurde 1983 von K.B. MULLIS entwickelt. Die ursprüngliche Idee stammte vom Norweger K. KLEPPE (1970). Er wollte DNA-Abschnitte mittels flankierender Primer auswählen und vervielfältigen lassen. Mangels passender und verfügbarer Enzyme und sowie fehlender Gerätetechnik geriet die Idee von KLEPPE zuerst einmal in Vergessenheit.
MULLIS stand in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts dann auch das passende Enzym zur Verfügung. Dabei war nicht das Enzym Polymerase an sich das Problem, sondern man brauchte Enzyme, die relativ hohe Temperaturen (60 – 98 °C) gut überstehen konnten. Hier wurde man bei thermophilen Bakterien (aus heißen Quellen) fündig. Dieses Polymerase-Enzym wird taq-Polymerase genannt, weil es vom Bakterium *(s) Thermus aquaticus* stammt. Nun musste nur noch das passende technische Instrumentarium hergestellt werden, da das Verfahren sehr genaue Phasen-Abläufe hinsichtlich Zeiten und Temperaturen erforderte. Auch die Vielzahl von notwendigen Wiederholungen erforderte den Einsatz von vollautomatischen Geräten.



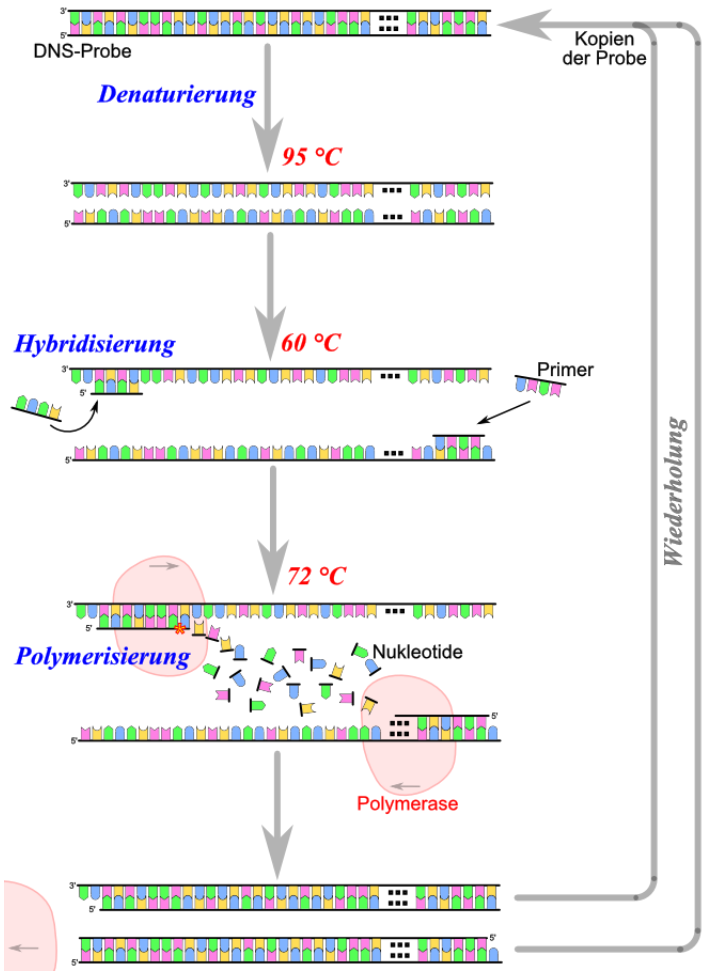
Thermocycler "Baby blue" (1986)
Q: de.wikipedia.org (Science Museum London)

Ablauf der PCR:
Grob zusammengefasst handelt es sich bei der PCR um drei Arbeitschritte, die vielfach hintereinander wiederholt werden. Das sind:

1. **Denaturierung** / Schmelzen des DNS-Stückes (Spaltung der Stränge) (bei 94 – 96 °C)
2. **Hybridisierung** / Anlagerung (**Annealing**) eines Primer mit einer speziellen oder definierten Nucleotid-Sequenz (Oligonucleotid) (bei 68 – 70 °C)
3. **Elongation / Polymerisierung**: Nachbildung des fehlenden Strangs ausgehend vom Primer (Verlängerung der Primer; Elongation) bei 72 °C (gearbeitet wird mit der DNS-Polymerase thermostabiler / thermophiler Bakterien (aus heißen Quellen))
4.weiter mit 1. bis genug Material für die Untersuchungen vorhanden ist (üblich: 25 Runden)

Die Denaturierung ist dabei aus der Sicht der DNA zu sehen. Bei rund 95 °C trennen sich die beiden Teil-Stränge –dadurch kann sie eben nicht mehr ihre normale Funktion erfüllen – ist also somit denaturiert. Die Wasserstoff-Brückenbindungen können den starken thermischen Bewegungen nicht genügend Anziehungskräfte entgegensetzen.
Nach dem Runterkühlen (auf rund 70 °C) können sich die Primer an passende Stellen anlagern. Die thermophile Polymerase hat ihr Arbeits-Optimum bei über 70 °C. Deshalb erwärmt man wieder etwas. Nun erstellt die Polymerase den komplementären Strang aus den in Lösung vorliegenden Nukleotid-Bausteinen. Danach wird zur Denaturierung wieder erwärmt und das ganze wiederholt sich sooft der Forscher es will bzw. die Nukleotide reichen.

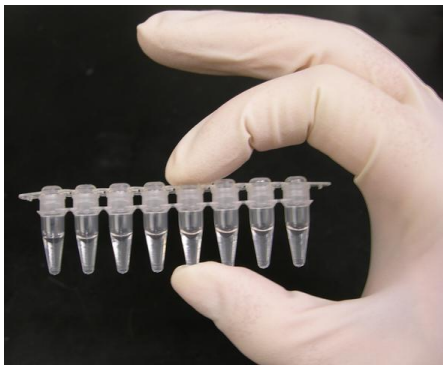
Praktisch benötigt man für die Primer bestimmte Kenntnisse der benötigten Sequenz oder es werden einfach verschiedene Primer ausprobiert. Heute kann man Primer mit speziellen Programmen designern und dann in größeren Mengen herstellen lassen.
In der Regel arbeitet man mit zwei Primern, um die Proben-DNA möglichst effektiv auszunutzen.



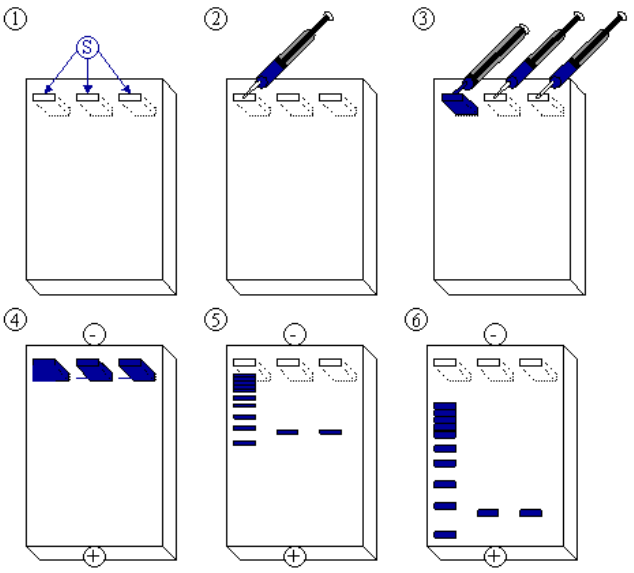
Um mal einen Eindruck von der Präzision und von den verwendeten Mengen zu haben, hier die Zusammensetzung der Start-Lösung (50 µl) eines Reaktionsgefäßes (200 µl):

1 µl DNA-Lösung (Probe (100 ng / µl))
2 µl Primer
4 µl Desoxy-Nucleotide (dATP, dGTP, dCTP, dTTP)
5 µl Polymerase-Puffer-Lösung
37 µl Wasser
1 µl thermostabile DNA-Polymerase

Alle Lösungen werden mit – automatischen – Mikropipettier-Systemen eingefüllt.


typische PCR-Gefäße mit Proben
Q: de.wikipedia.org (Madprime)

Die fertigen Ansätze werden dann so weiter aufbereitet, da man die replizierte DNA in sehr kleinen Flüssigkeits-Mengen gelöst hat. Diese hoch-konzentrierten DNA-Lösungen werden mittels Agarose-Gel-Elektrophorese in die unterschiedlichen Bestandteile (nach ihrer Größe) zerlegt. Die kürzeren Bestandteile wandern schneller zum Plus-Pol als die größeren. Unter Verwendung von parallel aufgetragenen DNA-Leitern (Gruppen von DNA-Fragmenten mit bekannter Größe) auf / in dem Agarose-Gel kann man die replizierten Fragmente dann sehr genau zu- und einordnen.



Arbeitsschritte zur Vorbereitung (1 .. 3) und Durchführung (4 .. 6) der Gel-Elektrophorese (S..Startpunkt; Laufrichtung nach unten (zum Plus-Pol))
Q: de.wikipedia.org ()

Nach der Elektrophorese wird das Gel mit DNA-bindenden Farbstoffen (z.B. Methylenblau oder Stains-all) entwickelt. Das heißt, die Farbstoffe werden aufgetragen und nach kurzer Einwirkzeit die Reste dann abgespült. Für bestimmte Farbstoffe (Ethiumbromid) muss dann UV-Licht zur Sichtbarmachung verwendet werden.
Wieder andere Farbstoffe werden mit speziellen Ionen (z.B. Silber) behandelt, um schwerlösliche – sichtbare – Niederschläge zu erhalten.
Mittlerweise werden selbst die Elektrophoresen und die Auswertungen automatisiert vorgenommen. Ansonsten wären solche riesigen Projekte, wie die vollständige Aufschlüsselung des Genoms von Mensch (Human-Genom-Project) oder anderen Organismen gar nicht möglich.

Aufgaben:

1. Berechnen Sie – ausgehend von zwei identischen (zu replizierenden) DNA-Fragmenten – wieviele Stücke nach den üblichen 25 Runden der PCR vorliegen!
2. Stellen Sie die Entwicklung der DNA-Stückzahl gegen die durchgeführten PCR-Runden graphisch dar!
3. Warum braucht man eigentlich eine Polymerase, die Temperaturen von 98 °C überstehen kann, obwohl man nur bei 60 °C polymerisiert?

für die gehobene Anspruchsebene:

4. Verwenden Sie in einem neuen Diagramm für die DNA-Stückzahl eine logarithmische Skalierung! Welche Vor- und Nachteile bringt diese Darstellung?

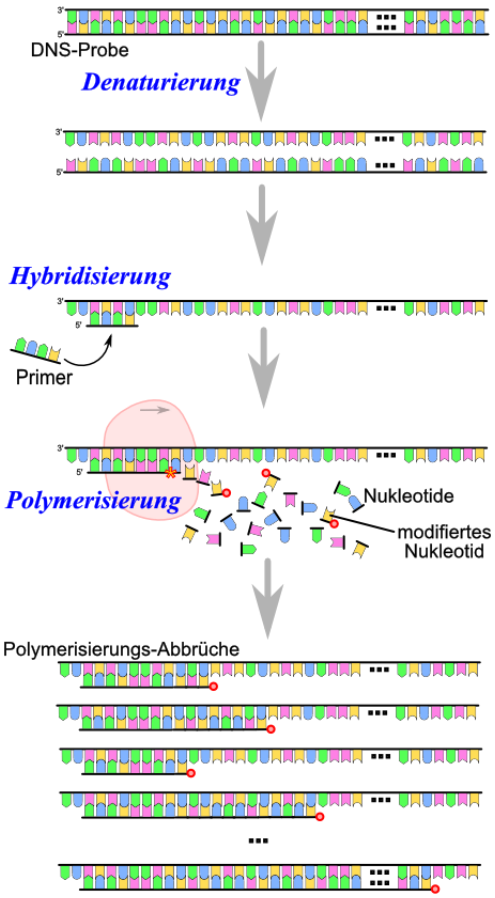
Definition(en): Polymerase-Kettenreaktion (PCR)
Die Polymerase-Kettenreaktion ist eine Methode, um DNS in vitro zu vermehren / vervielfältigen.
Bei der Polymerase-Kettenreaktion wird (außerhalb von Zellen; in vitro) durch vielfaches Wiederholen der Replikation das ausgewählte genetische Material (DNS) vervielfältigt / amplifiziert.

Die PCR gilt heute als Basis-Technologie für Gen-Therapie, Aufklärung von genetischen Stammbäumen, dem genetischen Fingerabdruck; moderner Vaterschafts-Tests; dem Human-Genom-Projekt; Analyse und Gewinnung fossiler DNA; Geschlechts-Bestimmungen; Paläobiologie (Untersuchung Organsimen aus Dauerfrostboden); …
In der Praxis haben sich auch viele spezialisierte Verfahren etabliert. Sie werden z.B. zur Erkennung / Vervielfältigung sehr kleiner Probemengen (z.B. bei Immun-Reaktionen; kleine, zu replizierende Abschnitte in einer großen DNA-Probe) oder zur quantitativen Analyse (Digital PCR) benutzt.

DNA-Sequenzierung

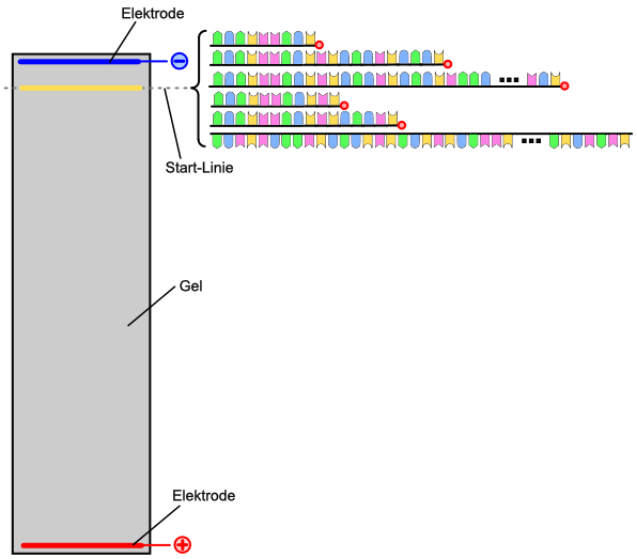
mehrere Verfahren bekannt

besonders oft genutzt wird das Verfahren nach SANGER



Denaurierung der zu untersuchenden DNA
denaturierte DNA (in Stränge aufgetrennte DNA)
z.B. mit radioaktivem Primer Replikation gestartet
radioaktiver Primer lagert sich an def. Stelle an (**Annealing**) dann baut DNA-Polymerase zweiten Strang auf
neben den normalen Nukleotiden (dATP, dCTP, dGTP und dTTP) noch chemisch modifierte Nukleotide mit entsprechend abweichender Raum-Struktur (ddATP, ddCTP, ddGTP und ddTTP) und einer fehlenden OH-Gruppe am 3. Cohlenstoff-Atom des Zucker-Derivat's
Replikation (**Elongation**) läuft immer, bis zufällig ein dd-Nukleotid eingebunden wird, dannach Replikations-Abbruch, weil eben keine Bindung an der fehlenden OH-Gruppe erfolgen kann
In der rechten Abbildung ist nur die Polymerisierung für ein Nukleotid bzw. seine dd-Version (Abbruchstelle: roter Kreis).

nach erneuter Denaturierung (Strang-Trennung) liegen Sequenz-Schnipsel in Lösung
nun werden die Lösungen aufkonzentriert und einer Gel-Elektrophorese unterzogen

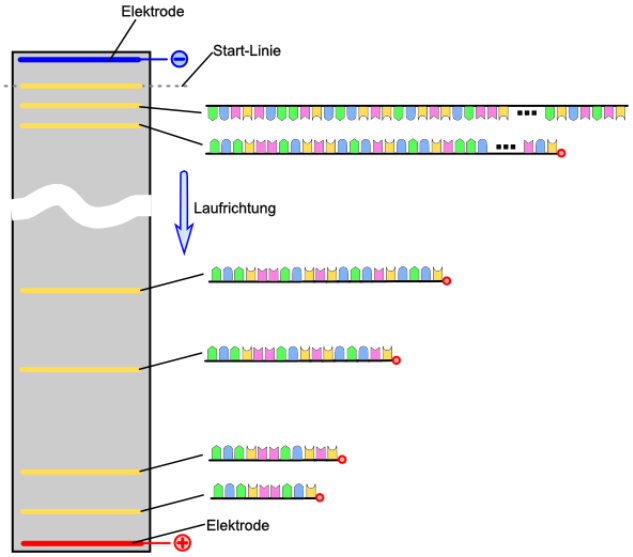


Die Lösung wird dann auf eine Gel-Platte übertragen. Danach wird ein elektrisches Feld erzeugt und die Polynukleotide wandern in Richtung Plus-Pol. Die kleinsten Abschnitte können im Gel am Schnellsten wandern. Die großen Moleküle bleiben dichter an der Start-Linie.

Banden werden dann mit Radio-Detektor oder Foto-Platte sichtbar gemacht

aus den Abständen kann dann die Lage der der Nukleotide auf der polymerisierten Sequenz geschlossen werden

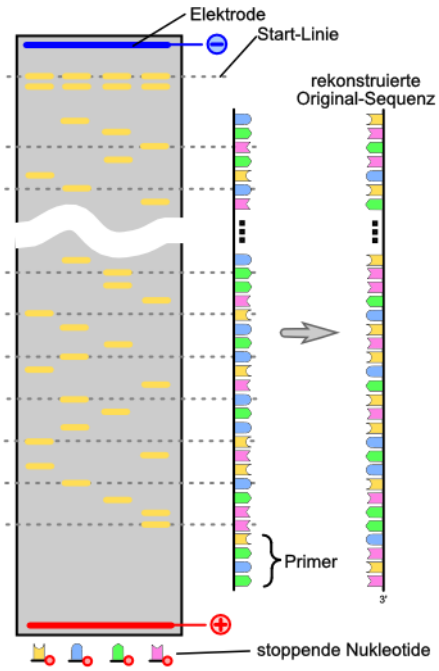
Was in den bisherigen Abbildungen nur für eine Nukleotid-Art gezeigt wurde, wird parallel für die anderen drei genau so durchgeführt. Die Ansätze unterscheiden sich nur in den verwendeten dd-Nukleotiden.



und den letzten Nukleotiden zugeordnet (ddXTP)

aus den Abständen zwischen den Banden
Rekonstruktion der originalen DNA-Sequenz

läuft heute praktisch vollautomatisch
statt radioaktiven Primern werden verschieden farbig markierte Primer genutzt, gibt dann farbige Banden
→ noch effektiveres und sicheres Ablesen



Protein-Design

veränderte Proteine werden Muteine genannt
sie werden gezielt durch Mutagenese verändert

Definition(en): Mutagenese
Unter Mutagenesese versteht man die Vorgänge zur künstlichen Erzeugung von Mutationen in einem Organismus.

Muteïne (Beispiele)

- **Insulin Muteïn *lispo*** — Insulin-Derivat, dass sich nicht so stark im Blut zusammenlagert; dadurch feiner verteilte und schnellere Wirkung
  (Diabetiker können sich dieses Insulin während od. kurz nach Nahrungs-Aufnahme gezielt spritzen)
- **Reteplase** — Protein (Gewebeplasminogen-Aktivator) löst Blut-Gerinsel schneller auf, verbleibt länger im Blut
  (Verwendung in Notfall-Medizin bei Herzinfakten)
- **Humanisierte monoklonale Antikörper**

Definition(en): Muteïne
Muteïne sind Proteine die durch Mutagenese verändert wurden.
Muteïne sind künstlich durch genetische Modifikation veränderte Proteine.

Muteïne sind meist gut von den natürlichen Proteinen zu unterscheiden
so z.B. bei Doping-Untersuchung Unterscheidung von natürlichen Stoff-Konzentrationen und den Doping-Mittel

10.x. Viren – die ersten Gentechniker

10.x.0. Viren und die Biologie

Sachlich gehören sie nicht in die Biologie, da ihnen als notwendiges Lebens-Merkmal der eigene Stoff- und Energie-Wechsel fehlt. Auch das Merkmal eines zellulären Bau's - oder dem Bau aus mindestens einer Zelle - können sie nicht entsprechen. Natürlich sind die Definitionen von Leben derzeit stark in der Diskussion. Die Auswahl der Merkmale sind ebenfalls recht diffus. Vielleicht sind irgendwann die Definitionen so universell, dass Viren direkt den "lebenden" / biologischen Systemen zugeordnet werden. Ihr Aufbau aus ausschließlich organischen Stoffen lässt sich schon heute zu den biotischen Systemen zählen.
Man kann Viren in zwei unterschiedlichen Formen finden. Zum Einen kommen sie außerhalb von den Wirts-Organismen als sogenanntes Virion vor. Das ist auch die Form, die wir allgemein unter Virus verstehen.Die zweite Form ist das virale genetische Material in der Wirts-Zelle.
Viren funktionieren als Parasiten und bedürfen immer einer Wirts-Zelle. Exakterweise sind sie selbst keine Parasiten, weil dieses lt. Definition ebenfalls Lebewesen sein müssen. Auch bei mehrzelligen Organismen greifen sie immer die einzelne Zelle an. Dabei sind sie ohne weiteres sehr auf ganz konkrete Zell-Typen spezialisiert.
Selbst 1983 wurde durch den Biologen MEDAWAR noch die Meinung vertreten, dass Viren immer Schlechtes tun. Er bezeichnete Viren noch als "schlechte Nachrichten, die in Proteine eingewickelt sind. In den letzten Jahrzehnten hat sich das Bild über die Bedeutung der Viren aber stark gewandelt. Mit den immer mehr verbreiteten Sequenz-Analysen wurden immer mehr Viren-DNA-Sequenzen im genetischen Material gesunder Zellen gefunden. Heute ordnet man den Viren, wie auch ihren Hinterlassenschaften im genetischen Material der Wirtszellen, viele evolutionär wichtige Funktionen zu. Diese gehen weit über die oberflächliche Funktion eines Parasiten hinaus. Wahrscheinlich haben Viren eine sehr große Bedeutung als Faktor in der Evolution.
Die Virionen dringen nicht selbst in die Wirts-Zelle ein, sondern injizieren dieser ihr Erbgut. Dieses genetische Material manipuliert dann die Wirts-Zelle. Die Wirtszelle wird auf die Produktion von Viren-Bausteinen umgestellt und somit zur Vermehrung des Virus umfunktioniert. Die vorrangige Schädigung des Wirts-Organismus entsteht dann durch den Ausfall der normalen Zell-Funktionen sowie der - mit der Freisetzung neu gebildeter Viren verbundener - Zerstörung der Wirts-Zelle.
Da Viren also sehr stark mit der Biologie und lebendigen Systemen verknüpft sind, werden sie in der Biologie als eigenständiges Objekt betrachtet. Man spricht auch von prä-biotischen Systemen.

10.x.1. Arten und Einteilung von Viren

Man schätzt heute, dass es rund 1,8 Mio. Wirts-Organismen für Viren gibt. Die ungefähre Zahl verschiedener Viren-Arten beschraänkt sich auf ungefähr 3'000. Praktisch alle Lebewesen (Eucyten, Procyten und Archeen) werden von Viren befallen.

Die Einteilung der Viren kann unter verschiedenen Gesichts-Punkten erfolgen.

Einteilung nach dem enthaltenen genetischen Material

- **RNA-Viren** diese Viren enthalten in der Virus-Form nur RNA
  ist der Wirt eine eucaryotische Zelle, dann besitzen sie das besondere Enzym "reverse Transkriptase", die eine Umwandlung der RNA in DNA ermöglicht, erst dadurch ist die Integration in den Wirts-Stoffwechsel möglich

- **DNA-Viren** sie enthalten DNA
  ihr genetisches Material kann sofort nach der Injektion in die Wirts-Zelle dessen Stoffwechsel manipulieren

Einteilung nach der Größe

- **Micro-Viren** können RNA- oder DNA-Viren sein und sind praktisch nur aus einer Protein-Hülle und dem innen-liegfenden genetischen Material aufgebaut
  genetisches Material extrem kompakt; nur wenige Gene; kaum nicht-codgene Abschnitte

- **Macro-Viren** sind praktisch immer DNA-Viren
  sie lassen sich vielfach auf degenerierte Microorganismen zurückführen (quasi: Spezialisierung zum Parasiten)
  z.B.: Mimi-Virus (stammt wahrscheinlich von einem harmlosen Boden-Bakterium ab)
  genetisches Material hat die Größe primitiver Bakterien (recht kompakt; viele Gene (auch überlappend); enthalten auch nicht-gebrauchte Gene; sowie nicht-codogene Abschnitte)

- **Riesen-Viren** extrem groß (größer als kleinste Bakterien)
  ähnlich großer Gen-Bestand, wie ein Bakterium
  u.a. werden Proteine kodiert, die für die Umsetzung von genetischen Informationen in Proteine sorgen (bisher nur in Zellen gefunden)

Einteilung nach den Wirts-Organismen

- **Bacteriophagen Phagen** sind Viren, die Bakterien befallen

- **Archeophagen** hierunter fasst man alle Viren, die Archeen angreifen

-

-
- **endogene Retro-Viren** Viren bzw. genetisches Material von Viren, dass (ev.) funktionslos / wirkungslos in den Zellen vorhanden ist und mit reproduiert wird
-

Einteilung nach der Umhüllung

- **unbehüllte Viren**
  z.B.: Papillom Viren (→ Warzen, Gebärmutterhals-Krebs), Noro-Virus, Rota-Viren, Polio-Virus (→ Kinderlähmung),
- **behüllte Viren** Hülle aus Protein(en)
  z.B.: Pocken-Virus, Corona-Virus, Herpes-Virus, PFEIFER-Drüsenfieber-Virus, Hepatis-B-Virus, Röteln-Virus, Dengue-Virus, HI-Virus, Lassa-Virus, Hanta-Viren, Ebola-Virus

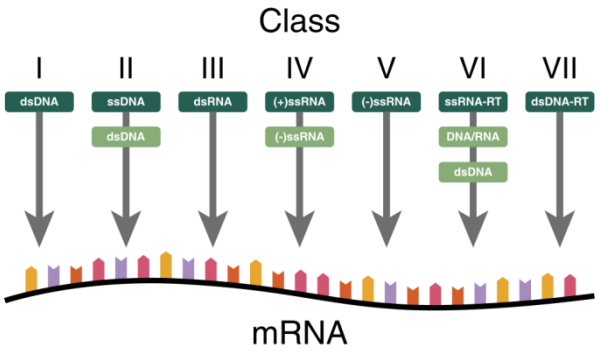
? Corona-Viren

Einteilung nach der Schädigung / Wirkung / …

-
- **Onko-Viren** gelten als mögliche Verursacher von Krebs
  z.B.: Papillom-Virus (→ Gebärmutterhals-Krebs), EPSTEIN-BARR-Virus (→ PFEIFFERsches Drüsenfieber), Hepatitis-B- u. C-Virus, Herpes-Virus 8
-

Neben diesen auf Merkmalen oder Funktionen basierende einfache Gruppen-Einteilung gibt es auch mehrere an den klassischen Sythematiken orientierten Taxonomien. Nach LWOFF, HORNE und TOURNIER (1962) startet ein solchen System beim Phylum Virospäre und geht dann über Klassen, Ordnungen, Familien usw. bis zu Arten. Bei den Arten wird die Krankheit als Stammname genutzt und dann -Virus angehängt.
Auch die ICTV (International Committee on Taxonomy of Viruses) baut ein ähnliches System.
Eine andere Taxonomie orientiert sich an den Wirten.

Die BALTIMORE-Klassifikation klassifiziert nach dem Genom der Viren. Wir haben ja schon die Unterscheidung in RNA- und DNA-Viren besprochen. Weiterhin wird die Molekül-Form – also, ob das Material ein- oder doppel-strängig ist – mit in die Klassifikation einbezogen. Die dazugehörenden Abkürzungen (ss … single strang sowie ds … double strang) werden vor dem Materialtyp notiert.
Ein weiteres Kennzeichen ist die Art des Kodierung. Beim "+"-Strang ist der originale / kodierende Strang gemeint. Hat das Virus als Informations-Träger den nicht-kodierenden / komplementären Strang, dann handelt es sich um den "-"-Strang.



Basis-Konzept der BALTIMORE-Klassifikation
Q: de.wikipedia.org (Thomas Splettstoesser)

Das Vorhandensein der Reversen Transkriptase (RT) bei einigen Viren wird als letzte Unterscheidung mit benutzt.

Einteilung nach BALTIMORE

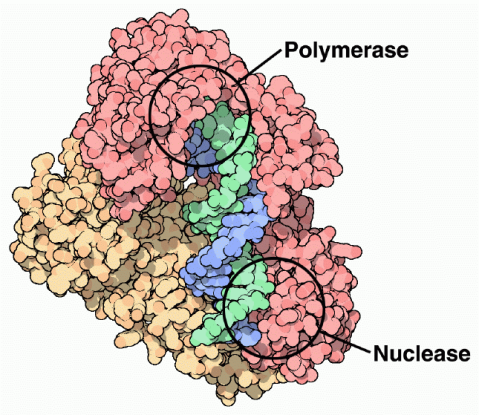
- **Class I** dsDNA-Viren (Doppelstrang-DNS-Viren)
  z.B.: Adeno-Viren, Herpes-Viren, Riesen-Viren, Pocken-Viren
- **Class II** ssDNA-Viren ("+"-Strang) DNA (Einstrang-DNS-Viren; kodierender (originaler, sense-, "+"-) Strang)
  z.B.: Parvo-Viren
- **Class III** dsRNA-Viren (Doppelstrang-RNS-Viren)
  z.B.: Reo-Viren
- **Class IV** (+)ssRNA-Viren ("+"-Strang) (Einstrang-RNS-Viren; kodierender Strang)
  z.B.: Picorna-Viren, Toga-Viren
- **Class V** (-)ssRNA-Viren ("-"-Strang) (Einstrang-RNS-Viren; nicht-kodierender (komplementärer, antisense-, "-"-) Strang)
  z.B.: Orthomyxo-Viren, Rhabdo-Viren
- **Class VI** ssRNA-RT-Viren ("+"-Strang)
  RNA wird im Verlauf der Vervielfältigung zeitweise in DNA umgesetzt
  z.B.: Retro-Viren
- **Class VII** dsDNA-RT-Viren - DNA mit RNA-Zwischen-Stadium
  DNA wird im Verlauf der Vervielfältigung zeitweise in RNA umgesetzt
  z.B.: Pararetro-Viren, Hepadna-Viren

Häufig kombiniert man die BALTIMORE-Klassifikation mit der modernen Taxonomie des ICTV.

-
-
-

10.x.2. Arbeitsweise von Viren

Retro-Viren bauen ihr Erbgut in das der Wirtzellen ein. Dazu muss das als RNA vorliegende Gen-Material zuerst in DNA umgewandelt werden. Wie wir vorne gelernt haben, ist dies eigentlich ein "unnormaler" Vorgang. Die Retro-Viren verfügen dazu – als große Ausnahme unter den biologischen Objekten (Ich schreibe hier mit Absicht nicht Lebewesen!) – über das Enzym **Reverse Transkriptase**. Die Reverse Transkriptase ist eigentlich ein Poly-Proteien. Es wird im pol-Gen auf der Viren-RNA codiert.

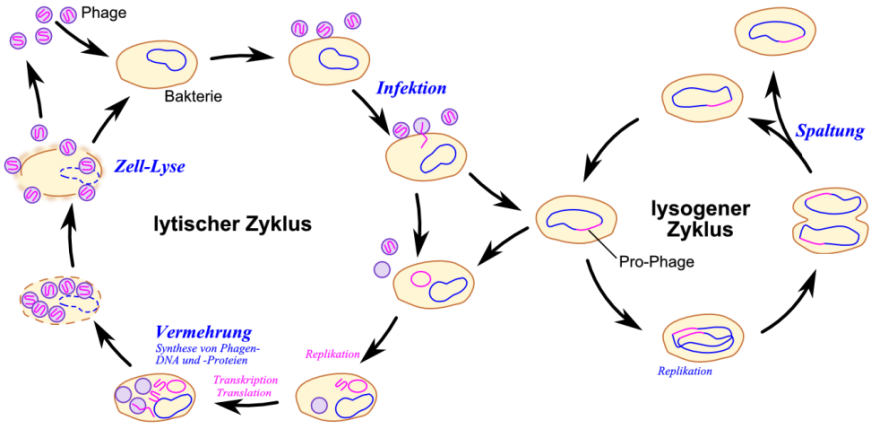


Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Nach der Biosynthese zerfällt das Poly-Protein in vier Einzel-Proteine: eine Protease, die RNase, die Integrase und die eingentliche Reverse Transkriptase (RT). Diese erledigt genau die Umsetzung von RNS in DNS. Den Einbau in die Wirts-DNS erledigt dann das virale Enzym **Integrase**.

Da nicht alle Viren wirklich krank machen und die Wirte auch nicht aufgrund des Viren-Befalls sterben, verbleiben viele Viren-Gene dauerhaft im Erbgut der Wirte. Bei Menschen schätzt man, dass rund 10% aus viralen Quellen stammt.

Es gibt zwei Vermehrungs-Zyklen bei Viren. Beim **lytischen** (auflösenden) **Zyklus** wird die Wirt-Zelle nach der Vermehrung der Viren zerstört. Dabei kommt es zur massenhaften Freisetzung neuer Viren, die dann sehr viele weitere Wirts-Zellen befallen können. Der **lysogene Zyklus** ist eher versteckt und relativ ungefährlich für den Wirt.



mögliche Vermehrungs-Zyklen von Bakteriophagen (vereinfacht, schematisch)

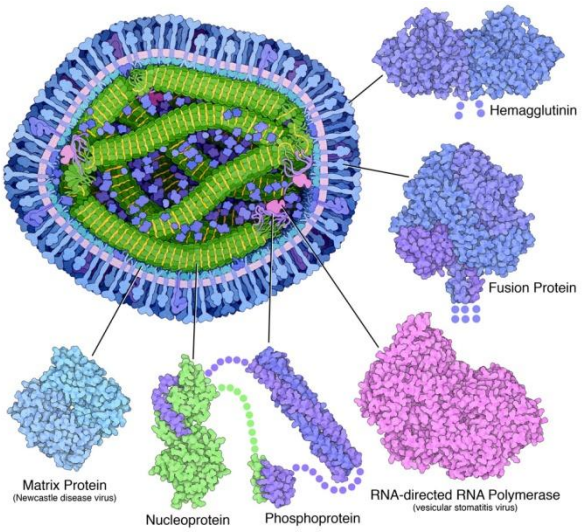
Hier wird das virale Gen-Material in das Wirts-Genom übernommen und mit diesem vermehrt. Im eigentlichen lysogenen Zyklus hat der Virus auch kaum eine Wirkung. Er kann aber nache einer Indizierung wieder aktiv werden und in den lytischen Zyklus wechseln.

In vielen Fällen sind die Wirte sogar abhängig von der Viren-DNS. So ist beim Menschen die Einnistung der befruchteten Ei-Zelle in die Gebärmutter nur möglich, weil ein virales Gen für eine Trenn-Schicht zwischen beiden Organismen sorgt. Diese Trennschicht deaktiviert die Immun-Reaktion zwischen Gebärmutter und Plazenta. Plazenta und der Fötus sind ja eigentlich Fremd-Organismen und werden immunologisch vom mütterlichen Organismus angegriffen.

Heute wissen wir, dass bei allen Säugetieren solche viralen Gene für die Akzeptanz der Nachkommen im Inneren sorgen und damit sozusagen erst die Gruppe der Säugetiere ermöglichten.

10.x.3.1. Bau und Funktionsweise von Viren

Viren sind eher als chemische Strukturen als als biologische Objekte zu verstehen. Sie haben eine Kristall-ähnliche Anordnung von Proteinen als Hülle. In diese Hülle ist das genetische Material eingelagert. Das kann RNS oder DNS sein. Dementsprechend unterscheiden wir RNS- und DNS-Viren. Die Hüll-Proteine dienen der Verpackung des genetischen Materials als auch der Kontakt-Aufnahme zum Wirt. Jeder Virus benötigt einen Wirt. An dessen Zell-Oberfläche (Zellmembran, Glycokalyx) erkennt er bestimmte (Oberflächen-)Proteine, die dann den Funktions-Mechanismus der Viren auslösen.



Masern-Virus und Monomere
(Molekül-Modelle (Schnitt))
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

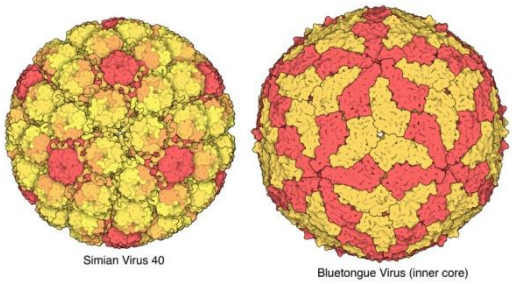
Dabei geht es praktisch nur um die Vermehrung der Viren. Bei einigen Viren ist eine langfristige Überdauerung im Wirt möglich. In der Überdauerungs-Phase wird der Wirt kaum geschädigt.
Das Genetische Material des Virus wird so nebenbei mit kopiert und so über die Generationen weitergeleitet.
Das Virus wartet auf ein Auslöser-Signal, um dann in eine – die Wirtszelle zerstörende – Massen-Vervielfältigung auszulösen.
Viren fehlt der eigene Stoffwechsel. Sie sind deshalb auf einen Wirt angewiesen, der ihnen die notwenigen Stoffe (Rohstoffe, Enzyme, …) für die Reproduktion (Vermehrung) herstellt.
Auswirkungen der Virus-Aktivität (Viren-Vermehrung) nennt man den zytopathischen Effekt. Besonders die Freisetzung der neuproduzierten Viren hat dramatische – meist tödliche – Folgen für die Wirtszelle. Aber auch schon der Missbrauch des Wirtszellen-Stoffwechsel bedingt eine Minderleitung der Wirts-Zelle hinsichtlich ihrer Funktion im Wirts-Organismus und ihrer eigenen Lebens-Vorgänge. Eine Zelle, die ihre Stoff- und Energie-Ressourcen für die Produktion von Viren-Teilen benutzt, kann nicht die gleichen Ressourcen für ihre eigenen Lebens-Vorgänge verwenden. Schnell entstehen Überschüsse (z.B. nicht abgebauter giftiger Stoffe) oder Mangel (z.B. an notwendigen Baustoffen).
Man unterscheidet zwei verschiedene "Lebens"-Zyklus-Arten bei den Viren. Eigentlich sind es mehr verschiedene / mögliche Phasen im "Leben" eines Viruses.
Der klassische Lebens-Zyklus ist der **lytische Infektions-Zyklus**. Lytisch bedeutet dabei, dass die Wirts-Zelle am Ende aufgelöst / zerstört wird, um die neu-produzierten Virionen freizusetzen. Unter Virionen versteht man dabei die außerhalb einer Zelle vorkommenden Viren-Partikel, die klassischerweise nur aus RNS bzw. DNS und umhüllenden Proteinen bestehen.
Neben dem lytischen Zyklus kennt man auch noch den **lysogenen Zyklus**. Diesen kann man sich als Ruhe-Phase vorstellen.

interessante Links:

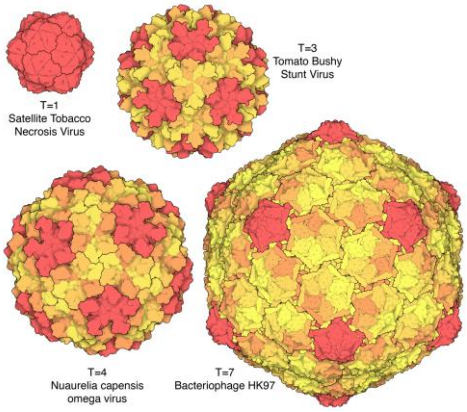
https://www.spektrum.de/wissen/animation-zu-covid-19-wie-das-coronavirus-angreift/1790243?itm_source=PLISTA&itm_medium=RECAD&itm_campaign=PLISTA_RECAD_AKTUELL (3D-Modell SARS-CoV-2 / Corona-Virus)

weitere Molekül-Modelle von Viren (Virionen):

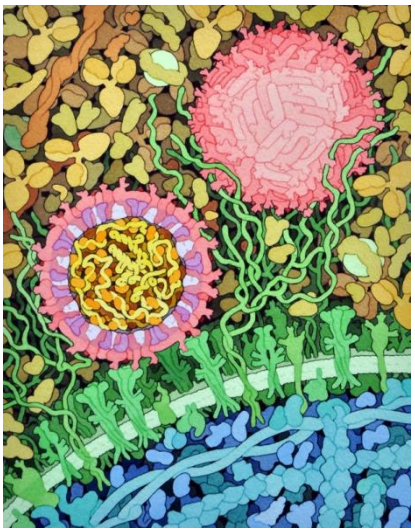
quasi-symmetrische Icosahedrale Virionen



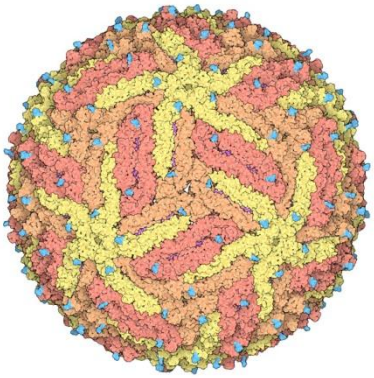
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]



Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

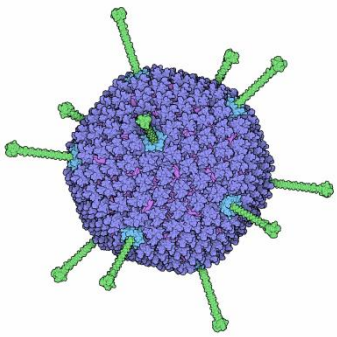


Zika-Virus an der Zell-Oberfläche
(zelluläre Strukturen bläulich)
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]



Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

bewirkt respiratorische Erkrankungen

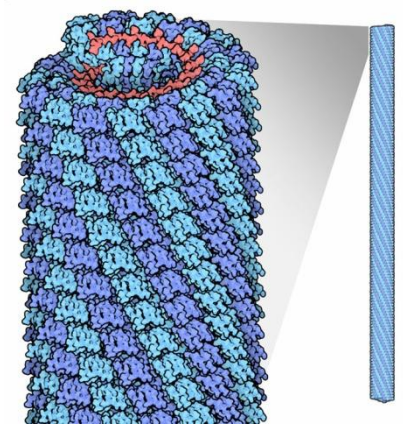


Adeno-Virus
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

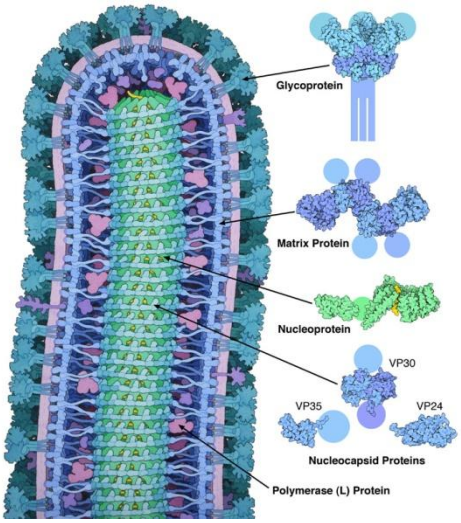
erzeugt braune Flecken auf den Tabak-Blättern und lässt sie dann welken

hat früher ganze Ernten zerstört

heute werden resistente Arten angebaut



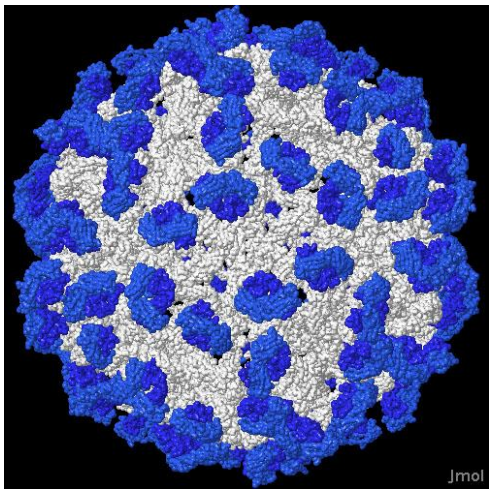
Tabak-Mosaik-Virus
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]



Ebola-Virus und Monomere
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Dengue-Fieber

von Stechmücken übertragenes hämorrhagisches Fieber
innere Blutungen
schwere, hoch-infektiöse Krankheit mit vielen Todes-Fällen
vor allem in tropischen Ländern verbreitet



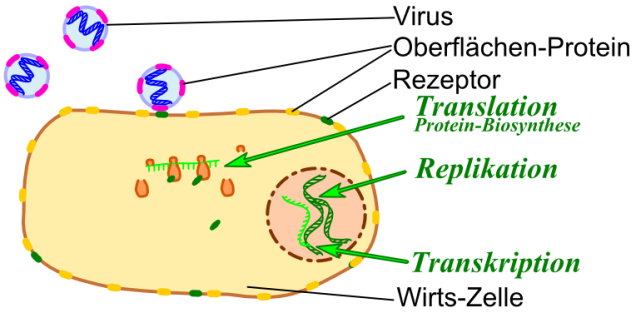
Dengue-Virus
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

10.x.2.1.1. lytischer Zyklus

Vor einer Infektion laufen der Stoffwechsel und die genetischen Vorgänge in der (Wirts-)Zelle noch völlig normal. Die Chromosomen werden ev. für eine spätere Zell-Teilung (Mitose oder Meiose (→) verdoppelt. Diesen Prozeß nennen wir **Replikation** (→).
Für den täglichen Bedarf benötigt die Zelle diverse Proteine. Diese werden nach einem speziellen Bauplan (mRNS) in der sogenannten **Translation** oder **Protein-Biosynthese** (→) erzeugt. Der benötigte Bauplan (mRNS) selbst wird vorher vom Gesamt-Gen-Material (Genom) im Zellkern bzw. im Kernäquivalent abgelesen. Dieses passiert in der sogenannten Transkription (→).
Irgendwann treffen sich Wirtszelle und Virus und das Drama nimmt seinen Lauf.

1. Adhäsion

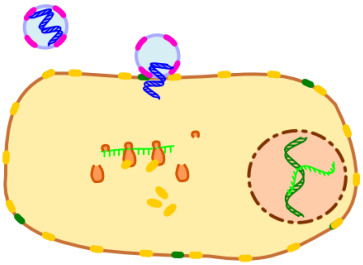
Virus und Wirtszelle müssen zuerst einmal direkten Kontakt herstellen. Dies erfolgt über die Oberflächen-Proteine in der Viren-Hülle und speziellen Rezeptoren in der Zellmembran der Wirtszelle. Fehlen diese, dann ist keine Infektion möglich. Zwischen den Rezeptoren und den Hüll-Proteinen kommt es zur Ausbildung eines Komplexes. Oberflächen-Protein und Rezeptor passen exakt zueinander (Schlüssel-Schloß-Prinzip).



Sind Hüll-Proteine oder die Rezeptoren – z.B. durch Mutationen – verändert, dann ist eine Passung u.U. nicht mehr möglich. Meist ist dann auch keine Infektion (dieses Wirtes) mehr möglich.

2. Injektion / Penetration

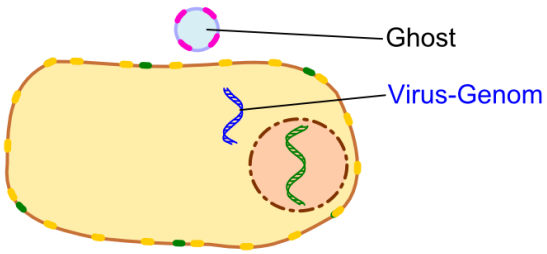
Nachdem der Kontakt zwischen Virus und Wirtszelle hergestellt ist, wird nun das genetische Material des Virus in die Zelle injiziert. Dazu muss meist mittels eines bestimmten Enzyms (zumeist in der Virus-Hülle enthalten) die Zellmembran und ev. vorher auch noch die umgebende Zellwand zerstört / aufgelöst werden. Die Enzyme, welche diese Aufgabe erledigen, heißen Lysozyme.



Die Protein-Hülle des Virus verbleibt außerhalb der Wirtzelle. Die leere Hülle wird Ghost (für: Geist) genannt. Sie zerfällt dann nach und nach oder wird vielleicht von den Wirtszellen gefressen (→).

3. Initialisierung / Entpackung des genetischen Materials

Das injizierte Gen-Material (DNS oder RNS) ist für Transport in der Virus-Hülle stark komprimiert (gefaltet und aufspiralisiert). Damit es jetzt weiter benutzt werden kann, wird es in die Normal-Form gebracht.
Bei RNS-Viren (Retroviren) und Wirtszellen mit Erbmaterial in DNS-Form muss teilweise auch noch eine spezielle Umsetzung des Viren-Genoms in Wirtzellentaugliches Gen-Material erfolgen.

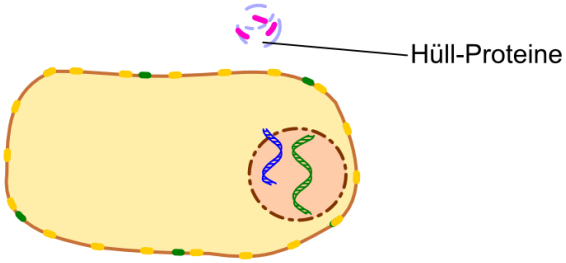


Dieser hochspezielle Prozess heißt **reverse Transkription** (→).

Man spricht insgesamt vom Entpacken des Genoms. Die gesamt Phase von der Injektion bis zur beginnenden Replikation wird auch Eklipse genannt. Sie schließt auch die mögliche lysogene Phase bei verschiedenen Viren ein (→).

4. Integration

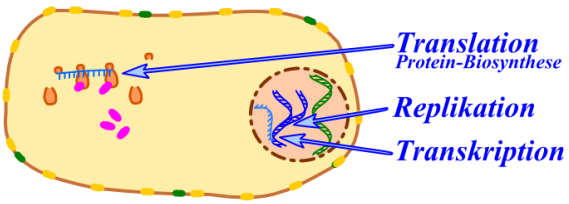
In den meisten Fällen wird das Viren-Gen-Material nun in das Wirtszelle-eigene Erb-Material eingebaut. Dazu schneiden spezielle Enzyme das Wirts-Material auf (z.B. an TATA-Boxen). An den freiliegenen Enden wird dann das Virus-Material – welches ebenfalls TATA-Enden hat – eingeklebt.



Vielfach folgt jetzt eine gewisse Ruhe-Phase, in welcher der Virus scheinbar unschädlich ist.

In der Natur kommt es jetzt u.a. auch zu den Vorgängen, die als lysogener Zyklus gekennzeichnet werden (→).

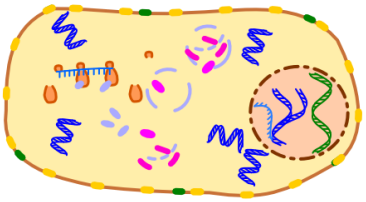
Weiterhin manipuliert der Virus von nun an den Stoffwechsel der Wirtszelle. Die Produktion Wirts-eigener Proteine wird weitesgehend eingestellt und alles für die Viren-Produktion vorbereitet.



5. Gen-Expression

Das genetische Material des Virus übernimmt nun endgültig die Steuerung des Zell-Stoffwechsels.

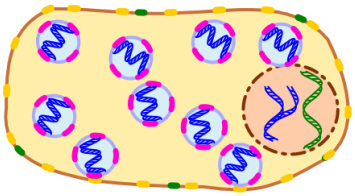
Es werden jetzt fast nur noch Viren-Proteine hergestellt und das Viren-Genom vervielfacht. In der Zelle laufen ansonsten nur noch die elementaren Prozesse, welche die Wirtszelle quasi gerade so am Leben erhalten.



Da die Zelle ihre eigentliche Funktion nicht mehr erfüllt und durch die Fremd-Funktion auch so störend wirkt, kommt es bei den Wirten zu Funktions-Störungen oder –Ausfällen.

Dies sind die typischen zytopathischen Effekte. Wir nennen sie dann Krankheiten (Schnupfen, Grippe, AIDS, …).

Nur die Produktion der Viren-Teile läuft auf Hochtouren. Die Wirtzelle füllt sich so immer mehr mit Bau-Bestandteilen des Viruses.



6. Verpackung des genetischen Materials

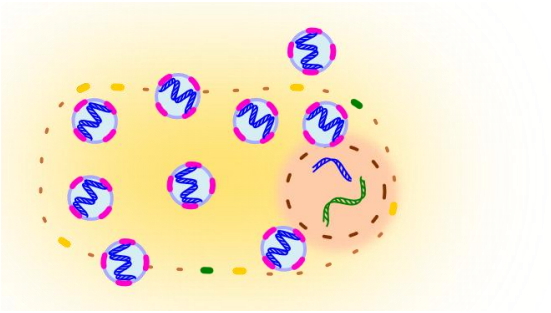
Im vorletzten Schritt werden die Baubestandteile zu neuen Virus-Körpern zusammengesetzt.

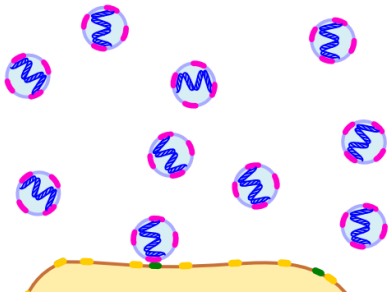
Die Wirtszelle ist Stoffwechsel-mäßig völlig durcheinander und praktisch schon tot.

Eine Rückkehr zur normalen Stoffwechsel-Situation wäre auch nach einem Entfernen oder Zerstören der Viren (wie auch immer) nicht mehr möglich.

7. Lyse / Freisetzung

Durch weitere – parallel produzierte – Enzyme (sogenannte Lysozyme) wird nun die Zellmembran und ev. auch eine umgebende Zellwand der Wirtszelle aufgelöst. Damit ist die Wirtszelle entgültig gestorben und die Viren können sich neue potentielle Opfer suchen.
Meist werden sie schon im Organismus des Wirtes fündig. Aber auch durch andere Verbreitungs-Wege steht den neuen Viren die "Welt" offen.





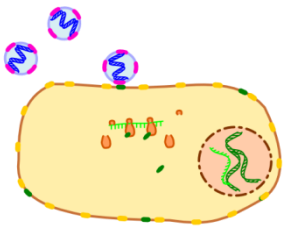
Aufgabe (zwischendurch):

1. ***Welche Möglichkeiten für das Austricksen des lytischen Zykluses z.B. durch Impfungen etc. sehen Sie? Erläutern Sie, wie diese Tricks funktionieren sollen!***

10.x.1.1.2. lysogener Zyklus

Neben dem eigentlich tödlichen Lebens-Zyklus gibt es noch einen verborgenen Aktivitäts-Abschnitt. Er wird **lysogener Zyklus** genannt.

Der Begriff lysogen sagt soviel wie "das lytische Prinzip erzeugend". Typische Vertreter dieser Viren-Gruppe sind das HI-Virus (HIV) und die verschiedenen Herpes-Viren.



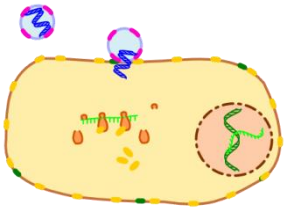
1. Kontakt / Adhäsion

Die Kontaktierung von Virus und Wirtszelle erfolgt analog zum lytischen Zyklus.

2. Injektion

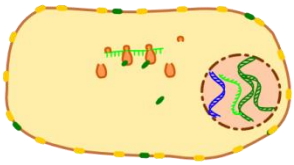
Das genetische wird vom Virus injiziert und wandert nach der Enpackung in Richtung Zellkern bzw. Kernäquivalent.

Retrovirales Erbmaterial (spez. RNS) wird durch die Aktivität der reversen Transkriptase – einem nur in speziellen Viren vorkommenden Enzym – in DNS umgewandelt.



3. Integration

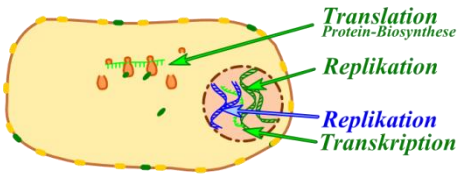
Das Genom des Virus wird nun in die Wirts-Chromosomen eingebaut. Bei einigen Viren verbleibt das genetische Material der Viren aber auch in speziellen Übergangszuständen. Das können sogenannte Plasmide oder auch cccDNA sein. Diese Strukturen sind kleinere Ring-förmige Chromosomen – manchmal auch Minichromosomen genannt.



4. Ruhe

Diese Phase ist der eigentlich charakteristische Abschnitt des lysogenen Zyklus. Entgegen dem lytischen Zyklus kommt es jetzt nicht zur Umstellung des Wirtszellen-Stoffwechsels auf Viren-Produktion, sondern die Zelle agiert wie eh und je. Lediglich das Viren-Genom wird bei Zell-Teilungen mit dupliziert.

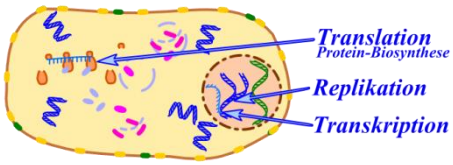
Die Ruhe-Phase ist aber nicht ungefährlich. Auch jetzt kann es zu Neu-Infektionen kommen. Werden z.B. infizierte Wirtszellen zerstört (z.B. aufgekratzt) oder gefressen, dann kann das Viren-Genom in weitere Zellen gelangen.



5. Übergang zum lytischen Zyklus

Durch einen externen Auslöser kommt es zur Aktivität des Viren-Genom. Damit wird die Zell-eigene Protein-Produktion eingestellt oder auf ein Minimum reduziert und fort an Viren-Proteine und –Gen-Material hergestellt.

Es folgen nun die – schon vorne beschriebenen – Phasen **Gen-Expression bis Lyse** des lytischen Zyklus (→).



Exkurs: schwanger wegen Retro-Viren?

Retro-Viren bauen ihr Erbgut in das der Wirtzellen ein. Dazu muss das als RNA vorliegende Gen-Material zuerst in DNA umgewandelt werden. Wie wir vorne gelernt haben ist dies eigentlich ein "unnormaler" Vorgang. Die Retro-Viren verfügen dazu – als große Ausnahme unter den biologischen Objekten (Ich schreibe hier mit Absicht nicht Lebewesen!) – über das Enzym Reverse Transkriptase. Dies erledigt genau die Umsetzung von RNS in DNS. Den Einbau in die Wirts-DNS erledigt dann das virale Enzym Integrase.
Da nicht alle Viren wirklich krank machen und die Wirte auch nicht aufgrund des Viren-Befalls sterben, verbleiben viele Viren-Gene dauerhaft im Erbgut der Wirte. Bei Menschen schätzt man, dass rund 10% aus viralen Quellen stammt.
In vielen Fällen sind die Wirte sogar abhängig von der Viren-DNS. So ist beim Menschen die Einnistung der befruchteten Ei-Zelle in die Gebärmutter nur möglich, weil ein virales Gen für eine Trenn-Schicht zwischen beiden Organismen sorgt. Diese Trennschicht deaktiviert die Immun-Reaktion zwischen Gebärmutter und Plazenta. Plazenta und der Fötus sind ja eigentlich Fremd-Organismen und werden immunologisch vom mütterlichen Organismus angegriffen.
Heute wissen wir, dass bei allen Säugetieren solche viralen Gene für die Akzeptanz der Nachkommen im Inneren sorgen und damit sozusagen erst die Gruppe der Säugetiere ermöglichten.

Literatur-Empfehlung:

10.x.3. Ausbreitung von Viren - Epidemiologie

Kontagiosität (Übertragbarkeit)
ist das Maß für die Übertragungs-Fähigkeit von Organismus zu Organismus

durch unterschiedliche Infektions-Wege
verschiedene "Sterblichkeit" des Virus außerhalb des Wirt's bzw. in der normalen Umwelt des Wirts-Organismus

Ausbreitungs-Geschwindigkeit
Verdopplungs-Zahl

Infektiosität
Fähigkeit eines Virus seinen Wirt auch zu infizieren
normalerweise reicht ein einzelner Virus nich aus, um einen höheren Organismus zu infizieren
minimale Infektions-Dosis (durchschnittliche Viren-Anzahl, die für das Auslösen einer echten Infektion notwendig sind)
Basis-Reproduktions-Zahl R0

die Begriffe werden häufig gleichbedeutend bzw. allgemein benutzt, im englisch-sprachigen Bereich gibt es gar keine Unterscheidung beider Begriffe
z.B. hat Lebra (verursacht durch Bakterien) eine geringe Infektiosität, da i.A. nur längere Kontakte zur Übertragung führen
dagene hat Ebola (verursacht durch Ebola-Virus) eine hohe Infektiosität. Hier reichen schon kurze Kontake, um sich zu infizieren.

Pathogenität / Virulenz
beschreibt die grundsätzliche Fähigkeit von Krankheits-Erregern (Pathogenen) eine bestimmten Organismus erkranken zu lassen

10.x.x. Viren gegen Krebs

spezielle Viren, die schon Millionen von Jahren im Menschen leben und nach derzeitigem Stand dort keinen Schaden anrichten, werden so manipuliert, dass sie besonders auf Krebs-Zellen ansprechen, diese werden dann zerstört
wird therapeutisch mit chirurgischer Entfernung kombiniert, Entfernung konzentriert sich auf den Kern (vollständiger Durchsatz mit Krebszellen), die Randbereiche, die früher ebenfalls (großzügig) chirurgisch entfernt wurden, werden jetzt den Viren überlassen, ist weniger schädliche für das gesunde Gewebe und wesentlich gründlicher, weil Viren die Chance haben auch wirklich alle Krebs-Zellen zu finden (ist praktisch in ihrem eigenen Interesse)

10.x. Klonen

Klonen bedeutet ursprünglich Aufsetzen, Aufpfropfen. Pflanzen-Züchter beherrschen die Technik des Pfropfens schon seit vielen Jahrhunderten. Dabei werden "edle" Knospen oder Zweige auf "unedle" Zweige oder Stämme gesetzt. Der unedle Unterbau zeichnet sich meist durch bessere Wurzelbildung und Stamm-Stabilität aus, während die edlen Teile bessere Früchte tragen. Die meisten unserer Obst-Gehölze sind so entstanden. Auch bei den Rosen-Züchtern wurde die Veredlung bis zur Perfektion getrieben.
Beim Pfropfen handelt e sich um eine vegetative – also ungeschlechtliche –Vermehrung. Andere Formen des natürlichen "Klonens" sind die Bildung von Auslegern (z.B. Erdbeeren) oder Seiten-Trieben (z.B. Himbeeren).
Aber auch Tiere beherrschen die ungeschlechtliche Fortpflanzung, wenn es darum geht in kürzester Zeit viele gleichartige Nachkommen zu erzeugen. Die Invasionen von Blattläusen in unseren Gärten oder landwirtschaftlichen Flächen sind die Resultate einer extremen ungeschlechtlichen Vermehrung. Wie die Blattläuse, so erzeugen auch die Wasserflöhe, unter günstigen Umweltbedingungen Hunderte bis Millionen von Nachkommen aus unbefruchteten Eiern. Da keine männlichen Partner für diese Form der Vermehrung notwendig und alle Nachkommen den Müttern genetisch und phänologisch äquivalent sind, nennt man diese Art der Vermehrung Jungfernzeugung. Alle Nachkommen der "Jungfern" sind genetische Klone. Erst unter schlechter werdenden Umwelt-Bedingungen nehmen die Weibchen die aufwändigere geschlechtliche Fortpflanzung auf sich.
Bei höheren Tieren kennt man die ungeschlechtliche Fortpflanzung nicht mehr. Aus noch nicht näher geklärten Gründen, ist für die Vermehrung hier immer die Partnerschaft zweier Geschlechter notwendig.
Im Labor kann man die normalen Abläufe der Befruchtung austricksen. Durch Anstechen unbefruchteter Eizellen mit einem Platin-Draht, kann man die Zellteilung induzieren. Allerdings bilden sich auch nur haploide Organismen, die zudem auch deutlich anfälliger und instabiler sind. Meistens sterben sie frühzeitig.

als Empfänger-Zelle wird eine Eizelle genutzt, die sich in der Metaphase der zweiten Reifeteilung (Metaphase II) befindet
Empfänger- und Spender-Zelle müssen sich in der gleichen Phase des Kern-Zyklus befinden (meist wird G0 genutzt)

1998 gelang es den britischen Forschern um ein Schaf zu klonen. Dolly – so wurde das Schaf getauft – war damit das erste geklonte Säugetier überhaupt.
aus somatischer Zelle (Euter-Zelle), durch schwache elektrische Reizungen fusioniert und zur Zellteilung angeregt
heute werden auch chemische Stimuli (Ca^{2+}-Ionen, 6-Dimethylaminourin, Cytoheximide; Cytochalasin B) verwendet

Definition(en): Klon
Ein Klon ist eine genetisch identisch Kopie eines Organismus / einer Zelle.
Klone sind Zellen oder Organismen, die aus einer einzigen Zelle / einem einzigen Organismus hervorgegangen sind und alle genetisch identisch sind. (Organismen – wie z.B. ein einzelner Mensch – können als Ansammlung / Vereinigung genetisch identischer Zellen (Klone) aufgefasst werden.)

praktisch sind schon eineiige Zwillinge als Klone zu betrachten (haben aber geringfügige Unterschiede auch im genetischen Material (→ übliche Replikations-Fehler während der ersten Mitose zum Zwei-Zell-Stadium)

Definition(en): Klonen
Klonen ist das Herstellen identischer Organismen (bzw. Teile davon) bzw. Organismen / Organismenteile mit identischen Erbinformationen.

Definition(en): Klonierung
Unter Klonierung versteht man alle Maßnahmen und Verfahren zur Gewinnung und identischen Vervielfältigung der Erbinformation einer Zelle / eines Organismus.

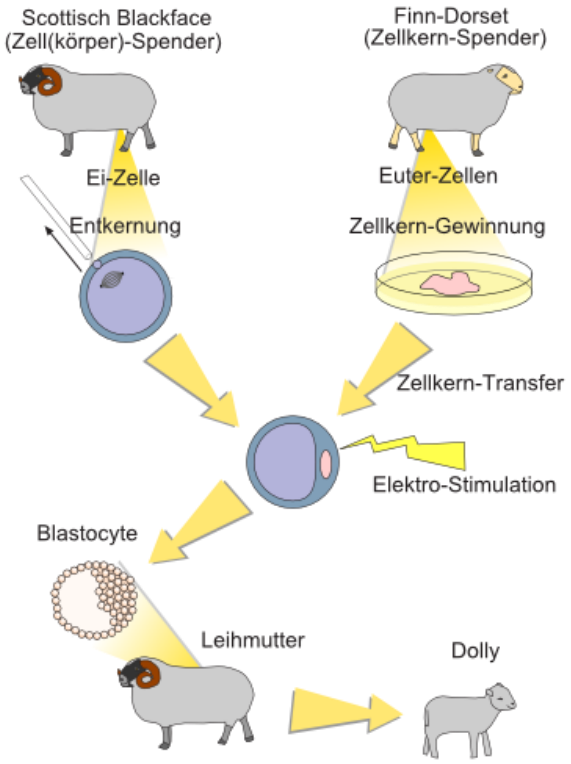
Definition(en): reproduktives Klonen
Reproduktives Klonen ist das Herstellen mehrerer / vieler identischer Organismen z.B. durch Austragen eines (geklonten) Embryos durch eine Leihmutter.
Reproduktives Klonen ist die Anwendung der Kern-Transfer-Technik zur Erzeugung von ungeschlechtlich vermehrten Organismen.

befruchtete Eizelle wird durch Nucleus-Transfer erzeugt

erste gelungene Klonung bei Säugetieren Schaf "Dolly" (CAMPBELL + WILMUT (1996))
Dolly streng genommen kein echter Klon, da nur die Erbinformationen aus dem Zellkern übernommen wurden, nicht auch die Mitochondrien mit ihren (mütterlichen) Erbinformationen
deshalb als genomische Kopie bezeichnet

Erfolgsrate 1 von 29 (???)
nur 1 von über 200 implantierten Ei-Zellen führte zu einer Schwangerschaft
→ praktisch unökonomische Methode (Ei-Zellen sind rares Gut)
(nach KATO, 2000 z.B. 14 Embryonen von 3721 Zelltransfers)

scheinbar haben Klone eine verkürzte Lebenserwartung (Ursache unklar); ev. liegt es daran, dass immer schon "gealterte" Zell-Kerne übertragen wurden



heute Orientierung auf induzierte pluripotente Stammzellen

Klonung von Schaf "Dolly"
Q: de.wikipedia.org (Squidonius; geänd.: dre)

derzeit wird daran geforscht, wie man das mitochondrale Erbgut ebenfalls mit übertragen kann, um echte Klone zu erhalten

Techniken zur Erzeugung von Klonen

- **Embryo-Splitting** — Teilung von Embryonen im frühen Teilungs-Stadien (meist 2- bis 4-Zell-Stadium; bei einigen Arten bis zum Blasen-Keim) oder Entnahme von Blastomeren aus dem Blasenkeim und Einpflanzung in leere Eizellen
- **Kern-Transfer (Nukleus Transfer, NT)** — Übertragung von isolierten Zell-Kernen in entkernte Eizellen
-

Kern-Gewinnungs-Möglichkeiten

- **aus somatischen Zellen (somatic cell nuclear tansfer; SCNT)** — aus fetalen oder adulten Spenderzellen; Zellen durchlaufen nach Reprogrammierung der Genexpression
- **aus embryonalen Zellen (; ECNT)**
- **aus embryonalen Stammzellen (; ESCNT)**
- **genetisch modifizierte (transgene) Zellen**
- **Chromatin-Transfer (CT)** — die Spenderzelle wird so behandelt, dass nur noch das kondensierte Chromatin übertragen wir
-

auch Übertragung von fremd-artigen Zellkernen versucht (Interspezies-Kerntransfer); funktioniert nur bei sehr nah verwandten Arten und sehr omnipotenten Zellen
bei weiter entfernt verwandten Arten sind schon im 2- bis 8-Zell-Stadien unterschiedliche Expressions-Muster zu beobachten → also Kern-Übertragungen eher wenig erfolgversprechend

reproduktives Klonen wird für die Erhaltung von gefährdeten / bedrohter Tier- und Pflanzen-Arten befürwortet

somatisches und therapeutisches Klonen

Definition(en): somatisches Klonen
Somatisches Klonen erzeugt Klone durch Zellkern-Transfer (aus der zu klonenden Zelle) in eine entkernte (fremde) Eizelle.

somatischer Kern-Transfer
somatisches Klonen nicht für den Menschen erlaubt und bei den derzeitigen Erfolgs-Aussichten aus ökonomischen und ethischen Gründen abzulehnen

therapeutisches Klonen für menschliche Zellen / Gewebe usw. erlaubt und mit großer zukünftigen Bedeutung; Behandlung von Erbkrankheiten; Behandlung von Querschnittslähmung; Organ-Ersatz (z.B. Hautersatz für Verbrennungen; Nieren, …)
Kontrolle über gesetzliche und ethische Instanzen (Nationaler Ethik-Rat)

Definition(en): therapeutisches Klonen
Therapeutisches Klonen ist das Herstellen von Organismus-Teilen / Zellen mit identischen Erbinformationen durch Zerstörung des (geklonten) Embryos in einem Wenig-Zellstadium.
Therapeutisches Klonen ist die Anwendung von Kern-Transfer-Techniken, um autologe, pluripotente embryonale Stammzellen für Behandlungszwecke zu erhalten.

autologer Stammzellen-Transfer (Spender und Empfänger ist die gleiche Person) (z.B. vor einer hochdosierten Chemo- oder Radio-Therapie; nach der Behandlung "wiederansähen" / reimplementieren der in Zellkultur vermehrten Zellen)
allogener Stammzellen-Transfer (Spender und Empfänger sind verschiedene Personen)
Anwendung z.B., wenn kein eigenes gesundes Zell-Material zur Verfügung steht oder das eigene Zell-Material genetisch geschädigt ist

Memi-Klonen
Vermehrung genetisch gleicher materaler oder pateraler Keimzellen
durch chemische oder physikalische Stimulation unbefruchteter Eizellen zur Teilung (partheogenetisch) ev. bis zum Blasenkeim-Stadium
danach entwickelt sich Keim nicht weiter; Ursache wahrscheinlich Imprinting-Phänomen, es werden für die Weiterentwicklung sowohl mütterliche als auch väterliche Gene gebraucht

Definition(en): Epigenetik
Die Epigenetik ist der Fachbereich der Biologie, der sich mit der Aktivität / Expression von Genen und der Wirkung auf die Zell-Entwicklung beschäftigt.

in der Epigenetik werden auch die Weitergabe von Veränderungen der Zell- und Gen-Funktionen an die nachfolgende Zell-Generation untersucht

wenn dieses beobachtet wird bzw. möglich ist, spricht man von epigenetischer Prägung (selten: epigentischer Veränderung)
genetische Material bleibt vollständig erhalten und wird auch vollständig weitergegeben, einzelne Gene werden mittels Methylierung und / oder Histon-Modifikation und / oder Abbau von Telomeren inaktiviert
auch Aktivierung bestimmter Gene durch die umgekehrten Prozesse möglich
epigentische Fixierung sorgt dafür, dass bestimmte Zell-Reihen sich zu bestimmten Zell-Arten / Geweben / Organen / Organismus-Teilen entwickeln
die Totipotenz bestimmter Zellen ermöglicht die vollständige Bildung eines Organismus aus diesen Zellen
die Omnipotenz / Pluripotenz bezeichnet die Möglichkeit noch zu allen Zellen / Zell-Typen eines Organismus auszudifferenzieren; die Entwicklungs-Möglichkeiten bestimmter embryonaler bzw. von Stamm-Zellen wird eingeschränkt bzw. ganz der Spezialisierung geopfert (aus Sicht der einzelnen Zelle problematisch → Wiedererlangung der Omnipotenz als cancerogene Zelle → Erfüllung des "evolutionären" Ziels der maximalen Verbreitung des eigenen Erbgutes (Theorie: "Das egoistische Gen")
multipotente (Stamm-)Zellen können sich noch in verschiede Zellen / Zell-Typen einer Linie entwickeln (Begrifflichkeit aufgrund moderner Forschungsergebnisse immer mehr umstritten)

Gefahr "Gen-Doping"
Ziele / Richtungen: z.B. beschleunigtes Regenerieren von Gewebe; zusätzliche Gewebe-Zellen; Leistungs-Steigerung; Schmerz-Reduktion; zusätzliche Expression von Genen; Organ-Verjüngung

10.x. Gen-Therapie

10.x.x. Gen-Therapie mit Viren

aktuell große PRO- und KONTRA-Diskussion
Pro:
mögliche Behandlung z.B. bei fehlenden oder fehlerhaften Genen
z.B. Mukoviszidose

Kontra:
Gefahr der Verselbstständigung der Viren
human-akzeptable Viren könnten dann auch mit Fremd-Genen beim Menschen angreifen

Definition(en): Gentherapie
Unter der Gen-Therapie versteht man Verfahren zur Manipulation, Hinzufügung, Entfernung, Aktivierung und Deaktivierung von genetischem Material zum Zwecke eine Behandlung.

Prinzip
Entnahme von Körper-eigenen Zellen
Anzucht der Zellen im Labor (ex vivo (außerhalb des Körpers))
genetische Manipulation (Aktivieren bzw. Deaktivieren von Genen; Hinzufügen von fremden Genen
Reimplementierung der genetisch veränderten Zellen

auch in-vivo-Behandlung möglich → medikamentöses Ein- bzw. Ausschalten von Genen
Übertragung fremder Gene über spezielle Viren (viraler Vektor / Überträger)

Methoden der Gen-Therapie

• **Transduktion**	Übertragung von Nukleinsäure durch einen modifizierten Virus
• **chemische Transfektion**	mittels elektrisch geladener Verbindung (z.B.: Calciumphosphat) wird Endocytose für Nukleinsäure ermöglicht; genetisches Material verbleibt im Zellplasma
• **physikalische Transfektion**	durch Elektroporation wird Aufnahme der Nukleinsäure in das Zellplasma ermöglicht
• **mechanische Transfektion**	Eintrag der Nukleinsäuren durch Mikro-Injektion (Einzel-Zell-Behandlung)
• **Spermien-vermittelter Gen-Transfer (sperm-mediated gene transfer; SMGT)**	künstliche Befruchtung mit Nukleinsäure-beladenen Spermien

10.x.y. industrielle Produktion mit gentechnisch-veränderten Mikroorganismen

Insulin-Produktion

ursprünglich wurde Schweine-Insulin verwendet; Abweichung nur in wenigen AS
Probleme gibt es mit Unverträglichkeiten (Immun-Reaktionen) und Resistenzen
selbst bei Austausch der abweichenden AS konnten diese Nebenwirkungen nicht vollständig beseitigt werden
Produktion war sehr aufwendig und teuer (für die Jahres-Insulin-Dosis eines Diabetikers brauchte man 50 Bauchspeicheldrüsen von Schweinen)
(in Deutschland geschätzt rund 500'000 Insulin-abhängige Diabetiker)
mikrobiologische Produktion des menschlichen Insulins mit E. coli-Bakterien, denen man die humanen Gene für das Insulin in die Plasmide eingefügt hat
um störende Wirkungen auf die Bakterien zu reduzieren werden die beiden Peptid-Ketten (A- und B-Kette) in getrennten Fermentern hergestellt.
das normale (unveränderte) Plasmid enthält für den Abbau von Lactose eine Gen für das Enzym Galatosidase (eine Lactase; siehe auch → 7.4.2. das Operon-Modell der Gen-Regulation) vor diesem Gen ist ein Lactose-gesteuerter Promotor; ist Lactose vorhanden wird der Promotor frei und die Transkritase kann die mRNS für die Lactase (Glycosidase) herstellen
die transgenen E. c.-Stämme enthalten gleich hinter der Sequenz für die Galactosidase (noch vor STOP) das Gen für eine Insulin-Polypeptid-Kette
wird das verlängerte Gen abgelesen, dann wird in der Protein-Biosynthese (→ 7.3.2. Protein-Biosynthese – die Translation) eine sehr lange Polypeptid-Kette erzeugt
diese enthält zuerst die AS für die Lactase und danach die AS für das Insulin-Peptid (beginnend mit der Start-AS Methionin)
die lange Kette wird nun durch Bromcyan hinter dem Methionin aufgespalten übrig bleibt eine Insulin-Peptid-Kette und das Lactase-Peptid mit Methionin am Ende
die Insulin-Peptid-Ketten werden abgetrennt und gereinigt und dann beiden Einzelketten zusammengebracht
durch Reaktion der Cystein-Reste bildet sich die fertige Quartiär-Struktur des Insulin-Proteins

Probleme gibt dahingehend, dass procytische Produkte das Bakterium ev. selbst wieder beeinflussen, das ist bei eucytischen Stoffen / Proteinen unwahrscheinlicher
euctische Gene sind gewöhnlich größer als procytische, was Probleme beim Integriieren in das Plasmid macht
eucytische Gene enthalten oft auch Introns, die nicht codieren, sie müssen vor dem Einfügen in die Plasmide bereinigt (Entfernen der Introns) werden, da Procyten diese nicht herausschneiden und neu splicen können
viele Proteine erfahren nach der Produktion noch chemische Abwandlungen, die nachträglich durchgeführt werden müssen, damit die Produkte auch biochemisch aktiv sind
z.B. Anbinden von Zucker-Strukturen und damit Bildung von Glycosiden (Glycoproteine)
für viele nachträgliche Veränderungen werden Pilze oder Zell-Kulturen anderer Eucyten verwendet
besonders gut sind Eierstock-Zellen des Chinesischen Hamsters (s) geeignet
Zell(kultur)en werden CHO-Zellen genannt

andere mit CHO-Zellen produzierte Stoffe:

- **Blutgerinnungsfaktor VIII** — Glycoprotein, das in der Blutgerinnungskaskade zentrale Rolle einnimmt und Blutern fehlt
  in Bakterien wurde ein von Introns bereinigte Sequenz in Plasmid eingebaut; Roh-Proteien wird von CHO-Zellen zum aktiven Glycoprotein umgebaut

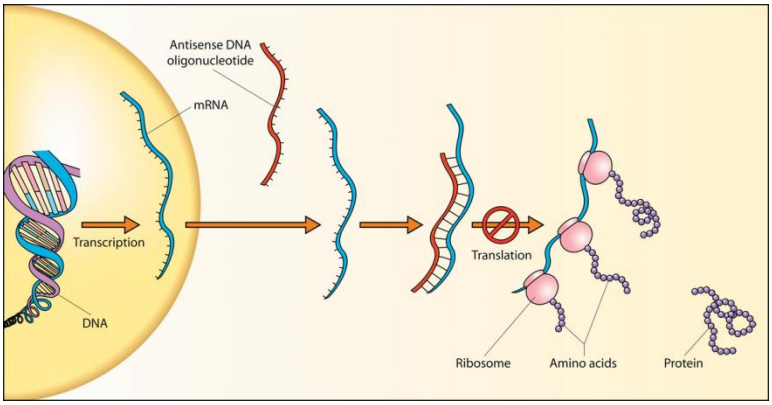
- **Erythropietin (EPO)** — Nieren-Hormon; regt Bildung Roter Blutkörperchen an (vor allem für Dialyse-Patienten gebraucht)
  Mißbrauch im Sport als Doping-Mittel
  (Nebenwirkung: erhöhte Gefahr von Nieren-versagen und Herzinfakten)

-

10.x.y. grüne Gen-Technik

erste gentechnisch veränderte Tomaten (Flavr-Savr-Tomaten (Geschmacks-konservierende Tomaten; "Antimatsch-Tomaten")) im Handel (in UK)

normalerweise zerstört das Enzym Polygalakturase (PG) die Zellwände → Tomate wird weich / matschig
Bildung des Enzym wird behindert, da die gebildete RNS durch Antisense-RNS blockiert wird
Antisense-RNS ist der Promotor plus das Gen falsch herum



Wirk-Prinzip von Antisense-RNS
Q: de.wikipedia.org (Robinson R)

Tomaten halten 14 Tage länger; können an der Pflanze reifen und wichtige Inhaltsstoffe bilden (früher wurde grün gepflückt)
die Tomaten-Pflenzen gelten zwar als transgen, da aber keine fremden Gene eingeschleust wurden besteht keine Kennzeichnungs-Pflicht
durch nun mögliche verlängerte Lagerzeiten sind aber auch wieder Verluste bei den Inhaltsstoffen (vorrangig Vitamine) zu beobachten

weit verbreitet Einschleusung von Resitenz-Genen gegen Pflanzen-Pilze (Pilz-Erkrankungen)
besonders in Monokulturen und bei großen, unstrukturierten Anbauflächen ist starke Ausbreitung sehr häufig

die Masse der derzeit bekannten Studien über Gesundheits-Risiken durch genveränderte Pflanzen zeigen kaum Hinweise auf Risiken
das ist auch dadurch begründet, dass sich Pflanzen und Mensch evolutionär weit unterscheiden
Gen-Material und z.B. der häufig verwendete Protor aus dem Blumenkohl-Mosaic-Virus sind schon seit einigen Jahrzehnten in der natürlichen Nahrung enthalten und werden üblicherweise, wie andere DNS (aller anderen Organismen auch) fast vollständig verdaut (Zerlegung soweit, dass keine komplexe Wirkung mehr zu erwarten ist
es besteht aber eine individuelle Gefahr durch Ausbildung von Allergien auf die gentechnisch neu in die Lebensmittel eingebrachten Proteine
Risiko wird derzeit aber nicht größer eingeschätzt, als bei Einführung fremdländischer Produkte (Beispiel Einführung der neuseeländischen Kiwi auf dem europäischen Markt)

Definition(en): grüne Gen-Technik
Die grüne Gentechnik ist die Anwendung moderner genetischer Techniken auf Pflanzen und deren Nutzung.

Gen-Pharming

Bei vielen Mais-Sorten werden nur einzelne Gene inaktiviert bzw. man hat Mutanten gefunden, bei denen geanu dies vorliegt.

Auswahl Mais-Sorten mit gentechnisch veränderten Eigenschaften

• **Phytase-Mais** **Tierfutter-Mais**	enthält ein zusätzliches Gen für das Enzym Phytase, dieses kann das Phosphat aus der bioaktiven Substanz Phytat freisetzen dadurch wird Mais auch für die Fütterung von nicht-wiederkäuenden Masttieren (z.B. Schweine) interessant Vorteil ist eine geringere Phosphat-Belastung in der Gülle und im Stalldung
• **Amylase-Mais** **Ethanol-Mais**	enthält eine Hitze-stabile α-Amylase aus einem Bakterium, die Mais-Stärke kann damit bei höheren Temperaturen weit effektiver in Glucose zerlegt werden, die Glucose wird dann von Hefen zu Ethanol vergoren
• **Lysin-Mais**	durch ein Bakterien-Gen wird der Anteil an Lysin im Mais deutlich erhöht, Lysin ist für den Menschen eine essentielle Aminosäure
• **Trocken-toleranter Mais**	enthält ein Gen, dass im Ursprungs-Organismus dafür sorgt, dass dieser auch extreme Kälte überstehen kann bei Mais bewirkt das Gen eine hohe Trocken-Toleranz, was Ertrags-Steigerungen bis zu 7% bringt (gt-Mais liegt damit ungefähr gleichauf mit Trocken-gezüchteten Mais-Sorten)

Problematisch ist fast immer die Möglichkeit der Rekombination der gt-Mais-Genome mit natürlichem Mais. Dabei können – quasi nebenbi und ohne Wissen und Zutun der Bauern – Patent-Verletzungen passieren. Die konventionellen oder Öko-Nachbar-Bauern haben gar keine Chance die Vermischung zu verhindern.
Interessant ist auch, dass durch gt-Pollen im Honig dieser seine Zulassung als Lebensmittel verlieren kann. Derzeit sind viele rechtliche Aspekte des Inverkehrbringens und der Schadens-Haftung bezüglich gt-Pflanzen noch nicht geklärt.

10.x.y.z. Bt-Mais

Bt-Mais ist eine transgene Kultur-Pflanze, bei der in das Mais-Genom Gene des Bakeriums *(s) Bacillus thuringiensis* integriert wurden. Das Bakterium produziert hoch effiziente Insektizide – die sogenannten Bt-Proteiene. Insgesamt sind dies rund 200 Proteine, die sehr spezifisch auf unterschiedlichste Larven diverser Insekten wirken. Zu diesen gehören auch die wichtigsten Mais-Schädlinge, wie z.B. der Mais-Zünsler (s) Ostrinia nubilalis, der Westliche Mais-Wurzelbohrer (s) Diabrotica virgifera und die Ypsilon-Eule (s) Agrotis ipsilon.
Der gen-veränderte Mais produziert selbst nur ungiftige Vorstufen der Toxine. Erst im Magen-Darm-Trakt der Insekten-Larven werden die Pro-Toxine in aktive Toxine umgewandelt.

Die Toxine binden an Rezeptoren im Insekten-Darm und deaktivieren diese. Die Insekten verhungern schließlich. Die Giftigkeit der Bt-Toxine wird noch dadurch gesteigert, dass sie in der Nahrungs-Pflanze ständig präsent sind. Periodische, hoch-dosierte Ausbringungen sind nicht mehr notwendig.
Vorteil des Einsatzes der Pro-Toxine direkt aus der Pflanze heraus liegt in der direkten Aufnahme der Wirkstoffe mit der Nahrung. Der Wirkstoff muss nicht breit verteilt und in einer speziellen Lösung für die Aufnahme über die Außenhaut der Insekten versprüht werden. Frei und benachbarte Boden-Flächen werden nur geringfügig belastet.
Nichtziel-Organismen, die also den Mais nicht schädigen, sind von den Toxinen kaum betroffen.
Über die Langzeit-Wirkung von Pro-Toxines auf die Selektion innerhalb der Schädlinge ist derzeit wenig bekannt. Seit 2002 werden immer mehr Resistenzen bei den Schad-Insekten bekannt. 2016 hat man schon 12 Fälle dokumentiert.
Die Pro-Toxine werden vom gt-Mais auch in den Boden abgegeben. Sie sind biologisch abbaubar. Über die Abbau-Geschwindigkeit gibt es aber sehr breite Aussagen.
Die Bt-Toxine sind auch als biologische Pflanzenschutzmittel selbst im ökologischen Landbau zugelassen.
Derzeit experimentiert man mit einer weiteren Toxin-Gruppe – den sogenannten Vip-Proteinen – aus *Bacillus thuringiensis*. Diese binden an einem anderen Rezeptoren, funktionieren aber ähnlich.

10.x.y.z. Golden-Rice

Goldener Reis bekommt seine Farbe durch die zusätzlichen Carotinoide.
Ziel war es, den permanenten Vitamin-A-Mangel in vielen Entwicklungsländern zu bekämpfen.
Eigentlich ist Reis recht reichhaltig an Vitaminen und Mineralstoffen. Diese sitzen vorangig in der Schale. In dem meisten Reis-essenden Regionen gilt aber geschälter Reis als besonders gut und vornehm.
In Gebieten mit ausgeprägter Reisernährung kommt es – besonders in der ärmeren Bevölkerung – immer wieder zu Vitamin-Mangel-Erkrankungen (z.B. auch Beriberi).

normaler (vorn) und goldener Reis (hinten)
Q: de.wikipedia.org (International Rice Research Institute (https://www.flickr.com/photos/ricephotos/5516789000))

Im Jahr 2000 wurde die Forschungs-Ergebnisse von Ingo POTRYKUS und Peter BEYER veröffentlich, die durch Manipulation der Carotin-Biosyntese mehr Carotin in den inneren Samen-Körper (Endosperm) entstehen ließen.
Dazu wurden Gene für Enzyme aus der Narzisse (s) Narcissus pseudonarcissus und einem Bakterium (s) Pantoea ananatis eingeschleust.
Die Einbeziehung der Gene anderer Arten ist aber auch geanu das Problem für die Zulassung des gt-Reis in vielen Ländern.
Mittlerweile werden gt-Reis und normale Arten gekreuzt und gezüchtet. Diese schaffen es dann meist durch die Zulassungs-Verfahren.
Auf Golden-Rice gibt es diverse Patente, die aber praktisch Lizenzgebühren-frei benutzt werden können.

Ziel weiterer Forschungen ist ein ProVitaMinRice, der weitere Mikro-Nährstoffe in angereicherter Form enthalten soll.
Wegen seines transgenen Charakters wird Golden-Rice von einigen Organisationen und Persönlichkeiten auch grundsätzlich abgelehnt. Derzeit wächst aber die Gruppe der Befürworter, die vorrangig mit dem Nährstoff-Argument arbeiten. Derzeit sind auch keine schädlichen Nebenwirkungen bekannt.

10.x.y. rote Gen-Technik

in-vitro-Fertilisation

Ersatz des Kälber-Lab (enthält Chymosin zur Dick-Legung der Milch) durch bakerielles Produkt
selbst von Tierschützer als bessere und mit weniger Gefahren-Potential belastete Variante eingeschätzt
in den Milch-Produkten ist weder das Chymosin noch deren Abbau-Produkte oder Begleit-Substanzen nachweisbar
Hinweis auf weniger Allergien (bezüglich des bakteriellen Chymosins) als bei dem Kälber-Produkt

Definition(en): rote Gen-Technik
Die grüne Gentechnik ist die Anwendung moderner genetischer Techniken auf Tiere und deren Nutzung.

10.x. durch Menschen veränderte Organismen

gentechnisch veränderte / modifizierte Organismen (GVO)
genetically modified organism
Organismen, bei denen die Erbanlagen gezielt durch gentechnische Methoden verändert worden sind
gemeint sind andere Methoden als Züchtung (Kreuzen) oder künstlich hervorgerufene Mutationen oder beeinflusste Rekombination

Einschleusen von Genen → Transgene
Veränderungen am Erbgut, die durch normale Züchtungen praktisch nicht erreicht werden können
z.B. Gene einer Art auf eine entfernt verwandte Art

Definition(en): gentechnisch veränderte Organismen
.

Umgang mit GVO's ist Genehmigungs-pflichtig

Ausnahmen nur bei Organismen mit Mutationen, die zufällig durch Chemikalien oder Strahlun ausgelöst wurden

Genome Editing

genetisch modifizierte Organismen (GMO)

Definition(en): genetisch modifizierte Organismen
.

10.x.y. transgene Organismen

transgene Nutz-Pflanzen

1992				
Apfel Aubergine Baumwolle Blumenkohl Brokkoli Erbse Erdbeere Fichte Flachs Gurke Himbeere Kartoffel Kiwi Kohl Luzerne Mais Meerrettich Mohrrübe Papaya Pappel Pfeffer Pflaume Preiselbeere Raps Reis Roggen Salat Sellerie Sojabohne Sonnenblume Spargel Süßkartoffel Tabak Tomate Walnuss Weintraube Weizen Zuckermelone Zuckerrohr Zuckerrübe				

Definition(en): transgene Organismen
Transgene bzw. gentechnisch veränderte Organismen (GVO; auch: gentechnisch modifizierte), sind Abkömmlinge natürlicher Organismen, bei denen Erbanlagen mittels gentechnischer Methoden verändert wurden.

gentechnisch veränderte
Zebrabärblinge
Q: de.wikipedia.org (www.glofish.com)

transgene Mäuse

Einbau besonderer Gene möglich, um bestimmte Effekte / Leistungen zu erzeugen

transgene Mäuse mit einem
fluoreszierenden Protein
Q: de.wikipedia.org (I. Moen, Ch. Jevne, J. Wang,
K.-H. Kalland, M. Chekenya, ...)

in der Forschung sind aber besonders sogenannte "Knock out"-Mäuse (auch k.o-Mäuse genannt) interessant. Bei ihnen sind bestimmte Gene ausgeschaltet, daher das "Knock out".
Das Ausschalten kann man dadurch erreichen, dass ein Tier mit mutiertem Gen verwendet wird oder in die Gen-Squenz eine andere Sequenz eingebaut wird, die zur Inaktivierung des Gen's führt. Zusätzlich wird noch ein zusätzlicher Marker in das Gen-Material eingebaut. Dieses dient zum Erkennen der Gen-manipulierten Zellen. Besonders effektiv ist es, wenn es gelingt den Marker selbst in das Gen zu integrieren, dann ist das gen deaktiviert und der Marker vorhanden.
In solche Mäuse sollen dann gezielt andere Gene eingeschleust werden.
Hierzu werden nun über den Marker die embryonalen Zellen ausgewählt, deren ausgewähltes Gen abgeschaltet wurde. Als Marker benutzt man z.B. ein Gen, dass eine Resistenz gegen das Antibiotikum Neomycin. Dieses ist auch in größerer Konzentration für Säuger-Zellen giftig. Nicht resistente Zellen sterben nach einer Behandlung ab und übrig bleiben die Stammzellen mit dem abgeschalteten Gen (und dem Marker).
Die Gen-deaktivierten Stammzellen werden dann in Blastocyten (Blasenkeime) eingebracht, von Ammen-Müttern ausgetragen und wenn alles klar (was immer noch recht selten ist),

dann entwickeln sich Mäuse, bei denen ein ganz bestimmtes Gen ausgeschaltet wurde. Von besonderem Interesse sind dabei die wenigen Mäuse, bei denen die Gen-manipulierten Stammzellen in die Keimbahn (→) gelangt sind. Diese Mäuse eignen sich dann ev. für die Zucht von Labor-Stämmen. Dazu ist meist eine Inzucht-Züchtung (→) notwendig, da die Gen-veränderte Variante eher hetero-zygot vorliegt.

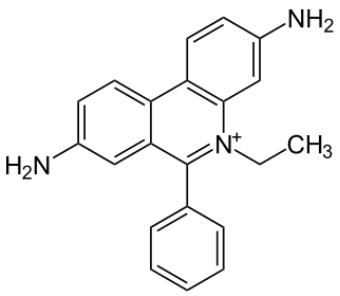
Definition(en): Transgene
Transgene sind die Teile der Erbanlagen, die von anderen Organismen stammen und in den Ziel-Organismus eingeschleust wurden..

grüne Gentechnik an Pflanzen
rote Gentechnik an Wirbeltieren und dem Mensch
weiße Gentechnik an Mikroorganismen

10.x. Aufklärung der vollständigen Erbinformationen

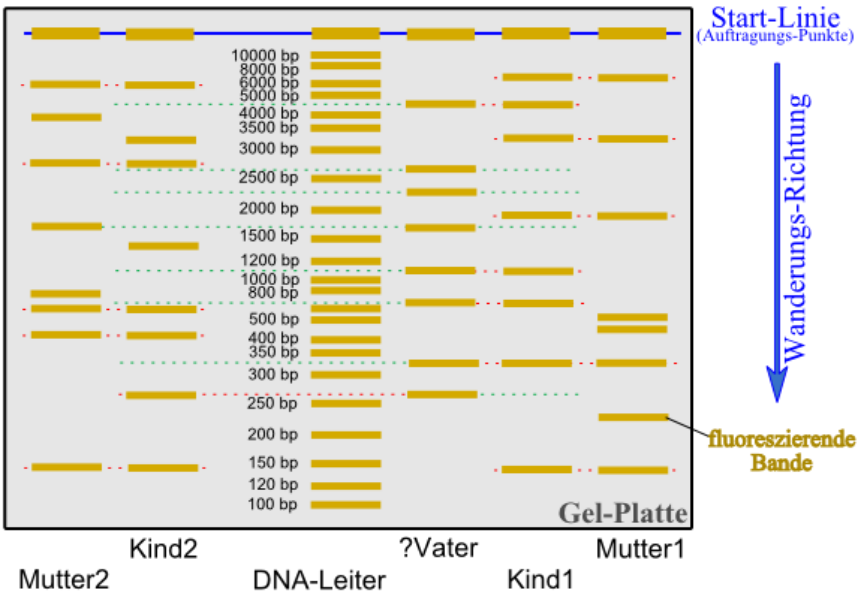
10.x.1. Nachweis von Mutterschaft und Vaterschaft

Vaterschafts-Tests (Abstammungs-Gutachten) sind heutzutage ein Standard-Verfahren. In Fällen von toten und / oder irgendwo abgelegten Säuglingen werden aber auch Nachweise von Mutterschaften gefordert.
Für "beschuldigte" Väter kann das Abstammungsgutachten auch als Vaterschafts-Ausschluss-Nachweis genutzt werden.
Bei der Untersuchung werden neben der besonders aussagekräftigen DNA-Analyse (genetischer Finger-Abdruck) zuerst einmal Blutgruppen-Untersuchungen (→ 5.3.3. Vererbung der Blutgruppen beim Menschen) durchgeführt. Hierdurch können schon viele weitere Test sachlich eingespart werden. Aus wissenschaftlichen Gründen tut man das eher selten oder dann, wenn Proben-Material nur im eingeschränkten Rahmen bereit steht. In einem serologischen Gutachten werden die HLA-Antigene () und einige weitere immunologisch interessante Proteine untersucht. Es handelt sich praktisch um eine eine Knochenmarks-Typisierung.
Weiterhin werden athropologisch-erbbiologsche Informationen, wie Haar-, Haut- und Augenfarbe, Kopfform, Ohrmuschel-Merkmale, Körpergröße und / oder auch die Iris-Struktur untersucht.
Prinzipiell ist bei der Abstammungs-Untersuchung zu beachten, dass immer jeweils nur die Mutter- oder Vaterschaft einer Person getestet wird. Besonders gut funktioniert der Nachweis, wenn vom anderen (unstrittigen) Elternteil eine DNA-Probe vorliegt. Aber auch der einfache Test ist schon sehr aussagekräftig.
Mittels einfacher Vortests kann schon mal eine grobe Aussage getroffen werden. Hierzu gehört z.B. ein Blut-Gruppen-Abgleich. Wie wir schon gesehen haben, sind bei bestimmten Eltern-Blutgruppen nur bestimmte Kinds-Blutgruppen möglich (→ 5.3.3. Vererbung der Blutgruppen beim Menschen).
Besteht nach solchen Vortests überhaupt die Möglichkeit einer Elternschaft, dann kann mit Hilfe der PCR-Kettenreaktion genug genetisches Material für eine Elektrophorese hergestellt werden.
In der Gel-Elektrophorese werden dann die DNS-Fragmente aufgrund von verschiedenen Eigenschaften (vorrangig Größe und Ladung) getrennt. Da sie unterschiedlich schnell und weit im Gel wandern, entstehen Banden von DNA-Fragmenten, die dann nach einem Färben (mit Ethidiumbromid) per UV-Licht sichtbar gemacht werden.
Heute verwendet man auch andere Farbstoffe, da Ethidiumbromid giftig ist und als cancerogen / Frucht-schädigend gilt. Leider sind diese noch sehr viel teuerer, was ihren Masseneinsatz erschwert.



Ethidium-Ion
Q: de.wikipedia.org (NEUROtiker)

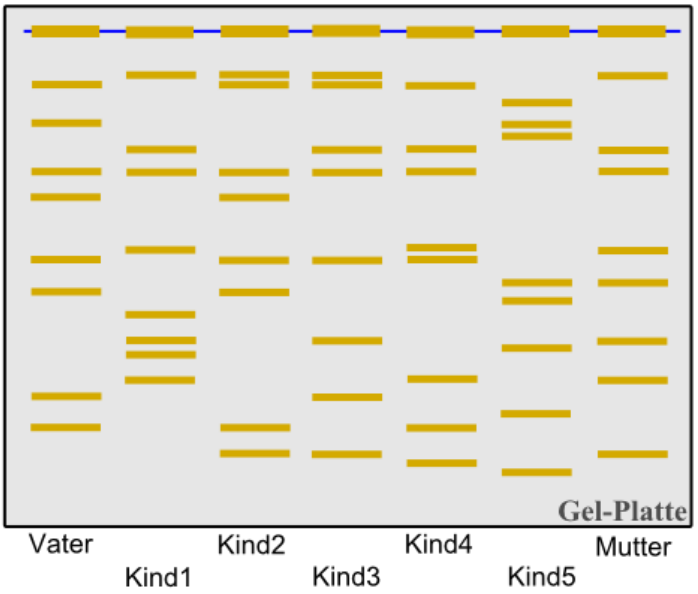
Passen ausreichend viele Banden mit dem Material des Probanden zusammen, dann kann mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit von einer Elternschaft ausgegangen werden.



Was besagt nun so ein Chromatogramm? Die Banden sind die – UV-Licht leuchtenden – DNA-Fragmente, welche in der PCR vermehrt wurden. Die unterschiedliche Lage der Banden ergibt sich aus der Existenz von unterschiedlich großen Fragmenten. Diese wandern im elektrischen Feld der Elektrophorese-Anlage verschieden schnell in dem Gel. Die kleinen bzw. leichten Fragmente wandern weiter bzw. schneller als die großen / schweren.
Als Referenz wird häufig eine sogenannte DNA-Leiter mit auf die Gel-Platte übertragen. Die DNA-Leiter-Flüssigkeit enthält DNA-Fragmente definierter Größe. Sie wandern ebenfalls entsprechend ihrer Größe im elektrischen Feld und ergeben dann gut beobachtbare Banden. Die Banden der DNA-Leiter dienen der Größen-Gegenüberstellung mit den anderen (Proben-)Fragmenten. DNA-Leitern sind in unterschiedlichen Größen-Bereichen und Feinheiten als Labor-Bedarf erhältlich.
Für die meisten Zwecke reicht eigentlich schon der direkte Vergleich der Banden aus den einzelnen Proben. Im Falle der Elternschafts-Bestimmung sind es die Proben von Mutter, Vater und Kind. Da jedes Kind Erbgut von Mutter und Vater abbekommt (Befruchtung) müssen auch von beiden DNA-Fragmente im Kind nachweisbar sein. Solche Fragmente sind gleich groß und stellen sich als parallel schnell bzw. weit gewanderte Banden dar. Im obigen Chromatogramm sind solche – zueinander passende – Banden mit roten Strich-Linien verbunden. Da der fragliche Vater mehrere passende Banden mit Kind1 gemeinsam hat, kann in diesem Fall von einer Vaterschaft ausgegangen werden.
Im Fall des zweiten Kindes (Kind2) sieht es anders aus. Hier ist nur ein Fragment passend. Dies gehört in den Bereich Zufall. Hier müsste die Vaterschaft abgelehnt werden.
Alle Chromatogramme enthalten auch Banden, die keinem anderen Familien-Mitglied zugeordnet werden können. Sie ergeben sich aus dem – bei Mutter und Vater – vorhandenen zweiten Chromosomen (die quasi in der Meiose in die "falschen" Gameten-Zellen gelangt sind). Bei den Kindern entstehen neue Fragmente z.B. durch aufgetretene Mutationen.

Aufgaben:

1. Erläutern Sie Anwendung der DNA-Leiter! Warum braucht man nicht für jedes Chromatogramm zwingend eine DNA-Leiter?
2. Von einer Familie liegt die Gel-Platte mit dem aufgetrennten genetischen Material aller Familien-Mitglieder vor. Welche begründeten Aussagen zu den Verwandschafts-Verhältnissen (Vater- bzw. Mutterschaft) können Sie machen? (Kind1 ist am ältesten und Kind5 am jüngsten)



Info:
rund 10 % der Kinder in Ehen sind Kuckuckskinder (4 % der Erstgeborenen und 17 % der Zweitgeborenen)
festgestellt bei großflächigen Untersuchungen in Dänemark
bestätigt auch in anderen Ländern und Kulturen (scheint unabhängig von Herkunft und Kultur zu sein!)

Vaterschaft-Untersuchungen sind auch dann machbar, wenn der eigentliche (mögliche) Vater nicht (mehr) verfügbar ist. Da alle männlichen Nachkommen des Vaters (oder noch älterer Vorfahren) der verdächtigten Person das gleiche Y-Chromosom besitzen, lassen sich auch mit dem genetischen Informationen von Brüdern, Söhnen, Cousins, Onkel usw. die Vaterschaft für ein Kind prüfen.

Aufgaben:

1. Analysieren Sie die möglichen Probleme, die bei der Vaterschafts-Bestimmung unter Verwendung von Proben naher männlicher Verwandte des Verdächtigen auftreten können! Wie können diese ev. ausgeschlossen bzw. verkleinert werden?

10.x.x. Aufklärung der Nucleotid-Sequenzen / Aminosäure-Sequenzen

Gefahren des gläsernen Menschen
genetische Selbstbestimmung

Vorhandensein bestimmter Gene zeigt z.B. Kranks-Risiko, Leistungs-Potentiale,

10.x.1. Human-Genom-Projekt

auch HUGO genannt

1990 gestarten und 2003 beendet
ursprünglich für länger geplant, durch Projekt selbst wurde die Technik sehr stark weiterentwickelt und dadurch das Projekt letztendlich beschleunigt

Errungenschaften:
Identifizierung und Lokalisierung von 20'500 Genen
3 Mrd. Basen-Paare der menschlichen DNS verfügbar gemacht
Tools zur Suche und Daten-Analyse etabliert

nur Gene ableitbar, selbst die wirklich resultierenden Proteine lassen sich nur teilweise daraus rekonstruieren (→ alternatives Splicing, Ketten-Faltung)
dazu kommt, das überhaupt nicht ableitbare Zusammenspiel der Proteine in den Metabolismen
desweiteren können Gene und Gen-Gruppen zu- und aus-geschaltet werden. diese Info ist auch nicht aus den aufgeklärten Sequenzen ablesbar

modellhaft ist es aber nur die ungeordnete Liste von Straßennamen (→ Gene) von verschiedenen Städten (→ Chromosomen)
aus der Liste der Straßennamen lässt sich das echte Straßen-Netz nicht rekonstruieren

negative Effekte: Bestrebungen um die Patentierung menschlicher Gene

10.x.x. der genetische Stammbaum

zeitliche Eichung / Abgleich mit anderen Methoden (z.B. Dendrologie, C14-Datierung, Gesteinsfolgen)

Cytochrom c-Stammbaum

Definition(en): genetischer Stammbaum
Der genetischer Stammbaum ist die Rekonstruktion der Phylogenie der Organismen aus genetischer Sicht.

10.x.x. das Cre/loxP-System

??? 1992 LAKSO
Enzym Cre (**c**yclization **re**combinase; auch: causes recombinase) aus dem Bakteriophagen P1
ist in diesem dafür verantwortlich, dass nur eine Kopie des Viren-Genom in Capsid vorhanden ist
das Enzym erkennt das an der loxP-Sequenz (LoxP-Sequenz)

loxP … locus of crosing over of P1

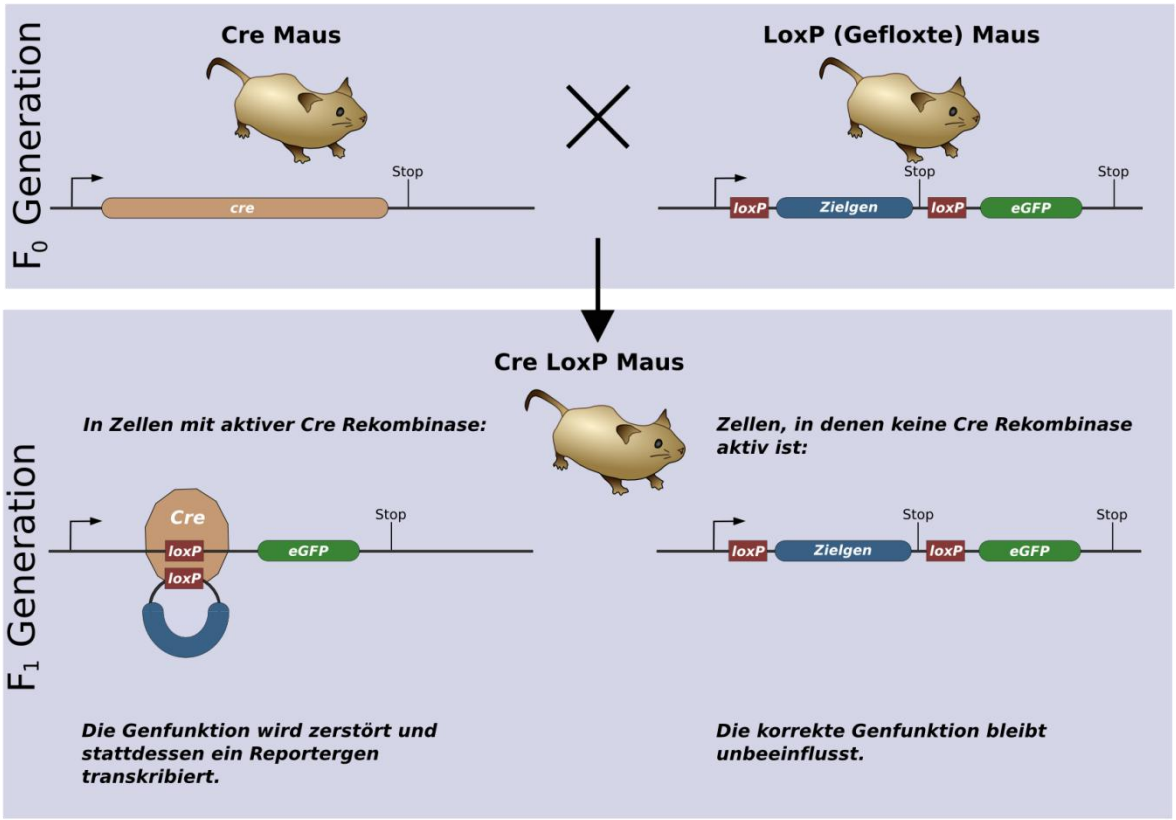
Sequenz kommt nur Phagen-DNA vor, nicht aber in der DNA von Pflanzen oder Tieren
(dadurch wird wahrscheinlich eine Verwechslung beim Schneiden ausgeschlossen)

ATAACTTCG**TATA**GCATACAT**TATA**CGAAGTTAT
TATTGAAGC**ATAT**CGTATGTA**ATAT**GCTTCAATA

loxP: 34 Basenpaare, weitgehend palindromisch mit **TATA-Box**en und dem Richtungs-bestimmenden, nicht-palindromischen **Oktamer**

liegen zwei loxP-Sequenzen auf einem Strang in der gleichen Richtung, dann werden die dazwischen liegenden Gene durch das Cre-Enzym herausgeschnitten und dann entsorgt (abgebaut; Exzision)
sind die beiden loxP-Sequenzen (eigentlich nur die Oktamere) unterschiedlich gerichtet, dann werden die dazwischen liegenden Gene invertiert (umgekehrt; Inversion)

in der Gen-Technik nutzt man zur Erzeugung von Mutationen (Inversion) und zum Ein- und Ausschalten der Gen-Expression
ubiquitärer Promotor ("on"-Promotor) und nachfolgendes Gen wird durch Folge aus loxP, einer STOP-Sequenz und noch einer loxP-Sequenz unterbrochen (floxen = flanked by loxP)
im Normal-Fall kann nun das Gen nicht abgelesen werden, da die STOP-Sequenz immer für einen Abbruch der Protein-Biosynthese sorgt
wird nun das Cre-Enzym zugesetzt (bzw. wird dieses expressioniert), dann schneidet dieses die zugefügten Abschnitte (loxP-STOP-loxP) heraus und das Gen hinter dem "on"-Promotor kann abgelesen werden



Modell-Kreuzungs-Versuch mittels Cre/loxP-System
Q: de.wikipedia.org (Matthias Zepper)

man kann z.B. (homocygote) Mäuse mit maskierten Gen (also mit der loxP-STOP-loxP-Sequenz) mit Mäusen kreuzen, die das Cre-Enzym in bestimmten Zell-Arten (Geweben) bilden können
in den Geweben, die Cre besitzen, wird das Gen herausgeschnitten und zerstört
nur in Geweben, die über kein Cre-Enzym verfügen, wird das Gen normal expressioniert

in der Forschung nutzt man dies hauptsächlich, um die Wirkungsweise bestimmter Gene genauer zu studieren
derzeit gibt es eine umfangreiche Sammlung von Bakterien-, Pflanzen und Tier-Stämmen, die über Cre-Gene und bestimmte Gene mit ubiquitären Promotoren besitzen (Cre-Zoo)

in der Onkologie versucht man mit Hilfe von ioxP und Cre bestimmteein- bzw. Onkogene auszuschalten

ein ähnliches System ist Flp/FRT (Flippase / FRT-Sequenz)

10.x. der genetische Fingerabdruck (DNA-Fingerprint)

Vor über 25 Jahren – am 12. August 1988 – das erste Mal ein Vergewaltiger und Mörder in Deutschland mittels genetischem Finger-Abdruck überführt, hat dann gestanden (eine Nutzung des genetischen Fingerabdrucks als Gerichts-verwertbarer Beweis in diesem Fall deshalb nicht notwendig). Weil die Leiche einige Tage alt war, konnte keine direkte Überprüfung mehr durchgeführt werden, Sperma-Spuren waren damals nur wenige Tage nutzbar.
Die Erstellung des genetischen Fingerabdruckes (engl.: genetic fingerprint) ist eine Anwendung der PCR (Polymerase-Kettenreaktion; →). Liegt ausreichend viel genetisches Material vor, kann auf die Vermehrung durch PCR verzichtet werden. Dann wird das vorhandene Material mit speziellen Restriktions-Enzymen zerlegt und dadurch die gesuchten Abschnitte / Fragmente für die Trennung mittels Elektrophorese bereitgestellt.
Für genetischen Fingerabdruck werden 8 (LKA Deutschland) bis 15 (FBI USA) spezielle Abschnitte der DNA vervielfältigt. Dabei handelt es sich um nicht-codierende Abschnitte. Die gewählten Abschnitte sind dadurch gekennzeichnet, dass sie gegen Mutationen evolutionär relativ stabil sind.
Es lassen sich also aus dem genetischen Fingerabdruck keine vererbten Merkmale ableiten. Dieses wäre sicher für die Ermittlungs-Behörden interessant, ist aber gesetzlich nicht erlaubt. Als einziges - wirkliches Individual-Merkmal – wird das (genetische) Geschlecht ermittelt.
Bestimmte Informationen – wie z.B. fehlende Chromosomen – fallen allerdings nebenbei ab, da dann bestimmte gesuchte Repeat's fehlen. So wird also z.B. ein vorliegendes DOWN-Syndrom offenbart.
Für den genetischen Fingerabdruck werden sogenannte repetitive DNA-Sequenzen genutzt. Das sind sich wiederholende DNA-Sequenzen, die praktisch bei allen Säugetieren vorkommen und nach derzeitigem Kenntnisstand keine Funktion besitzen. Man unterscheiden – nach der Anzahl der Basenpaare verschiedene Arten der repetitiven DNA.

wiss. Name	Abk.	Übersetzung dt. Name	Basenpaare	Wiederholungen	Zusatzinfo Bemerkungen
		Satelliten-DNS	2 – 100	10 – 1'000	häufig im / am Zentromer und in den Telomeren
short tandem repeat	STR		2 – 10	10 – 1'000	
		Mikrosatellit	2 – 4	10 – 1'000	
		Minisatellit	10 - 100	4 – 40	
long terminal repeat	LTR		200 – 600		Retro-Transposon
short interspersed nulear element	SINE		100 – 500		Retro-Transposon
short interspersed nulear element	LINE		6'000 – 7'000		Retro-Transposon
variable number tandem repeat	VNTR				

Ausgewählt wurden Gen-Orte auf verschiedenen Chromosomen sowie solche mit unterschiedlichen Grund-Sequenzen.

System	Chromo-som	Gen-Ort	Repeat Grund-Squenz	Varianten-zahl (Allele)	Farbe (Primer)	
#1	3	D3S1358	TCTA	8	blau	D
#2	12	VWA	TCTA	11	blau	D
#3	4	FGA / FIBRA	CTTT	14	blau	D
#4	11	THO1	AATG	7	grün	D
#5	2	TPOX	AATG	8	grün	
#6	5	CSF1PO	AGAT	10	grün	
#7	5	D5S818	AGAT	10	gelb	
#8	13	D13S317	GATA	8	gelb	
#9	7	D7S820	GATA	10	gelb	
	8	D8S1179				D
	12	D12S391				
		SE33 / ACTBP2				D
	18	D18S51				D
	21	D21S11				D
A	X bzw. Y	Amelogenin			grün	
B	Längen-Standard				rot	

Für das Merkmal TPOX mit der Grund-Sequenz AATG gibt es z.B. die folgenden Varianten (Allele):

Var.	Code (Allel)	
1	AATG AATG AATG AATG AATG AATG	6x AATG
2	AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG	7x AATG
3	AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG	8x AATG
4	AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG	9x AATG
5	AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG	10x AATG
6	AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG	11x AATG
7	AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG	12x AATG
8	AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG AATG	13x AATG

Die Anzahl der Wiederholungen innerhalb eines VNTR- bzw. STR-Locus sind sehr individuell und werden mit dem Gesamt-Chromosom immer mitvererbt. Zwei nahe verwandte Organismen haben mit größerer Wahrscheinlichkeit die gleichen Anzahlen der Wiederholungen, da sie ja entweder von Mutter oder Vater stammen. Da aber viele Loci untersucht werden kommen praktisch für jeden Menschen individuelle Kombinationen zusammen.
Die Labor-Ergebnisse enthalten dann die ermittelten Wiederholungszahlen für die einzelnen Merkmale. Sie stellen für jedes Merkmal immer ein Zahlenpaar (TPOX: (,)) dar, wobei jeweils eine Zahl für einen Elternteil steht. Bei umfassenden Untersuchungen in ganzen Familien lassen sich dann theoretisch auch die Wiederholungen vielfach dem mütterlichen oder väterlichen Anteil zuordnen.
Für jeden Täter, Verdächtigen, aber auch für Opfer und Unbeteiligte (noch Unbekannte) ergeben sich dann bestimmte Merkmals-Kombinationen, die gespeichert werden und für elektronische Suchen, Vergleiche usw. zur Verfügung stehen:
Je mehr Merkmale erfasst werden, umso eindeutiger ist die Zuordnung möglich.
Die Wahrscheinlichkeit, dass zwei Menschen die gleiche Kombination an Wiederholungs-Merkmalen besitzen liegt bei 1 zu n * 1'000'000'000 (1 : mehreren Milliarden (andere Angabe: 1 : $2{,}5*10^{11}$)).

Bei nahen Verwandten liegt die Wahrscheinlichkeit für einen gleichen genetischen Fingerabdruck bei rund 1 zu 25'000. Eineiige Zwillinge lassen sich nicht mit dem genetischen Fingerabdruck unterscheiden. Ihre genetischen Anlagen sind vollständig gleich.

Definition(en): genetischer Fingerabdruck
Der genetische Fingerabdruck ist die Analyse von mehreren nicht-codierenden Abschnitten des Genoms, wobei die individuell geerbten Anzahlen von Wiederholungen sogenannter Tandem-Repeats und das genetische Geschlecht ausgewertet wird.

Vorteile des genetischen Fingerabdrucks:

- äußerst geringe Probemenge notwendig (praktisch reicht eine einzelne Zelle!)
- auch teilweise (schon) zerstörte Proben können ausgewertet werden (dann mehr Material notwendig)
- keine Gefahr (für Personal) und Zustand des Beweis-Materials durch gefährliche Chemikalien oder Radionuklide
- gute Daten-Speicher-, -Übertragungs- und -Vergleichs-Möglichkeiten

Bei Sexual-Verbrechen liegen – zumindestens im klassischen Fall - meist weibliches (Opfer) und männliches (Täter) DNA-Material in der gemischten Form vor (z.B. Vaginal-Abstrich nach einer Vergewaltigung). Da eine Auswertung der X- und Y-Chromosomen erfolgt, ist schon eine erste Zuordnung möglich. Was nicht zum Opfer gehört, kann dann dem Täter zugeordnet werden.
Bei Kenntnis von Mehr-Personen-Mischungen können die Banden – zumindestens teilweise zugeordnet bzw. ein Zuordnung ausgeschlossen werden. Mit jeder eindeutigen Zuordnung (und Nicht-Zuordnung zum Opfer) steigt die Wahrscheinlichkeit des Täterschafts-Nachweises.
Das Prinzip des genetischen Fingerabdrucks wird auch für die Anlage von Knochenmark-Spender-Karteien benutzt. In Deutschland ist das die DKMS (Deutsche Knochenmarkspenderdatei gemeinnützige GmbH). In der Datenbank werden derzeit sechs HLA-Informationen gespeichert. HLA steht für **H**umane **L**eukozyten **A**ntigene. Es werden konkret die Merkmale HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 und HLA-DPB1 erfasst. Umgangssprachlich nennt man sie auch Gewebemerkmale. Weiterhin werden die Blutgruppe und die Gene KIR (Killer Cell Immunoglobine-like Receptor) und CCR5 (CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5) beobachtet. Alle genannten Merkmale sind für Transplantationen besonders wichtig, da bei ihnen die stärksten Immun-Abwehr-Reaktionen beobachtet werden.
Ein wichtiger Unterschied zum typischen genetischen Fingerabdruck ist die Erfassung und Speicherung echter Merkmale. Es handelt sich aber um keine kompromittierenden Merkmale, da alle Merkmale nur für Immun-Reaktion verantwortlich sind.

Aufgaben:

1. ***Von einem Tatort wurde eine DNA-Probe entnommen. Diese enthält DNA von drei Personen (Täter, Opfer und Zeuge). In den folgenden Betrachtungen wird davon ausgegangen (theoretisch), dass jeweils 2 DNA-Moleküle von jeder Person in der genommenen Probe enthalten sind. Wieviele DNA-Abschnitte sind nach einer typischen Polymerase-Kettenreaktion von den einzelnen Personen in der Proben-Flüssigkeit enthalten? Begründen Sie Ihre Aussagen hinsichtlich der Anzahl und zum Vorhandensein der einzelnen DNA-Abschnitte (für Täter, Opfer und Zeuge)!***

aktuell erste Tendenzen und vorbereitende Gesetze, um die engen Möglichkeiten der bisherigen genetischen Finger-Abdrücke zu erweitern
Mit dem Argument der besseren Suche nach Schwerverbrechern sollen weitere Gen-Orte mit in die Analysen mit einbezogen werden. Diesmal handelt es sich aber auch um codierende Abschnitte. So will man z.B. die Haar- und Haut-Farbe, Herkunfts-Merkmale und andere äußere Merkmale analysieren.
Da die genetischen Merkmale nur von Tätern gespeichert werden dürfen, bringt die Analyse von Gen-Spuren nicht in allen Fällen ein Ergebnis. Hier kommt die Polizei nicht weiter, wenn sie keine weiteren Spuren hat. Mit den zukünftig analysierbaren Merkmalen könnte ein wages Phantombild und eine regionale Charakterisierung erfolgen.
In den USA sind die Verfahren – auch wegen anderer gesetzlicher Regelungen – schon weiter entwickelt. Allerdings stehen die Ergebnisse oft in der Kritik, da sie eher Stereotypen liefern.
In Europa sind die Niederlande am Weitesten und lassen derzeit Augen- und Haar-Farbe ermitteln. Die Haut-Farbe ist in der Vorbereitung. Weiterhin interessieren sich die Forscher für die Haar-Struktur (glatt, gekräuselt, gelockt).
In der Diskussion ist auch eine genetische Alters-Bestimmung. Derzeit liegt die Genauigkeit bei ungefähr 5 Jahren.
Man weiss schon, dass ungefähr 15 Gene die Geichts-Strukturen bestimmen.

zusätzliche Q: http://www.meine-molekuele.de/der-genetische-fingerabdruck/

10.x. Genom-Editing / Gen-Scheren / CRISPR/Cas

CRISPR/Cas-Methode
Clustered **R**egulary **I**nterspaced **S**hort **P**alindromic **R**epeats
Cas ist die Methode und bedeutet **C**RISPR **as**sociated (mit CRISPR verbunden / verknüpft)

es geht um das gezielte Schneiden, Verändern und Entfernen von DNA-Abschnitten bis hin zu einzelnen Nukleotiden in einem Gen

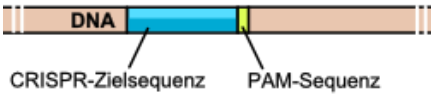
als praktisch nutzbare Methode Emanuelle CHARPENTIER und Jennifer DOUDNA (2012) entwickelt
NOBEL-Preis 2020

10.x.y. Hintergrund

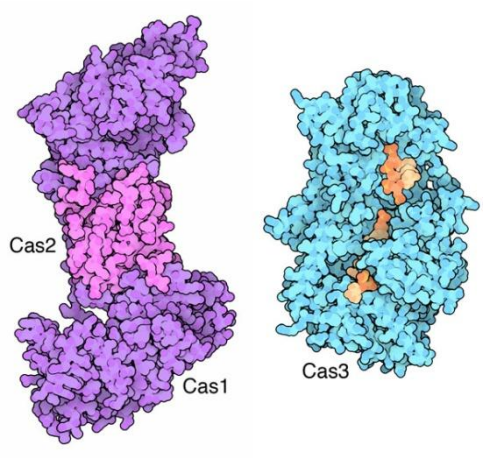
Bei Archeen und Bakterien gehören CRISPR/Cas zum antiviralen Immunsystem.
Das biologische Problem, dass sich praktisch für alle Organismen stellt ist, wie kann fremdes Erbgut erkannt werden und unschädlich gemacht werden. Bei CRISPR/Cas sind das die Bakterien, die sich vor Phagen schützen wollen / müssen.
Ein einfache Lösung sind – von den Bakterien gebildete – Restriktions-Enzyme. Diese zerschneiden z.B. DNA oder RNA an bestimmten Basen-Sequenzen. Diese sollten natürlich möglicht nicht im eigenen genetischen Material vorkommen, was aber praktisch kaum möglich ist.
Eine effektive Möglichkeit zum Schutz der eigenen DNA ist ist die Methylierung bestimmter Basen. Fremde DNA hat diese Methylierung nicht und ist damit für die Vernichtung durch die Restriktions-Enzyme freigegeben. Die Methylierung wird durch sogenannte Methyltransferasen bewerkstelligt. Eine Methyltransferase (MTase) methyliert nur eine bestimmte Nukleinbase. Meist werden nur einzelne / ausgewählte Gene / DNA-Abschnitte methyliert. Es kommt dann zu einer Deaktivierung dieser Gene. Wie die Abschnitte ausgewählt, der Vorgang reguliert und die Methylierung gezielt wieder aufgehoben wird (damit die Gene auch wieder nutzbar sind), ist derzeit noch unbekannt.
Phagen haben sich dadurch koevolutionär anpasst, indem sie eine eigene MTase mitbringen. Diese methyliert die Phagen-DNA und maskiert sie dadurch vor den Restriktions-Enzymen der Bakterien.
Bei einem beginnenden Viren-Befall erkennt die Bakterien-Zelle die fremde DNA und löst einen Selbst-Zerstörungs-Mechanismus aus. Sie opfert sich für die Allgemeinheit – die in der Umgebung lebenden Art-gleichen Bakterien, die ja ebenfalls gefährdet sind. Mit dem Erkennen der Fremd-DNA wird eine Signal-Kaskade ausgelöst, die zur Bildung einer Lipase führt. Die Lipase zerstört die Zell-Membran und damit die Zelle.
Ein weiterer Verteidigungs-Mechanismus ist eben CRISPR/Cas.

10.x.y. CRISPR/Cas – Bau und Funktion

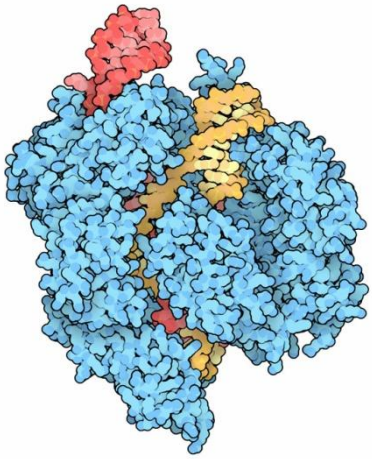
Auf der DNA muss für das Funktionieren des Verfahrens eine CRISPR-Zielsequenz vorhanden sein. Sie fungiert als Andockstelle für eine spezielle RNA – die crRNA.



Auf der Bakterien DNA sind für das CRISPR/Cas-System mehrere wichtige Abschnitte vorhanden. Dazu gehört zum Einen das Gen für das Cas9-Enzym – eine Endonuclease. Endonucleasen sind Proteine, die DNA zerschneiden. Dazu lösen sie das Zucker-Phosphorsäure-Rückgrat der DNA an einem Phosphorsäure-Rest auf. Es entstehen immer Mehrfach-Nukleotide- also mehr oder weniger lange DNA-Bruchstücke. (Eine Exonuclease zerlegt die DNA von den Enden her und setzt dabei einzelne Nukelotide frei.)

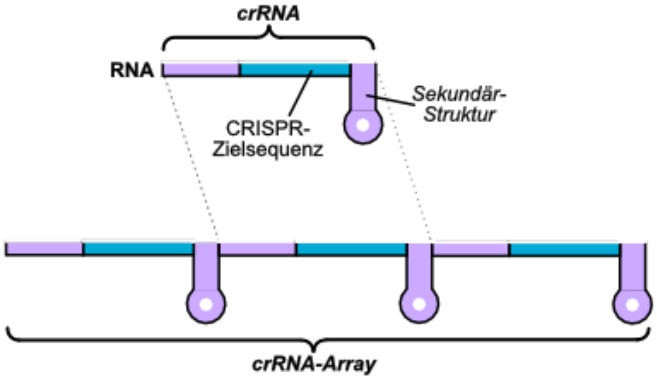


CRISPR/Cas-Proteine
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]



CRISPR/Cas-Protein-Komplex mit zwei RNA-Strängen
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Heute wissen wir, dass die crRNA Basen-Sequenzen enthält, die homolog zur RNA von bestimmten Phagen ist. Dabei handelt es sich um Basen-Sequenzen von ungefähr 50 Nukleotiden. Sie stammen von Phagen, deren Befall einer der Vorgänger des Bakteriums überlebt hat. Die Bakterien verfügen praktisch über "genetische Finger-Abdrücke" der Phagen. Diese werden für die Abwehr genutzt. Mehrere dieser Sequenzen sind im Cas-Operon gespeichert.
Weiterhin bedarf es auf der DNS noch einer sogenannten PAM-Sequenz (**p**rotospcer **a**djacent **m**otif). Dieses **PA**-**M**otiv liegt unmittelbar neben der CRISPR-Zielsequenz auf der DNA und ist ein einzelnes Triplett. An ihm wird später die DNS geschnitten.
Eine weitere Voraussetzung sind bestimmte RNA-Moleküle mit einer zur DNA-CRISPR-Sequenz passenden Nukleotid-Folge z.B.: GUUUUAGAGCUAUGUUGUUUUG.
Sie stellt das RNA-Analogon zur CRISPR-Sequenz auf der DNA dar.
Die **crRNA** (CRISPR RNA (CRISPR RNS)) besteht noch aus weiteren RNA-Abschnitten, von denen sich einige über Wasserstoff-Brücken paaren und so eine Sekundär-Struktur bildent. Mehrere dieser crRNA können hintereinander liegend ein sogenanntes crRNA-Array bilden.



Cas-Operon (1987) entdeckt

"böse" Fragen zwischendurch:

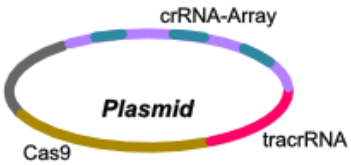
1. ***Ist die hybridisierte / gepaarte RNA (Sekundär-Struktur) dann nicht eigentlich eine DNA?***
2. ***Wenn nach der Hybridisierung eine Sekundär-Struktur entsteht, was soll dann die Primär-Struktur sein?***

An dieses Array oder auch an eine einzelne crRNA ist eine weitere RNA-Sequenz (tracrRNA .. **tra**ns-action **CR**ISPR RNA) gebunden.
Sie beinhaltet den Aktivitäts-Schlüssel für das Cas9-Protein. Den gesammten Komplex nennt man sgRNA (**s**ingle **g**uide RNA (selbsthybridisierende RNS)).
Für die Einschleusung in ein Fremd-Organismus und Speicherung im Genom kann der sgRNA-Komplex mit den Gen-Informationen für das Protein Cas9 auf einem Plasmid zusammengefasst sein.

Leit- oder Guide-RNA (50 Basen) → sgRNA

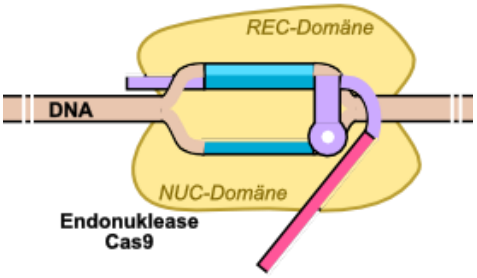
2010 erkannt, dass CRISPR/Cas ein adaptives Immun-System ist

Alle RNA und der Code für das notwendie Cas-Enzym finden auf einem Plasmid Platz.
Dieses kann von Organismus zu Organismus transferiert werden. Aber auch ein horizontaler Gen-Austausch mit anderen Arten ist möglich.



Cas9 gehört zu den Homing-Endonukleasen, weil sie unsymetrische Sequenzen erkennen, dort andocken und dann hier schneiden.

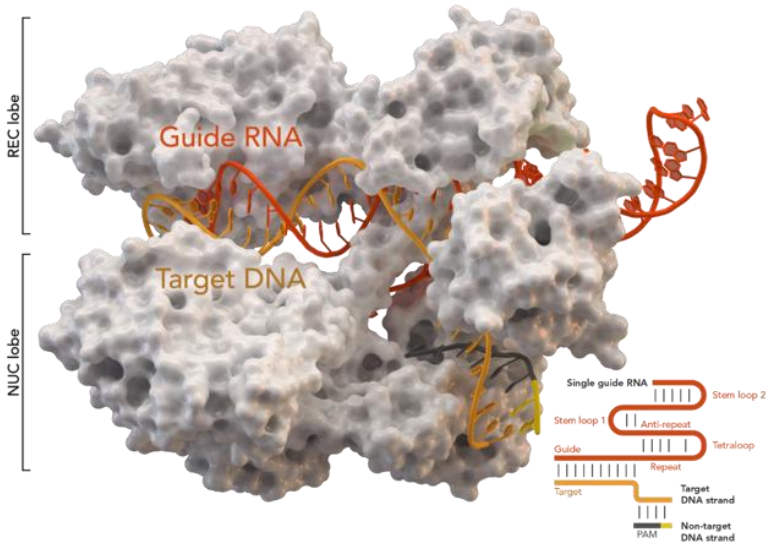
Wenn der Komplex angedockt ist, kann das Cas9 die DNA aufweiten und einen Doppelstrang-Bruch erzeugen.



Cas-Komplex schematisch

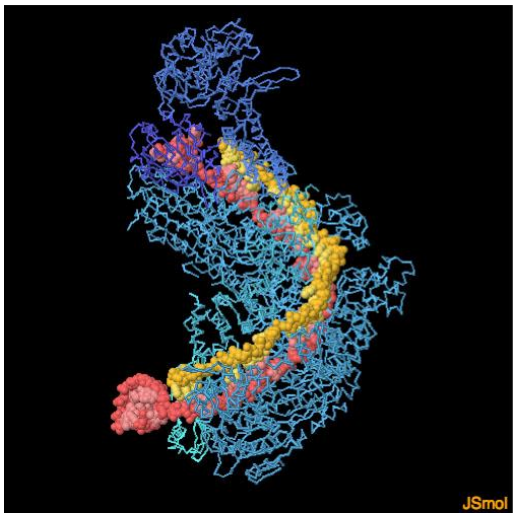
Cas9 hat zwei Gen-Scheren / Schneide-Motive (RuvC und HNH)

Das Enzym Cas9 ist eine sogenannte Endonuklease. Darunter versteht man solche Enzyme, die Nukleotide im inneren eines Strages auftrennen können. (Exonukleasen würden immer vom Ende her arbeiten.)
Die Endonuklease kann in zwei Domänen strukturiert werden. Zum Einen ist das die REC-Domäne, die eine Passung von DNA-CRISPR-Zielsequenz mit der CRISPR-Sequenz der crRNA ermöglicht und diesen Abschnitt im Enzym Cas9 fixiert. Bei der crRNA spricht man auch von einer Guide RNA (Führungs-RNS).



CRISPR/Cas-Komplex mit Ziel-DNS und Führungs-RNS (sgRNA)
Q: de.wikipedia.org (Thomas Splettstoesser (wwwscistyle.com))

Ihre CRISPR-Sequenz ist für die Auswahl der Andockstelle verantwortlich. Zusätzlich weitet diese Domäne die DNA durch Trennen der Wasserstoff-Brückenbindungen zwischen den Nukleotid-Paaren.
Die eigentlichen Schneide-Operationen auf der Target DNA (Ziel-DNS) übernimmt die NUC-Domäne.



Lage von Führungs- (rötlich) und Ziel-RNA (gelb) im Cas9
Q: rcsb.org [Molecule of the Month]

Das Ergebnis der Cas9-Arbeit ist ein Doppelstrang-Bruch hinter dem PA-Motiv. Die Ziel-DNS besteht nun aus zwei Fragmenten.

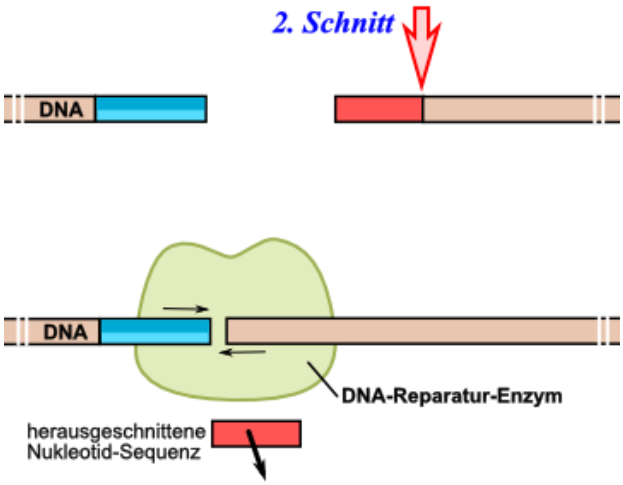
aufgetrenntes DNA-Molekül

In vielen Fällen wird der Doppelstrang-Bruch gleich durch Reparatur-Enzyme korrigiert.

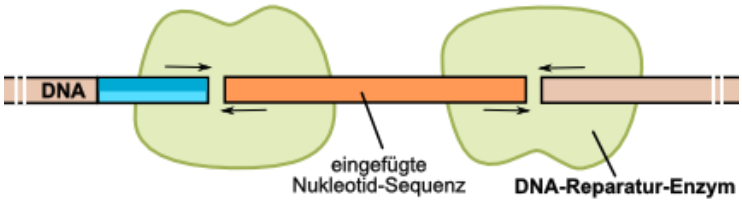
Doppelstrang-Bruch kann identisch repariert werden oder mit einem fehlerhaften Nukleotid. Dies entspricht dann einer Punkt-Mutation.

Phagen haben wiederum in der Evolution Gegen-Maßnahmen gegen das CRISPR/Cas-System entwickelt. Dazu gehören z.B. Anti-CRISPR-Proteine, die das baketrielle CRISPR-Protein hemmen können. Desweiteren werden ungewöhnliche Basen in die Viren-DNA einegbaut, was die Erkennung durch das CRISPR-Proteien erschwert.

Nach dem eventuellen Einfügen eines neuen DNA-Abschnittes oder dem Entfernen einer Sequenz kommt es zur DNA-Reperatur (entweder mittels HDR oder NHEJ).
Für das Entfernen einer mehr oder weniger langen Nukleotid-Sequenz wird mit einer weiterer crRNA ein zweiter Schnitt an einer anderen Stelle geführt.



Auch das Hinzufügen einer neuen Nukleotid-Sequenz ist machbar.
Auch hier sorgen Reparatur-Enzyme für die Verbindung der Brüche.



10.x.y. Anwendung von CRISPR/Cas als Gen-Editier-Methode

durch Verbinden der RNA mit der RNA entsteht eine leichter zu handhabende Struktur für Experimente
leicht Veränderte Cas9-Proteine für andere Arten und Organismen-Gruppen

ZHANG (2012) erweiterte das Modell und Verfahren auch auf die eucytischen Zellen

klassisches CRISPR/Cas findet nicht nur die eigentlich gewünschte Gen-Stelle, sondern auch alle andere – sehr ähnliche – Stellen
dabei entstehen viele Schädigungen an anderen äquivalenten Stellen
lassen sich zwar im Labor auslesen, ist aber sehr aufwendig
spezifischer sind neue Varianten des Cas-Enzyms (z.B. eCas9 und Cas-HF)

Derzeit sind über 40 Cas-Protein-Familien bekannt

sehr einfache, preiswerte, leicht zugängliche, punktgenaue und effektive Methode

derzeit Streit auch darum, ob dieses Verfahren nur eine spezielle genetische Form der Züchtung ist (auch dort werden Deletionen – allerdings nicht zielgerichtete – für die Mutanten-Erzeugung genutzt), oder ob es sich um eine Gen-Technik handelt. Das hat national und international große Bedeutung für das Inverkehrbringen der Mutanten.

unterschiedliche Gesetzgebung, meist erlaubt Züchtung mit Zufalls-Mutationen / verbietet Ziel-genaues Manipulieren des Erbmaterial's

Misbrauch durch "Bio-Hacker" ist nicht ausgeschlossen und Gefahren-Potential relativ groß
außer einer zielgerichteten Manipulation können auch "Unfälle" passieren, deren Freisetzung riesige Schäden nach sich ziehen könnten

2018 HE JIANKUI gibt die Zeugung zweier neugeborenen Mädchen mit einer künstlichen Gen-Veränderung bekannt.
Verwendung der Gen-Schere CRISPR/Cas9 zur Deaktivierung eines Zell-Rezeptors, der bei HIV-Infektionen eine große Rolle spielt (Vater der Kinder war HIV-positiv.)
großes Entsetzen in der ganzen Welt, bekommt von China Forschungs-Verbot
solche Forschungen sind allgemein geächtet und verboten
Gefahren und Konsequenzen von Gen-Veränderungen beim Menschen praktisch nicht erforscht
nicht bekannt, welche weiteren Wirkungen mit dem Rezeptor verbunden sind (umsonst wird er ja auch bei gesunden nicht sein!)
wahrscheinlich nicht ganz wissenschaftliche Publikation

Potential für Gen-Therapien
HIV, chronische Infektions-Krankheiten (z.B. Hepatitis-B)
praktisch jedes Gen einschleusbar

Pflanzen-Züchtung / -Genmanipulation (?) Bewertung derzeit noch nicht festgelegt
fraglich besonders bei Deletion
erste CRISPR-manipulierte Arten sind schon in der Landwirtschaft unterwegs (nicht-bräunende Champion und eine vermehrt Stärke-produzierende Mais-Sorte)

schon 1 Jahr nach Veröffentlichung des Verfahrens durch
wurde schon eine gezielte 5-Fach Mutation bei einer Maus veröffentlicht

aus Wild-Tomate nur durch wenige Veränderungen konnte eine neuartige Hochleistungs-Sorte erzeugt werden
Kombination von Fleisch-Hühnchen und Eier-legenden Hühnern
mögliche "Zucht"-Ziele
Woll-, Fleisch- und Milch-Schafe könnte in eine neue Sorte kombiniert werden

Trocken-Resistenz bei Pflanzen

personalisierte Medizin
ex vivo-Ansatz
gentechnisch veränderte Viren, denen man die CRISPR/Cas-Gene ins Erbgut eingebaut hat, werden im Labor mit Stammzellen des Patienten zusammengebracht
die modifizierten Zellen werden dann wieder in den Patienten übertragen
oder
im Labor werden CRISPR/Cas-Komplexe hergestellt und diese in Liposomen verpackt

entnommene Stammzellen werden mit den Liposomen im Labor zusammengebracht und die modifizierten Zellen dann wieder in den Patienten übertragen
→ https://www.mpg.de/11033456/crispr-cas9-therapien

in vivo-Ansatz
direkte Übertragung von modifizierten Viren oder Liposomen mit CRISPR/Cas-Komplexen in Organe

Gefahren-Potential
horizontaler Gen-Austausch zwischen Arten über Plasmide (Procyten)
indirekte Einschleusung in Eucyten ebenfalls möglich
horizontaler Gen-Austausch unter Eucyten eher unwahrscheinlich, aber Gen-Übertragung durch Kreuzung mit anderen Arten möglich
Gefahr des Gen-Drive's möglich; beschleunigtes Ausbreiten von Genen in der Population (indirekte Kontrolle durch Inverkehr-Bringer (→ ? Pantent- oder Muster-Schutz)
Züchtung steriler Arten möglich (um z.B. Landwirte dauerhaft an den Saatgut-Hersteller oder Züchter zu binden)
keine spätere Kontrolle mehr möglich

billig
leichte Übertragung auf andere Organismen / Organismen-Gruppen

da irgendwo auf der Wirts-DNA ähnliche Sequenzen vorhanden sein können, kann es zu problematischen Mutationen führen

interessante Links:
https://www.mpg.de/11018867/crispr-cas9 (u.a. Video und viele Informationen)
https://www.youtube.com/watch?v=ouXrsr7U8WI&feature=emb_logo (das Video auf Youtube.com)

transgen.de

10.x. auf der Suche nach Adam und Eva

10.x.y. Haplo-Typen und Haplo-Gruppen

Bestimmte Nucleotid-Sequenzen sind relativ stabil, d.h. sie ändern sich nur geringfügig, da sie z.B. besonders wichtige Proteine kodieren. Abwandlungen dieser Proteine haben nur selten Vorteile gegenüber den konservativen Proteinen. Trotzdem kommt es in Millionen von Jahren doch zu dem einen oder anderen Nucleotid- und damit ev. auch Aminosäure-Austausch. Die Nucleotid-Sequenzen kann man nun gut zur Charakterisierung von Populations-Gruppen nutzen. Wenn zwei Populationen eine bestimmte Sequenz gemeinsam haben, dann haben sie wahrscheinlich die gleiche historische Quelle (Ur-Population). Kommt eine Sequenz dagegen nur in einer Population vor, dann ist diese Veränderung sehr wahrscheinlich nach der Trennung von der Ur-Population aufgetreten.
Je mehr sich die Sequenzen verschiedener – voneinender getrennter – Populationen unterscheiden, umso mehr haben sie sich unabhängig voneinander entwickelt.
Nimmt man nun bestimmte Nucleotid-Sequenzen, die für eine bestimmte Populations-Gruppe charakteristisch ist, dann kann man z.B. Wanderungs-Bewegungen der Populationen nachvollziehen. Solche Nucleotid-Sequenzen werden Haplo-Typen genannt. Haplo steht dabei – wie wir es bei den Chromosomen-Sätzen schon besprochen haben – für "einfach". Der Wortteil Typ wird hier als "Abbild" bzw. "Muster" verstanden.
In Populationen gehören üblicherweise nicht alle Individuen dem gleichen Haplo-Typ an. Es könnten andere Alelle (Teil-Sequenzen) dominanter sein oder andere Allel-Typen sind durch Einwanderung dazugekommen. Für Herkunfts-Untersuchungen fasst man nun alle Individuen eines Haplo-Types zu einer Haplo-Gruppe zusammen. Bei ihnen ist es sehr wahrscheinlich, dass sie eine gemeinsame Herkunft haben – sozusagen die gleichen Ur-Ur-Ur-…Ur-Eltern.

Definition(en): Haplo-Typ
Ein Halplo-Typ ist eine charakteristische (ausreichend stabile) Nucleotid-Sequenz auf einem bestimmten Chromosom.

Definition(en): Haplo-Gruppe
Eine Haplo-Gruppe sind alle Individuen einer Population / Populations-Gruppe / Art / Organismen-Gruppe, die einem (Abstammungs-bedingten) Haplo-Typ angehören.

Aus der Analyse von Haplo-Typen und dem Vergleich der Haplo-Gruppen von Populationen kann man Evolutions-Bäume ableiten.
So interssiert z.B. die Evolutions-Forscher die Herkunft des Menschen, seine Wanderungs-Bewegungen auf der Erde (Ausbreitung) und vielleicht die genetische Herkunft der Ur-Mütter und -Väter. Gehörten sie z.B. zu einer Art oder ist die neue Art aus zwei anderen als Kreuzungs-Produkt entstanden?

Analyse des genetischen Materials
Verfolgung von Mutationen und Mutationsmuster über längere Zeitpunkte; ev. auch Abschätzung von Zeitschienen durch bekannte Mutationsraten und mit prähistorischen Fragmenten von DNA bzw. ausgeprägten Merkmalen

Die Verfolgung der männlichen Linien ist sehr gut über das Y-Chromosom möglich, da dieses immer vom Vater stammt und nur auf männliche Nachkommen übertragen wird.
Für die weiblichen Linien sind die X-Chromosomen nicht so zu verwenden, da diese, wie alle anderen Nichtgeschlechts-Chromosomen mehr oder weniger zufällig bei der Eizellen-Bildung verteilt werden.
Die weiblichen Erblinien lassen sich aber indirekt über die Mitochondrien und deren genetisches Material verfolgen. Die Eizelle enthält die gleichen Mitochondrien, wie die anderen Körper-Zellen. Bei der Befruchtung gibt das Spermium nur genetisches Material in die Eizelle ab. Die befruchtete Eizelle (Zygote) und alle daraus wachsenden Körper- und Geschlechtszellen enthalten nur mütterlich weitergegebene Mitochondrien.
Aufgrund des Vergleiches der genetischen Materialien kann man derzeit die Herkunft des Menschen bis auf vier Urmütter zurückführen.
Wie erfolgreich ein männliches Y-Chromosom in der Evolution sein kann, zeigt die Verbreitung von Nachkommen des legendären DSCHINGIS KHAN (1162 – 1227). Nach Stichproben und Hochrechnungen kommt man auf geschätzte 16 Mill. Nachkommen in der Jetztzeit. Und das nach nur rund 30 Generationen.
Nach den Untersuchungen von Bryan SYKES /→ 29/ führen weibliche und männliche Gene eine Art Krieg um die Ressourcen des Mutterleibs. Danach gibt es sowohl super-egoistische Mitochondrien-Allele, die ein "Interesse" an der Verbreitung des weiblichen Geschlechts haben, wie auch super-egoistische Y-Chomosomen-Allele, die nur männliche Nachkommen "anstreben". Einige der Allele sollen sogar aggressiv gegen das andere Geschlecht wirksam sein. Dies könnte zumindestens erklären, warum in einzelnen Familien nur Mädchen oder nur Jungen geboren werden.
Diese Aussagen werden auch durch neue Erkenntnisse bei der Erforschung der genetischen Prägung gestützt.

mitrochondriale Eva('s) lebte(n) ungefähr vor 99'000 bis 148'000 Jahren
der / die Y-chromosomalen Adam('s) vor 120'000 bis 156'000 Jahren

Aufgaben:

1.

2. populäre Frage: Wenn die Ur-Eva's und die –Adam's zu so unterschiedlichen Zeiten entstanden sind, wie konnten die sich treffen? Klären Sie die Problematik auf!

3.

10.x. genetische Prägung

wichtig für sexuelle Vorgänge und die Vererbung des Geschlechts

aber auch bei Neigung zu Fettsucht (Adipositas) bzw. Ausprägung des Ernährungs-Typus diskussiert

10.x. das Alterungs-Gen – oder die Suche nach ewigem Leben

nach Veränderung eines Gens (SGK-1) kommt es z.B. bei Fadenwurm *(a) Caenorhabditis elegans* zur deutlichen Lebensverlängerung (von rund 14 auf 21 Tage); trotzdem setzt sich die Mutante nicht durch; praktisch sind alle Reifungs- und Vermehrungsvorgänge verlangsamt, und damit ist es ein evolutionärer Nachteil, der sich in der freien Natur nicht durchsetzen kann
Gen SGK-1 kommt auch beim Menschen vor

Altern ist eine Eigenschaft von (echten) Mehrzellern. Einzeller teilen sich und sind damit – genetisch gesehen – unsterblich. Natürlich sterben immer einzelne Exemplare, aber in der Masse bleiben die Biomassen oder eben die Bakterien-Zahlen ungefähr gleich groß. Ansonsten wäre die Erde schon meterdick von Bakterien bedeckt.
Das Altern ist wahrscheinlich die konsequente Übertragung des Mechanismus des programmierten Zell-Todes auf die Organismen-Ebene. Beim programmierten Zell-Tod (Apoptose, Cell Summit Cuicide) zerlegt sich eine Zelle quasi selbstständig und ganz geordnet. In den Zellen und besonders in den Mitochondrien gibt es dafür bestimmte Enzyme – die Caspasen, die Proteine abbauen. Die Caspasen sind eine Kaskade von Enzymen, die nach und nach aktiviert werden und dann ihre zerstörische Arbeit antreten. Jede Caspase (**c**ysteinyl-**a**spartate **s**pecific **p**rote**ase**) hat ihren eigenen Hemmstoff, der die Aktivität der Caspase blockiert. Wird der Hemmstoff – z.B. durch die Aktivtät der Vorgänger-Caspase oder einen anderen internen oder externen Faktor – beseitigt, dann nimmt die Zerstörung ihren Lauf. Beim Menschen sind dann z.B. Krankheiten, wie Morbus ALZHEIMER, Morbus PARKINSON, Corea HUNTINGTON oder Herzinsuffizenz (Herz-Schwäche) mögliche Erscheinungsformen.
Evolutionär ist der programmierte Zell-Tod wahrscheinlich entstanden, um die Zerstörung riesiger Kolonien oder Bakerien-Blüten in den Urozeanen einzudämmen. Wenn z.B. ein Bakterium von einem Virus (Phage) befallen ist würde diese unter normalen Bedingungen die Bakterie weitere Phagen bilden, die dann wiederum die nächsten Bakterien befallen könnten. "Merkt" eine Zelle nun diesen zerstörerischen Befall, dann kann sie durch ihr eigenes Opfer die Kolonie retten. Die Phagen können sich gar nicht oder nur verzögert entwickeln. Und indem sie sich selbst opfert, sorgt sie auch für ihren Fortbestand, denn in der Kolonie sind die Zellen gewöhnlich alle genetisch gleich.
Mehrzeller besitzen in den meisten Fällen spezialisierte / ausgewählte Zellen für die Fortpflanzung. Aus ihnen entstehen entweder direkt oder erst nach Verschmelzung mit jeweils einer anderen Zelle Nachkommen der Mehrzeller. Dabei können die Zellen nur von unterschiedlichem Typ (+ od. -) oder unterschiedlichem Geschlecht (♀ od. ♂) sein. Die anderen Zellen haben sich auf andere Aufgaben spezialisiert. Je nach Lage sind sie z.B. für Fortbewegung, Verdauung oder Verteidigung verantwortlich.
Die Zellen von Mehrzellern, die eine durchgehende Linie von der befruchteten Eizelle zu den Keimzellen und wieder zur befruchteten Eizelle bilden, bezeichnen wir als die Keimbahn. Alle anderen Zellen (Körper- od. Soma-Zellen) dienen nur dazu, genau diese Keimbahn bzw. die darauf liegenden Geschlechts-Zellen möglichst optimal durchzubringen. Die Körper-Zellen verzichten auf ihre eigene Reproduktion zugunsten der genetischen gleichen Geschlechts-Zellen. Sie müssen irgendwann sterben.
Die Keimbahn-Theorie () stammt von Evolutions-Biologen August WEISMANN (1834 – 1914).
Dieser Theorie widersprach Alexis CARREL entschieden und konnte das anscheinend auch beweisen. Später überführte man ihn aber des Wissenschaftbetruges.
WEISMANN stellte auch eine erste Theorie zum Altern auf. Nach dieser altern die Lebewesen, weil

WEISMANN erkannte seinen Irrtum und hatte die Größe diesen auch zuzugeben.

Einen ersten – aus DARWINistischer Sicht akzeptablen Vorschlag – entwickelte MEDAWAR (). Er begründete seine Theorie folgendermaßen:
Jeder Organismus unterliegt während seines Lebens einer bestimmten Chance durch bestimmte Ereignisse zu sterben. Je länger er lebt, umso wahrscheinlicher ist es, dass genau dieses Ereignis eintritt. Nehmen wir an die Chance durch einen Blitzschlag zu sterben läge bei 0,5 pro 100 Jahren. Was also bedeutet, dass in 100 Jahren jeder 2. Organismus einmal getroffen wird. Leben diesen Organismen nun ungefähr 100 Jahre, dann trifft es jeden Zweiten. Würde der Organismus aber ein Lebensalter von 200 Jahren haben, dann trifft es ihn statistisch einmal in seinem Leben. Eine Verlängerung des Lebens ist also genetisch nicht unbedingt vorteilhaft. Viel günstiger ist es möglichst früh im Leben die Geschlechtsreife zu erreichen und für Nachkommen zu sorgen. Nach der Fortpflanzungs-Phase sind die meisten Organismen nicht mehr notwendig – und belasten quasi das Ökosystem. Ausnahmen finden wir nur bei vielen Herden-Tieren oder auch bei Primaten, bei denen auch Oma und Opa bestimmte Funktionen in der Aufzucht und Betreuung der Jungen haben.
Ein weiterer Faktor ist die unterschiedliche Selektion von Genen. Gene, die vor oder während der Fortpflanzungs-Phase aktiv sind, werden direkt ausgelesen. Sind sie nachteilig, sinkt die Chance erfolgreich die eigenen Gene weiterzugeben. Vorteilhafte Gene werden mit größerer Wahrscheinlichkeit in mehr Nachkommen wirken.
Ganz anders sieht das mit Genen aus, die erst später wirken. Nehmen wir ein einfaches Beispiel. Ein Gen bewirkt die Aufnahme und Speicherung von Eisen in den Körper. Solange der Organismus in der Reproduktion ist, benötigt der Körper viel Eisen – also wird das Gen hier optimal wirken. Im höheren Alter wird das viele Eisen irgendwann zur Belastung für den Körper. Er wird krank und wird vielleicht daran sterben – was biologisch ja auch Sinn macht.
Mutiert dieses Gen nun so, dass die Ansammlung des Eisen verlangsamt wird, wird das Leben wahrscheinlich verlängert, weil die Eisen-Überschuss-Krankheit erst später zuschlägt. Ab der junge, reproduktive Organismus mit diesem Gen wird mit zu wenig oder weniger Eisen ausgestattet sein und nicht so erfolgreich Nachkommen zeugen.

10.x. Stammzellen-Forschung

Definition(en): Stammzellen
Stammzellen sind (noch undifferenzierte) Körperzellen, die sich in verschiedene Richtungen / Zellarten ausdifferenzieren können.

Embryonen-Schutz-Gesetz

Forschung nur an importierten Embryonen unter Auflagen möglich

Definition(en): embryonale Stammzellen
Stammzellen sind (noch undifferenzierte) Körperzellen, die sich in alle drei Gewebetypen (Ekto-, Meso- und Endoderm) und davon abgeleitete Zellen sowie Zellen der Keimbahn ausdifferenzieren können.

Präimplantations-Diagnostik

Definition(en): therapeutische Klonen
Therapeutisches Klonen ist die Gewinnung und Aufzucht von embryonalen Stammzellen für die Herstellung von Stammzell-Linien (zu Forschungszwecken).

komplizierte , heftige Debatte über therapeutisches Klonen
verwendet wird ein Embryo, der aus Sicht verschiedener Weltanschauungen als menschliches (beseeltes) Individuum gesehen wird
aus Sicht vieler beginnt neues Leben (/ ein neues Individuum) mit der Eizell-Befruchtung

Forscher geben an, dass mit der Methode die Heilung von Parkinson, Diabetes, Querschnittslähmung u.ä. möglich werden könnte

Definition(en): postembryonale Stammzellen
Stammzellen sind (schon teilweise differenzierte) Körperzellen bestimmter Gewebe / Organe, die sich noch zu abgeleiteten Zellen / Geweben ausdifferenzieren können.

adulte / somatische / postnatale Stammzellen

beim Menschen z.B. Nabelschnur, Nabelschnurblut, Menstruationsblut, Knochenmark, bestimmte Bauchspeichdrüsen-Zellen, bestimmte Haut-Zellen, bestimmte Leber-Zellen, Fett-Gewebe

Gewinnung von Nabelschnurblut gleich nach dem Abnabeln, restliches Blut aus Nabelschnur wird extrahiert und tiefgefroren (optionale, kostenpflichtige Leistung)

künstlich reprogrammierte Stammzellen

normale Körperzellen werden in einen induzierten pluripotenten (polypotenten,) Zustand versetzt und dann zum gezielten Ausdifferenzieren gebracht

soll bei der Behandlung / Heilung von der Sichelzellen-Anämie zum Einsatz kommen (bei Mäusen soll es schon funktionieren)

10.x. künstliche genetische Programmierung

https://www.pflanzenforschung.de/de/pflanzenwissen/journal/kuenstliche-genetische-schaltkreise

11. kurze Geschichte der Vererbungslehre / Genetik

Jahr Zeitraum	Name d. Gelehrten / Wissenschaftlers	Leistungen / Aussagen
500 v.u.Z.	ALKMAION	Zeugung der Nachkommen durch Zusammenwirken von weiblichem und männlichem Samen
um 400 v.u.Z.	PLATON (427 – 347 v.u.Z.)	Vater und Mutter sind für die Merkmale der Nachkommen verantwortlich
	ANAXAGORAS DEMOKRIT	der gesamte Organismus ist bei der Bildung des Samens beteiligt (z.B. beim Männchen: Bildung im Gehirn, dann Transport in die Hoden) → später (bis einschließlich DARWIN) Pangenesis-Theorie
um 350 v..u.Z.	ARISTOTELES (384 – 322 v.u.Z.)	Kinder haben ähnliche Merkmale wie ihre Eltern, gleichen aber auch anderen Vorfahren beschreibt Parthenogenese (Jungfern-Zeugung) sowie Urzeugung (von Insekten aus faulenden Stoffen)
bis 17. Jhd.	z.B.: HARVEY, DESCARTES	Präformations-Theorie: Nachkommen sind schon in den Eizellen oder Samenzellen als Miniatur-Organismen enthalten; Schaffung neuer Organismen ist ein (göttlicher) Schöpfungs-Akt
Ende 17. Jhd.	*REDIS*	*(niedere / lebende) Organismen können nicht aus toter Materie entstehen*
1665	*HOOKE*	*entwickelt das erste Mikroskop und beschreibt Zellen als Bausteine von Lebewesen*
1674/80	*VAN LEEUWENHOEK*	*beobachtet in seinem Mikroskop verschiedenste Einzeller*
bis 18. Jhd.		*Vererbung ist ein juristischer Begriff*
ab 18. Jhd.		Vererbung wird mit Fortpflanzung und Reproduktion in Zusammenheng gebracht
		Streit, ob die weiblichen oder die männlichen Keime entscheidend sind (und nur durch die anderen aktiviert werden); Ovisten gegen Animalkulisten
1740	BONNET	weist über Beobachtung der Jungfernzeugung nach, dass weiblicher Keim entscheidend ist → Sieg der Ovisten
1744	TREMBLEY	Nachweis der Regeneration eines Polypen aus zerteilten Organismen
1744 - 1754	MOREAU DE MAUPERTUIS	lehnten Präformations-Theorie ab
1799 - 1823	KNIGHT	Krezungs-Versuche mit Erbsen; findet Dominanz von Merkmalen
1817 1828	PANDER BAER	finden Keimblätter finden diverse Ähnlichkeiten in der Embryogenese der Tiere
1831/33	*BROWN*	*beschreibt als erster einen Zellkern in pflanzlichen Zellen*
1838 1839 1858	*SCHLEIDEN SCHWANN VIRCHOW*	*stellen die (allgemeine) Zell-Theorie auf (alle Lebewesen bestehen aus Zellen)*

Jahr Zeitraum	Name d. Gelehrten / Wissenschaftlers	Leistungen / Aussagen
1863	NAUDIN	veröffentlicht Vorläufer der MENDELschen Regeln (ohne klare Formulierung und ohne Statistik)
1866	MENDEL	veröffentlicht seine Vererbungsgesetze
1868	DARWIN	stellt eine Vererbungs-Theorie auf, die er Pangenesis nannte
1869/70	MIESCHER	entdeckt Nucleinsäuren
1875	HERTWIG	beobachtet die Verschmelzung der Zellkerne bei der Befruchtung von *Seeigel*-Eiern
1879/82	FLEMMING	beobachtet "Kernfäden" bei der Spaltung von Zellen in *Salamander*-Larven
1883	ROUX WEISMANN	Begriff Chromosom
1884	VAN BENEDEN	stellt bei Spulwurm-Keimzellen nur einfache Chromosomensätze fest
1886	BOVERI	ordnet die Reduktion (des Chromosomensatzes) der Keimzellenbildung zu
1889	ALTMANN	indentifiziert "die Nukleinsäure" und eine basische Protein-Fraktion aus dem Nuclein
1890	HERTWIG	beschreibt Meiose-Vorgang
	GALTON	widerlegt Pangenesis-Theorie von DARWIN durch Blut-Austausch bei Kaninchen ohne das es zur Veränderung der vererbten Merkmale kommt
1900	CORRENS TSCHERNAK DE VRIES	entdecken unabhängig voneinander die MENDELschen Regeln neu
1901 1903	DE VRIES	stellt Mutations-Theorie auf, postuliert z.B. eine Mutations-Periode übernimmt Mutations-Begriff aus der Paläontologie
1902	*FISCHER* *HOFMEISTER*	*Proteine sind Polypeptide und somit Ketten von Aminosäuren*
1902	BOVERI	verbindet die Vererbung mit den Chromosomen dokumentiert das Verhalten der Chromosomen während der sexuellen Reproduktion
1903	KOSSEL	Nukleinsäure besteht aus Zucker, Phosphat und 5 Nukleinbasen
1903/4	CORRENS BOVERI SUTTON	stellen Chromosomen-Theorie der Vererbung auf
1905		*erste Identifikation von Aminosäuren aus Proteinen; alle 20 proteinogene AS erst 1935 gefunden*
1906	BATESON	prägt Begriff Genetik
1908	WEINBERG HARDY	finden unabhängig voneinander die Formel zum Gleichgewicht dominierender und rezessiver Merkmale in einer Population
1909	SUTTON	führt Begriff Gen ein und löst damit den allg. Begriff Merkmal bzw. Partikel (MENDEL) ab → Geburtstunde der Genetik als Studienfach
1909	JOHANNSEN	prägt Begriff Gen

Jahr Zeitraum	Name d. Gelehrten / Wissenschaftlers	Leistungen / Aussagen
1907 – 1933	MORGAN	macht *(A) Fruchtfliege* (*(s) Drosphila melanogaster*) zum Arbeitsobjekt der modernen Genetik; bestimmt die Lage verschiedener Gene auf den Chromosomen der Fruchtfliege (NOBEL-Preis für Medizin)
	KAMMERER LYSSENKO	postulieren "gerichtete Mutationen", die qualitativ durch die Umwelt bestimmt werden
1917	PUNNET	führt HARDY-Gesetz in die Populations-Forschung ein, Geburt der Populations-Genetik
1927	MULLER	entdeckt die RÖNTGEN-Strahlung als mutagenen Faktor
1928	GRIFFITH	führt die ersten Transformations-Versuche (Übertragung von Merkmalen auf ein anderes Lebewesen) bei Bakterien durch
um 1930	WRIGHT FISHER HALDANE	entwickeln unabhängig voneinander eine umfassende Populations-Genetik
1931	*KNOLL + RUSRA*	*bauen das erste Elektronen-Mikroskop*
1931	*MCCLINTOCK* *CREIGHTON* *STERN*	*zytologische Aufkläruung des Crossing over*
1938		Nachweis von crossing over beim Menschen
1940	BEADLE TATUM	Ein-Gen-Ein-Enzym-Hypothese (NOBEL-Preis 1958)
1943	LURIA DELBRÜCK	Zufälligkeit von Mutationen (Mutationen sind keine Reaktionen auf die Umwelt)
1943	STERN	wiederentdeckt die WEINBERG-Formel passend zum HARDY-Gesetz → jetzt HARDY-WEINBERG-Gesetz
1944	AVERY MACLEOD MCCARTY	weitere Transformations-Versuche beweist, dass die DNA der Träger der genetischen Informationen ist
1950	CHARGAFF	stellt Regel zur Gleichverteilung von A und T sowie von G und C auf
1951	MCCLINTOCK	findet springende Gene
1952	HERSHEY CHASE	Nachweis, dass genetische Information von Bakteriophagen in der DNA gespeichert ist
1952	*PALADE* *PORTER* *SJÖSTRAND*	*entwickeln Methoden für die Nutzung von Elektronen-Mikroskopen für biologische Strukturen* *sehen viele (makro-)molekulare Strukturen zum ersten Mal*
1953	WATSON CRICK	erstellen das Molekülmodell der DNA
1957	TAYLER	Nachweis der semikonservativen Replikation der DNA; Nachweis des Crossing over
1958	MESELSON STAHL	Nachweis der semikonservativen Replikation der DNA
1958	CRICK	postuliert "zentrales Dogma"
1960	*KENDREW*	*beschreibt von mehreren Proteinen die molekulare Strukturen*
1961	JACOB MONOD	klären Steuerung der Genaktivität auf (NOBEL-Preis)

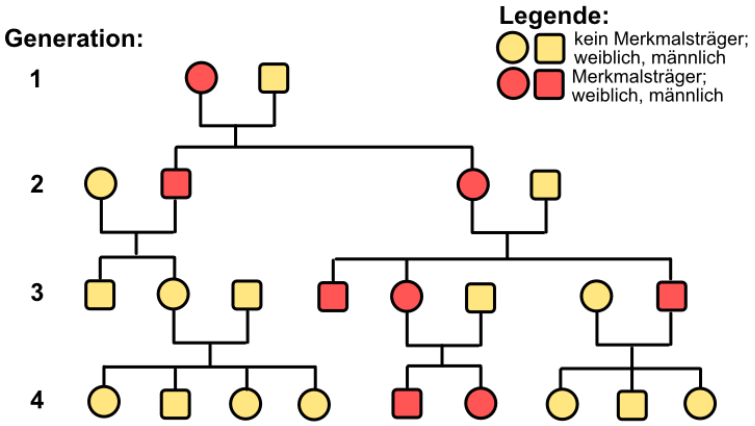
Jahr Zeitraum	Name d. Gelehrten / Wissenschaftlers	Leistungen / Aussagen
1961 – 1965	NIRENBERG MATTHAEI	Dechiffrierung des genetischen Code's
1968	KHORANA HOLLEY NIRENBERG	klären genetischen Code auf (NOBEL-Preis)
1969	ARBER NATHANS SMITH	Entdeckung der Restriktions-Enzyme
1969	BECKWITH	Isolation eines einzelnen Gen's von *(s) Escherichia coli*
1970	FRYE EDIDIN	benutzen fluoreszierende Antikörper, um die "Flüssigkeit" und die Durchdringung von Membranen zu zeigen
1970		Restriktions-Enzyme werden entdeckt
1971	WU und TAYLER	Extraktion eines Genom-Abschnitts über Restriktions-Enzyme
1976	KHORANA	stellt ein Bakterien-Gen aus einzelnen (207) Nucleotiden künstlich her
1977	SANGER GILBERT MAXAM	entwickelten unabhängig voneinander die DNS-Sequenzierung (1980 NOBEL-Preis)
1977		Intron-Exon-Struktur eukaryotischer Gene
1980	CHAKRABARTY	Antrag auf Patentierung eines genetisch veränderten Organismus (GVO); Patent 1981 erteilt
1982		Veröffentlichung des vollständigen Genoms des Bakteriophagen Lambda
1983	MULLIS	Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR, polymerase chain reaction)
1990		Beginn des Human-Genom-Projektes erste Gen-Therapie
1994		erste gentechnisch veränderte Tomaten (Flavr-Savr-Tomaten (Geschmacks-konservierende Tomaten; "Antimatsch-Tomaten")) im Handel (in UK)
1995		erstes prokaryotisches Genom (*(s) Haemophilus influenzae*) sequenziert
1996		transgene Soja erstmalig (in USA) angebaut
1997		erstes eukaryotisches Genom (*(s) Saccharomyces cerevisiae (Bäckerhefe)*) sequenziert
2002		erster gentechnisch verändeter Primat geboren
2003		Human-Genom-Projekt praktisch abgeschlossen; Genom steht zum Download zur Verfügung
2018		erstes Zwillings-Paar künstlich genveränderter Menschen (in China)

v.u.Z. – vor unserer Zeitrechnung / vor Christus

Antwort auf die Millionen-Frage zur Satelliten-DNA:
richtig ist **B**:
bei der Dichte-Gradienten-Zentrifugation in CsCl-Lösungen gab es neben dem Haupt-Band (mit der normalen Chromosomen-DNA) noch eine weitere dünne Linie (Band), dass auf ein kleineres DNA-Fragment (Satelliten(-Band)) hindeutete, später fand man dann in Elektronen-mikroskopischen Aufnahmen die an einigen Chromatiden-Enden angehängten kleinen Chromatiden-Abschnitte (bei der normalen Präparation brachen diese Teile immer ab und wurden so als extra DNA-Fragment nachgewiesen)

komplexe Aufgaben zur Vorbereitung auf Klausuren und Prüfungen

1. Von einer Familie ist der nebenstehende Stammbaum zusammengestellt worden. Prüfen Sie, um welche Art der Vererbung es sich hier handelt! Begründen Sie Ihre Meinung! Schließen Sie nicht-mögliche Erbgänge begründet oder mit Wahrscheinlichkeits-Aussagen aus!



2. Bei Experimenten mit einem Nematoden sind die folgenden Austauschwerte ermittelt worden. Bestimmen Sie die Lage der Gene zueinander! Mit welchen Austauschwert müssen die Experimentatoren rechnen, wenn sie die Merkmale untersuchen wollen?

v | r	3,6 %	r | u	6,2 %	t | s	17,5 %
s | r	4,7 %	t | w	5,2 %	s | u	1,4 %
v | s	8,3 %	v | u	9,7 %	t | r	12,7 %

3. Analysieren Sie den nachfolgenden Zeitungsausschnitt! Erläutern Sie anhand von eigenen Skizzen und Kreuzungs-Schemata die genauen genetischen Hintergründe!

Mann stirbt an Zucchini-Vergiftung

Er hatte die Pflanze selber angebaut. Warnung vor bitter schmeckenden Pflanzen.

Heidenheim – Ein 79-jähriger Mann ist an einer schweren Vergiftung durch eine Garten-Zucchini (Foto) gestorben. Jetzt ermittelt die Staatsanwaltschaft Ellwangen in dem ungewöhnlichen Todesfall. Der Senior hatte einen Auflauf mit der selbst angebauten Zucchini gegessen.

Vor zwei Wochen wurden er und seine Frau dem Klinikum Heidenheim zufolge mit Anzeichen einer Magen-Darm-Infektion in dem Krankenhaus aufgenommen. "Dann sind wir über Zucchini gestolpert", sagte der Ärztliche Leiter der zentralen Notaufnahme im Klinikum Heidenheim, Norbert Pfeufer. "Der Mann hat berichtet, es hat furchtbar bitter geschmeckt. Und er hat es trotzdem gegeessen." Der 79-Jährige sei am Sonntag an den Folgen der Vergiftung gestorben. Die Frau habe nur eine kleine Menge gegessen.

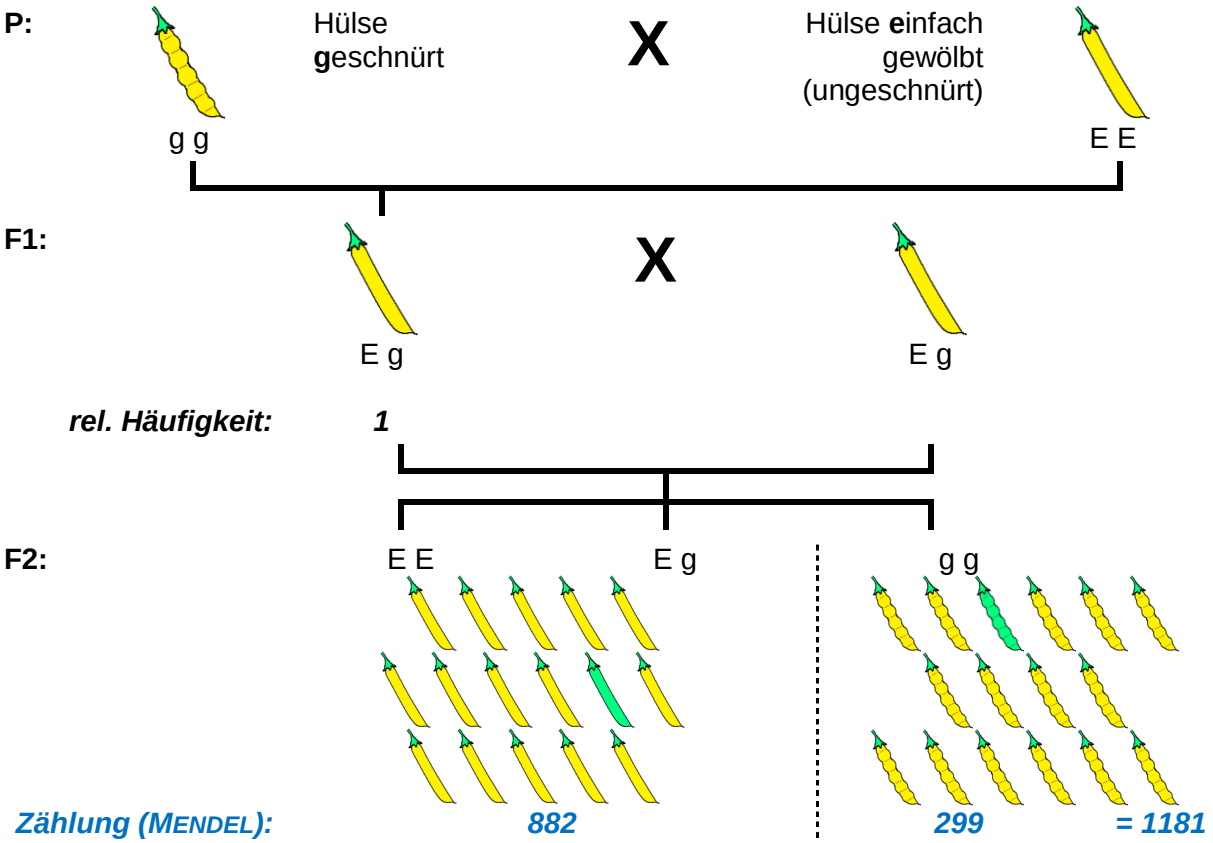
Wenn Zucchini, Gurken und Kürbissuppe bitter schmecken, ist Vorsicht geboten, warnt das Chemische- und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart. Das Gemüse könnte dann die giftige Substanz Cucurbitacin enthalten.

Der Bitterstoff Cucurbitacin ist aus Zucchini eigentlich herausgezüchtet worden. Behörden warnen jetzt mit Nachdruck vor dem Verzehr von bitteren Zucchini und Kürbissen. Denn in Einzelfällen könnten sie durch Rückmutation und Rückkreuzungen das Gift enthalten. "Das Hauptrisiko liegt im Kleingartenbereich", sagte Pfeufer.

Q: Ostsee-Zeitung; Freitag 21. August 2015; S. 8 (Panorama); Foto (wegen fehlendem Autor od. Quelle) geändert → Q: www.flickr.com (Paul Sullivan)

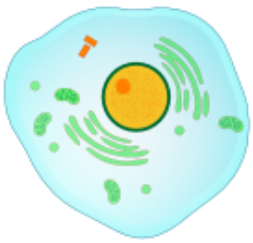
4. *In einer Zeitschrift stand ein Artikel über einen Forscher, der einen Letalfaktor gefunden hat, welcher erst deutlich nach der Geschlechtsreife bei Männern und Frauen gleichermaßen wirkt. Laut Aussage des Wissenschaftlers wird das Merkmal mit L in der MORGAN-Schreibweise abgekürzt und homozygot, gonosomal über das Y-Chromosom rezessiv vererbt. Einige Jahre nach Geschlechtsreife wird das Gen aktiv und bildet ohne Umwege direkt im Zellkern ein Trisaccharid, welches – quasi als Gift – den programmierten Zelltod auslöst. Bewerten Sie die Seriosität des beschriebenen Forschers!*
5. *Prüfen Sie, ob die erste und zweite MENDELsche Regel für den nachfolgenden Erbgang gilt!*

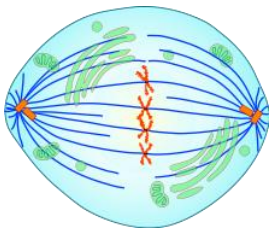
(s) Pisum sativum (Saat-Erbse)

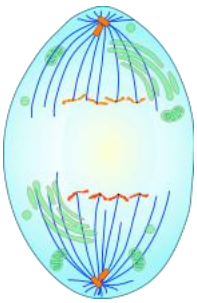


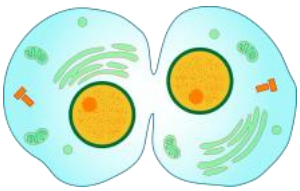
6. *Kann der Erbgang von Aufgabe 5 so abgelaufen sein? Wenn JA, welche Genotypen müssten die Eltern einschließlich der Farbe gehabt haben? Wenn NEIN, warum geht das nicht so? Begründen Sie Ihre Vermutung!*
7. *Beim Haus-Rind werden weiße (eine reinerbige Sorte) und (hell-)rot(-braun)e Tiere (Shorthorn, reinerbig) normal und reziprok gekreuzt. In der F1-Generation treten Tiere mit rot-weiß gestrichelten Fell auf. Werden diese ebenfalls normal und reziprok weitergekreuzt treten in der F2 rund jeweils ein Viertel weiße und rote Tiere auf. Die restlichen Nachkommen sind rot-weiß gestrichelt! Erklären Sie das Phänomen unter Benutzung von Kreuzungs-Schematas!*

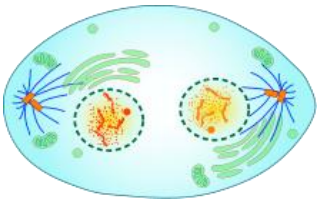
8. *In einem Briefumschlag mit der Aufschrift "Mitose" lagen die folgenden Abbildungen. Sie wurden vom Finder sofort in der Reihenfolge der Entnahme nummeriert. Versuchen Sie die Abbildungen zu ordnen und prüfen Sie, ob es sich wirklich um eine Mitose handelt! Erläutern Sie den durch die Abbildungen wiedergegebenen Vorgang!*

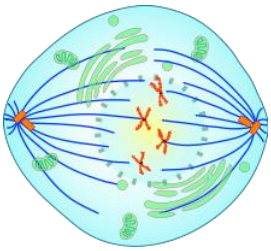

1


2


3


4


5


6

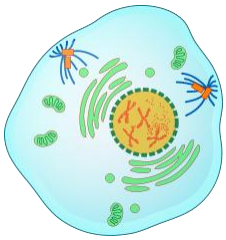

7

Bild-Q: de.wikipedia.org (LadyofHats); 1 Abb. neu komb. u. hinzugefügt: dre

9. *Bei Katzen ist eine gelbe Fell-Farbe (G bzw. g) dominant gegenüber einer schwarzen. Kreuzt man nun gelbe Weibchen (Kätzin) mit einem schwarzen Kater, dann erhält man in der F1-Generation gelbe Männchen und schildplatt-farbene Kätzinnen. Führt man dagegen die reziproke Kreuzung durch, dann erhält man statt dem gelben Kater einen schwarzen. Klären Sie das Phänomen auf!*

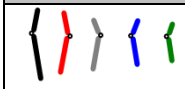
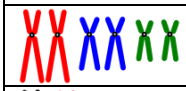
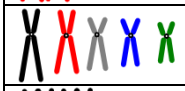
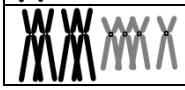
10. *Kaninchen-Züchter kennen eine dominante Scheckung (gegen Einfarbigkeit) und eine ebenfalls dominante Kurzhaarigkeit (gegenüber der Langhaarigkeit). Sie kreuzen seit vielen Jahrzehnten nach den – ihnen bekannten – MENDELschen Regeln. Kreuzt ein Züchter gescheckte Kaninchen mit kurzhaarigen Fell mit langhaarigen, einfarbigen, dann erhält er in der F1-Generation gescheckte, kurzhaarige Tiere. Werden nun die Weibchen mit dem Vater-Typ zurückgekreuzt, dann beobachtet der Züchter bei ausreichender Gruppen-Größe vier verschiedene Tier-Typen in einem ungewöhnlichen Zahlen-Verhältnis.*

kurzhaarig, gescheckt	43,1 %	langhaarig, gescheckt	6,9 %
kurzhaarig, einfarbig	6,9 %	langhaarig, einfarbig	43,1 %

Erläutern Sie den Züchtern in einem kleinen Vortrag den fachlichen Hintergrund für die ungewöhnlichen Beobachtungen

Symbolik: G bzw. g … gescheckt; (E bzw. e … einfarbig);
K bzw. k … kurzhaarig; (L bzw. l … langhaarig)

11. Übernehmen Sie die folgende Tabelle und füllen Sie diese aus!

Skizze	Ploidie	Anzahl Chromo-somen-Sätze	Anzahl Chromo-somen eines Sat-zes	Bezeichnung der Chromo-somen	Anzahl Genorte für ein Merkmal	Anzahl müt-terlicher Genorte f. ein Merk.
			5		1	1x (50% Wahrschein-lichkeit)
	haploid					
	haploid	1				
						

12. Das Enzym Transkriptase ist eine spezielle DNA-Polymerase. Sie kopiert aus dem nicht-codogen DNA-Strang heraus die mRNA für die Translation. Retroviren sind RNA-Viren mit dem außergewöhnlichen Enzym Revertase (Reverse Transkriptase). Zu den Retroviren gehört das HI-Virus.

a) Wie muss man sich die Beeinflussung der Wirtszelle durch den Virus vor-stellen? Erklären Sie die ablaufenden Vorgänge!

b) Häufig wird behauptet, dass Retroviren dem ursprünglichen 1. Hauptsatz der Molekulargenetik widersprechen. Setzen Sie sich mit dieser Behaup-tung auseinander!

c) Die Revertase wird heute vielfach in der Gentechnik eingesetzt. Zeigen Sie Einsatz-Möglichkeiten eines solchen Enzyms auf!

13. In den Jahren 1905 und 1917 führten BATESON, SAUNDERS und PUNNETT mit der Spanischen Wicke (s) Lathyrus odoratus Kreuzungs-Experimente durch. Dabei wurden die folgenden Daten gesammelt.

Jahr	Gesamtzahl Pflanzen	Blütenfarbe: rot Pollenstruktur: lang	rot rund	purpur lang	purpur rund
1905	381	21	55	284	21
1917	6952	393	1338	4831	390

a) Stellen Sie passende Kreuzungs-Schema auf, um die Gültigkeit der MENDELschen Regeln zu prüfen! Verwenden Sie für die Genotypen die Schreibweise nach MORGAN!

b) Erklären Sie die Beobachtungen mit Hilfe der Chromosomen-Theorie der Vererbung!

14.

15. Bei der Pelargonie (s) Pelargonium zonale gibt es neben Pflanzen mit den normal grünen Blättern auch Gelbrand- und Weißrand-Varianten. Für die quantitative Erfassung der Vererbungs-Verhältnisse kann man bei der Pelargonie schon die Keimblätter (Kotyledonen) benutzen. BAUR kreuzte jeweils drei Pflanzen unabhängig voneinander und nutzte dann die keimenden Samen zur Auszählung.

	Kreuzungs-Partner			Kotyledonen		
Versuch	weiblich	männlich	Samen	weiß	gescheckt	grün
1	grün	gescheckt	159	4	17	138
2	gescheckt	grün	65	0	19	46

a) Stellen Sie passende Kreuzungs-Schema auf, um die Gültigkeit der MENDELschen Regeln zu prüfen! Verwenden Sie für die Genotypen die Schreibweise nach MORGAN!

b) Erklären Sie die Beobachtungen!

16. BEADLE und TATUM experimentieren mit dem Pilz Neurospora crassa, von dem bekannt war, dass er das für die Protein-Synthese notwendige Tryptophan über Chorrisminsäure und Anthranilsäure aus Shikimisäure synthetisiert. Durch radioaktive Bestrahlung konnten sie auf verschiedene Mutanten zurückgreifen, die auf bestimmten Nährböden unterschiedliches Wachstum zeigten. BEADLE und TATUM nutzten die Beobachtungen, um ihre "Ein-Gen-ein-Enzym"-Hypothese zu belegen.

	Wachstum auf …			
Neurospora crassa-Typ	Minimal-Nährboden	Minimal-Nährboden mit …		
		Tryptophan	Anthranil-säure	Chorrismin-säure
Wildtyp	+	+	+	+
Typ A	–	+	–	–
Typ B	–	+	+	+
Typ C	–	+	+	–

a) Was sind Mutanten? Wie können sie durch radioaktive Strahlung entstehen?

b) Erläutern Sie die "Ein-Gen-ein-Enzym"-Hypothese!

c) Erläutern Sie, wie der Nachweis der These mit den Beobachtungen möglich ist!

d) Die These ist unter modernen Forschungs-Ergebnissen nicht mehr haltbar. Welche Verbesserungen gibt es? Erläutern Sie diese!

17.

18. Erläutern Sie den nebenstehenden – etwas oberflächlich geschriebenen – Artikel für einen Laien! Überlegen Sie sich dabei, wie das Verfahren abgelaufen sein könnte und welche "Teile" von welchem Elternteil stammen!

a) Wären auch zwei Väter und eine Mutter als Elternteile denkbar? Erklären Sie genau!

b) Schreiben Sie auf der Grundlage des Zeitungs-Artikels einen etwas ausführlicheren – wirklich erklärenden – Artikel für eine Schüler-Zeitschrift!

Erstes Baby von "drei Eltern" geboren

Mexiko-Stadt. Die Wissenschaftler sprechen von einer Sensation: In Mexiko ist das erste Baby von drei Elternteilen geboren worden. Das berichtet die Zeitschrift "New Scientist". Demnach verwendeten die US-Forscher erstmals erfolgreich eine Technik an, bei der das Gen-Material von drei Personen verwendet wurde. Das Baby hat zwei Mütter und einen Vater. Dem Bericht nach soll es den Namen Abrahim Hassan tragen. Die Eltern stammen aus Jordanien.

Diverse sogenannte Drei-Eltern-Invitro-Fertilisation wird bei Frauen angewandt, die unter der Erbkrankheit Mitochondriopathie leiden. Das bedeutet, dass das erbgut teilweise defekt ist. Laut "New Scientist" trägt Abrahims Mutter Gene in sich, die das sogenannte Leigh Syndrom vererben können. Während sie selbst nicht erkrankt ist, starben bereits zwei ihrer Kinder an der Krankheit. Dank der Arbeit des Teams um den New Yorker Wissenschaftler John Zhang konnte nun ein gesunder Junge das Licht der Welt erblicken.

Q: Ostsee-Zeitung – Panorama; S. VIII; 28. September 2016

19. WIENER et. al. fanden bei Untersuchungen (1953) des MN-Blutgruppen-Systems die folgenden Verteilungen der Merkmale bei den Eltern und deren Kindern.

Eltern				Anzahl	Genotypen der Kinder			Gesamtzahl
Gruppe	Genotypen			Familien	M	N	MN	Kinder
I	M	X	M	153	326	0	1	327
II	M	X	N	179	1	0	376	377
III	N	X	N	57	0	106	0	106
IIII	MN	X	M	463	499	1	473	973
V	MN	X	N	351	3	382	411	796
VI	MN	X	MN	377	199	196	405	800

a) Erläutern Sie einem Laien die Grundbegriffe und das Prinzip von Blutgruppen-System!

b) Stellen Sie kurz das MN-Blutgruppen-System und Ihre kodominantes Vererbuns-System vor!

c) Erklären Sie mit einfachen Kreuzungs-Schemata die Beobachtungen!

d) Erklären Sie die Ausreißer / Sonderfälle bei den Eltern-Gruppen I, II, IIII und V!

e) Warum treten bei der Eltern-Kombination VI so ganz andere Ergebnisse auf, als bei den anderen Gruppen?

20.

(A bis muss noch durch echte Stoffe ersetzt werden!)

21. Die Biochemiker interessierte schon lange die Anabolismen um die Bildung von F durch das Bakterium ???. Die Aufklärung erfolgte in mehreren Schritten. Zuerst erkannte man, dass aus dem Zwischenprodukt (/ Metaboliten) D der Stoff E gebildet wurde, aus dem dann sofort und sehr schnell das Endprodukt entstand.

Der Weg vom Ausgangsstoff zum Metaboliten D war lange unklar, weil alle Reaktionen relativ schnell abliefen und so schwer zu trennen waren. Mit verbesserten Untersuchungstechniken erkannte man dann aber, dass D aus C gebildet wurde. Das Edukt A bildete sich zuerst in B um, aus welchem dann C enstand.

Um nun die Zusammenhänge zwischen den ev. notwendigen Enzymen bei jeder Umwandlung und den gespeicherten Erbinformationen zu erforschen, erzeugte man durch radioaktive und Reinzüchtung 20 Stämme. Die Reinzüchtung erfolgte durch

Im eigentlichen Experimentier-Ansatzwurden die verschiedenen Stämme auf speziellen Nährböden angesoedelt. Diese enthielten alle sonst notwendigen Stoffe aus anderen Metabolismen, aber nicht aus dem zu erforschenden.

Diese als Minimal-Nährböden bezeichneten Nährböden wurden dann einzelne Stoffe aus dem gerade aufgeklärtem Metabolismus zugesetzt und das Wachstum der verschiedenen Kulturen beobachtet. Es wurde nur ermittelt, ob sich der Stamm entwicklen konnte (+) oder nicht (-).

a) Rekonstruieren Sie den Metabolismus vom Ausgangsstoff zum Endprodukt!

b) Benennen Sie die Enzyme mit E und als Index eine Kombination aus den Anfangsbuchstaben von Ausgangsstoff und Reaktionsprodukt (der jeweils betroffenen Enzymreaktion)!

c) Leiten Sie aus der Labor-Tabelle die Zuordnung der Mutanten zu den Metabolismen-Abschnitten ab! Erläutern Sie Ihr Vorgehen!

d) Für welche Enzyme konnte die Ein-Gen-ein-Enzym-These (EgeE-These) bestätigt werden? Begründen Sie Ihre Entscheidung(en)!

e) Für welche Enzyme konnte die Bestätigung nicht erfolgen? Erläutern Sie, wie diese erfolgen könnte? Planen Sie eine passende Experiment-Serie!

<u>für die gehobene Anspruchsebene:</u>

f) Lange Zeit haben die Forscher gedacht, dass sich der Metabismus in der Bildung von G und H fortsetzt. Neuere Forschungen haben gezeigt, dass die Reaktionen auch umkehrbar sind. Hierfür sind weitere Enzyme in den Zellen vorhanden.

g) Können Sie den Metabolismus und die Zusammenhänge von Enzymen und Genen auch für diesen Metabolismus ermitteln? Erläutern Sie Ihren Weg und die abgeleiteten Ergebnisse!

Labor-Tabelle:

Stamm / Kultur	MNB	Minimal-Nährboden (MNB) mit …						
		A	B	C	D	E	G	H
Wildtyp	+++ +-+	+++ +	++ +++	++ +++	++ +++	+++ ++	+++ +	++ +++
Stamm 1	- - - - -							
Stamm 2	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	+++ ++
Stamm 3	- - - - -		++ +++	+++ ++	++ +++	+++ ++		
Stamm 4	- - - - -	+++ +	++ +++	++ +++	++ +++	+++ ++	+++ +	++ +++
Stamm 5	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -
Stamm 6	- - - - -							
Stamm 7	- - - + -							
Stamm 8	- - - - -	++ +++	++ +++	+++ ++	++ +++	+++ ++	++ +++	
Stamm 9	+ - - - -							
Stamm 10	- - - - -							
Stamm 11	- - - - -	- - - - -	++ +++	+++ ++	++ +++	+++ ++		
Stamm 12	- - - - -							
Stamm 13	- - - - -	++ +++	++ +++	+++ ++	++ +++	+++ ++	++ +++	+++ ++
Stamm 14	- - - - -							
Stamm 15	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	- - - - -	++ +++
Stamm 16	- - - - -	+++ ++	++ +++	+++ ++	++ +++	++ +++	- - - - -	- - - - -
Stamm 17	- - - - -							
Stamm 18	- - - - -	++ +++	++ +++	+++ ++	++ +++	+++ ++	++ +++	
Stamm 19	- + - - -							
Stamm 20	- - - - -							

Jede Laborantin / jeder Laborant hat immer für seinen Ansatz ein Zeichen eingetragen

22. In einer Diskussions-Rund zum Thema Zell-Zyklen tauchten die folgenden Diagramme auf. Setzen Sie sich mit diesen auseinander!

Diagramm A

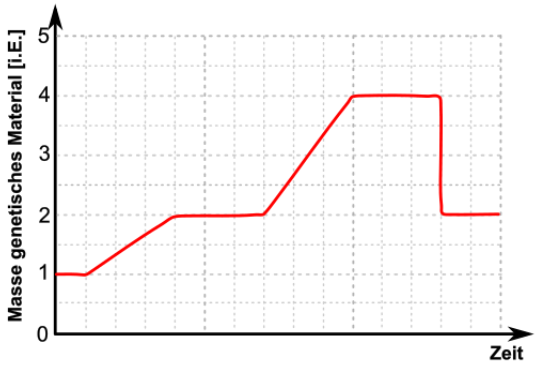


Diagramm B

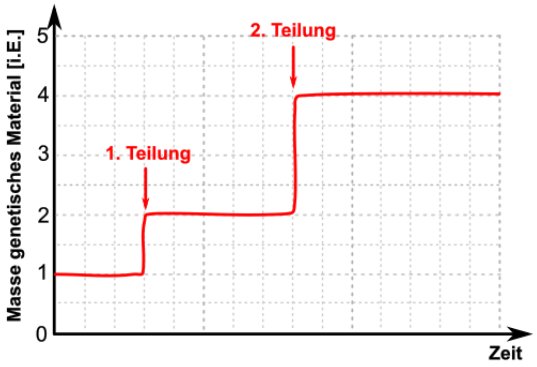


Diagramm C

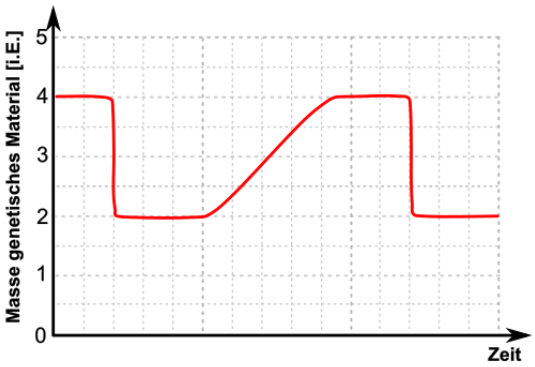
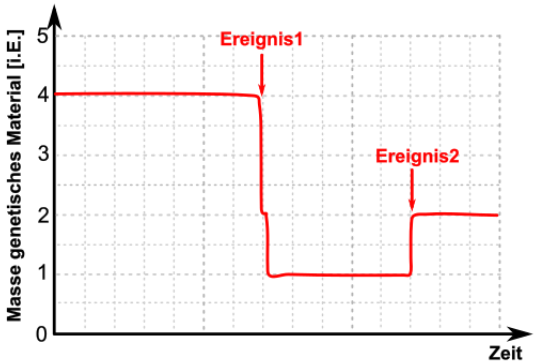


Diagramm D



Literatur und Quellen

/1/ CZIHAK, ... (Hrsg.):
Biologie-Springer-Lehrbuch.-Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verl.,1992.-5.korr.Aufl.
ISBN 3-540-55528-5

/2/ DE DUVE, Christian:
Die Zelle-Expedition in die Grundstruktur des Lebens.-Heidelberg: Spektrum d. Wiss.,1989
ISBN 3-992508-96-0

/3/ STRYER, Lubert:
Biochemie.-Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum Akad. Verl.1996, 4. Aufl. (1. korr. Nachdruck)
ISBN 3-86025-346-8

/4/ KLEINIG, Hans; SITTE, Peter:
Zellbiologie.-Jena: Gustav Fischer Verl., 1986.-2. neubearb. Aufl.
ISBN 3-334-00316-7

/5/ DI TROCCHIO, Federico:
Der große Schwindel – Betrug und Fälschung in der Wissenschaft.-Reinbeck bei Hamburg: Rowolt Taschenbuch Verl.; rororo; 2003.-2. Aufl.
ISBN 3-499-60809-X

/6/ STÖCKER,... (Hrsg.):
Brockhaus ABC Biologie 1+2.-Leipzig: Brockhaus Verl.,1986.-6.überarb. u. erw. Aufl.

/7/ LIBBERT, Eike:
Kompendium der Allgemeinen Biologie.-Jena: G. Fischer Verl., 1976, 1. Aufl.
(Anmerk. des Autors: sehr kompakte und breite Darstellung der verscheidenen Bereiche der Biologie, kein klassisches Lehrbuch, in allen Auflagen als Basismaterial aber sehr geeignet!)

/8/

ISBN

/9/ LINDER,... (Begr.):
Biologie-Lehrbuch für die Oberstufe.-Stuttgart: Metzlersche Verlagsbuchh.,1991.-20.Aufl.
dazu: 21. neubearb. Aufl. 1998; ISBN 3-507-10580-2

/10/ JUNKER, Reinhard; SCHERER, Siegfried:
Evolution – Ein kritisches Lehrbuch.-Gießen: Weyel Lehrmittelverl.; 2006-6. akt. u. erw. Aufl.-
ISBN 3-921046-10-6
(Anmerk. des Autors: interessantes, lesenswertes Lehrbuch, vorbildliche Gestaltung und Bebilderung, aber nichts für Anfänger oder nicht vorgebildete Schüler, kein Lehrbuch für den Biologie-Unterricht!)

/11/ RUBITZKO, Thomas; GIRWIDZ, Raimund:
Bilder lesen lernen – Anregungen zum Einsatz bildhafter Darstellungen.-IN: Computer + Unterricht Nr. 70 (Wie Medien Wirklichkeit konstruieren) 2008; S. 13 ff.

/12/ OSSIMITZ, Günther:
Modelle der Wirklichkeit – Modellierung und Simulation zeitlicher Dynamiken mit Beständen und Flüssen.-IN: Computer + Unterricht Nr. 70 (Wie Medien Wirklichkeit konstruieren) 2008; S. 20 ff.

/13/ NEUMANN, Günther:
Moderne Lesetechnik.-IN: Computer + Unterricht Nr. 71 (Lesen) 2008; S. 44 ff.

/14/ MÜNTZ, Klaus:
Stoffwechsel der Pflanzen – Ausgewählte Gebiete der Physiologie.-Köln: Aulis Verl. Deubner & Co KG; 1976
ISBN 3-7614-0267-8

/15/ WITKOWSKI, Regine; HERRMANN, Falko H.:
Einführung in die klinische Genetik.-Berlin: Akademie-Verl.,1982.-Wissenschaftliche Taschenbücher Band 171.-3.bearb. Aufl.

/16/ HAGEMANN, Rudolf, et al.:
Allgemeine Genetik.-Jena: G. Fischer Verl.,1984.-Studienreihe Biowissenschaften.-1.Aufl.

/17/ SCHEEL, Helmut; WERSUHN, Günter:
Genetik.-Potsdam:Wiss.-Tech. Zentrum der Päd. Hochsch.,1986.-Lehrmaterial zur Ausbildung von Diplomlehrern BIOLOGIE

/18/ MIRAM, Wolfgang; SCHARF, Karl-Heinz:
Biologie heute S II.-Hannover: Schroedel Schulbuchverl.; 1988.-Neubearb.
ISBN 3-507-10540-3

/19/ BERGAU,...:
umwelt biologie 7.-10. Schuljahr.-Stuttgart: Klett Schulbuchverl.,1990.-1.Aufl.

/20/ CLAUS, ...:
Natura-Biologie für Gymnasien Band 2-7.-10.Klasse.-Stuttgart, Düsseldorf, Berlin, Leipzig: Klett Schulbuchverl.,1993.-1.Aufl.
ISBN

/21/ BOSS, Norbert (Ltg.):
Lexikon Medizin – Körper & Gesundheit.-München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg; Weyarn: Seehamer Verl.
ISBN 3-929626-45-4

/22/ PIECHOCKI, Reinhard:
Die Zähmung des Zufalls-Stabilität und Variabilität des Erbgutes.-Leipzig, Jena, Berlin: Urania.Verl.,1987.-Reihe: Wir und die Natur.-1.Aufl.

/23/ FALKENHAN (Hrsg.):
Handbuch der praktischen und experimentellen Schulbiologie-Biologische Quellen, Anhang zum Gesamtwerk.-Köln: Aulis Verl. Deubner,1976.-Band 5

/24/ GEISSLER,... (Hrsg.):
Kleine Enzyklopädie Leben.-Leipzig: Bibliogr.Inst.,1978.-2.durchges.Aufl.

/25/ HAFNER, Lutz; HOFF, Peter:
Genetik-Materialien für den Sekundarbereich II-Biologie.-Hannover: Schroedel Schulbuchverl.,1992

/26/ KINDL, Helmut:
Biochemie der Pflanzen.- Berlin, …: Springer Verl., 1991.- 3. Aufl.
ISBN 3-540-54484-4

/27/ KLEINIG, Hans; SITTE, Peter:
Zellbiologie.-Jena: G. Fischer Verl., 1986.- 2., neubearb. Aufl.
ISBN 3-334-00316-7

/28/ BERRY, Stephan:
Was treibt das Leben an? – Eine Reise in den Mikrokosmos der Zelle.-Reinbeck bei Hamburg: Rowohlt Taschenbuch Verl., 2007 (rororo science)
ISBN 978-3-499-62257-1
(Anmerk. des Autors: sehr gute – locker und populär geschriebene – Einführung in die Physiologie der Zelle → sehr empfehlenswert!!!)

/29/ SYKES, Bryan:
Keine Zukunft für Adam – Die revolutionären Folgen der Gen-Forschung.-Bergisch Gladbach: G. Lübbe Verl., 2003
ISBN 3-7857-2119-6

/30/ VOGEL, Günter; ANGERMANN, Hartmut:
dtv-Atlas zur Biologie – Tabellen und Texte.-München: Dt. Taschenbuch Verl., 1984.- 1. Aufl.
ISBN 3-423-03223-5

/31/ LANE, Nick:
Leben – Verblüffende Erfindungen der Evolution.-Darmstadt: Wiss. Buchgesell. (Buch-Ausgabe: Frankfurt: Primus Verlag), 2013
ISBN 978-3-534-26276-2 (wbg)
ISBN 978-3-86312-361-1 (primus)
(Anmerk. des Autors: sehr gute – locker und populär geschriebene – Einführung in die Genetik und Evolutions-Theorie → sehr empfehlenswert!!!; auch als eBook in epub- und PDF-Version mit eigener ISBN verfügbar)

/32/ ALBERTS, B.; BRAY, D.; HOPKIN, K.; …:
Essential Cell Biology Fourth Edition.-New York: Garland Science
ISBN 978-0-8153-4455-1
(Anmerk. des Autors: leider in englisch, aber sehr gute Übersicht über die Biologie der Zelle (von den Stoffen und dem Stoffwechsel über die Bestandteile bis zur Genetik) → empfehlenswert!!!)

/33/

ISBN

/34/

ISBN

/A/ Wikipedia
http://de.wikipedia.org

Die originalen sowie detailliertere bibliographische Angaben zu den meisten Literaturquellen sind im Internet unter http://dnb.ddb.de zu finden.

Abbildungen und Skizzen entstammen den folgende ClipArt-Sammlungen:

/I/ 29.000 Mega ClipArts; NBG EDV Handels- und Verlags AG; 1997

/II/

andere Quellen sind direkt angegeben.

verwendete freie Software:

- **Inkscape** von: inkscape.org (www.inkscape.org)
- **CmapTools** von: Institute for Human and Maschine Cognition (www.ihmc.us)

Alle anderen Abbildungen sind geistiges Eigentum von:

/I/ lern-soft-projekt: drews (c,p) 1997-2023 lsp: dre
für die Verwendung außerhalb dieses Skriptes gilt für sie die Lizenz:

CC-BY-NC-SA

Lizenz-Erklärungen und –Bedingungen: http://de.creativecommons.org/was-ist-cc/
andere Verwendungen nur mit schriftlicher Vereinbarung!!!

⊞- (c,p)1998 - 2023 lern-soft-projekt: drews -⊟
⊞- drews@lern-soft-projekt.de -⊟
⊞- http://www.lern-soft-projekt.de -⊟
⊞- 18069 Rostock; Luise-Otto-Peters-Ring 25 -⊟
⊞- Tel/AB (0381) 760 12 18 FAX 760 12 11 -⊟