



bio
biologie

William S. Klug
Michael R. Cummings
Charlotte A. Spencer

Genetik

8., aktualisierte Auflage

Genetik

8., aktualisierte Auflage

bio
biologie



**William S. Klug
Michael R. Cummings
Charlotte A. Spencer**

Genetik

8., aktualisierte Auflage

Aus dem Amerikanischen von Freya Thomm-Reitz

**Deutsche Bearbeitung
von Michael Thomm**

Mit über 560 Abbildungen

PEARSON
Studium

ein Imprint von Pearson Education
München • Boston • San Francisco • Harlow, England
Don Mills, Ontario • Sydney • Mexico City
Madrid • Amsterdam

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Die Informationen in diesem Produkt werden ohne Rücksicht auf einen eventuellen Patentschutz veröffentlicht. Warennamen werden ohne Gewährleistung der freien Verwendbarkeit benutzt. Bei der Zusammenstellung von Texten und Abbildungen wurde mit größter Sorgfalt vorgegangen. Trotzdem können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Verlag, Herausgeber und Autoren können für fehlerhafte Angaben und deren Folgen weder eine juristische Verantwortung noch irgendeine Haftung übernehmen. Für Verbesserungsvorschläge und Hinweise auf Fehler sind Verlag und Herausgeber dankbar.

Alle Rechte vorbehalten, auch die der fotomechanischen Wiedergabe und der Speicherung in elektronischen Medien. Die gewerbliche Nutzung der in diesem Produkt gezeigten Modelle und Arbeiten ist nicht zulässig. Fast alle Produktbezeichnungen und weitere Stichworte und sonstige Angaben, die in diesem Buch verwendet werden, sind als eingetragene Marken geschützt. Da es nicht möglich ist, in allen Fällen zeitnah zu ermitteln, ob ein Markenschutz besteht, wird das ©-Symbol in diesem Buch nicht verwendet.

Authorized translation from the English language edition, entitled CONCEPTS OF GENETICS, 8th Edition by KLUG, WILLIAM S.; CUMMINGS, MICHAEL R.; SPENCER, CHARLOTTE, A.; published by Pearson Education, Inc., publishing as Prentice Hall, Copyright © 2006 by William S. Klug and Michael R. Cummings.

All rights reserved. No part of this book may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording or by any information storage retrieval system, without permission from Pearson Education, Inc.

GERMAN language edition published by PEARSON EDUCATION DEUTSCHLAND GMBH, Copyright © 2007.

Umwelthinweis:

Dieses Buch wurde auf chlorfrei gebleichtem Papier gedruckt.

10 9 8 7 6 5 4 3 2 1

09 08 07

ISBN 978-3-8273-7247-5 Print; 978-386326-690-5 PDF

© 2007 by Pearson Studium

ein Imprint der Pearson Education Deutschland GmbH

Martin-Kollar-Straße 10–12, D–81829 München

Alle Rechte vorbehalten

www.pearson-studium.de

Übersetzung: Freya Thomm-Reitz, Regensburg

Lektorat: Dr. Stephan Dietrich, sdietrich@pearson.de

Fachlektorat: Prof. Dr. Michael Thomm, Universität Regensburg

Korrektorat: Martin Asbach, München

Herstellung: Martha Kürzl-Harrison, mkuerzl@pearson.de

Satz: PTP-Berlin Protago-TeX-Production GmbH, Germany • www.ptp-berlin.eu

(gesetzt in QuarkXPress 6.5)

Einbandgestaltung: Thomas Arlt, tarlt@adesso21.net

Druck und Verarbeitung: Print Consult GmbH

Printed in the Slovak Republic

Inhaltsübersicht

Vorwort	XV	
TEIL I	Gene, Chromosomen und Vererbungslehre	1
Kapitel 1	Einführung in die Genetik	3
Kapitel 2	Mitose und Meiose	23
Kapitel 3	Mendel'sche Genetik	53
Kapitel 4	Anwendung der Mendel'schen Genetik	91
Kapitel 5	Chromosomenkartierung bei Eukaryoten	139
Kapitel 6	Genetische Analyse und Kartierung bei Bakterien und Bakteriophagen	189
Kapitel 7	Geschlechtsbestimmung und Geschlechtschromosomen	229
Kapitel 8	Chromosomenmutationen: Variation der Chromosomenanzahl und -anordnung	261
Kapitel 9	Extranukleäre Vererbung	299
TEIL II	DNA: Struktur, Replikation und Variation	323
Kapitel 10	DNA-Struktur und -Analyse	325
Kapitel 11	DNA-Replikation und Rekombination	369
Kapitel 12	DNA-Organisation in den Chromosomen	401
TEIL III	Expression und Regulation der genetischen Information	429
Kapitel 13	Der genetische Code und die Transkription	431
Kapitel 14	Translation und Proteine	471
Kapitel 15	Mutation, DNA-Reparatur und Transposition	507
Kapitel 16	Regulation der Genexpression bei Prokaryoten	551
Kapitel 17	Regulation der Genexpression bei Eukaryoten	577
Kapitel 18	Regulation des Zellzyklus und Krebs	609
TEIL IV	Genomanalyse	641
Kapitel 19	Die Technik der rekombinanten DNA	643
Kapitel 20	Genomik und Proteomik	680
Kapitel 21	Die Identifizierung der Genfunktion: Mutationsanalyse bei Modellorganismen	721
Kapitel 22	Biotechnologie: Anwendungen und ethische Probleme	767
TEIL V	Organismen- und Populationsgenetik	805
Kapitel 23	Entwicklungsgenetik von Modellorganismen	807
Kapitel 24	Quantitative Genetik und multifaktorielle Merkmale	841
Kapitel 25	Populationsgenetik	869
Kapitel 26	Evolutionäre Genetik	901
Kapitel 27	Genetik und die Erhaltung bedrohter Arten	934
Anhang	955	

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	XV
TEIL I Gene, Chromosomen und Vererbungslehre	1
Kapitel 1 Einführung in die Genetik	3
1.1 Von Mendel zur DNA in weniger als einem Jahrhundert	5
1.2 Die Entdeckung der Doppelhelix	8
1.3 Die Entstehung der Genomik aus der Technik der rekombinanten DNA	12
1.4 Der wachsende Einfluss der Biotechnologie	13
1.5 Die Verwendung von Modellorganismen in der Genetik	17
1.6 Das Zeitalter der Genetik	20
Kapitel 2 Mitose und Meiose	23
2.1 Die enge Verbindung zwischen Zellstruktur und genetischer Funktion	24
2.2 Homologe Chromosomenpaare in diploiden Organismen	27
2.3 Die Mitose	30
2.4 Die Meiose	35
2.5 Die Entwicklung der Gameten während der Spermatogenese und Oogenese	40
2.6 Geschlechtliche Vermehrung	42
2.7 Die cytologische Beschaffenheit der mitotischen und meiotischen Chromosomen	44
Kapitel 3 Mendel'sche Genetik	53
3.1 Mendels Modellexperiment	54
3.2 Die Monohybridkreuzung	56
3.3 Die Dihybridkreuzung	60
3.4 Die Trihybridkreuzung	64
3.5 Die Wiederentdeckung von Mendels Arbeiten	66
3.6 Die Grundlagen der modernen Vererbungslehre	66
3.7 Unabhängige Verteilung	69
3.8 Wahrscheinlichkeitsgesetze	69
3.9 Der Chi-Quadratstest	72
3.10 Stammbäume	76
Kapitel 4 Anwendung der Mendel'schen Genetik	91
4.1 Veränderung von Phänotypen durch Allele	92
4.2 Symbole für Allele	93
4.3 Unvollständige Dominanz	94
4.4 Kodominanz	95
4.5 Multiple Allele	96

4.6	Letale Allele	100
4.7	Kombination von zwei Genpaaren mit zwei unterschiedlichen Vererbungsweisen	102
4.8	Bestimmung von Phänotypen	103
4.9	Die Expression eines einzelnen Gens	110
4.10	X-Kopplung	111
4.11	Geschlechtsbegrenzte und geschlechtsbeeinflusste Vererbung	114
4.12	Die Expression des Phänotyps	116

Kapitel 5 Chromosomenkartierung bei Eukaryoten 139

5.1	Auf demselben Chromosom verbundene Gene	140
5.2	Crossing-over als Grundlage zur Bestimmung der Distanz zwischen Genen	142
5.3	Die Bestimmung der Reihenfolge der Gene bei der Kartierung	148
5.4	Interferenz	157
5.5	Effekte der Distanz zwischen zwei Genen	158
5.6	<i>Drosophila</i> -Gene	160
5.7	Physikalischer Austausch zwischen Chromatiden	160
5.8	Rekombination	162
5.9	Austauschereignisse zwischen Schwesterchromatiden	162
5.10	Kopplungsanalysen und Kartierung	165
5.11	Lod-Score-Analyse und Hybridisierung somatischer Zellen	171
5.12	Genkartierung mit molekularer Analyse der DNA	174
5.13	Entdeckte Mendel die Kopplung?	175

Kapitel 6 Genetische Analyse und Kartierung bei Bakterien und Bakteriophagen 189

6.1	Spontane Mutation und Wachstum bei Bakterien	190
6.2	Konjugation	192
6.3	Die Entdeckung der Rec-Proteine	201
6.4	Plasmide	201
6.5	Transformation	202
6.6	Bakteriophagen	204
6.7	Transduktion	208
6.8	Intergene Rekombination	210
6.9	Introgene Rekombination beim Phagen T4	213

Kapitel 7 Geschlechtsbestimmung und Geschlechtschromosomen 229

7.1	Geschlechtliche Differenzierung und Lebenszyklen	230
7.2	X- und Y-Chromosomen	234
7.3	Das Y-Chromosom beim Menschen	236
7.4	Das Zahlenverhältnis von männlichen und weiblichen Individuen	242
7.5	Dosiskompensation beim Menschen und anderen Säugetieren	243
7.6	Das Zahlenverhältnis von X-Chromosomen zu Autosomen bei <i>Drosophila</i>	247
7.7	Geschlechtsbestimmung bei Reptilien	251

Kapitel 8	Chromosomenmutationen: Variation der Chromosomenanzahl und -anordnung	261
8.1	Terminologie	262
8.2	Nondisjunction	262
8.3	Monosomie	263
8.4	Trisomie	265
8.5	Polyploidie bei Pflanzen	270
8.6	Variationen in der Struktur und Anordnung von Chromosomen	275
8.7	Deletion	276
8.8	Duplikation	278
8.9	Inversionen	282
8.10	Translokationen	285
8.11	Fragile Stellen im menschlichen Chromosom	288
Kapitel 9	Extranukleäre Vererbung	299
9.1	Organellenvererbung durch DNA in Chloroplasten und Mitochondrien	300
9.2	Mitochondrien-DNA, Chloroplasten-DNA und Organellenvererbung	304
9.3	Mutationen in der mitochondrialen DNA beim Menschen	308
9.4	Infektiöse Vererbung	310
9.5	Der maternale Effekt	312
TEIL II	DNA: Struktur, Replikation und Variation	323
Kapitel 10	DNA-Struktur und -Analyse	325
10.1	Vier Eigenschaften des genetischen Materials	326
10.2	Die Vorstellung von Protein als genetischem Material	327
10.3	Der Nachweis von DNA als genetischem Material	328
10.4	Ein indirekter und ein direkter Beweis der DNA als genetischem Material von Eukaryoten	335
10.5	RNA als genetisches Material bei Viren	337
10.6	Die Chemie der Nucleinsäure	338
10.7	Die Struktur der DNA	342
10.8	Alternative Formen von DNA	347
10.9	Die Struktur der RNA	349
10.10	Analysetechniken zur Untersuchung von DNA und RNA	351
Kapitel 11	DNA-Replikation und Rekombination	369
11.1	Reproduktion von DNA durch semikonservative Replikation	370
11.2	DNA-Synthese bei Bakterien	375
11.3	Prozesse während der DNA-Replikation	379
11.4	Entspiralisierung der DNA-Helix	380
11.5	Initiation der DNA-Synthese durch einen RNA-Primer	381
11.6	Replikation antiparalleler Stränge durch kontinuierliche und diskontinuierliche DNA-Synthese	381
11.7	Simultane Synthese auf dem Leitstrang und dem Folgestrang	382

11.8	Korrekturlesen und Fehlerkorrektur	383
11.9	Ein kohärentes Modell der DNA-Replikation	383
11.10	Die Steuerung der Replikation	384
11.11	Die DNA-Synthese der Eukaryoten	385
11.12	Die Enden linearer Chromosomen	387
11.13	Die Steuerung der DNA-Rekombination	389
11.14	Genkonversion als Folge der DNA-Rekombination	391

Kapitel 12 DNA-Organisation in den Chromosomen 401

12.1	Virale und bakterielle Chromosomen	402
12.2	Spiralisierung	404
12.3	Spezialisierte Chromosomen	406
12.4	Organisation der DNA bei Eukaryoten	408
12.5	Chromosomenbanden	414
12.6	Repetitive DNA bei eukaryotischen Chromosomen	415
12.7	Nicht funktionale Gene	420

TEIL III Expression und Regulation der genetischen Information 429

Kapitel 13 Der genetische Code und die Transkription 431

13.1	Der genetische Code	432
13.2	Das funktionelle Grundmuster des Codes	433
13.3	Dechiffrierung des Codes	435
13.4	Das Wörterbuch der Codierung	441
13.5	Untersuchungen am Phagen MS2	443
13.6	Die Universalität des genetischen Codes	443
13.7	Überlappende Gene	444
13.8	Transkription	445
13.9	Untersuchungen zum Nachweis der mRNA	446
13.10	Die RNA-Polymerase	447
13.11	Transkription bei Eukaryoten	450
13.12	Introns	454
13.13	Die visuelle Darstellung der Transkription unter dem Elektronenmikroskop	459

Kapitel 14 Translation und Proteine 471

14.1	Die Translation der mRNA durch Ribosomen und Transfer-RNAs	472
14.2	Phasen der Translation von mRNA	476
14.3	Kristallstruktur prokaryotischer Ribosomen	480
14.4	Die Translation bei Eukaryoten	481
14.5	Die Bedeutung von Proteinen für die Vererbung	482
14.6	Die Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese	484
14.7	Codierung eines Polypeptids durch ein Gen	487
14.8	Colinearität der Nucleotidsequenz eines Gens und der Aminosäuresequenz des entsprechenden Proteins	490

14.9	Die Proteinstruktur als Grundlage der biologischen Vielfalt	490
14.10	Proteinfunktion und Molekülstruktur	495
14.11	Proteindomänen	496
Kapitel 15 Mutation, DNA-Reparatur und Transposition		507
15.1	Klassifizierungen von Mutationen	508
15.2	Die Rate der spontanen Mutationen	513
15.3	Replikationsfehler und Basenmodifikationen	516
15.4	Durch Chemikalien und Strahlung induzierte Mutationen	519
15.5	Genomsequenzierung und Gensequenzierung	523
15.6	Genetische Techniken, Zellkulturen und Stammbaumanalysen	526
15.7	Der Ames-Test	529
15.8	DNA-Reparatursysteme	530
15.9	Transponierbare Elemente	536
Kapitel 16 Regulation der Genexpression bei Prokaryoten		551
16.1	Mechanismen zur Reaktion auf Umweltbedingungen bei Prokaryoten	552
16.2	Der Lactosemetabolismus bei <i>E. coli</i>	553
16.3	Das Katabolitaktivatorprotein (CAP)	559
16.4	Bestätigung des Operonmodells durch die Kristallstrukturanalyse	561
16.5	Das Tryptophanoperon (<i>trp</i>) in <i>E. coli</i>	562
16.6	Attenuation bei der Regulation des <i>trp</i> -Operons von <i>E. coli</i>	564
16.7	TRAP- und At-Proteine bei <i>B. subtilis</i>	566
16.8	Das <i>ara</i> -Operon	567
Kapitel 17 Regulation der Genexpression bei Eukaryoten		577
17.1	Die eukaryotische Genregulation	578
17.2	Die Chromosomenorganisation im Zellkern	579
17.3	Transkriptionsinitiation	580
17.4	Phasen der Transkription bei Eukaryoten	583
17.5	Der Zusammenbau des Basaltranskriptionskomplexes am Promotor	585
17.6	Positive Induktion und Katabolitrepession bei den <i>gal</i> -Genen der Hefe	589
17.7	DNA-Methylierung und Regulation der Genexpression	591
17.8	Posttranskriptionale Regulation der Genexpression	593
17.9	Alternatives Spleißen und die Stabilität der mRNA	597
Kapitel 18 Regulation des Zellzyklus und Krebs		609
18.1	Krebsgenetik	610
18.2	Genetische Defekte in Krebszellen	614
18.3	Krebszellen und die Regulation des Zellzyklus	616
18.4	Die Störung der Kontrolle des Zellzyklus	619
18.5	Die Beeinflussung des Zell-Zell-Kontakts durch Krebs	625
18.6	Erbliche Prädisposition für bestimmte Krebsformen	626

18.7	Viren und Krebsentwicklung	628
18.8	Umweltfaktoren und Krebsentwicklung	631

TEIL IV Genomanalyse 641

Kapitel 19 Die Technik der rekombinanten DNA 643

19.1	Die Technik der rekombinanten DNA als Verknüpfung verschiedener experimenteller Techniken	644
19.2	Die Technik der rekombinanten DNA als Grundlage der Genomanalyse	645
19.3	Restriktionsenzyme schneiden DNA an spezifischen Erkennungssequenzen	645
19.4	Vektoren	647
19.5	Klonierung von DNA in prokaryotischen Wirtszellen	651
19.6	Hefezellen als eukaryotische Klonierungswirte	653
19.7	Gentransfer in eukaryotische Zellen	654
19.8	Die Polymerasekettenreaktion	655
19.9	Genbanken	657
19.10	Gewinnung spezifischer Klone aus Genbanken	661
19.11	Die Charakterisierung klonierter Sequenzen	663
19.12	DNA-Sequenzierung als bester Weg zur Charakterisierung von Klonen	667

Kapitel 20 Genomik und Proteomik 680

20.1	Genomik: Die Grundlage zur Identifizierung und Kartierung aller Gene eines Genoms	681
20.2	Überblick über die Genomanalyse	682
20.3	Funktionelle Genomik	686
20.4	Prokaryotische Genome	688
20.5	Genome von „Eubakterien“	690
20.6	Eukaryotische Genome	692
20.7	Das menschliche Genom	695
20.8	Vergleichende Genomik	699
20.9	Multigenfamilien und Genfunktion	704
20.10	Proteomik	707

Kapitel 21 Die Identifizierung der Genfunktion: Mutationsanalyse bei Modellorganismen 721

21.1	Genetisch manipulierbare Modellorganismen	722
21.2	Zielgerichtete Genetik	729
21.3	Genomik und reverse Genetik	738
21.4	Funktionelle Genomik und RNAi-Technologien	748
21.5	Genforschung bei Modellorganismen: Drei Fallstudien	751

Kapitel 22 Biotechnologie: Anwendungen und ethische Probleme 767

22.1	Biotechnologie und Landwirtschaft	768
22.2	Synthese pharmazeutischer Produkte in gentechnisch veränderten Organismen	771

22.3	Biotechnologie in der Diagnose von Erbkrankheiten	775
22.4	Gentherapie	782
22.5	Ethische Bedenken gegen die Gentherapie	786
22.6	Ethische Bedenken gegen das menschliche Genomprojekt	787
22.7	Auffinden und Kartieren von Genen im menschlichen Genom mit Hilfe der Technik der rekombinanten DNA	788
22.8	DNA-Fingerabdrücke	792
TEIL V	Organismen- und Populationsgenetik	805
Kapitel 23	Entwicklungsgenetik von Modellorganismen	807
23.1	Entwicklungsgenetik: Vom Genom eines Organismus zum differenzierten Stadium	808
23.2	Konservierung von Entwicklungsmechanismen und der Einsatz von Modellorganismen	809
23.3	Master-Regulatorgene	810
23.4	Genetik der Embryonalentwicklung bei <i>Drosophila</i> : Festlegung der Körperachsen	813
23.5	Zygotische Gene: Die Segmentbildung bei <i>Drosophila</i>	817
23.6	Homöotische Gene	819
23.7	Differenzierung durch aufeinanderfolgende Genwirkungen	823
23.8	Homöotische Gene bei Pflanzen	824
23.9	Zell-Zell-Wechselwirkungen bei der Entwicklung von <i>C.elegans</i>	827
23.10	Programmierter Zelltod	831
Kapitel 24	Quantitative Genetik und multifaktorielle Merkmale	841
24.1	Schwellenmerkmale	842
24.2	Quantitative Merkmale	843
24.3	Die Untersuchung polygener Merkmale mit Hilfe statistischer Analyse	846
24.4	Vererbbarkeit: Schätzung des genetischen Beitrags zur Variabilität des Phänotyps	849
24.5	Zwillingsuntersuchungen	854
24.6	Die Kartierung quantitativer Merkmalsloci	855
Kapitel 25	Populationsgenetik	869
25.1	Allelhäufigkeiten in den Genpools einer Population	870
25.2	Das Hardy-Weinberg-Gesetz	871
25.3	Anwendung des Hardy-Weinberg-Gesetzes auf menschliche Populationen	873
25.4	Weitere Anwendungen des Hardy-Weinberg-Gesetzes	876
25.5	Natürliche Selektion und die Veränderung der Allelhäufigkeit	879
25.6	Neue Allele durch Mutation	885
25.7	Migration und Genfluss	887
25.8	Genetische Drift	889
25.9	Nicht zufällige Paarung	890

Kapitel 26 Evolutionäre Genetik	901
26.1 Speziation	902
26.2 Genetische Variation	904
26.3 Die genetische Struktur von Populationen	907
26.4 Die Definition einer Spezies	910
26.5 Verringerung des Genflusses zwischen Populationen	911
26.6 Genetische Unterschiede zwischen Populationen oder Spezies	918
26.7 Rekonstruktion der Evolutionsgeschichte	922
Kapitel 27 Genetik und die Erhaltung bedrohter Arten	933
27.1 Genetische Vielfalt und Erhaltungsgenetik	935
27.2 Populationsgröße	938
27.3 Genetische Effekte in kleinen, isolierten Populationen	940
27.4 Genetische Erosion	942
27.5 Konservierung der genetischen Diversität	944
Anhang	955
A Glossar	956
B Lösungen zu ausgewählten Übungsaufgaben	977
C Index	1020

Vorwort zur amerikanischen Ausgabe

Von Zeit zu Zeit ist es wichtig, dass die Verfasser von Lehrbüchern einen Schritt zurückgehen, um ihr Werk aus einem anderen Blickwinkel zu betrachten, zu schauen, wie das komplexe Wissen des wissenschaftlichen Gebiets dargestellt und wie das Material sowohl wissenschaftlich als auch pädagogisch strukturiert wird. Die Veröffentlichung der achten Auflage dieses Buchs bietet Anlass genug, sich Gedanken über das Lehrbuch zu machen und es mit Abstand zu betrachten. Seit der ersten Auflage ist das Gebiet der Genetik erheblich gewachsen, sowohl im Hinblick auf unser Wissen über Genetik als auch im Hinblick auf das, was wir den Studenten vermitteln möchten.

Als wir das Buch konzipierten, lag uns nicht allein daran, die Studenten mit den wichtigsten Entdeckungen der letzten 150 Jahre vertraut zu machen, sondern wir wollten sie auch dabei unterstützen, diese Informationen mit den ihnen zu Grunde liegenden genetischen Mechanismen in Verbindung zu bringen, die zelluläre Vor-

gänge, biologische Diversität und Evolution erklären. Außerdem stellten wir die Querverbindungen zwischen Vererbungslehre, Molekulargenetik, Genomik und Proteomik in den Mittelpunkt.

Auch die ersten Jahre dieses neuen Jahrtausends stehen im Zeichen vieler und bedeutender Entdeckungen auf dem Gebiet der Genetik. Die Begeisterung der Genetikstudenten, die diese Ära miterleben, muss einhergehen mit dem ausgeprägten Bewusstsein dafür, dass man mit vielen wissenschaftlichen, sozialen und ethischen Fragen, die sich bereits stellen oder in Zukunft ergeben werden, verantwortungsbewusst und wachsam umgehen muss. Politiker, Gesetzgeber und die Öffentlichkeit werden in zunehmendem Maße auf genaue Kenntnisse aus dem Gebiet der Genetik zurückgreifen, um sich den neuen Fragen zu stellen. Aus diesem Grund war es noch niemals so wichtig wie heute, ein Lehrbuch der Genetik zur Hand zu haben, in dem die Prinzipien der Genetik verständlich dargelegt werden.

Ziele

Ebenso wie in den bisherigen Auflagen haben wir auch dieses Mal unser Hauptaugenmerk auf folgende Punkte gelegt:

- Betonung der grundlegenden Prinzipien der Genetik;
- Verwendung einer klaren Sprache, die sich direkt an die Studenten wendet, um komplexe und analytische Themen verständlich zu erklären;
- Sorgfalt im Aufbau der einzelnen Kapitel und Abstimmung der Kapitel untereinander;
- Fokus auf die wissenschaftliche Arbeit, um nachzuvollziehen, wie wir zu unserem heutigen Wissensstand gelangt sind;
- Darstellung der Geschichte der Genetik, die uns erzählt, wie Wissen innerhalb einer sich entwickelnden und wachsenden Disziplin erworben wird;

- Entwurf farbiger Abbildungen, die das Interesse wecken, zur Arbeit motivieren und didaktisch sinnvoll sind sowie Einbeziehung von Fotos, um die Entwicklung eines integrativen Konzepts zu unterstützen.

Alle diese Ziele sind Grundpfeiler, auf denen das Buch beruht. Auf Grund seines didaktischen Konzepts kann dieses Lehrwerk in vielen verschiedenen Vorlesungen eingesetzt werden. Obgleich das Buch einen zusammenhängenden Inhalt vermitteln will, sind die Kapitel in sich abgeschlossene unabhängige Module, so dass die Lehrenden sie in unterschiedlicher Folge einsetzen können.

Konzentration auf grundlegende Prinzipien

Die Erfahrung, die wir mit diesem Buch gemacht haben und die von den vielen Lesern bestätigt wurde, zeigt uns, dass Studenten, die sich vorrangig darauf konzentrieren, Prinzipien zu verstehen, leichter Zusammenhänge verstehen und dieses Wissen sowie eine analytische Vorgehensweise zur Lösung biologischer Probleme dann in späteren Studienabschnitten anwenden können.

Um den Studenten dabei zu helfen, die grundlegenden Aspekte eines wichtigen Themas herauszuarbeiten, leiten wir jedes Kapitel mit einer Hinführung ein, in der die wichtigsten im Folgenden besprochenen Themen vorgestellt werden. Gesonderte Kästen mit den Themen „Woher wissen wir das?“ und „Problemlösung“ vertiefen das theoretische Verständnis von Sachverhalten und fördern dessen Anwendung auf die Bearbeitung von Aufgaben. Außerdem schließt jedes Kapitel mit einer Kapitelzusammenfassung ab, in der fünf bis zehn Hauptpunkte aufgeführt werden, die im Kapitel besprochen wurden. All dies trägt dazu bei, dass die Studenten sich auf Grundlagen konzentrieren und diese verstehen können, wenn sie sich mit den vielen neuen Begriffen und wichtigen Einzelheiten der Genetik auseinandersetzen. Dieser Ansatz wird im gesamten Buch durch sorgfältig ausgearbeitete Bilder unterstützt.

Übungsaufgaben und Aufgaben mit Lösungen

Wir möchten den Studenten die besten Möglichkeiten bieten, sich auf dem wichtigen Gebiet des Lösens von Aufgaben und des analytischen Denkens zu schulen. Daher beinhaltet jedes Kapitel Übungsaufgaben und Diskussionsfragen.

Die Übungsaufgaben umfassen mehrere Schwierigkeitsgrade, wobei die schwierigsten (mit der Bezeichnung „Übungsaufgaben für Fortgeschrittene“) am Ende des Kapitels stehen. In Anhang B finden Sie die Lösung ausgewählter Aufgaben mit kurzen Antworten.

Diesen Übungen geht ein Abschnitt mit dem Titel „Aufgaben mit Lösungen“ voran, der sehr beliebt und erfolgreich ist. Hier betonen wir:

- Problemlösung
- Quantitative Analyse
- Analytisches Denken
- Methodisches Vorgehen bei Experimenten

Es werden Aufgaben oder Fragen gestellt und sorgfältig ausgearbeitete Lösungen gegeben. Dieser Abschnitt bereitet die Studenten auf die nachfolgenden Übungsaufgaben vor.

Danksagung

Zuerst möchten wir uns bei all denen bedanken, die direkt am Buch mitgewirkt haben. Unser Dank gilt vor allem Sarah Ward von der *Colorado State University*, die das Kapitel 27 über Erhaltungsgenetik verfasste. Weiterhin war sie als Lektorin der Kapitel über Quantitative Genetik und Populationsgenetik tätig. Amanda Norvell revidierte mehrere Passagen über eukaryotische Molekulargenetik und Janet Morrison überarbeitete zahlreiche Aspekte der Evolutionsgenetik. Katherine Uyhazi schrieb einen Essay über Quorumsensing bei Bakterien (Kapitel 16) und arbeitete bei der Revision vieler weiterer Essays mit. Sarah Ward, Amanda Norvell und Katherine Uyhazi sind Mitarbeiterinnen des *College of New Jersey*. Ferner danken wir Mark Shotwell von der *Slippery Rock University* für die zahlreichen Beiträge zu „Genetik, Technologie und Gesellschaft“. Ebenso wie bei den vorangegangenen Auflagen unterstützte uns Elliott Goldstein von der *Arizona State University* bei allen Fragen zu den neuesten Erkenntnissen auf dem Gebiet der Molekulargenetik. Unser ausdrücklicher Dank gilt Harry Nickla von der *Creighton University*. Er hat die am Ende eines jeden Kapitels gestellten Aufgaben überarbeitet und herausgegeben. Außerdem ist er für die Antworten auf Übungsaufgaben und Diskussionsfragen in Anhang B verantwortlich. Wir danken all diesen Mitarbeitern nicht nur dafür, dass sie uns mit ihrem Wissen über Genetik unterstützt haben, sondern auf für den Einsatz und ihre intensive Auseinandersetzung mit dem Projekt.

Korrektoren

Ein Manuskript von 784 Seiten Korrektur zu lesen verdient mehr Dank als Worte auszudrücken vermögen. Unser größter Dank gilt diesen vier Wissenschaftlern, die sich mit Geduld, Beflissenheit und niemals versiegenderem Humor dieser Aufgabe stellten:

Tamara Horton Mans, *Princeton University*
 Arlene Larson, *University of Colorado, Denver*
 Virginia McDonough, *Hope College*
 Janice Rumpf, *Montana State University*

Gutachter

Alle umfangreichen Texte beruhen auf dem wertvollen Wissen, das die vielen Gutachter einbrachten. Wir übernehmen die volle Verantwortung für alle Fehler, die in diesem Buch enthalten sind. Unsere Anerkennung gilt der Unterstützung all derer, die sich mit dem Inhalt und didaktischen Aufbau dieser und vorheriger Auflagen sowie der begleitenden elektronischen Medien auseinander gesetzt haben.

Laurel F. Appel, *Wesleyan University*
 Ruth Ballard, *California State University, Sacramento*
 George Bates, *Florida State University*
 Sidney, L. Beck, *DePaul University*
 Peta Bonham-Smith, *University of Saskatchewan*
 Paul J. Bottino, *University of Maryland*
 Peggy Brickman, *University of Georgia*
 Philip Busey, *University of Florida*
 Carol Chihara, *University of San Francisco*
 Alan H. Christensen, *George Mason University*
 Jim Clark, *University of Kentucky*
 Diane Dalo, *The College of New Jersey*
 Garry Davis, *University of Alaska, Anchorage*
 Johnny El-Rady, *University of South Florida*
 Bert Ely, *University of South Carolina*
 Lloyd M. Epstein, *Florida State University*
 Dale Fast, *Saint Xavier University*
 Donald Gailey, *California State University, Hayward*
 George W. Gilchrist, *Clarkson University*
 Sandra Gilchrist, *University of South Florida*
 Thomas J. Glover, *Hobart & William Smith Colleges*
 Elliott S. Goldstein, *Arizona State University*
 Mike Guidry, *LightCone Interactive*
 Douglas Harrison, *University of Kentucky*
 Don Hauber, *Loyola University*
 Vincent Henrich, *University of North Carolina, Greensboro*
 Philip L. Hertzler, *Central Michigan University*
 Margaret Hollingsworth, *SUNY – Buffalo*
 Karen Hughes, *University of Tennessee*
 Cheryl Ingram-Smith, *Clemson University*
 Rebecca Jann, *Queens College*
 Mitrick A. Johns, *Northern Illinois University*
 David Kass, *Eastern Michigan University*
 John Kemner, *University of Washington*
 Arlene Larson, *University of Colorado*
 Paul F. Lurquin, *Washington State University*
 Clint Magill, *Texas A & M University*
 John McDonald, *University of Delaware*

Janet Morrison, *The College of New Jersey*
 Harry Nickla, *Creighton University*
 Amanda Norvell, *The College of New Jersey*
 Berl R. Oakley, *Ohio State University*
 Marcia O'Connell, *The College of New Jersey*
 John C. Osterman, *University of Nebraska-Lincoln*
 Dennis T. Ray, *University of Arizona*
 Joseph Reese, *Pennsylvania State University*
 Janice Rumph, *Montana State University*
 Thomas F. Savage, *Oregon State University*
 Cathy Schaeff, *American University*
 Rodney Scott, *Wheaton College*
 Eric Stavney, *DeVry University*
 Thomas P. Synder, *Michigan Technological University*
 Paul Spruell, *University of Montana*
 Christine Tachibana, *University of Washington*
 Marty Tracey, *Florida International University*
 Albrecht von Arnim, *University of Tennessee*
 Laurence von Kalm, *University of Central Florida*
 Tracy Whitford, *East Stroudsburg University*

Aus den obigen Danksagungen geht hervor, dass ein so umfangreicher Text wie dieser nur als Gemeinschaftswerk entstehen kann. Alle haben am möglichen Erfolg dieses Buches mitgewirkt. Wir möchten ihnen sagen, dass unsere Dankbarkeit einzig von ihrem Einsatz übertrifft wird. Vielen, vielen Dank ihnen allen.

Mitarbeiter im Verlag

Wir möchten den Mitarbeitern von Prentice Hall, Sheri Snavely und Gary Carlson, unsere allerhöchste Wertschätzung für die Unterstützung bei allen Angelegenheiten danken, die mit der Produktion des Buches in Zusammenhang stehen. Sie haben uns unermüdlich Gutachten führender Wissenschaftler zur Verfügung gestellt, die sich sehr in der Lehre engagieren um sicherzustellen, dass das didaktische Konzept und die Aufmachung des Buches auf dem neuesten Stand eines sich rasant entwickelnden Fachgebietes sind. Wir schätzen uns sehr glücklich über die Mitarbeit von Anne Scanlan-Roher, die die Entstehung des Buches begleitete. Außerdem möchten wir den Mitarbeitern von Preparé Inc. danken. Besonders danken wir Fran Daniele und Lorenza Compagnone. Ohne ihr Arbeitsethos und ihre Hingabe wäre dieses Buch nicht vollendet worden. Die professionelle Vermarktung des Buches lag in den Händen von Shari Meffert und Andrew Gilfillan. Crissy Dudonis, die Leiterin der Abteilung Biologie, arbeitete unermüdlich daran, dass das Buch, die Zusatzmaterialien und die interaktiven Medien reibungslos zusammenpassen. Pa-

trick Shriner organisierte die Medien und stellte sicher, dass unser Hauptanliegen, ein Buch zu verfassen, das den Anforderungen der heutigen Lehrenden und Studenten gerecht wird, Wirklichkeit wurde. Schließlich möchten wir erwähnen, dass wir der *Argosy*, *Artworks of York, PA and Imagineering* aus Toronto die Schönheit und durchgängig stimmige Abbildung aller grafischen Darstellungen verdanken. Besonderer Dank gilt Patricia Burns, Jay McElroy und Heide Bertignoll für ihren Einsatz.

Die Autoren

William S. Klug ist Professor für Biologie am *College of New Jersey* (ehemals *Trenton State College*) in Ewing, New Jersey. Von 1974 bis 1991 leitete er dort den Fachbereich Biologie. Seinen Bachelor erhielt er am *Wabash College* in Crawfordsville, Indiana, und promovierte an der *Northwestern University* in Evanston, Illinois. Bevor er den Ruf an das *College of New Jersey* annahm, war er am *Wabash College* als Assistant Professor tätig. Im Mittelpunkt seiner Forschungsarbeiten stehen Untersuchungen zur Ultrastruktur und Molekularbiologie der Oogenese bei *Drosophila*. William S. Klug hat im Laufe der letzten 35 Jahre sowohl Genetikvorlesungen als auch Seminare zur Human- und Molekulargenetik für Studenten mit Biologie im Hauptfach gehalten. Für seine Lehre erhielt Klug mehrere Auszeichnungen.

Michael R. Cummings ist Professor an der Fakultät für Biologie, Chemie und Physikalische Wissenschaften am *Illinois Institute of Technology* in Chicago, Illinois. Er hat zuvor an der *Northwestern University* und der *Flo-*

rida State University gearbeitet. Seinen Bachelor erhielt er am *St. Mary's College* in Winona, Minnesota, und seinen Master- und Dokortitel an der *Northwestern University* in Evanston, Illinois. Neben diesem Buch verfasste er Lehrbücher zur Humangenetik und den Grundlagen der Biologie für Studenten im Nebenfach. Im Mittelpunkt seiner Forschungsarbeiten stehen die molekulare Organisation und physikalische Kartierung heterochromatischer Regionen bei menschlichen acrozentrischen Chromosomen. Er hält Vorlesungen über Mendel'sche Genetik, Molekulargenetik und Grundlagen der Biologie. Auch Michael R. Cummings hat mehrere Auszeichnungen für seine hervorragende Lehre erhalten.

Charlotte A. Spencer ist als Associate Professor an der Fakultät für Onkologie an der *University of Alberta* in Edmonton, Alberta, Kanada tätig. Ihren Bachelor legte sie in Mikrobiologie an der *University of British Columbia* ab und ihre Promotion für das Fach Genetik erfolgte an der *University of Alberta*. Nach der Promotion war sie am *Fred Hutchinson Cancer Research Center* in Seattle, Washington tätig. Im Mittelpunkt ihrer Forschungsarbeiten steht die Regulation der Transkription durch die RNA-Polymerase II in Krebszellen, in Zellen, die von DNA-Viren infiziert wurden, und in Zellen, die die mitotische Phase des Zellzyklus durchlaufen. Sie hält Vorlesungen in den Fächern Biochemie, Genetik, Molekularbiologie und Onkologie. Neben ihren Beiträgen zu diesem Buch ist Charlotte A. Spencer Verfasserin einiger Bücher der Reihe *Exploring Biology* bei Prentice Hall, die sich an Diplomstudenten mit Biologie als Nebenfach richtet.

Vorwort zur deutschen Ausgabe

Der wesentliche Aufbau und die Besonderheiten dieses Lehrbuches werden bereits nach der Lektüre des ersten Kapitels erkennbar: Die Genetik beginnt mit den Mendel'schen Gesetzen und befasst sich mit den Maschinen, die die Makromolekülsynthesen in allen Zellen steuern; sie liefert die Grundlagen für die Gentechnik und das Verständnis von Erbkrankheiten, hat große Bedeutung für die moderne Biotechnologie und beschäftigt sich zunehmend mit globalen genomweiten Analysen, die auf der Chip-Technologie beruhen. Die Genetik ist für die Biologie so wichtig geworden und findet in fast allen Teilbereichen der Biologie so vielfältige Anwendung, dass die Eigenständigkeit dieses Fachs manchmal schon in Zweifel gezogen wird. Ich bin gänzlich anderer Ansicht und dieses Buch stellt die Bedeutung der Genetik für die Biologie und die Gesellschaft in eindrucksvoller Weise dar.

Für die Lernenden ist es wichtig, sich nicht nur Fakten und Sachverhalte anzueignen, sondern auch etwas über die Bedingungen und Persönlichkeiten zu erfahren, die zum Entstehen dieser Erkenntnisse beigetragen haben. Dies wird in diesem Buch in konsequenter Weise vermittelt. Die entscheidenden Meilensteine bei der Vermehrung unseres Wissens über klassische Vererbungslehre, Molekularbiologie, Entwicklungsbiologie, Genomik, Erbkrankheiten und Biotechnologie werden durchgehend hervorgehoben. So erfährt der Leser das Wesentliche über die Geschichte der Genetik und lernt die herausragenden Forscher verschiedener Epochen von Gregor Mendel über James Watson und Francis Crick bis zu Svante Pääbo und Craig Venter sowie deren Beiträge zum Verständnis der Vererbung, der Molekularbiologie der Zelle, unserer Abstammung und zum Aufbau des menschlichen Genoms kennen. Natürlich ist es selbst bei einem so umfassenden Werk nicht möglich, die experimentellen Grundlagen der dargestellten Befunde ausführlich zu erläutern. Die Autoren führen jedoch besonders bedeutende und brillante experimentelle Ansätze an, die es dem Leser ermöglichen, die Entstehung wichtiger Erkenntnisse nachzuvollziehen. Beispiele dafür sind die Untersuchungen Benzers zur Rekombination/Komplementation beim Phagen T4 (Kapitel 6), die Arbeiten von Avery und McLeod, die nachgewiesen haben, dass die DNA das genetische Material darstellt (Kapitel 10), die Untersuchungen von McClintock, die zur Entdeckung mobiler genetischer Elemente beim Mais führten (Ka-

pitel 15), sowie die Experimente von Hartwell, Hunt und Nurse zum Zellzyklus bei der Hefe oder von Nüsslein-Volhard und Wieschau zur Entwicklungsbiologie von *Drosophila* (Kapitel 21).

Immer wieder hat die Konzentration auf möglichst einfache Modellsysteme und Organismen zu bahnbrechenden neuen Erkenntnissen geführt. Die Bedeutung dieser einfachen Modellsysteme wie des Phagen Lambda, des Bakteriums *Escherichia coli* und der Bäckerhefe für die Molekularbiologie, Gentechnik und Zellbiologie wird in den Kapiteln 6, 10–17, 19 und 21 hervorgehoben. Die Autoren verstehen es auch, die herausragende Bedeutung der Erforschung der Genetik von eukaryotischen Modellorganismen wie *Drosophila* und der Maus für das Verständnis der Entwicklungsbiologie sowie der molekularen Ursachen von Krebs und Erbkrankheiten in vielen Kapiteln deutlich zu machen.

Die große Bedeutung der Genetik für unsere Spezies wird nicht nur durch die Diskussion der Vererbung und Ursachen von Erbkrankheiten erkennbar. Das Buch widmet der Bedeutung der Genetik für die Erhaltung bedrohter Spezies ein eigenes Kapitel und schreckt auch nicht davor zurück, heikle Themen wie zum Beispiel Eugenik, Klonierung von Menschen, die Gentherapie und die Freisetzung gentechnisch veränderter Organismen im Text und den diversen Feature-Kästen aufzugreifen. Dies hilft den Studierenden der Genetik, sich frühzeitig mit den sozialen, ethischen und politischen Konsequenzen, die neue Erkenntnisse mit sich bringen, vertraut zu machen – dies ist sicher in keinem anderen biologischen Fach so wichtig wie in der Genetik.

Die Verarbeitung der dargestellten, oft sehr komplexen und teilweise abstrakten Sachverhalte erfordert eine gründliche Auseinandersetzung mit dem Stoff, und hierzu haben die Autoren Lernenden und Lehrenden gleichermaßen Hilfestellung in Form ausführlicher Übungsaufgaben von unterschiedlichem Schwierigkeitsgrad mit Lösungen gewährt. Dies ist sowohl für das Selbststudium als auch zur Vertiefung des Gelernten sehr hilfreich. Das Buch nimmt in dieser Hinsicht eine Vorreiterrolle ein. Die angebotenen Lernhilfen sind vor allem beim vertieften Studium der Genetik und bei ausgewählten Kapiteln zur klassischen Vererbungslehre von großem Nutzen.

Der vorliegenden Übersetzung liegt die achte Auflage des 1983 erstmals erschienenen Werkes zugrunde. Man merkt dem Buch an, dass es im Lauf von Jahrzehnten

immer wieder sorgfältig aktualisiert wurde. Die Autoren legen jedoch bewusst Wert darauf, die geschichtliche Entwicklung der Genetik ausführlich darzustellen, so dass der Schwerpunkt auf der Vermittlung der wichtigsten Befunde der Genetik in ihrer vollen Breite und nicht der neuesten Ergebnisse und Ansätze liegt. Dennoch wurden jüngste Entwicklungen wie zum Beispiel die Genomik und Proteomik in einem eigenen Kapitel behandelt.



Das Buch verfügt über eine begleitende Website. Unter www.pearson-studium.de finden Dozenten alle Abbildungen aus dem Buch elektronisch zum Download. Studenten und Lesern werden weiterführende Links und Übungen angeboten.

Mein Dank gilt, auch im Namen des Verlags, den nachfolgend genannten Kolleginnen und Kollegen, die unterschiedliche Beiträge zum Gelingen des Projekts geleistet haben:

Dr. Karin Athenstaedt, *Technische Universität Graz*
 PD Dr. Thomas Dresselhaus, *Universität Hamburg*
 Prof. Dr. Karl Heinz Glätzer, *Universität Düsseldorf*
 Dr. Frank Hochholding, *Universität Tübingen*
 Prof. Dr. Hans-Jörg Jacobsen, *Universität Hannover*
 PD Dr. Matthias Redenbach, *Universität Kaiserslautern*
 Prof. Dr. Gerhard Rödel, *Technische Universität Dresden*
 Prof. Dr. Rüdiger Schmitt, *Universität Regensburg*
 Prof. Dr. Klaus Willecke, *Universität Bonn*

Mein besonderer Dank gilt meiner Frau für die unermüdliche Geduld und Konsequenz sowie ihre Sprachkompetenz bei der Übersetzung des Buchs. Dem Verlagslektor für naturwissenschaftliche Lehrbücher bei Pearson Studium in München, Herrn Dr. Stephan Dietrich, danke ich für seine beständige Unterstützung und die stets angenehme und effektive Zusammenarbeit.

Michael Thomm
michael.thomm@biologie.uni-regensburg.de

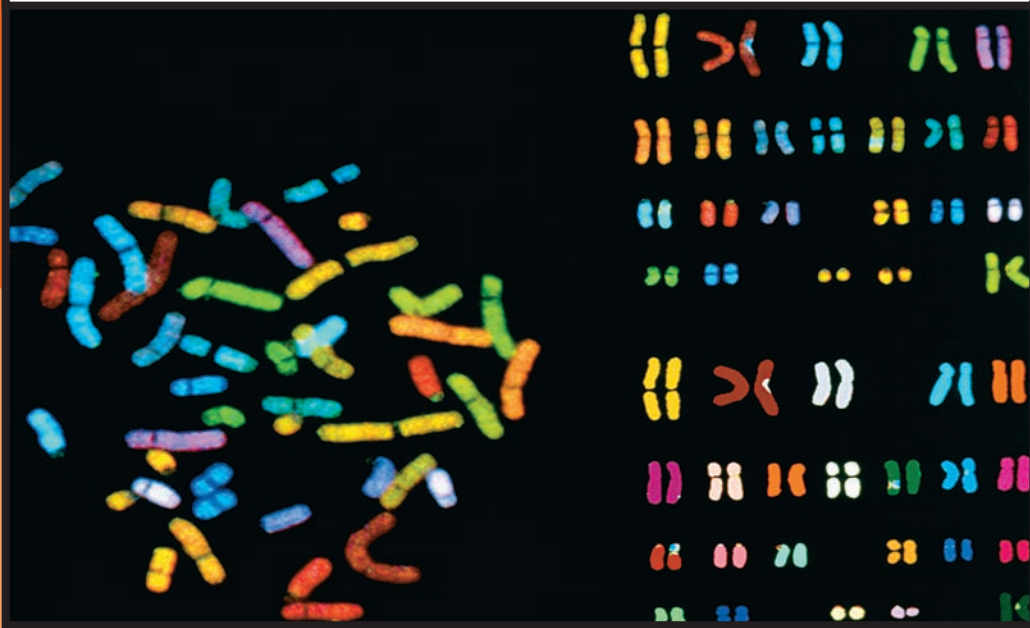
Über den Bearbeiter der deutschen Ausgabe

Michael Thomm studierte Biologie in Konstanz und München. Während seiner Diplomarbeit beschäftigte er sich mit dem Nachweis histonartiger Proteine bei *Archaea* und *Bacteria*. Er promovierte 1983 über RNA-Polymerasen von methanogenen *Archaea* bei Prof. Karl Stetter an der Universität Regensburg. Nach der Promotion arbeitete er in Kooperation mit mehreren Arbeitsgruppen im In- und Ausland über Transkriptionssignale bei methanogenen *Archaea* und identifizierte die archaeelle TATA-Box als entscheidenden Bestandteil eines archaeellen Promotors. Nach der Habilitation 1988 übernahm er im Jahre 1991 den Lehrstuhl für Allgemeine Mikrobiologie an der Universität Kiel. Mit Hilfe zellfreier Transkriptionssysteme untersuchte er dort die beiden archaeellen Transkriptionsfaktoren TBP und TFB sowie den Vorgang der Initiation der Transkription. Seit 2002 leitet er den Lehrstuhl für Mikrobiologie und das Archaeenzentrum der Universität Regensburg. Dort stehen der Mechanismus sowie die Regulation der Transkription bei *Pyrococcus* im Zentrum seines Forschungsinteresses.



TEIL I

Gene, Chromosomen und Vererbungslehre



Einführung in die Genetik

1

1.1	Von Mendel zur DNA in weniger als einem Jahrhundert	5
1.2	Die Entdeckung der Doppelhelix	8
1.3	Die Entstehung der Genomik aus der Technik der rekombinanten DNA	12
1.4	Der wachsende Einfluss der Biotechnologie	13
1.5	Die Verwendung von Modellorganismen in der Genetik	17
1.6	Das Zeitalter der Genetik	20
	Zusammenfassung	21
	Übungsaufgaben und Diskussionsfragen	22
	Literaturhinweise	22

ÜBERBLICK

Von unserem Standpunkt zu Beginn des 21. Jahrhunderts aus können wir zurückschauen und uns fragen, zu welchem Zeitpunkt die Wechselwirkung zwischen Gentechnologie und Gesellschaft unser Leben erstmals betraf. Begann dies, als man die Technik der rekombinanten DNA anwandte, um Insulin herzustellen, als das erste gentechnisch veränderte Lebensmittel auf den Markt kam, oder war es, als man erstmalig mittels Gentherapie eine genetische Fehlfunktion behandelte? Obgleich jedes dieser Ereignisse ein fundamentaler Schritt für die Anwendung genetischer Kenntnisse ist, die unsere Gesellschaft beeinflussen, so werden wir im Folgenden auf einen Fall eingehen, bei dem die Anwendung der Gentechnologie jeden Bürger des gesamten Landes direkt betrifft. Dieser Fall verdeutlicht, dass die Genetik größten Einfluss auf die Gesellschaft ausübt, und vermittelt uns eine Vorstellung zukünftiger Problembereiche, da die Entwicklungen voranschreiten und weitere Anwendungen bevorstehen.

Im Dezember 1998 spitzte sich eine heftige Diskussion zu, die die 270.000 Bewohner der Inselnation Island betraf. Nach monatelangen hitzigen Debatten erließ das isländische Parlament ein Gesetz, das der deCODE, einem Biotechnologieunternehmen mit Hauptsitz in Island, die Lizenz erteilte, eine Datenbank namens IHD (*Icelandic Health Sector Database*; isländische Gesundheitsdatenbank) aufzubauen und zu führen. Diese Datenbank enthielt detaillierte Informationen verschlüsselter medizinischer Aufzeichnungen über alle isländischen Einwohner.

Das Gesetz genehmigte ferner der Firma deCODE, medizinische Informationen der IHD mit einer umfassenden genealogischen Datenbank der *National Archives* auszutauschen. Des Weiteren darf die deCODE die Daten dieser beiden Datenbanken mit den Ergebnissen von DNA-Profilen isländischer Spender verknüpfen. Die Kombination von Informationen über Erkrankungen mit Wissen über Genealogie und genetische Informationen bedeutet eine leistungsfähige Informationsquelle, auf die einzig die deCODE Zugriff hat. Es ist der deCODE erlaubt, zwölf Jahre lang diese Informationen an Forscher und Firmen weiterzugeben.

Bei diesem Fall handelt es sich nicht um ein Szenario aus einem Film wie zum Beispiel *Gattaca*, sondern um ein tatsächliches Beispiel für die Wechselwirkung zwischen Genetik und Gesellschaft, wie sie sich zu Beginn des neuen Jahrhunderts darstellt. Die Entwicklung und die Nutzung dieser Datenbanken in Island beschleunigte auch die Gründung ähnlicher Projekte in

anderen Ländern. Die größte Datenbank ist die *UK Biobank*, mit deren Aufbau man 2003 in Großbritannien begann. Dort wird man, ausgehend von 1,2 Millionen Bewohnern, eine gewaltige Datenbank zusammenstellen, die die genetischen Informationen von 500.000 Briten erfasst. Diese Datenbank wird dazu dienen, nach Genen zu suchen, die komplexe Eigenschaften steuern.

Ähnliche Vorhaben zum Aufbau nationaler Datenbanken kündigten Estland, Lettland, Schweden, Singapur und das Königreich Tonga an, wodurch der globale Einfluss der Gentechnologie deutlich wird.

In den Vereinigten Staaten werden kleinere Programme durchgeführt, bei denen die Daten von Zehntausenden erfasst werden, so an der *Marshfield Clinic* in Marshfield, Wisconsin, der *Northwestern University* in Chicago, Illinois und der *Howard University* in Washington, D.C.

Warum wählte die deCODE Island für ihr Vorhaben? Dafür gibt es mehrere Gründe. Die Menschen auf Island repräsentieren einen einzigartigen Fall genetischer Einheitlichkeit, auf den die wissenschaftliche Forschung selten Zugriff hat. Dieser hohe Grad an genetischer Verwandtschaft geht auf die Besiedelung Islands durch eine kleine Gründungspopulation vor mehr als 1000 Jahren zurück. Diese bestand vorwiegend aus Skandinaviern und Kelten; es erfolgten periodische Bevölkerungsabnahmen, bedingt durch Krankheit und natürliche Katastrophen, die die genetische Vielfalt weiter verringerten. Bis vor wenigen Jahrzehnten fehlten auch Einwanderer, die neue Gene in die Population einbringen. Somit bedeutet die isländische Bevölkerung für Genetiker, die versuchen, Gene zu identifizieren, die komplexe Fehlfunktionen steuern, einen Riesengewinn.

Dank des staatlich unterstützten Gesundheitssystems reichen die Aufzeichnungen in den medizinischen Akten bis zum Beginn des 19. Jahrhunderts zurück. In den *National Archives* und in Akten der Kirche stehen genealogische Informationen über fast jeden Bewohner zur Verfügung, das sind mehr als 500.000 der geschätzten 750.000 Menschen, die jemals auf Island gelebt haben. Die Wissenschaftler der deCODE identifizierten Gene, die mit mehr als 25 der am weitesten verbreiteten Krankheiten in Zusammenhang stehen; dazu gehören Asthma, Herzerkrankungen, Schlaganfall und Osteoporose.

Auf der anderen Seite der Erfolgsmedaille stehen die Fragen nach der Privatsphäre, der Einwilligung und der Kommerzialisierung – Fragen im Mittelpunkt kontroverser Diskussionen, die sich aus der Anwendung

der Gentechnologie ergeben. Wissenschaftler und Laien beschäftigen sich gleichermaßen mit der Verwendung und der Kontrolle erfasster genetischer Information sowie mit der Rolle, die Recht und Gesellschaft spielen, wenn es darum geht, darüber zu entscheiden, wie und wann Gentechnologie angewandt werden soll.

So stellt sich zum Beispiel die Frage, wie die Kenntnis der vollständigen Nucleotidsequenz des menschlichen Genoms verwendet werden sollte. Mehr als zu jedem anderen Zeitpunkt in der Geschichte der Wissenschaft müssen wir uns jetzt mit den ethischen Fragen auseinandersetzen, die mit einer entstehenden Technologie einhergehen. Sie sind ebenso wichtig wie die Erkenntnisse, die wir mit Hilfe dieser Technologie gewonnen haben.

Wenn Sie nun mit dem Studium der Genetik beginnen, so sollen Sie für Fragen und Problemstellungen, wie wir sie soeben beschrieben haben, offen bleiben. Niemals zuvor gab es in einer Wissenschaft eine aufregendere Zeit als heute in der Genetik; zugleich war es niemals zuvor so offensichtlich nötig, im Umgang mit sozialen Fragen Vorsicht und Umsicht walten zu lassen. Dieses Buch wird Ihnen die Möglichkeit geben, ein umfassendes Verständnis des jetzigen Stands der Genetik und der ihr zu Grunde liegenden Prinzipien zu erlangen. Wir wünschen Ihnen viel Freude auf Ihrem Weg, doch nehmen Sie Ihre Verantwortung als Neuling der Genetik sehr ernst.

Von Mendel zur DNA in weniger als einem Jahrhundert

1.1

Da genetische Prozesse für das Verständnis des Lebens an sich von fundamentaler Bedeutung sind, betrachten viele das Teilgebiet der Genetik als den Mittelpunkt der Biologie. Die genetische Information steuert die Zellfunktionen, bestimmt zum großen Teil die äußere Erscheinungsform eines Organismus und dient als Verbindung zwischen den Generationen aller Spezies. Daher sind Kenntnisse der Genetik unbedingt erforderlich, um andere Fachgebiete zu verstehen, darunter Molekularbiologie, Zellbiologie, Physiologie, Evolution, Ökologie, Systematik und Verhaltensforschung. Aus diesem Grund vereint die Genetik die Biologie und ist ihr

Kerngebiet. Somit ist es nicht überraschend, dass die Genetik auf eine lange und reiche Geschichte zurückblickt. Der Ausgangspunkt unserer Geschichte liegt in einem Klostergarten in Mitteleuropa um 1860.

Mendels Arbeit über die Übertragung von Merkmalen

In diesem Garten (► Abbildung 1.1) führte der Augustinermönch Gregor Mendel über Jahrzehnte Versuche mit Erbsenpflanzen durch. In seiner Arbeit bewies Mendel, dass Merkmale auf vorhersagbare Weise von den Eltern auf die Nachkommen übertragen werden. Er schloss aus seiner Arbeit, dass Merkmale von Erbsenpflanzen, wie zum Beispiel Längenwachstum und Blütenfarbe, von versteckten Erbinheiten gesteuert werden, die wir jetzt als Gene bezeichnen. Ferner folgerte er, dass die Gene, die ein Merkmal steuern, in Paaren auftreten und dass sich die Teile eines Genpaares während der Bildung der Gameten trennen. Seine Arbeit wurde im Jahr 1866 veröffentlicht, blieb jedoch weitestgehend unbeachtet,



Abbildung 1.1: Der Klostergarten, in dem Gregor Mendel seine Versuche mit Gartenerbsen durchführte. Im Jahr 1866 stellte Mendel die wichtigsten Postulate der Vererbungslehre auf.



Abbildung 1.2: Aufnahme mit einem Rasterelektronenmikroskop: gefärbtes Bild menschlicher mitotischer Chromosomen.

bis sie teilweise in Veröffentlichungen von Carl Correns sowie anderer Forscher um 1900 wiederholt und zitiert wurden. Nachdem Mendels Erkenntnisse von anderen bestätigt worden waren, wurden sie als Grundlage für die Übertragung von Merkmalen bei Erbsenpflanzen sowie allen anderen höheren Organismen anerkannt. Seine Arbeit bedeutet die Begründung der Genetik, die man als den Zweig der Biologie definiert, der sich mit dem Studium der Vererbung und der Variation beschäftigt.

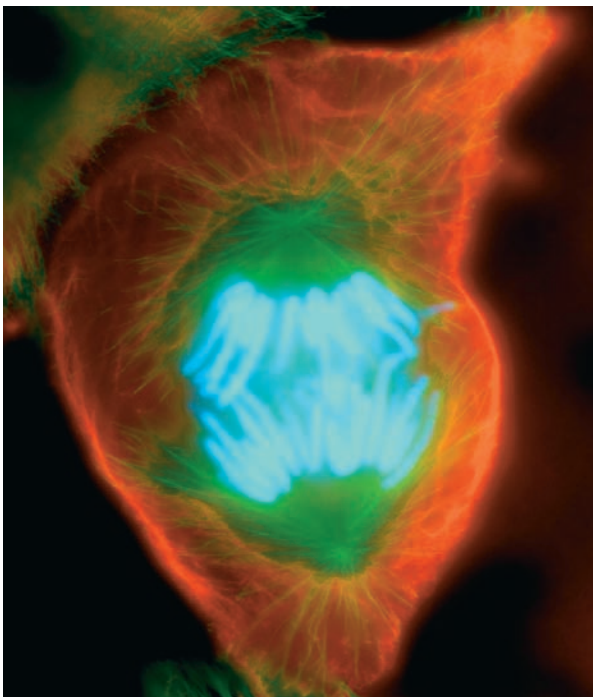


Abbildung 1.4: Ein Stadium der Mitose (Anaphase), in dem sich die Chromosomen (blau gefärbt) voneinander fortbewegen.

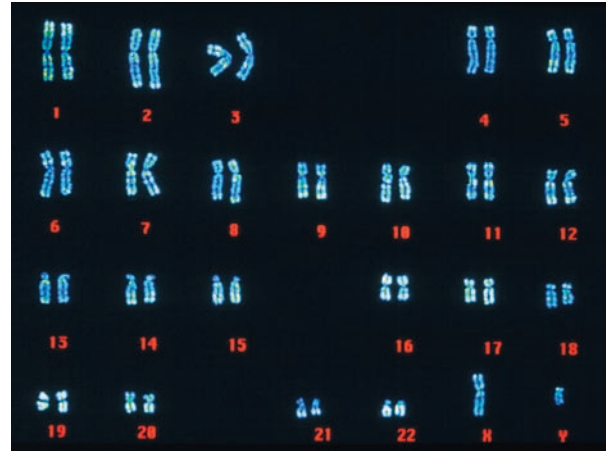


Abbildung 1.3: Gefärbtes Bild eines menschlichen, männlichen Chromosomensatzes. Die hier abgebildete Anordnung bezeichnet man als Karyotyp.

Die Chromosomentheorie der Vererbung: Zusammenführung von Mendel und Meiose

Mendel führte seine Arbeiten durch, bevor man etwas von der Struktur und Rolle der Chromosomen wusste. Ungefähr zwanzig Jahre nach seinen Arbeiten konnte man, dank der Weiterentwicklungen auf dem Gebiet der Mikroskopie, Chromosomen identifizieren (► Abbildung 1.2).

Dadurch vermochte man nachzuweisen, dass bei den eukaryotischen Organismen (Organismen mit einem Zellkern und zellulären Membranensystemen) jede Spezies eine charakteristische Anzahl von Chromosomen besitzt, die man als **diploiden Chromosomensatz ($2n$)** bezeichnet. Menschen haben zum Beispiel einen diploiden Satz von 46 Chromosomen (► Abbildung 1.3)

In diploiden Zellen kommen Chromosomen paarweise vor, die so genannten **homologen Chromosomen**. Die Teile eines Paares sind von gleicher Größe und das Centromer (eine Struktur, an die sich die Spindelfasern während der Teilung anheften) sitzt an derselben Stelle.

Außerdem beschrieben Forscher in den letzten Jahrzehnten des 19. Jahrhunderts das Verhalten von Chromosomen während zweier Stadien der Zellteilung, der **Mitose** und der **Meiose**. Während der Mitose werden die Chromosomen kopiert und verteilt, so dass jede der entstehenden Tochterzellen einen diploiden Satz von Chromosomen erhält.

Die Meiose ist eine Form der Zellteilung während der Bildung von Gameten bei Tieren und der Sporenbildung bei den meisten Pflanzen. Die während der Meiose gebildeten Zellen erhalten nur eine Kopie eines

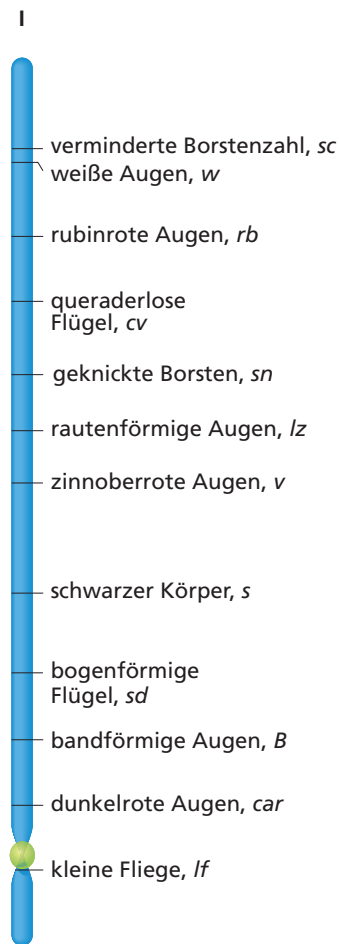


Abbildung 1.5: Das Chromosom I (das X-Chromosom) von *D. melanogaster*, das die Position vieler Gene zeigt. Chromosomen können Hunderte von Genen enthalten.

jeden Chromosoms, die man als **haploide (n) Anzahl** von Chromosomen bezeichnet. Diese Verringerung der Chromosomenzahl ist deshalb von großer Bedeutung für die Nachkommen, die aus zwei Gameten entstehen, da diese eine gleich bleibende Anzahl von Chromosomen erhalten sollen, die für ihre Eltern und andere Mitglieder ihrer Spezies typisch sind.

Im frühen 20. Jahrhundert beobachteten Walter Sutton und Theodore Boveri unabhängig voneinander, dass Gene und Chromosomen gemeinsame Eigenschaften aufweisen und dass das Verhalten von Chromosomen während der Meiose mit dem Verhalten der Gene während der Gametenbildung übereinstimmt. So kommen Gene und Chromosomen zum Beispiel in Paaren vor. Die Teile eines Genpaars und die Teile eines Chromosomenpaares trennen sich während der Gametenbildung. Ausgehend von diesen Parallelen behaupteten beide Forscher, dass Gene auf Chromosomen liegen (► Abbildung 1.5). Auf dieser Annahme beruht die **Chro-**

mosomentheorie der Vererbung, die besagt, dass vererbte Merkmale von Genen gesteuert werden, die auf Chromosomen liegen, die exakt auf die Gameten übertragen werden, wodurch von Generation zu Generation genetische Kontinuität sichergestellt wird.

Genetische Variationen

Ungefähr zur gleichen Zeit, als man die Chromosomentheorie der Vererbung aufstellte, begannen Forscher die Vererbung von Merkmalen bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* zu untersuchen. Wenig später entdeckte man in einer Flasche mit normalen (Wildtyp), rotäugigen Fliegen eine weißäugige Fliege (► Abbildung 1.6). Diese Variante war durch **Mutation** entstanden, eine vererbte Veränderung in dem Gen, das die Augenfarbe steuert. Chromosomale Mutationen beeinflussen die Anzahl und die Struktur der Chromosomen. Mutationen, seien sie genetisch oder chromosomal, werden als jede vererbte Veränderung definiert und sind der Ursprung aller genetischen Variation.

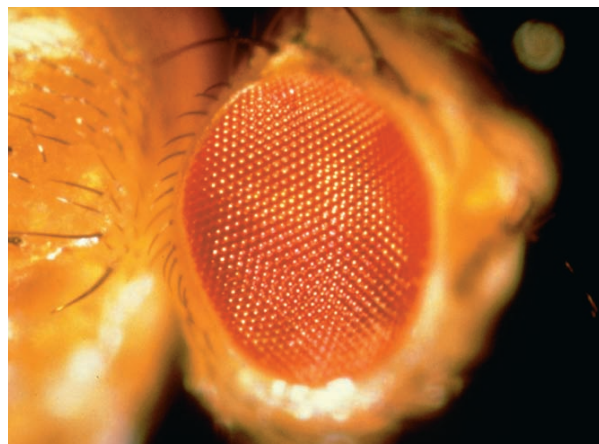
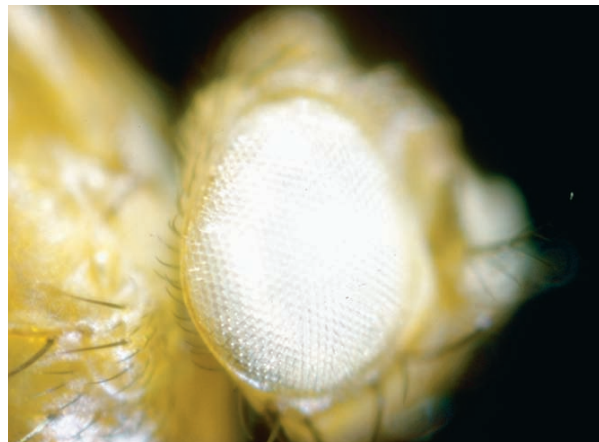


Abbildung 1.6: Die normale rote Augenfarbe bei *Drosophila* (unten) und die weißäugige Mutante (oben).

Bei dem veränderten Gen, das man in *Drosophila* entdeckte, handelt es sich um das Allel des Augenfarbengens. Allele werden definiert als alternative Formen eines Gens. Verschiedene Allele können Unterschiede in sichtbaren Merkmalen oder dem **Phänotyp** eines Organismus hervorrufen. Der Allelsatz für ein bestimmtes Merkmal, das ein Organismus besitzt, wird als **Genotyp** bezeichnet. Mit Hilfe mutierter Gene, die als Marker dienen, waren Genetiker in der Lage, die Positionen auf Chromosomen zu kartieren.

Die Suche nach der chemischen Beschaffenheit der Gene: DNA oder Protein

Die Arbeit an der weißäugigen *Drosophila* ergab, dass das mutierte Merkmal ein Vererbungsmuster besaß, das auf ein einziges Chromosom zurückgeführt werden konnte, wodurch die Annahme, dass Gene auf Chromosomen liegen, bestätigt wurde. Nachdem man dies festgestellt hatte, konzentrierte man sich darauf herauszufinden, welcher chemische Bestandteil der Chromosomen die genetische Information trägt. In den zwanziger Jahren des letzten Jahrhunderts identifizierte man die DNA und Proteine als die wichtigsten Bestandteile der Chromosomen. Proteine sind die in Zellen am häufigsten vorkommenden Bestandteile. Es gibt eine große Anzahl verschiedener Proteine. Auf Grund ihrer Verteilung überall im Zellkern und im Cytoplasma nahmen viele Forscher es als erwiesen an, dass Proteine die Träger genetischer Information sind.

Im Jahr 1944 erbrachten die drei Wissenschaftler Avery, MacLeod und McCarty vom *Rockefeller-Institut* in New York den experimentellen Beweis, dass die DNA der Träger genetischer Information in Bakterien ist. Obwohl es sich hierbei um einen eindeutigen Nachweis handelte, vermochten sie dadurch aber nicht, viele einflussreiche Wissenschaftler zu überzeugen. Weitere Beweise für die Rolle der DNA als Träger genetischer Information wurden von anderen Wissenschaftlern erbracht, die mit Viren arbeiteten, die die Zellen des Bakteriums *Escherichia coli* (► Abbildung 1.7) infizieren und töten. Eines dieser Viren, der so genannte **Bakteriophage** oder kurz Phage genannt, besteht aus einer Proteinhülle, die den DNA-Kern umgibt. Diese Experimente wiesen nach, dass die Proteinhülle des Virus außerhalb der Zelle bleibt, während die DNA in die Zelle eindringt und die Synthese und den Zusammenbau des Phagen steuert. Diese Arbeit lieferte einen weiteren Beweis dafür, dass

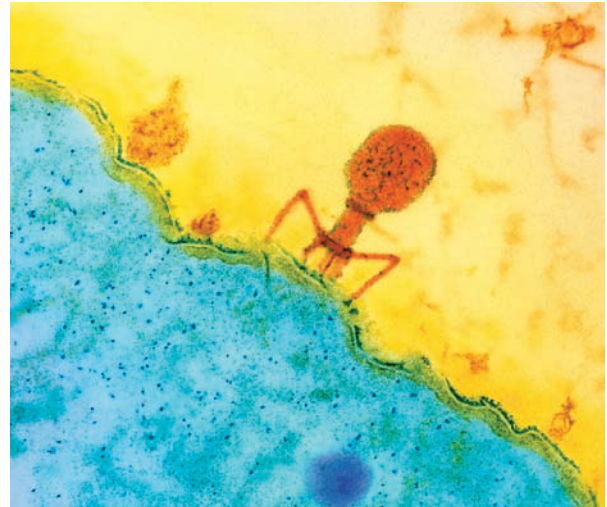


Abbildung 1.7: Elektronenmikroskopische Aufnahme eines T-Phagen, der eine Zelle des Bakteriums *E. coli* infiziert.

die DNA die genetische Information trägt. In den darauf folgenden Jahren führte man weitere Experimente durch, die nachhaltige Beweise dafür lieferten, dass die DNA und nicht Protein das genetische Material ist, wodurch der Weg zur Ermittlung der DNA-Struktur geebnet war.

Die Entdeckung der Doppelhelix

1.2

Nachdem allgemein akzeptiert war, dass Nucleinsäure in Form der DNA die genetische Information trägt, konzentrierte man die Forschungsbemühungen auf die Aufklärung der DNA-Struktur und der Mechanismen, durch die die in diesem Molekül gespeicherte Information exprimiert wird, was einen sichtbaren Phänotyp hervorbringt. In den Jahren nach Klärung dieser Fragestellungen lernten die Wissenschaftler, spezifische Regionen von DNA-Molekülen zu isolieren und zu kopieren, wodurch die Bahn frei war für die Ära der rekombinanten DNA-Technologie.

Die DNA-Struktur und die RNA

Die DNA ist ein langes, leiterähnliches Molekül, das eine Doppelhelix ausbildet. Jeder Strang der Helix ist ein lineares Molekül, das aus Untereinheiten besteht, den so genannten **Nucleotiden**. In der DNA kommen vier verschiedene Nucleotide vor. Jedes DNA-Nucleotid enthält eine von vier stickstoffhaltigen Basen – A (Adenin), G (Guanin), T (Thymin) oder C (Cytosin). Aus diesen vier Basen besteht das genetische Alphabet oder der **ge-**

genetische Code, der in verschiedenen Kombinationen letztlich die Aminosäuresequenz der Proteine spezifiziert. Eine der großen Entdeckungen des 20. Jahrhunderts wurde im Jahr 1953 von James Watson und Francis Crick gemacht, die herausfanden, dass die beiden DNA-Stränge einander exakt komplementär sind, in der Weise, dass die Stufen der Leiter in einer Doppelhelix immer entweder aus A = T oder G = C Basenpaaren bestehen. Wie wir in einem späteren Kapitel sehen werden, ist die **komplementäre Beziehung** zwischen Adenin und Thymin und zwischen Guanin und Cytosin für die genetische Information von entscheidender Bedeutung. Diese Beziehung dient sowohl als Grundlage für die DNA-Replikation als auch für die Genexpression. Während beider Vorgänge dienen die DNA-Stränge als Matrizen für die Synthese komplementärer Moleküle. In ► **Abbildung 1.8** sehen Sie zwei schematische Darstellungen der Struktur und der Bestandteile der DNA.

Die RNA, eine weitere Nucleinsäure, ähnelt chemisch der DNA. Die RNA enthält in ihren Nucleotiden verschiedene Zucker (Ribose und Desoxyribose) sowie die stickstoffhaltige Base Uracil anstelle von Thymin. Im Gegensatz zur Doppelhelix der DNA ist die RNA außerdem im Allgemeinen einzelsträngig. Sehr wichtig ist die Tatsache, dass die RNA mit einem DNA-Strang komplementäre Strukturen bilden kann.

Genexpression: Von der DNA zum Phänotyp

Wie bereits angemerkt, ist Komplementarität die Grundlage für wichtige Schritte der Genexpression. Dieser Vorgang beginnt mit der **Transkription** der chemischen Information in der DNA zur RNA (► **Abbildung 1.9**). Nachdem ein RNA-Molekül, das mit einem DNA-Strang komplementär ist, transkribiert wurde, steuert die RNA die Proteinsynthese. Diese ist abgeschlossen, wenn die RNA – die man als **Messenger-RNA** oder kurz **mRNA** bezeichnet – an ein Ribosom bindet. Die Synthese von Proteinen unter der Kontrolle der mRNA bezeichnet man als **Translation** (unterer Teil der ► **Abbildung 1.9**). Proteine, als Endprodukte der Gene, sind Polymere, die aus Aminosäuremonomeren bestehen. In lebenden Organismen gibt es 20 verschiedene Aminosäuren.

Wie kann die in der mRNA enthaltene Information das Einfügen spezifischer Aminosäuren in Proteinketten steuern? Die Antwort ist mittlerweile recht klar. Der **genetische Code** besteht aus linearen Reihen von Nucleotidtripletts, die in den mRNA-Molekülen vorkommen.

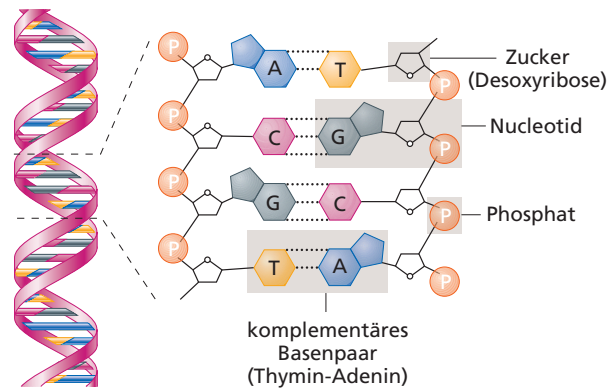


Abbildung 1.8: Schematische Darstellung der DNA-Struktur, die die Beschaffenheit der Doppelhelix (links) und die chemischen Bestandteile (rechts) veranschaulicht, aus denen jeder Strang besteht.

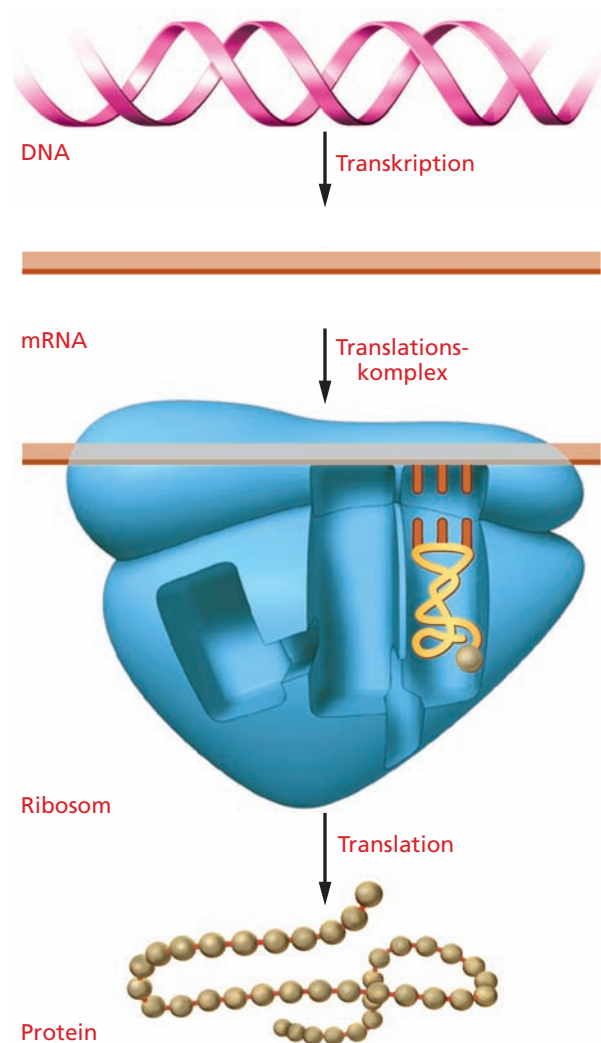


Abbildung 1.9: Die Genexpression erfolgt durch die Transkription von DNA zu mRNA (oben) und durch die Translation (Mitte) von mRNA durch das Ribosom zu einem Protein (unten).

Jedes Tripletts enthält die in der DNA gespeicherte Information und spezifiziert die Aufnahme einer spezifischen Aminosäure in die wachsende Proteinkette. Dieser Vorgang erfolgt durch die Tätigkeit von Adaptermolekülen, der so genannten **Transfer-RNA (tRNA)**. Innerhalb des Ribosoms erkennen die tRNAs die in den mRNA-Tripletts codierte Information und spezifizieren während der Translation die richtige Aminosäure für das Einfügen in das Protein.

Wie Sie dem vorangegangenen Text entnehmen, bildet DNA RNA, die oft Protein erzeugt. Diese Prozesse, die man als das **zentrale Dogma** der Genetik bezeichnet, laufen mit großer Spezifität ab. Unter Verwendung eines Alphabets, das aus nur vier Buchstaben besteht (A, T, C und G), steuern Gene die Synthese hoch spezifischer Proteine, die gemeinsam als Ausgangspunkt für alle biologischen Funktionen dienen.

Proteine und ihre biologische Funktion

Wie bereits erwähnt, sind Proteine die Endprodukte der Genexpression. Diese Moleküle vermitteln diejenigen Eigenschaften, die wir als typische Attribute lebender Systeme ansehen. Ihre vielfältigen biologischen Funktionen beruhen auf der Tatsache, dass Proteine aus 20 verschiedenen Aminosäuren bestehen. In einer Proteinkette, die nur 100 Aminosäuren lang ist, kann auf jeder Position irgendeine der 20 Aminosäuren liegen. Die Anzahl von 100 verschiedenen Aminosäureproteinen, von denen jedes eine einzigartige Sequenz besitzt, entspricht

$$20^{100}$$

Da 20^{10} größer ist als 5×10^{12} oder mehr als 5 Billionen, können Sie sich vorstellen, wie groß 20^{100} ist. Ganz offensichtlich hat sich die Evolution auf eine Molekülklasse ausgerichtet, die über das Potenzial für eine außergewöhnlich große strukturelle Vielfalt verfügt und als Stütze biologischer Systeme dient.

Zur größten Kategorie der Proteine gehören die **Enzyme** (► Abbildung 1.10). Diese Moleküle üben die Funktion biologischer Katalysatoren aus, wobei sie vor allem dafür sorgen, dass biochemische Reaktionen mit einer Geschwindigkeit ablaufen, die für die Aufrechterhaltung des Lebens unter den auf der Erde gegebenen Bedingungen notwendig ist. Wenn man die Aktivierungsenergie der Reaktionen senkt, vermag der Metabolismus unter Steuerung von Enzymen bei Körpertemperatur abzulaufen.

Es gibt außer den Enzymen zahllose andere Proteine, die lebenswichtige Bestandteile von Zellen und Orga-

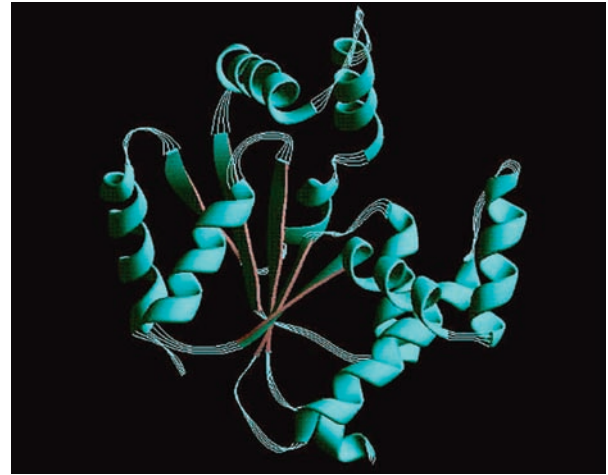


Abbildung 1.10: Die dreidimensionale Konformation eines Proteins. Die Aminosäuresequenz des Proteins ist als Band dargestellt.

nismen sind. Dazu gehören **Hämoglobin**, das sauerstoffbindende Pigment der roten Blutkörperchen; **Insulin**, das Bauchspeicheldrüsenhormon; **Kollagen**, das Bindegewebemolekül; **Keratin**, das Strukturmolekül des Haars; **Histone**, die in der Chromosomenstruktur enthaltenen Proteine bei Eukaryoten; **Aktin** und **Myosin**, die kontraktilen Muskelproteine, und **Immunglobuline**, die Antikörpermoleküle des Immunsystems. Das Potenzial für derartig vielfältige Funktionen beruht auf den außergewöhnlichen Variationen in der dreidimensionalen Konformation der Proteine. Diese Konformation wird von der linearen Sequenz der Aminosäuren bestimmt, aus denen das Molekül besteht. Damit sich der Kreis schließt, wird diese Sequenz von der in der DNA eines Gens gespeicherten Information diktiert, wobei dieses Gen zur RNA transferiert wird, die die Synthese eines Proteins steuert. DNA bildet RNA, die dann Protein bildet.

Die Verbindung von Genotyp und Phänotyp: Die Sichelzellanämie

Wenn ein Protein gebildet wurde, dann spielt bei der Ausbildung des Phänotyps seine Position in der Zelle eine Rolle. Wenn ein Gen durch Mutation verändert wird, kann es die Funktion des Proteins beenden oder verändern und einen veränderten Phänotyp hervorbringen. Wir werden im Folgenden die Kette von Abläufen nachvollziehen, die von der Synthese eines Proteins zur Ausbildung eines Phänotyps führen. Dafür werden wir die Sichelzellanämie, eine menschliche Erbkrankheit, als Beispiel heranziehen. Die Sichelzellanämie entsteht durch eine mutierte Form des Hämoglobins, dem Protein, das Sauerstoff von den Lungen in die Kör-

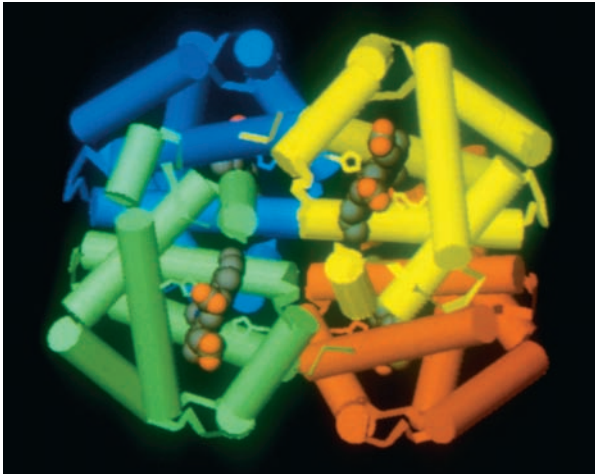


Abbildung 1.11: Das Hämoglobinmolekül; dargestellt sind die beiden Alpha-Ketten und die beiden Beta-Ketten. Eine Mutation in dem Gen der Beta-Kette führt zur Bildung anormaler Hämoglobinmoleküle und zur Sichelzellanämie.

perzellen transportiert (► Abbildung 1.11). Hämoglobin ist ein zusammengesetztes Molekül, das aus zwei verschiedenen Proteinen besteht, α -Globin und β -Globin, von denen jedes durch ein anderes Gen codiert wird. Jedes funktionelle Hämoglobinmolekül enthält zwei α -Globin- und zwei β -Globin-Moleküle. Bei der Sichelzellanämie verursacht eine Mutation in dem Gen, das das β -Globin codiert, eine Substitution der Aminosäure in einer der 146 Aminosäuren des Proteins. In ► Abbildung 1.12 ist ein Teil der DNA-Sequenz dargestellt, mRNA-Codons und die Aminosäuresequenz für die normalen und die mutierten Formen von β -Globin. Beachten Sie, dass die Mutation bei der Sichelzellanämie durch eine Veränderung in einem DNA-Nucleotid hervorgebracht wird, was zu einer Veränderung im Codon 6 der mRNA von GAG zu GUG führt. Dies wiederum wandelt die Aminosäure Nummer 6 im β -Globin von Glutaminsäure zu Valin um. Die anderen 145

NORMALES β -GLOBIN

DNA.....	TGA	GGA	CTC	CTC.....
mRNA.....	ACU	CCU	GAG	GAG.....
Aminosäure.....	thr	pro	glu	glu.....

MUTIERTES β -GLOBIN

DNA.....	TGA	GGA	CAC	CTC.....
mRNA.....	ACU	CCU	GUG	CTC.....
Aminosäure.....	thr	pro	val	glu.....

Abbildung 1.12: Eine einzige Nucleotidveränderung in der DNA, die das β -Globin-Gen codiert (CTC \rightarrow CAC) führt zu einem veränderten mRNA-Codon (GAG \rightarrow GUG) und zur Aufnahme einer anderen Aminosäure (glu \rightarrow val). Dies führt zur Bildung einer veränderten Version des β -Globin-Proteins, das die Sichelzellanämie verursacht.

Aminosäuren des Proteins sind von dieser Mutation nicht betroffen.

Individuen mit zwei mutierten Kopien des β -Globin-Gens leiden an der Sichelzellanämie. Diese Mutation bewirkt, dass die Hämoglobinmoleküle der roten Blutkörperchen bei niedriger Sauerstoffkonzentration polymerisieren. Dabei werden lange Ketten gebildet, die die Form der roten Blutkörperchen verzerren (► Abbildung 1.13). Sichelförmige Blutkörperchen blockieren den Blutfluss in den Kapillaren und den kleinen Blutgefäßen. Dies verursacht starke Schmerzen und fügt dem Gewebe Schaden zu, dem Herzen, dem Gehirn, den Muskeln und den Nieren. Sichelzellanämie kann zu Herzinfarkt und Herzschlag führen und bei fehlender Behandlung tödlich verlaufen. Außerdem können die deformierten Blutkörperchen leicht brechen, was zu Anämie führt, da die Anzahl der im Blutkreislauf zirkulierenden roten Blutkörperchen verringert wird. Somit gehen alle Symptome dieser Fehlfunktion auf eine Veränderung in einem einzigen Nucleotid in einem Gen zurück, das eine Aminosäure von 146 im β -Globin-Molekül verändert, was die enge Beziehung zwischen Genotyp und Phänotyp verdeutlicht.

Das β -Globin-Gen wird erst einige Tage nach der Geburt exprimiert, so dass man das mutierte Protein nicht vor der Geburt nachweisen kann. Allerdings kann man mit der Technik der rekombinanten DNA das mutierte Gen pränatal nachweisen. Außerdem kann man die Genotypen von Familienmitgliedern und anderen bestimmen, so dass sich Menschen danach erkundigen können, ob sie eine mutierte Genkopie tragen und Gefahr laufen, ein davon betroffenes Kind zu bekommen.

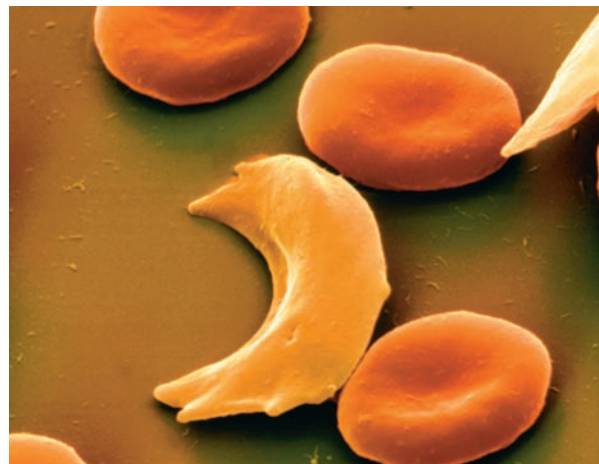


Abbildung 1.13: Normale rote Blutkörperchen (rund) und sichelförmige rote Blutkörperchen. Die sichelförmigen Zellen blockieren die Kapillaren und die kleinen Blutgefäße.

Die Entstehung der Genomik aus der Technik der rekombinanten DNA

1.3

Die Ära der rekombinanten DNA-Technologie begann Anfang der siebziger Jahre, als man entdeckte, dass sich die Bakterien selbst vor viraler Infektion schützen, indem sie Enzyme bilden, die eine Infektion einschränken oder ihr vorbeugen, und zwar dadurch, dass die virale DNA an spezifischen Stellen geschnitten wird. Die geschnittene DNA kann die Synthese weiterer Phagenpartikel, die nach ihrer Freisetzung die infizierte Bakterienzelle abtöten, nicht steuern. Es wurde schnell klar, dass solche Enzyme, die man als **Restriktionsenzyme** bezeichnet, dazu verwendet werden können, die DNA eines jeden Organismus an spezifischen Nucleotidsequenzen zu schneiden, wodurch man einen reproduzierbaren Satz von Fragmenten erhält. Damit war der Weg für die Klonierung vorgezeichnet, mit anderen Worten: das Erstellen einer großen Anzahl von Kopien von diesen DNA-Fragmenten.

Bildung rekombinanter DNA-Moleküle und Klonierung von DNA

Bald nachdem man entdeckt hatte, dass Restriktionsenzyme dazu verwendet werden können, spezifische DNA-Fragmente zu erzeugen, entwickelte man Methoden, um diese Fragmente in DNA-Trägermoleküle einzusetzen, den so genannten Vektoren, und den mit dem DNA-Fragment kombinierten Vektor (ein **rekombinantes DNA-Molekül**) in bakterielle Zellen zu überführen, wo Hunderte und Tausende von Kopien oder **Klonen** des Vektors und der DNA-Fragmente hergestellt werden (► Abbildung 1.14).

Diese klonierten Kopien kann man aus den bakteriellen Zellen zurückgewinnen und große Mengen klonierter DNA-Fragmente können isoliert werden. Nachdem man durch Klonierung über große Mengen spezifischer DNA-Fragmente verfügte, standen diese für viele verschiedene Anwendungen zur Verfügung: Isolierung von Genen, um ihren Aufbau und Expression zu untersuchen sowie zur Untersuchung ihrer Nucleotidsequenz und Evolution. Abgesehen davon, dass man große Mengen spezifischer DNA für Forschungszwecke herstellen konnte, legten rekombinante DNA-Techniken auch den Grundstein für die Biotechnologieindustrie (auf die wir im nächsten Abschnitt dieses Kapitels eingehen werden).

Da die Techniken im Laufe der Zeit verfeinert wurden, war es möglich, immer größere DNA-Fragmente zu klonieren, was den Weg für die Klonierung des **Genoms** eines Organismus freimachte, wozu die gesamte DNA zählt, die der Organismus in sich trägt. Die Sammlungen von Klonen, die das gesamte Genom enthalten, bezeichnet man als Genbanken. Mittlerweile stehen Genbanken für Hunderte von Organismen zur Verfügung.

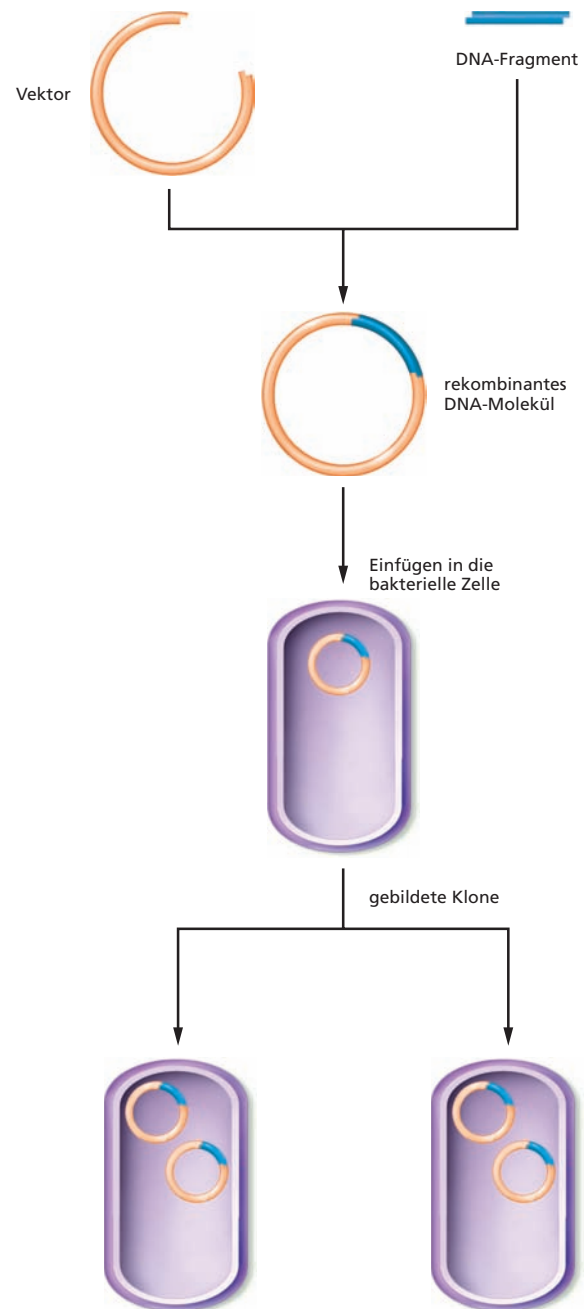


Abbildung 1.14: Bei der Klonierung werden ein Vektor und ein DNA-Fragment, die durch Schneiden mit einem Restriktionsenzym entstanden sind, verbunden und bilden ein rekombinantes DNA-Molekül, das in die bakterielle Zelle eingeführt wird. Dort wird es durch Replikation des rekombinanten Moleküls und Teilung der bakteriellen Zelle zu vielen Kopien kloniert.

Genomsequenzierung: Das Menschliche Genomprojekt

Nachdem Genbanken zur Verfügung standen, suchte man nach Methoden, systematisch alle Klone einer Genbank zu sequenzieren, um die Nucleotidsequenz des Genoms eines Organismus zu erhalten. Im Jahr 1990 begann das Menschliche Genomprojekt als föderativ finanziertes internationales Unternehmen zur Sequenzierung des menschlichen Genoms sowie der Genome mehrerer Modellorganismen, mit denen man in der Genetikforschung arbeitet. Ungefähr zur gleichen Zeit nahm man andere Genomprojekte in Angriff, die von der Industrie finanziert wurden. 1995 berichteten Wissenschaftler einer Biotechnologiefirma von der Sequenzierung des ersten Genoms eines frei lebenden Organismus, eines Bakteriums (► Abbildung 1.15).

Im Jahr 2001 veröffentlichten das öffentlich geförderte Menschliche Genomprojekt und ein privates Genomprojekt der *Celera Corporation* den ersten Entwurf der menschlichen Genomsequenz, die ungefähr 96 Prozent des gtragenden Anteils des Genoms erfasste. Im Jahr 2003 wurde der verbleibende Teil der gencodierenden Sequenz vervollständigt und veröffentlicht. Jetzt konzentriert sich die Forschungsarbeit auf die Sequenzierung der nichtcodierenden Regionen des Genoms. Im Laufe dieser Forschungsarbeiten wurden auch die Genome von fünf Organismen sequenziert, die man bei der genetischen Forschung benutzt, *Escherichia coli* (Bakterium), *Saccharomyces cerevisiae* (Hefe), *Caenorhabditis elegans* (ein Nematode), die Taufliege (*D. melanogaster*) und die Maus (*Mus musculus*).

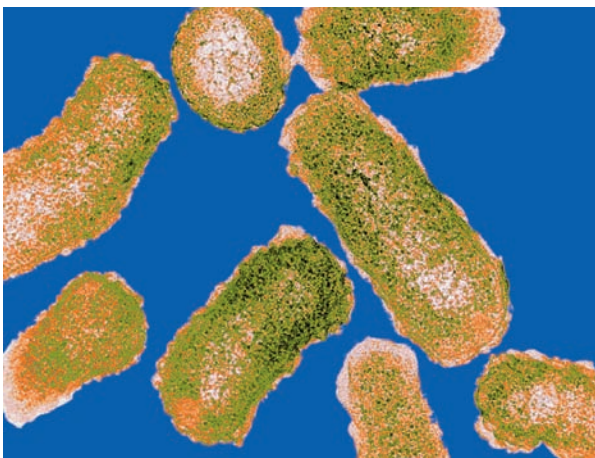


Abbildung 1.15: Eine gefärbte elektronenmikroskopische Aufnahme des Bakteriums *Haemophilus influenzae*, des Organismus, dessen Genom zuerst sequenziert wurde. Dieses Bakterium verursacht Atemwegsinfektionen und bakterielle Meningitis beim Menschen.

Da immer mehr Genomprojekte ins Leben gerufen und mehr Genomsequenzen in Datenbanken hinterlegt wurden, entstand ein neues Fachgebiet, die **Genomik**, die Untersuchung von Genomen. In der Genomik benutzt man die Nucleotidsequenzinformation der Datenbanken, um die Struktur, Funktion und Evolution von Genen und Genomen zu untersuchen.

Die Genomik verändert die Biologie radikal von einer labororientierten Wissenschaft zu einer solchen, die experimentelle Ansätze mit Bioinformatik kombiniert. Genetiker sowie andere Biologen haben Zugriff auf Datenbanken mit Nucleinsäuresequenzen, Proteinsequenzen und Gennetzwerken, wodurch sie in einigen Fällen innerhalb von Minuten Antworten auf die aus den Experimenten erwachsenden Fragen finden und nicht wie früher Monate oder Jahre warten müssen.

Die Technik der rekombinanten DNA hat aber nicht nur das Schrittempo der Forschung beschleunigt, indem neue Forschungsgebiete wie zum Beispiel Genomprojekte ins Leben gerufen wurden oder das Fachgebiet Genomik begründet wurde, sondern legte auch den Grundstein für die Biotechnologie, die in den vergangenen 25 Jahren zu einem der wichtigsten Faktoren der Wirtschaft der USA wurde.

Der wachsende Einfluss der Biotechnologie

1.4

Leise und ohne in den USA viel Aufsehen zu erregen, sind biotechnologische Produkte und Dienstleistungen Bestandteil des Alltags geworden und haben diesen revolutioniert. Menschen nutzen seit Jahrtausenden Mikroorganismen, Pflanzen und Tiere, aber die Entwicklung der rekombinanten DNA-Technologie und verwandter Techniken gibt uns die Möglichkeit, Organismen mit neuen Methoden genetisch zu verändern und sie oder deren Produkte zur Verbesserung unseres Lebens zu nutzen.

Biotechnologie ist die kommerzielle Nutzung dieser modifizierten Organismen oder ihrer Produkte. Man findet sie im Supermarkt, in der Arztpraxis, in Drogerien, Warenhäusern, Krankenhäusern, Kliniken, auf Bauernhöfen oder in Gemüsegärten, bei der Verbrechensbekämpfung, gerichtlich angeordneter Kinderfürsorge und sogar in den industriellen Chemikalien. Wir werden hier den Einfluss der Biotechnologie auf einen kleinen Abschnitt unseres Alltags beleuchten.

Pflanzen, Tiere und Lebensmittelversorgung

Die genetische Veränderung der Kulturpflanzen ist eines der am schnellsten expandierenden Gebiete der Biotechnologie. Dabei konzentriert sich die Aufmerksamkeit vor allem auf Aspekte wie die Resistenz gegen Herbizide, Insekten und Viren, Steigerung des Ölgehalts und so weiter (► Tabelle 1.1).

Zurzeit sind mehr als ein Dutzend genetisch veränderter Kulturpflanzen für kommerzielle Zwecke in den USA sowie Dutzende für Feldversuche zugelassen. Herbizidresistenter Mais und Sojabohnen wurden erstmalig Mitte der neunziger Jahre angebaut. Mittlerweile sind 40 Prozent der Maispflanzen und 80 Prozent der Sojabohnenpflanzen genetisch verändert. Außerdem stammen 60 Prozent der Rapsertträge sowie 70 Prozent der Baumwollerträge von genetisch veränderten Pflanzen ab. Man schätzt, dass mehr als 60 Prozent der verarbeiteten Lebensmittel in den USA Bestandteile aus genetisch veränderten Kulturpflanzen enthalten.

Die Veränderung für landwirtschaftliche Zwecke wird nicht einstimmig akzeptiert. Ihre Kritiker sind besorgt, dass die Verwendung herbizidresistenter Kulturpflanzen zur Abhängigkeit von Chemikalien bei der Wildkrautbekämpfung und möglicherweise zu herbizidresistentem Wildkraut führen wird. Andere befürchten, dass die Merkmale genetisch veränderter Kulturpflanzen auf Wildpflanzen übertragen werden könnten, die zu irreversiblen Veränderungen im Ökosystem führen. In Kapitel 22 werden wir auf diese Bedenken näher eingehen.

Die Biotechnologie wird auch dazu genutzt, den Nährwert der Kulturpflanzen zu steigern. Mehr als ein



Abbildung 1.16: Dolly, ein Finn Dorset-Schaf, wurde aus dem genetischen Material einer Brustdrüsenzelle eines ausgewachsenen Schafes kloniert. Neben Dolly sehen Sie ihr erstgeborenes Lamm, Bonnie.

Drittel der Weltbevölkerung nutzt Reis als Hauptnahrungsquelle, aber die meisten Reissorten enthalten wenig oder kein Vitamin A. Vitamin A-Mangel ist für mehr als 500.000 Fälle von Erblindung bei Kindern verantwortlich. Ein genetisch veränderter Stamm, den man als Goldenen Reis bezeichnet, enthält große Mengen von zwei Bestandteilen, die der Körper zu Vitamin A umwandelt. Zurzeit wird ein Goldener Reis getestet und sollte in naher Zukunft für den Anbau verfügbar sein, damit das Leid durch diese Krankheit verringert oder gänzlich ausgeremert wird. Weitere Kulturpflanzen, darunter Weizen, Mais, Bohnen und Cassava werden ebenfalls verändert, um den Nährwert zu erhöhen, so dass sie einen höheren Vitamin- und Mineraliengehalt besitzen.

Vieh wie Schafe und Rinder werden seit mehr als 25 Jahren kommerziell geklont, vor allem mittels einer Methode, die man als Embryosplitting bezeichnet. Diese Methode dient dazu, zwei Zuchttiere statt nur eines zu züchten. Im Jahr 1996 wurde das Schaf Dolly (► Abbildung 1.16) mit Hilfe einer neuen Methode geklont, bei der der Zellkern einer differenzierten Zelle eines ausgewachsenen Tieres in eine Eizelle überführt wurde, deren Zellkern man entfernt hatte. Dieser Zellkerntransfer macht es möglich, Hunderte oder sogar Tausende von Nachkommen mit den gewünschten Merkmalen zu züchten. Klonierung durch Zellkerntransfer findet in der Landwirtschaft, im Sport und in der Medizin viele Anwendungen. Einige wünschenswerte Merkmale wie zum Beispiel hohe Milchproduktion oder Schnelligkeit bei Rennpferden bilden sich erst bei ausgewachsenen Tieren aus. Tiere, die diese Merkmale besitzen, können jetzt

Tabelle 1.1

Genetisch veränderte Merkmale bei Kulturpflanzen

Herbizidresistenz

Mais, Sojabohne, Reis, Baumwolle, Zuckerrüben, Raps

Insektenresistenz

Mais, Baumwolle, Kartoffel

Virusresistenz

Kartoffel, gelber Minikürbis, Papaya

Veränderter Ölgehalt

Sojabohne, Raps

Spätreifung

Tomate

geklont werden, wobei man differenzierte Zellen benutzt. Bei medizinischen Anwendungen haben Forscher menschliche Gene in Tiere überführt, so dass diese dann als ausgewachsene Tiere in ihrer Milch menschliche Proteine bilden. Indem man diese Tiere mit hohem Produktionsniveau menschlichen Proteins selektiert und kloniert, können biopharmazeutische Firmen eine Herde mit gleich hoher Proteinproduktion züchten. Menschliche Proteine finden in Medikamenten Verwendung und Proteine transgener Tiere werden jetzt als Behandlungsmittel für Krankheiten wie das Emphysem angewandt. Im Erfolgsfall werden diese Proteine bald im Handel erhältlich sein.

Wer besitzt transgene Organismen?

Kann man eine transgene Pflanze oder ein transgenes Tier nach seiner Züchtung patentieren? Die Antwort lautet ja. Der höchste Gerichtshof der USA entschied im Jahr 1990, dass lebende Organismen patentiert werden können. Der erste mittels der rekombinanten DNA-Technologie veränderte Organismus wurde 1988 patentiert (► Abbildung 1.17). Seitdem wurden Dutzende von Pflanzen und Tieren patentiert.

Der ethische Aspekt der Patentierung lebender Organismen ist eine heftig umstrittene Frage. Die Befürworter der Patentierung argumentieren, dass die Biotechnologiefirmen nicht in langfristige Forschungsprojekte und Entwicklungsvorhaben investieren werden, wenn sie nicht die Möglichkeit haben, ihre Forschungsprodukte zu patentieren, um die Kosten zu decken. Des Weiteren führen sie an, dass Patente einen Anreiz bieten, neue Produkte zu entwickeln, da Firmen sonst einen



Abbildung 1.17: Der erste genetisch veränderte Organismus, der patentiert wurde, waren Mäuse des *onc*-Stamms. Sie wurden so verändert, dass sie empfänglich dafür waren, viele Formen von Krebserkrankungen auszubilden. Diese Mäuse wurden zur Untersuchung der Krebsentwicklung und zur Entwicklung neuer Medikamente gegen Krebserkrankungen eingesetzt.

hohen Preis dafür bezahlen müssen, dass sie das Risiko eingehen, neue Produkte auf den Markt zu bringen. Die Gegner legen dar, dass Patente für Organismen wie zum Beispiel Kulturpflanzen die Eigentumsrechte für die Nahrungsmittelproduktion in die Hände einer kleinen Gruppe von Biotechnologiefirmen legen wird, wodurch Landwirte von Saatgut und Pestiziden abhängig werden, die diese Firmen herstellen. Ferner wird dadurch die genetische Vielfalt der Kulturpflanzen verringert, da die Landwirte heimische Kulturpflanzen vernachlässigen werden, die wichtige Gene enthalten, die Resistenz gegen Seuchen und Krankheiten besitzen. Um diese und andere problematische Fragen im Hinblick auf die Biotechnologie und ihre Anwendung zu lösen, bedarf es einer Verbindung aus öffentlichem Bewusstsein, Ausbildung, aufgeklärter Sozialpolitik und Gesetzgebung.

Die Biotechnologie in der Genetik und in der Medizin

Die Biotechnologie als Methode von Gentests und Gentherapie ist bereits ein wichtiger Bestandteil der Medizin geworden. Diese Technologie wird die medizinische Praxis des 21. Jahrhunderts prägen. Die Tatsache, dass mehr als 10 Millionen Kinder und Erwachsene der USA an irgendeiner Erbkrankheit leiden und dass jedes Paar, das Kinder bekommen kann, ein Risiko von ungefähr 3 Prozent eingeht, ein Kind mit einer genetischen Anomalie zu bekommen, spricht nachdrücklich für die Erfordernis, Tests und Behandlungsmethoden für genetische Krankheiten zu entwickeln. Inzwischen kennen wir die molekularen Grundlagen für Hunderte von Erbkrankheiten (► Abbildung 1.18). Zum Beispiel kennen wir die Gene für Veränderungen wie Sichelzellanämie, Cystische Fibrose, die Bluterkrankheit, die Muskelschwunderkrankung, Phenylketonurie, und viele Gene für metabolische Störungen sind kloniert worden. Diese klonierten Gene werden zur pränatalen Diagnose infizierter Föten verwendet. Außerdem können Erwachsene sich darüber informieren, ob sie „Träger“ von Erbkrankheiten sind. Diese Kombination aus genetischen Tests und genetischer Beratung gibt Paaren die Möglichkeit, objektive Informationen zu erhalten, auf deren Grundlage sie die Entscheidung treffen können, ein Kind zu bekommen. Heutzutage stehen uns genetische Tests für mehrere Hundert von Erbkrankheiten zur Verfügung. Diese Zahl wird aber noch steigen, denn es werden mehr Gene identifiziert, isoliert und kloniert werden. Die An-

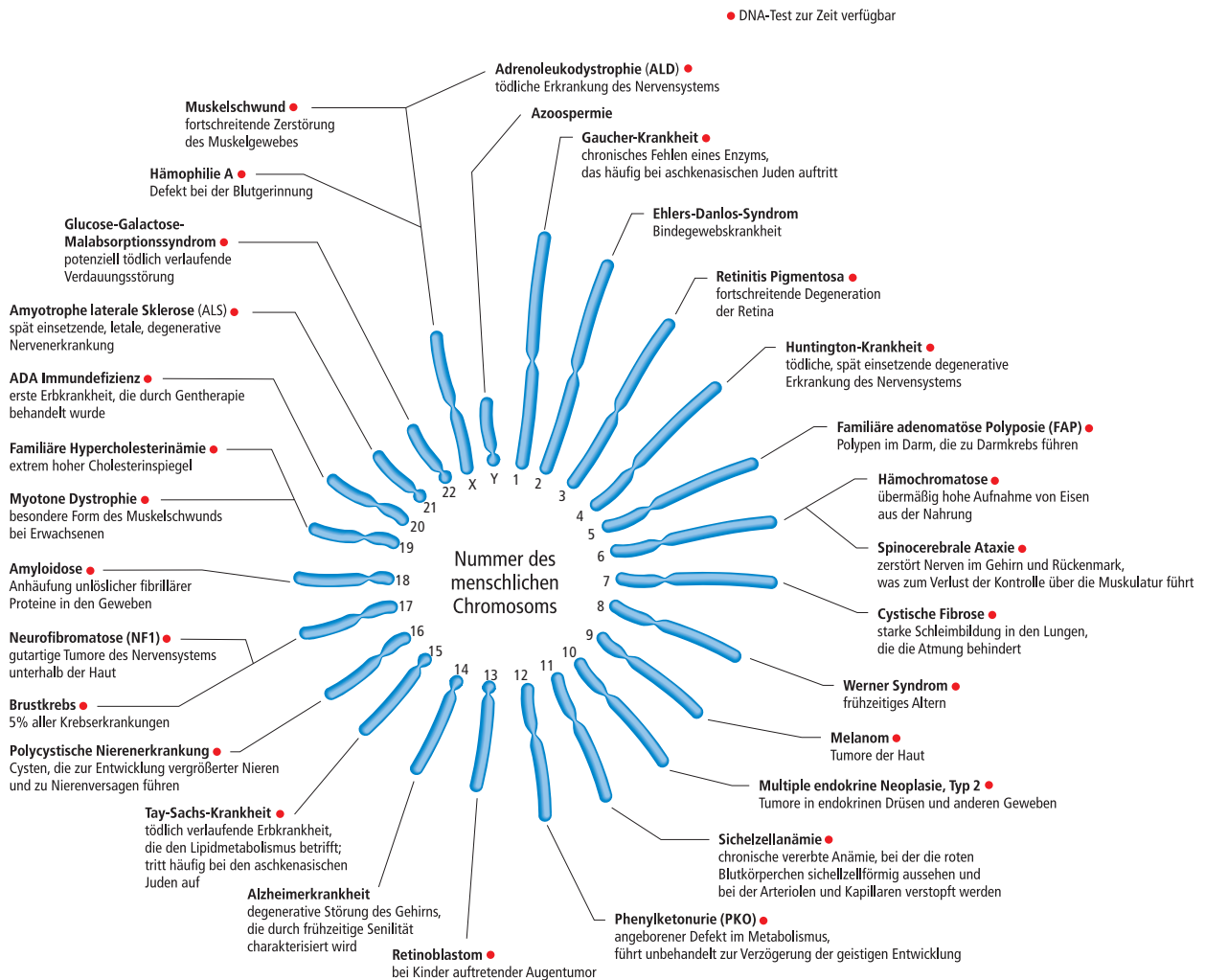


Abbildung 1.18: Darstellung des menschlichen Chromosomensatzes, die die Position einiger Gene angibt, deren mutierte Formen Erbkrankheiten verursachen. Die Krankheiten, die mit einem DNA-Test diagnostiziert werden können, sind mit einem roten Punkt gekennzeichnet.

wendung von Gentests sowie anderer Technologien, darunter auch der Gentherapie, hat ethische Fragen aufgeworfen, die noch nicht gelöst sind.

Anstatt ein Gen nach dem anderen zu testen, um zu prüfen, ob jemand ein mutiertes Gen in sich trägt, das bei ihm oder seinem Nachkommen eine Fehlfunktion hervorrufen könnte, entwickelt man zur Zeit eine Technologie, mittels derer man das Genom eines Individuums abtasten kann, um zu bestimmen, wie hoch das Risiko besteht, eine genetische Fehlfunktion zu entwickeln oder ein Kind mit einer genetischen Fehlfunktion zu bekommen. Bei dieser Technologie arbeitet man mit so genannten **DNA-Microarrays** oder **DNA-Chips** (► Abbildung 1.19). Auf jedem Chip liegen Tausende von Feldern, von denen jedes ein anderes Gen trägt. Tatsächlich sind jetzt Chips mit dem menschlichen Genom kommer-

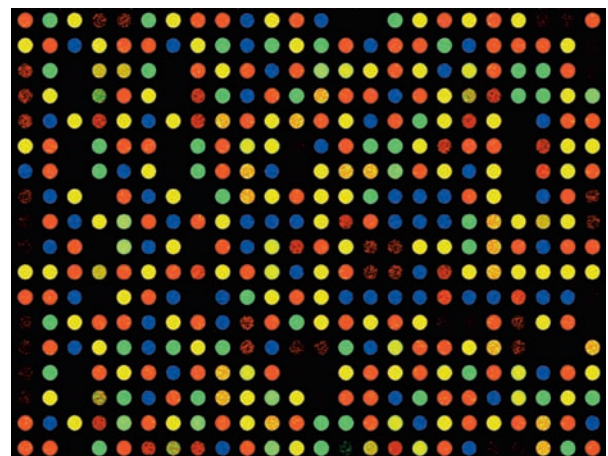


Abbildung 1.19: Ein DNA-Microarray. Die Glasplatte bei dem Versuch enthält Tausende von Feldern, an die DNA-Moleküle gebunden sind. Mittels des Microarrays kann man die DNA eines Individuums überprüfen und mutierte Genkopien nachweisen.

ziell erhältlich, so dass man das gesamte Genom eines Menschen überprüfen kann, um zu sehen, welche genetischen Krankheiten das Individuum trägt oder entwickeln könnte. Die DNA-Chiptechnologie findet noch viele weitere Anwendungsmöglichkeiten, wie zum Beispiel Tests für die Genexpression bei Krebszellen, um auf die spezifische Krebsform zugeschnittene Therapien zu entwickeln.

Klinische Mediziner können aber nicht nur Tests zur Bestimmung von Erbkrankheiten durchführen, sondern auch normale Gene auf Individuen übertragen, die an einer Erbkrankheit leiden. Dieses Verfahren bezeichnet man als **Gentherapie**. Obwohl diese zu Beginn erfolgreich verlief, wurde ihre Entwicklung durch therapeutische Fehlschläge und Todesfälle der Patienten verlangsamt. Neueste Fortschritte bei den Methoden der Genübertragung könnten die damit verbundenen Risiken mindern und man scheint sich sicher zu sein, dass die Gentherapie ein wichtiges Hilfsmittel bei der Behandlung von Erbkrankheiten sein wird. In der Tat verhält es sich so, dass, je mehr man über die molekularen Grundlagen menschlicher Krankheiten lernt, desto mehr Therapien entwickelt werden können. Ein Großteil der heutigen Forschungsarbeit über menschliche Erbkrankheiten wird mit Modellorganismen bestritten.

Die Verwendung von Modellorganismen in der Genetik

1.5

Nach der Wiederentdeckung der Arbeiten von Mendel im Jahr 1900 bestätigten genetische Forschungsarbeiten an einer Vielzahl von Organismen, dass die Prinzipien der Vererbung, die Mendel beschrieben hatte, für Pflanzen und Tiere von universeller Bedeutung sind. Obwohl man an der Genetik vieler verschiedener Organismen weiterarbeitete, konzentrierten sich die Genetiker allmählich auf eine kleine Gruppe von Organismen, darunter *Drosophila*, die Maus (*Mus musculus*) und den Mais (*Zea mays*) (► Abbildung 1.20).

Diese Organismen wurden aus zwei Gründen beliebt. Erstens: Es war klar, dass die genetischen Mechanismen in fast allen Organismen die gleichen waren, und zweitens: Diese Spezies boten mehrere Vorteile für die genetische Forschung. Sie ließen sich leicht züchten, hatten relativ kurze Lebenszyklen, erzeugten viele Nachkommen und die genetische Analyse war recht einfach. Mit der Zeit schufen die Forscher für

jede Spezies einen umfangreichen Katalog mutierter Stämme. Diese Mutanten wurden sorgfältig untersucht, beschrieben und kartiert. Auf Grund ihrer gut entwickelten Genetik, wurden diese Organismen bald **Modellorganismen**. Modellorganismen werden definiert als Organismen, die man für die Untersuchung grundlegender biologischer Prozesse verwendet; dazu gehören ebenso normale Zellabläufe wie Erbkrankheiten und andere Erkrankungen. Modellorganismen, das werden wir in späteren Kapiteln sehen, werden dazu benutzt, viele Aspekte der Biologie, so auch den Prozess des Alterns, Krebs, das Immunsystem und das Verhalten, zu untersuchen.



Abbildung 1.20: Zur ersten Generation von Modellorganismen für die Genanalyse gehörten (a) die Maus, (b) Maispflanzen und (c) die Taufliege.

Die moderne Sammlung genetischer Modellorganismen

Nach und nach wurden auch aus anderen Organismen Modellorganismen für Forschungszwecke in der Genetik und der modernen Biologie. Mitte des 20. Jahrhunderts wurden Viren (wie zum Beispiel die T-Phagen und der Lambda-Phage) und Mikroorganismen (darunter das Bakterium *Escherichia coli*, die Hefe *Saccharomyces cerevisiae* und der Pilz *Neurospora crassa*) (► Abbildung 1.21) Modellorganismen. Einige wählte man aus den im Vorhergehenden aufgeführten Gründen aus, während andere herangezogen wurden, weil sie die Untersuchung bestimmter genetischer Fragestellung erleichterten.

Ende des letzten Jahrhunderts wurden drei weitere Organismen ausgewählt und zu Modellorganismen entwickelt. Jeder der Organismen wurde anfänglich als System für die Untersuchung eines Aspektes der embryonalen Entwicklung verwendet. So wählte man zur Untersuchung des Nervensystems und seiner Rolle beim Verhalten den Nematoden *Caenorhabditis elegans* (► Abbildung 1.22a) als Modellsystem. Er ist klein, leicht zu kultivieren, sein Nervensystem besteht aus nur ein paar hundert Zellen und er besitzt ein nicht variierendes Programm der Zelldifferenzierung während des Wachstums. *Arabidopsis thaliana* (► Abbildung 1.22b) ist eine kleine Pflanze mit kurzem Lebenszyklus, die im Labor gezüchtet werden kann. Zuerst benutzte man sie zur Untersuchung der Pflanzenentwicklung, aber mit der Zeit wurde sie zu einem Modellorganismus für viele andere Aspekte der Pflanzenbiologie. Der Zebrafisch, *Danio rerio* (► Abbildung 1.22c), ist klein, reproduziert sich schnell und die Eizelle, der Embryo und

die Larve sind durchsichtig. Von jeder dieser Spezies sammelten die Genetiker eine große Anzahl von Mutanten, wodurch diese Organismen nicht nur nützliche Modelle für die Untersuchung der Entwicklungsbiologie wurden, sondern auch für eine große Anzahl anderer biologischer Vorgänge in der Pflanzen- und Tierbiologie.

Einige der frühen Modellorganismen werden jetzt dazu genutzt, einige eng umrissene Probleme zu untersuchen, oder sind durch andere Modellorganismen ersetzt worden. *Neurospora*, einst ein Organismus von zentraler Bedeutung in der Genetik, wurde durch die Hefe ersetzt und wird jetzt vor allem für die Erforschung besonderer Themen wie zum Beispiel der circadianen Rhythmik verwendet. Mais ist zum größten Teil durch *Arabidopsis* ersetzt worden, einen Modellorganismus zur Untersuchung von Blütenpflanzen.

Modellorganismen und menschliche Erkrankungen

Die Entwicklung der rekombinanten DNA-Technologie und die aus den Genomsequenzierungsprojekten gewonnenen Ergebnisse haben bestätigt, dass alles Leben auf einen gemeinsamen Ursprung zurückgeht. Folglich besitzen Gene mit ähnlichen Funktionen in verschiedenen Organismen ähnliche oder identische Struktur und DNA-Sequenz. Ferner bietet die Möglichkeit, Gene über Speziesgrenzen hinweg zu übertragen, die Chance, Modelle menschlicher Erkrankungen in Organismen wie Bakterien, Pilzen, Pflanzen und Tieren zu entwickeln (► Tabelle 1.2). Aus diesen Gründen nahm man in das menschliche Genomprojekt die Sequenzierungsprojekte der Genome von fünf Modellorganismen auf. Im Rahmen anderer Genomprojekte wurden die Genome

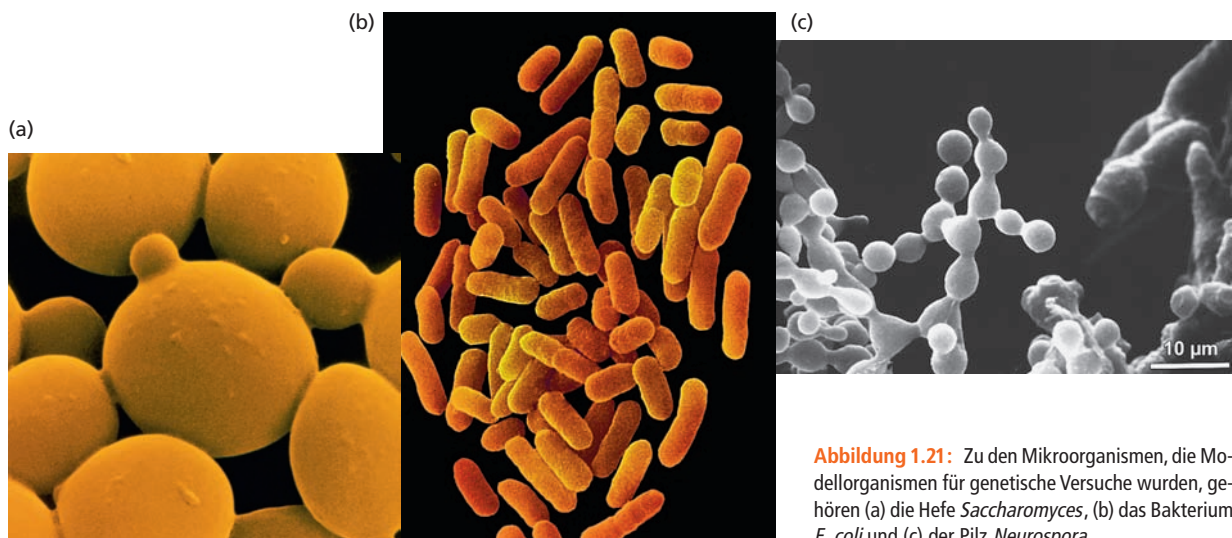


Abbildung 1.21: Zu den Mikroorganismen, die Modellorganismen für genetische Versuche wurden, gehören (a) die Hefe *Saccharomyces*, (b) das Bakterium *E. coli* und (c) der Pilz *Neurospora*.



Abbildung 1.22: Zur dritten Generation der Modellorganismen gehören (a) der Nematode *C. elegans*, (b) die Pflanze *Arabidopsis* und (c) der Zebrafisch.

der verbleibenden Modellorganismen sowie die Genome Hunderter anderer Organismen sequenziert.

Es mag seltsam erscheinen, eine menschliche Krankheit wie den Darmkrebs mit Hilfe von *E. coli* zu erforschen, aber der Grundvorgang der DNA-Reparatur (die DNA ist bei einigen Formen des Grimmdarmkrebses beschädigt) ist bei beiden Organismen gleich und das beteiligte Gen (*mutL* bei *E. coli* und *MLH1* bei Menschen) ist

Tabelle 1.2

Modellorganismen zur Erforschung menschlicher Erkrankungen

Organismus	Menschliche Erkrankung
<i>E. coli</i>	DNA-Reparatur; Darmkrebs und andere Krebserkrankungen
Hefe	Zellzyklus; Krebs, Werner-Syndrom
<i>Drosophila</i>	Zellsignale; Krebs
<i>C. elegans</i>	Zellsignale; Diabetes
Zebrafisch	Entwicklungswege; Kreislaufkrankungen
Maus	Genexpression; Lesch-Nyhan-Krankheit; Cystische Fibrose, zerbrechliches-X Syndrom und viele andere Erkrankungen

ebenfalls identisch. Von noch entscheidenderer Bedeutung ist, dass *E. coli* den Vorteil bietet, leichter kultivierbar zu sein (die Zellen teilen sich innerhalb von 20 Minuten). Es ist leicht, in dem *mutL*-Gen neue Mutationen zu erzeugen und zu untersuchen, um zu verstehen, wie es funktioniert. Diese Kenntnisse können schließlich zur Entwicklung von Medikamenten und anderen Therapien führen, um Darmkrebs bei Menschen zu heilen.

Andere Modellorganismen, darunter die Taufliege *Drosophila melanogaster*, werden dazu benutzt, bestimmte menschliche Erkrankungen zu untersuchen. Im Laufe mehrerer Jahrzehnte identifizierte man bei *Drosophila* viele mutierte Gene, die Phänotypen mit Anomalien des Nervensystems hervorbringen; dazu zählen Anomalien der Gehirnstruktur, Degeneration des Nervensystems im Erwachsenenalter und Sehschwächen wie Retinaldegeneration. Die in den Genomsequenzierungsprojekten gewonnenen Informationen weisen darauf hin, dass fast alle diese Gene menschliche Gegenstücke haben. Dies wird an folgendem Beispiel deutlich: Die Gene, die an einer komplexen menschlichen Erkrankung der Retina mitwirken, der Retinitis pigmentosa, sind identisch mit den *Drosophila*-Retinaldegenerationsgenen wie *rdgB* und *rdgC*. Die Untersuchungen dieser Mutationen bei *Drosophila* helfen bei der Analyse dieser komplexen Erkrankungen sowie der Identifizierung der daran beteiligten Gene.

Mit Hilfe der rekombinanten DNA-Technologie dient *Drosophila* als Modell zur Untersuchung menschlicher Erkrankungen des Nervensystems, indem man ein Gen

der menschlichen Erkrankungen in die Fliegen überführt. Auf diese Weise kann man Modelle für spezifische menschliche Erkrankungen schaffen. Fliegen, die menschliche Gene tragen, werden dazu verwendet, die Wirkungen dieser mutierten Gene auf die Entwicklung und Funktion des Nervensystems und dessen Bestandteile zu untersuchen.

Abgesehen davon, dass man das mutierte Gen selber untersucht, kann man das Modellsystem dazu nutzen, Gene zu erforschen, die die Expression der menschlichen Krankheitsgene beeinflussen und die Wirkungen von therapeutisch wirksamen Medikamenten auf die Funktionen dieser Gene testen. Es ist sehr schwierig oder unmöglich, derartige Untersuchungen beim Menschen durchzuführen. Dieser Ansatz des Gentransfers bei *Drosophila* wird zur Untersuchung von fast einem Dutzend menschlicher neurodegenerativer Fehlfunktionen herangezogen, darunter der Huntington-Krankheit, der Machado-Joseph-Krankheit, der myotonischen Dystrophie und von Alzheimer.

Im Laufe der Lektüre dieses Buches werden Sie diesen Modellorganismen bei der Analyse grundlegender biologischer Prozesse immer wieder begegnen. Bitte denken Sie daran, dass sie nicht nur einen großen Teil zur Geschichte der Genetik beitragen, sondern bei der Erforschung menschlicher Erbkrankheiten und Infektionskrankheiten an vorderster Front stehen. Vergessen Sie nicht, dass das Verständnis, wie ein Gen einen Prozess in der Hefe steuert, wichtig ist, um nachzuvollziehen, wie das gleiche Gen und der gleiche Prozess in normalen menschlichen Zellen funktionieren.

Die Entwicklung und die Verwendung von Modellorganismen ist nur eine der vielen Methoden, mit welchen die Genetik und die Biotechnologie schnell viele

Aspekte des Alltagslebens verändern. Wie wir im vergangenen Abschnitt geschrieben, müssen wir noch einen Konsens finden, wie und wann diese Technologie akzeptabel und nützlich ist.

Das Zeitalter der Genetik 1.6

Die Genetik ist nicht länger eine Laborwissenschaft, bei der sich die Forscher der Untersuchung von Taufliegen oder Hefen widmen, um mehr über die grundlegenden Vorgänge der Zellfunktion oder Zellentwicklung zu erfahren. Wie wir zu Beginn dieses Kapitels schrieben, ist die Genetik ein Kerngebiet der Biologie und die beste Methode, um die Funktionen und Fehlfunktionen biologischer Systeme zu analysieren und zu verstehen. Da das Wissen angewachsen ist, ist die Genetik an vielen sozialen Problemstellungen beteiligt. Die Genetik und ihre Anwendungen in der Biotechnologie entwickeln sich wesentlich schneller als soziale Vereinbarungen, die Politik und die Gesetzgebung. Obwohl die Kenntnisse in anderen wissenschaftlichen Disziplinen gleichfalls wachsen, gibt es kein Gebiet, das an Informationszuwachs der Genetik gleichkommt. Nie zuvor in der Geschichte der Genetik war es spannender, auf diesem Gebiet zu arbeiten, als heute, und die möglichen Auswirkungen dieses Forschungsgebietes auf die Gesellschaft waren nie zuvor folgenreicher. Wir sind zuversichtlich, dass Sie am Ende dieses Buches mit uns darüber übereinstimmen werden, dass die Gegenwart wirklich das „Zeitalter der Genetik“ ist. Wir bitten Sie eindringlich, über Genetik nachzudenken und an der Auseinandersetzung über Genetik und ihre Anwendungen in der Gesellschaft teilzunehmen.

Genetik, Technologie und Gesellschaft



Da Sie nun mit Ihrem Studium der Genetik beginnen, möchten wir Sie mit einem besonderen Teil des Buches bekannt machen, den Sie am Ende der meisten Kapitel vorfinden werden: Feature-Kästchen zu **Genetik, Technologie und Gesellschaft**. Hier decken wir eine Reihe von Themen ab, die sich aus der Genetik ergeben und von großer Bedeutung für das Leben eines jeden ein-

zeln von uns und somit der Gesellschaft im Allgemeinen sind. Die Genetik erstreckt sich auf alle Aspekte des modernen Lebens. Genetische Technologie verändert Vorgehensweisen in der Medizin, der Landwirtschaft, der Gesetzgebung, der pharmazeutischen Industrie und der Biotechnologie schnell. Wir verwenden heutzutage Hunderte genetischer Tests zur Diagnose und Vorhersa-

ge von Krankheitsverläufen und zum Nachweis genetischer Schäden *in utero*. Die DNA-Technologie gibt Wissenschaftlern die Möglichkeit, den Weg, den die Evolution bei vielen Spezies eingeschlagen hat, nachzuvollziehen, auch unseren eigenen.

Wir entwerfen heutzutage mit Hilfe von Gentransfer-techniken sowohl krankheits- und dürreresistente Kulturpflanzen als auch produktive landwirtschaftliche Nutztiere. Wir wenden den DNA-Fingerabdruck für Vaterschaftsnachweis und die Aufklärung von Mordfällen an. Biotechnologien, die auf den Erkenntnissen der Genomforschung beruhen, haben große Auswirkungen auf die Industrie. Die Biotechnologieindustrie erzielt enorme Wachstumsraten, schafft mittlerweile in den USA mehr als 700.000 Arbeitsplätze und erwirtschaftet jährlich \$ 50 Milliarden.

Mit diesen sich rasant verändernden Technologien geht eine Reihe von ethischen Problemen einher. Wer besitzt und kontrolliert genetische Information? Sind gentechnisch verbesserte landwirtschaftliche Nutzpflanzen

und Tiere sicher für den Menschen und seine Lebensumgebung? Haben wir das Recht, einen Organismus zu patentieren und von dessen Kommerzialisierung zu profitieren? Wie können wir sicherstellen, dass Technologien der Genomik allen zur Verfügung stehen werden und nicht nur den Wohlhabenden? Welche sind die sozialen Fragen, die die neuen Reproduktionstechnologien aufwerfen? Wir leben in einer Zeit, in der jeder von Genetik etwas verstehen muss, um komplexe persönliche und soziale Entscheidungen zu treffen.

Das Ziel der Kästen **Genetik, Technologie und Gesellschaft** besteht darin, Themen vorzustellen, die an der Schnittstelle zur Gesellschaft stehen; dazu gehören einige der neuen Technologien, die auf der Genetik und Genomik basieren. Gleichmaßen werden wir auf wichtige soziale und ethische Fragen eingehen. Wir hoffen, dass diese Texte Ihnen als Ausgangspunkte für Ihre eigene Auseinandersetzung mit den unzähligen Anwendungen sowie Auswirkungen auf die Gesellschaft dienen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1 Mendels Arbeiten über Erbsenpflanzen begründeten die Prinzipien der Genübertragung von Eltern auf die Nachkommen und stellten die Grundlage für die Wissenschaft der Genetik dar.
- 2 Gene und Chromosomen sind fundamentale Einheiten der Chromosomentheorie der Vererbung, wodurch die Übertragung genetischer Information, die phänotypische Merkmale bestimmt, erklärt wird.
- 3 Die Molekulargenetik, deren zentrales Dogma besagt, dass DNA RNA bildet – und letztere Proteine –, dient als Stützfeiler der Mendel'schen Genetik.
- 4 Mittels der rekombinanten DNA-Technologie können die Gene eines Organismus in Vektoren eingefügt und kloniert werden, wodurch die Grundlage für eine weit reichende Technologie in der Molekulargenetik gegeben ist.
- 5 Die Genomik ist die Anwendung der rekombinanten DNA-Technologie, bei der die gesamte genetische Zusammensetzung eines Organismus sequenziert und die Struktur und Funktion seiner Gene untersucht werden. Das menschliche Genomprojekt ist ein Beispiel für die Genomik.
- 6 Die Biotechnologie revolutionierte die Landwirtschaft, die pharmazeutische Industrie und die Medizin. Sie ermöglichte die Massenproduktion medizinisch wichtiger Genprodukte. Mit Hilfe von Gentests und Gentherapie kann man genetische Fehlfunktionen in Individuen nachweisen und herausfinden, ob Gefahr besteht, dass deren Kinder davon betroffen sein könnten.
- 7 Die Verwendung von Modellorganismen in der Genetik hat unser Verständnis der genetischen Mechanismen vertieft und man vermochte, in Verbindung mit der rekombinanten DNA-Technologie, Modelle menschlicher Erbkrankheiten zu entwickeln.
- 8 Die Gentechnologie betrifft viele Aspekte der Gesellschaft. Die Entwicklungen in der Politik und Rechtsprechung liegen hinter den Innovationen und Anwendungen der Biotechnologie zurück.

ÜBUNGSAUFGABEN UND DISKUSSIONSFRAGEN



Ausgewählte Lösungen finden Sie in Anhang B.

- 1 Beschreiben Sie Mendels Folgerungen, wie Merkmale von einer Generation zur nächsten weitergegeben werden.
- 2 Was besagt die Chromosomentheorie der Vererbung und in welcher Beziehung steht sie zu den Forschungsergebnissen von Mendel?
- 3 Definieren Sie Genotyp und Phänotyp und beschreiben Sie den Zusammenhang.
- 4 Was sind Allele? Wenn Individuen Gene in Paaren tragen, können dann pro Gen mehr als zwei Allele vorkommen?
- 5 Ausgehend vom heutigen Erkenntnisstand – warum fiel es einigen Wissenschaftlern schwer zu akzeptieren, dass die DNA der Träger der genetischen Information ist?
- 6 Stellen Sie Chromosomen und Gene gegenüber.
- 7 Wie ist die genetische Information in einem DNA-Molekül kodiert?
- 8 Beschreiben Sie das zentrale Dogma der Molekulargenetik und wie es als Grundlage der modernen Genetik dient.
- 9 Skizzieren Sie die Funktionen von Restriktionsenzymen und von Vektoren bei der DNA-Klonierung.
- 10 Wie viele verschiedene Proteine, jedes mit einer einzigartigen Aminosäuresequenz, können in einem Protein enthalten sein, das fünf Aminosäuren lang ist?
- 11 Welchen Einfluss hat die Biotechnologie auf Kulturpflanzen in den USA?
- 12 Fassen Sie die Argumente für und wider die Patentierung genetisch veränderter Organismen zusammen.
- 13 Wir tragen alle 25.000 bis 30.000 Gene in unserem Genom. Bisher wurden Patente für 6000 dieser Gene ausgestellt. Sind Sie der Ansicht, dass Firmen oder Einzelpersonen die Möglichkeit haben sollten, menschliche Gene zu patentieren? Warum oder warum nicht?
- 14 Inwiefern hat die Verwendung von Modellorganismen unser Wissen über Gene, die menschliche Krankheiten steuern, vergrößert?
- 15 Angenommen, Ihnen wäre bekannt, dass in Ihrer Familie eine verheerende, spät einsetzende Erbkrankheit auftritt und dass Sie sich im Alter von 20 Jahren einem Test unterziehen könnten – möchten Sie wissen, ob Sie diese Erkrankung in sich tragen? Würden Sie im Alter von 40 Jahren eine andere Antwort geben?

LITERATURHINWEISE



- Dale, P.J., Clarke, B. und Fontes, E.M.G. 2002. Potential for the environmental impact of transgenic crops. *Nature Biotech.* 20:567–574.
- Fortini, M. und Bonini, N.M. 2000. Modeling human neurodegenerative diseases in *Drosophila*. *Trends Genet.* 16:161–167.
- Lurquin, P. 2002. *High Tech Harvest*. Boulder, Colorado: Westview Press.
- Potter, C.J., Trenchalk, G.S. und Xu, T. 2000. *Drosophila* in cancer and research: An expanding role. *Trends Genet.* 16:33–39.
- Pray, C.E., Huang, J., Hu, R. und Rozelle, S. 2002. Five years of Bt cotton in China – The benefits continue. *The Plant Journal* 31:423–430.
- Primrose, S.B. und Twyman, R.M. 2004. *Genomics: Applications in Human Biology*. Oxford, Blackwell Publishin.
- Thieman, W. und Palladino, M. 2007. *Biotechnologie*. München: Pearson Studium.
- Yang, X., Tian, X.C., Dai, Y. und Wang, B. 2000. Transgenic farm animals: Applications in agriculture and biomedicine. *Biotechnol. Annu. Rev.* 5:269–292.

Mitose und Meiose

2

2.1	Die enge Verbindung zwischen Zellstruktur und genetischer Funktion	24
2.2	Homologe Chromosomenpaare in diploiden Organismen	27
2.3	Die Mitose	30
2.4	Die Meiose	35
2.5	Die Entwicklung der Gameten während der Spermatogenese und Oogenese	40
2.6	Geschlechtliche Vermehrung	42
2.7	Die cytologische Beschaffenheit der mitotischen und meiotischen Chromosomen	44
	Zusammenfassung	47
	Aufgaben mit Lösungen	48
	Übungsaufgaben und Diskussionsfragen	49
	Übungsaufgaben für Fortgeschrittene	51
	Literaturhinweise	52

ÜBERBLICK

In jedem lebenden Organismus gibt es eine Substanz, die man als das genetische Material bezeichnet. Mit Ausnahme einiger Viren besteht dieses Material aus der Nucleinsäure DNA. Ein DNA-Molekül setzt sich aus Einheiten zusammen, den so genannten Genen, deren Produkte die metabolischen Vorgänge in Zellen steuern. Die DNA mit ihrer Reihe von Genen besteht aus Strukturen, den so genannten Chromosomen, die als Transportmittel für die Übertragung genetischer Information dienen. Die Art und Weise, wie Chromosomen von einer Generation zur nächsten übertragen werden und von Organismen auf ihre Nachkommen, muss von höchster Präzision sein. In diesem Kapitel gehen wir genau darauf ein, wie die genetische Kontinuität zwischen Zellen und Organismen gewahrt wird.

Bei den Eukaryoten sind daran zwei Hauptvorgänge beteiligt: die **Mitose** und die **Meiose**. Obwohl sich die Mechanismen der beiden Vorgänge in vielen Aspekten ähneln, führen sie zu recht unterschiedlichen Ergebnissen. Die Mitose führt zur Bildung von zwei Zellen, von denen jede die gleiche Anzahl von Chromosomen enthält wie die Elternzelle. Bei der Meiose wird der genetische Inhalt allerdings verringert und die Anzahl von Chromosomen beträgt genau die Hälfte. Diese Reduzierung ist von grundlegender Bedeutung, wenn die geschlechtliche Vermehrung ohne Verdoppelung der Menge des genetischen Materials bei jeder neuen Generation ablaufen soll.

Streng genommen ist die Mitose der Abschnitt des Zellzyklus, in dessen Verlauf die verdoppelten Chromosomen genau und zu gleichen Teilen auf die Tochterzellen aufgeteilt werden. Die Meiose ist eine besondere Form der Zellteilung, die zur Bildung von Geschlechtszellen führt: den **Gameten** oder den **Sporen**. Dies ist ein fundamentaler Schritt bei der Übertragung genetischer Information von einem Organismus auf seine Nachkommen.

Normalerweise sind Chromosomen im Lebenszyklus einer Zelle nur während der Mitose und der Meiose sichtbar. Wenn die Zellen keine Teilung durchlaufen, dann entfaltet und entspiralisiert sich das genetische Material innerhalb des Zellkerns zu einem diffusen Netzwerk, das man im Allgemeinen als Chromatin bezeichnet. Wir werden kurz auf die Zellstruktur eingehen, wobei wir uns auf die Bausteine konzentrieren, die für die genetische Funktion von besonderer Bedeutung sind. In dem noch verbleibenden Teil des Kapitels werden wir uns dem Verhalten von Chromosomen während der Zellteilung widmen.

Die enge Verbindung zwischen Zellstruktur und genetischer Funktion **2.1**

Bevor wir die Vorgänge der Mitose und der Meiose beschreiben, ist es sinnvoll, einen kurzen Blick auf die Struktur von Zellen zu werfen. Wie wir sehen werden, wirken der Nucleolus, das Ribosom und die Centriolen direkt oder indirekt an genetischen Prozessen mit. Weitere Bestandteile, die Mitochondrien und die Chloroplasten, enthalten ihre eigene, einzigartige genetische Information. Es ist außerdem hilfreich, Strukturunterschiede zwischen der prokaryotischen Bakterienzelle und der eukaryotischen Zelle zu vergleichen. Die Variation der Struktur und der Funktion von Zellen hängt von der spezifischen genetischen Expression eines jeden Zelltyps ab.

Vor 1940 beschränkte sich unser Wissen über die Zellstruktur auf das, was wir unter dem Lichtmikroskop erkennen konnten. Um 1940 steckte die Entwicklung des Elektronenmikroskops noch in den Anfängen, doch bis 1950 hatte man viele Einzelheiten der Ultrastruktur der Zelle aufgedeckt. Unter dem Elektronenmikroskop erkannte man Zellen als hoch differenzierte, präzise Strukturen. Eine neue Welt gewundener Membranen, Organellen, Mikrotubuli und Filamente war entdeckt. Diese Entdeckungen revolutionierten das Denken auf dem gesamten Gebiet der Biologie. Wir werden uns mit den Aspekten der Zellstruktur beschäftigen, die für das Studium der Genetik relevant sind. Die typische Tierzelle, die in ► Abbildung 2.1 dargestellt ist, weist die meisten der Strukturen auf, die wir besprechen werden.

Zellgrenzen

Alle Zellen sind von einer **Plasmamembran** umgeben, einer äußeren Hülle, die die Zellgrenze definiert und die Zelle von ihrer unmittelbaren äußeren Umgebung trennt. Diese Membran ist nicht passiv, sondern sie steuert aktiv die Bewegungen von Stoffen in die Zelle hinein und aus der Zelle hinaus. Neben dieser Membran besitzen Pflanzenzellen eine äußere Hülle, die man als **Zellwand** bezeichnet. Ein Hauptbestandteil dieser festen Struktur ist ein Polysaccharid, das als **Zellulose** bezeichnet wird.

Auch bakterielle Zellen besitzen eine Zellwand, aber ihre chemische Zusammensetzung unterscheidet sich erheblich von der einer Pflanzenzelle, denn der Haupt-

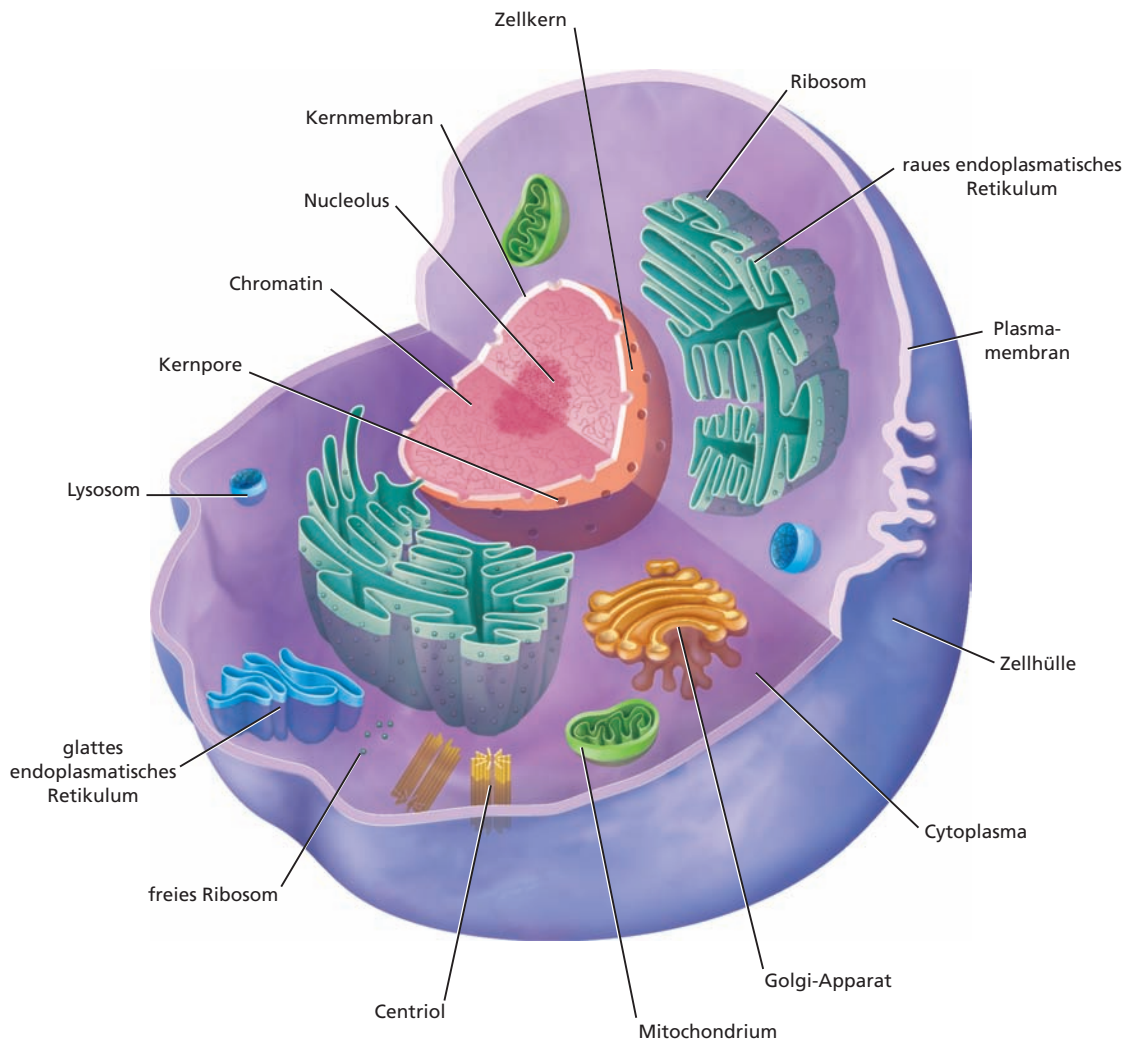


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung einer tierischen Zelle. Die Bestandteile, auf die wir im Text eingehen, sind hier aufgeführt.

bestandteil ist ein komplexes Makromolekül, das so genannte **Peptidoglykan**. Wie schon der Name vermuten lässt, besteht das Molekül aus Peptid- und Zuckereinheiten. Lange Polysaccharidketten sind über kurze Peptide quervernetzt, wodurch der bakteriellen Zelle große Stabilität und Festigkeit verliehen wird. Einige bakterielle Zellen besitzen noch eine andere Hülle, eine **Kapsel**. Diese schleimähnliche Substanz schützt die Bakterien vor phagocytischer Aktivität durch den Wirt während ihres pathogenen Eindringens in eukaryotische Organismen. Das Auftreten der Kapsel wird genetisch gesteuert. In Kapitel 9 werden wir sehen, dass ihr Verlust durch Mutation bei dem Bakterium *Diplococcus pneumoniae*, das Lungenentzündung verursacht, die Grundlage für ein entscheidendes Experiment bot. Dabei wurde nachgewiesen, dass DNA das genetische Material ist.

Viele, wenn nicht alle Tierzellen besitzen über der Plasmamembran eine Hülle, die man als **Zellhülle**

bezeichnet. Sie besteht aus Glykoproteinen und Polysacchariden, so dass sich ihre chemische Zusammensetzung von vergleichbaren Strukturen sowohl bei Pflanzen als auch bei Bakterien unterscheidet. Die Zellhülle sorgt, neben anderen Aufgaben, für die biochemische Identität auf der Zelloberfläche. Diese Formen von Identität auf der Zelloberfläche unterliegen der genetischen Kontrolle.

So kommen zum Beispiel verschiedene antigene Determinanten wie **AB-** und **MN-Antigene** auf der Oberfläche der roten Blutkörperchen vor. Bei anderen Zellen treten **Histokompatibilitätsantigene** auf, die während einer Gewebe- und Organtransplantation Immunreaktionen auslösen. Weitere wichtige Bausteine auf den Oberflächen von Zellen sind **Rezeptormoleküle**. Diese bilden Erkennungsstellen, die spezifische chemische Signale durch die Zellmembran in die Zelle übertragen.

Der Zellkern

Eukaryotische Zellen enthalten typischerweise einen Zellkern sowie andere membranumschlossene Organellen. Der **Zellkern** ist der Sitz des genetischen Materials, der DNA, an die eine Reihe von alkalischen und basischen Proteinen binden, wobei dünne Fasern entstehen. Während der Phasen des Zellzyklus, in denen keine Teilung stattfindet, liegen diese Fasern entspiralisiert und als **Chromatin** verteilt vor. Wie wir bald sehen werden, spiralisieren diese Fasern während der Mitose und der Meiose und verdichten sich zu Strukturen, die man als **Chromosomen** bezeichnet. Ferner befindet sich der **Nucleolus** im Zellkern, ein amorpher Bestandteil, in dem ribosomale RNA synthetisiert wird und in dem die ersten Schritte des Zusammenbaus der Ribosomen stattfinden. Die Regionen der DNA, in denen rRNA codiert wird, bezeichnet man als **Nucleolusorganisationsregion** oder **NOR**.

Das Fehlen einer Kernmembran und membranumschlossener Organellen ist charakteristisch für Prokaryoten. Bei Bakterien wie zum Beispiel *Escherichia coli* liegt das genetische Material als kompaktes, langes, ringförmiges DNA-Molekül in einer Region vor, die man als **Nucleoidregion** bezeichnet. Ein Teil der DNA kann an die Membran angeheftet sein, aber im Allgemeinen bildet das Nucleoid eine ausgedehnte Region, die sich über die gesamte Zelle erstreckt. Obwohl die DNA gepackt vorliegt, findet keine ausgeprägte Spiralisierung statt, die für die Phasen der Mitose typisch ist, in der die Chromosomen der Eukaryoten sichtbar werden. Auch ist die DNA dieser Organismen nicht so stark mit Proteinen assoziiert wie die eukaryotische DNA. In ► Abbildung 2.2 ist die Entstehung zweier Bakterien während der Zellteilung dargestellt. Hervorgehoben sind die Nucleoidregionen, die das bakterielle Chromosom beherbergen. Prokaryotische Zellen besitzen keinen abgegrenzten Nucleolus, enthalten aber Gene, die die rRNA-Moleküle codieren.

Das Cytoplasma und Zellorganellen

Der Rest der von der Plasmamembran umgebenen eukaryotischen Zelle besteht, mit Ausnahme des Zellkerns, aus **Cytoplasma** und allen damit verknüpften Zellorganellen. Das Cytoplasma setzt sich aus nicht abgegrenztem kolloidalem Material zusammen, das man als **Cytosol** bezeichnet und das die Zellorganellen umgibt und einschließt. Neben diesen Bestandteilen bildet ein ausgedehntes System von Tubuli und Filamenten das Cyto-

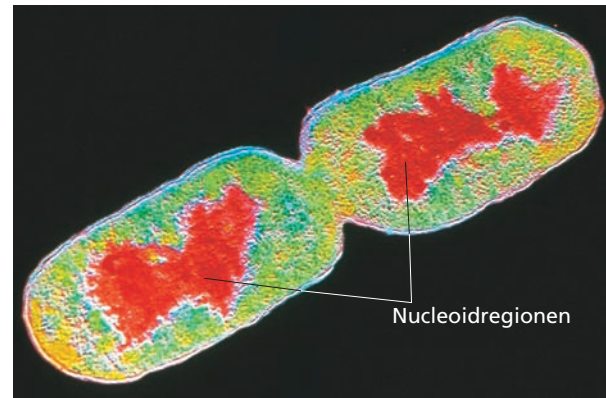


Abbildung 2.2: Durch Färbung verstärkte elektronenmikroskopische Aufnahme von *E. coli* während der Zellteilung. Besonders deutlich ist in beiden Zellen das Bakteriumchromosom zu sehen (rot), das man als Nucleoid bezeichnet, das zwischen zwei Tochterzellen aufgeteilt wurde.

skelett, ein Gitterwerk von Stützstrukturen innerhalb des Cytoplasmas. Dieser strukturelle Rahmen, der vor allem aus vom **Tubulin abgeleiteten Mikrotubuli** und vom **Actin abgeleiteten Mikrofilamenten** besteht, hält die Zellform aufrecht, verleiht der Zelle Beweglichkeit und gibt den verschiedenen Zellorganellen Halt.

Ein Organell, das membranumschlossene **endoplasmatische Retikulum (ER)**, unterteilt das Cytoplasma in Kompartimente, wodurch in erheblichem Maß die Oberfläche vergrößert wird, auf der biochemische Synthesen ablaufen. Das ER kann als weiche Struktur auftreten (in diesem Fall dient es als Ort der Synthese von Fettsäuren und Phospholipiden) oder als raues ER, wenn es mit Ribosomen besetzt ist. Die Ribosomen sind molekulare Maschinen, durch die die in der Messenger-RNA (mRNA) enthaltene genetische Information in Proteine translatiert wird.

Für die eukaryotische Zellaktivität sind noch drei weitere cytoplasmatische Strukturen von Bedeutung: die Mitochondrien, die Chloroplasten und die Centriolen. Die **Mitochondrien** kommen sowohl in tierischen als auch in pflanzlichen Zellen vor. Sie sind der Ort, an dem die oxidativen Phasen der Zellatmung ablaufen. Diese chemischen Reaktionen erzeugen große Mengen von Adenosintriphosphat (ATP), einem energiereichen Molekül. **Chloroplasten** kommen in Pflanzen, Algen sowie einigen Protozoen vor. Diese Organellen stehen mit der Photosynthese in Zusammenhang, dem wichtigsten Energiegewinnungsprozess auf der Erde. Sowohl die Mitochondrien als auch die Chloroplasten enthalten eine Art von DNA, die sich von der im Zellkern unterscheidet. Außerdem können sich diese Organellen selbst verdoppeln und ihre genetische Information tran-

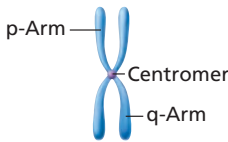


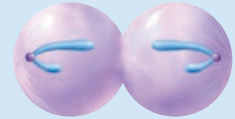

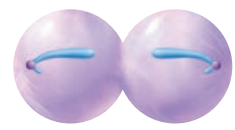

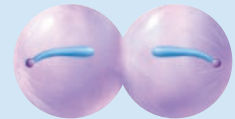
Lokalisation des Centromers	Bezeichnung	Aussehen während der Metaphase	Aussehen während der Anaphase
Mitte	metazentrisch	 p-Arm Centromer q-Arm	 ← Wanderung →
zwischen Mitte und Ende	submetazentrisch		
nahe am Ende	akrozentrisch		
am Ende	telozentrisch		

Abbildung 2.3: Positionen der Centromere und Bezeichnungen der Chromosomen entsprechend der Position des Centromers. Beachten Sie, dass die Form des Chromosoms während der Anaphase von der Position des Centromers bestimmt wird.

skribieren und translatieren. Interessanterweise ähnelt die genetische Maschinerie der Mitochondrien und Chloroplasten stark der der prokaryotischen Zellen. Diese und weitere Beobachtungen haben zu der Annahme geführt, dass diese Organellen einst primitive, freilebende Organismen waren, die mit einer primitiven eukaryotischen Zelle in symbiontischer Beziehung lebten. Diese Theorie, die den evolutionären Ursprung dieser Organellen beschreibt, wird als die **Endosymbiontentheorie** bezeichnet.

Tierische Zellen sowie einige pflanzliche Zellen enthalten ein Paar komplexer Strukturen, die **Centriolen**. Diese cytoplasmatischen Körperchen, die sich in einer spezialisierten Region befinden, dem so genannten Centrosom, stehen in Verbindung mit der Anordnung von Spindelfasern, die während der Mitose und der Meiose tätig werden. Bei einigen Organismen stammen die Centriolen von einer anderen Struktur ab, dem Basalkörperchen, das mit der Bildung von Cilien und Flagellen in Verbindung steht. Im Lauf der Jahre haben sich Hinweise ergeben, dass Centriolen und Basalkörperchen DNA enthalten, die bei der Replikation dieser Strukturen mitwirken könnte. Nach heutigem Forschungsstand ist dies nicht der Fall.

Die Anordnung der **Spindelfasern** durch die Centriolen findet während der frühen Phasen der Mitose

und Meiose statt. Diese Fasern, die aus Reihen von Mikrotubuli bestehen, spielen bei der Bewegung der Chromosomen eine wichtige Rolle, wenn sie sich während der Zellteilung trennen. Die Mikrotubuli bestehen aus Polymeren von Polypeptiduntereinheiten des Proteins Tubulin.

Homologe Chromosomenpaare in diploiden Organismen

2.2

Wenn wir uns mit den Vorgängern der Mitose und der Meiose beschäftigen, ist es wichtig, dass Sie das Konzept der homologen Chromosomen verstehen. Dieses Verständnis wird auch bei unserer noch bevorstehenden Besprechung der Mendel'schen Genetik von entscheidender Bedeutung sein. Während der Mitose sind die Chromosomen am besten sichtbar. Untersucht man sie genau, so findet man heraus, dass sie von verschiedener Länge und Form sind. Jedes Chromosom enthält eine verdichtete oder abgegrenzte Region, die man als **Centromer** bezeichnet, die für das allgemeine Aussehen eines Chromosoms verantwortlich ist. In ► **Abbildung 2.3** sind Chromosomen dargestellt, auf denen sich die Centromere an verschiedenen Stellen befinden. Auf jeder Seite des Centromers erstrecken sich die

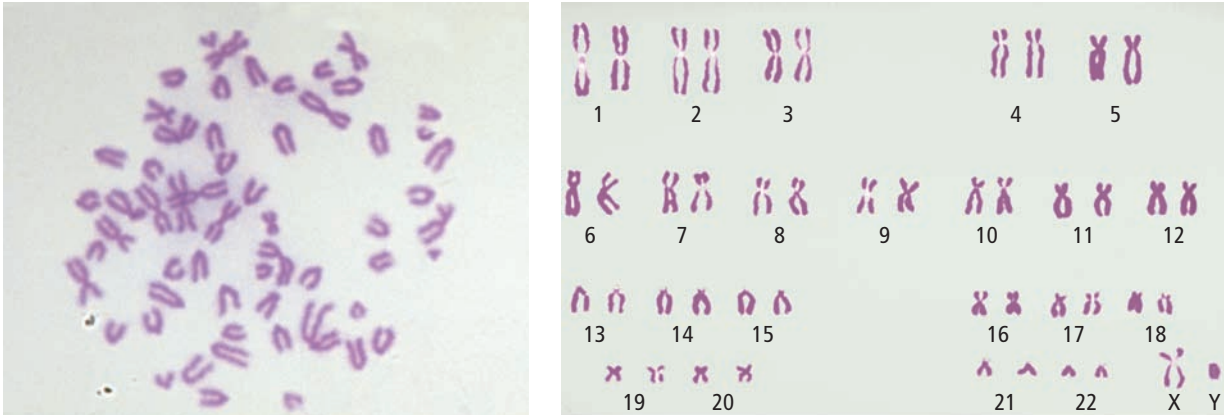


Abbildung 2.4: Ein Metaphasepräparat von Chromosomen einer sich teilenden männlichen menschlichen Zelle (links) und der Karyotyp aus einem Metaphasepräparat (rechts). Alle Chromosomen mit Ausnahme der X- und Y-Chromosomen kommen in homologen Paaren vor. Jedes Chromosom ist deutlich als Doppelstruktur erkennbar und bildet ein Paar Schwesterchromatiden, die über ein gemeinsames Centromer verbunden werden.

Arme des Chromosoms. Je nachdem, wo sich das Centromer befindet, werden Arme von unterschiedlicher Länge gebildet. Wie Sie aus der Abbildung 2.3 ersehen, werden Chromosomen entsprechend der Position des Centromers als **metazentrisch**, **submetazentrisch**, **akrozentrisch** oder **telozentrisch** klassifiziert. Vereinbarungsgemäß gilt, dass der kürzere Arm oberhalb des Centromers als der **p-Arm** bezeichnet wird (p steht für „petite“). Der längere Arm liegt unterhalb des Centromers und wird als **q-Arm** bezeichnet (q ist der nächstfolgende Buchstabe im Alphabet).

Bei der Beschäftigung mit der Mitose sind einige andere Aspekte von besonderer Bedeutung. Erstens enthalten alle somatischen Zellen, die von den Mitgliedern der gleichen Spezies stammen, eine identische Anzahl von Chromosomen. In den meisten Fällen ist dies die **diploide Anzahl ($2n$)**. Hat man die Längen und Positionen all dieser Chromosomen untersucht, so fällt eine zweite Eigenschaft auf: Fast alle Chromosomen treten im Hinblick auf die beiden oben aufgeführten Eigenschaften in Paaren auf. Die Partner eines jeden Paares werden als **homologe Chromosomen** bezeichnet. Für jedes Chromosom einer bestimmten Länge und einer bestimmten Position des Centromers gibt es ein anderes Chromosom mit identischen Merkmalen. Für die Regel der Chromosomenpaare existieren zwei Ausnahmen: Bakterien und Viren besitzen nur ein Chromosom. Organismen wie Hefen und Pilze sowie bestimmte Pflanzen wie zum Beispiel Moose verbringen den größten Teil ihres Lebenszyklus in der haploiden Phase. Das heißt, dass sie während des größten Teils ihres Lebens nur ein Mitglied eines jeden homologen Chromosomenpaares besitzen.

In ► Abbildung 2.4 ist das physikalische Erscheinungsbild verschiedener Paare von homologen Chromosomen dargestellt. Für diese Aufnahme wurden menschliche mitotische Chromosomen fotografiert, aus der Aufnahme ausgeschnitten und zusammengesetzt, wodurch man einen **Karyotyp** erhält. Wie Sie sehen, besitzen Menschen die $2n$ -Anzahl von 46 Chromosomen, und bei genauerer Betrachtung sind die Chromosomen verschieden lang und die Centromere an verschiedenen Stellen positioniert. Beachten Sie auch, dass jedes der 46 Chromosomen eindeutig eine Doppelstruktur aufweist, die aus zwei parallelen **Schwesterchromatiden** besteht, die durch ein gemeinsames Centromer verbunden sind. Hätten sich diese Chromosomen weiter teilen dürfen, dann hätten sich die Schwesterchromatiden, die Repliken sind, im Laufe der weiteren Teilung auf die neuen Zellen aufgeteilt.

Die haploide Anzahl (n) von Chromosomen entspricht der Hälfte der diploiden Anzahl. Grundsätzlich bildet der gesamte Gensatz in einem haploiden Satz von Chromosomen das **Genom** einer Spezies. Die in ► Tabelle 2.1 aufgeführten Beispiele veranschaulichen die große Spannweite von n -Werten, die in Pflanzen und Tieren vorkommen.

Homologe Chromosomenpaare weisen wichtige genetische Ähnlichkeiten auf. Sie enthalten entlang ihrer Längsachse identische Genstellen, die man jeweils als **Locus** (Plural **Loci**) bezeichnet. Daher sind sie von gleichem genetischem Potenzial. Bei den sich geschlechtlich vermehrenden Organismen stammt ein Partner eines jeden Paares vom mütterlichen Elternteil (durch die Eizelle) und ein Partner vom väterlichen Elternteil (durch das Sperma). Daher besitzt jeder diploide Organismus als Folge der **biparentalen Vererbung** zwei Kopien eines

Tabelle 2.1

Die haploide Anzahl von Chromosomen einiger Organismen

Trivialname	Wissenschaftlicher Name	Haploide Anzahl	Trivialname	Wissenschaftlicher Name	Haploide Anzahl
Schwarzer Brotschimmel	<i>Aspergillus nidulans</i>	8	Hausmaus	<i>Mus musculus</i>	20
Saubohne	<i>Vicia faba</i>	6	Mensch	<i>Homo sapiens</i>	23
Katze	<i>Felis domestica</i>	19	Gemeiner Stechapfel	<i>Datura stramonium</i>	12
Rind	<i>Bos taurus</i>	30	Stechmücke	<i>Culex pipiens</i>	3
Huhn	<i>Gallus domesticus</i>	39	Senfpflanze	<i>Arabidopsis thaliana</i>	5
Schimpanse	<i>Pan troglodytes</i>	24	Rosa Brotschimmel	<i>Neurospora crassa</i>	7
Mais	<i>Zea mays</i>	10	Kartoffel	<i>Solanum tuberosum</i>	24
Baumwolle	<i>Gossypium hirsutum</i>	26	Rhesusaffe	<i>Macaca mulatta</i>	21
Hund	<i>Canis familiaris</i>	39	Nematode	<i>Caenorhabditis elegans</i>	6
Nachtkerze	<i>Oenothera biennis</i>	7	Seidenraupe	<i>Bombyx mori</i>	28
Frosch	<i>Rana pipiens</i>	13	Schleimpilz	<i>Dictyostelium discoideum</i>	7
Taefliege	<i>Drosophila melanogaster</i>	4	Löwenmaul	<i>Antirrhinum majus</i>	8
Gartenzwiebel	<i>Allium cepa</i>	8	Tabak	<i>Nicotiana tabacum</i>	24
Gartenerbse	<i>Pisum sativum</i>	7	Tomate	<i>Lycopersicon esculentum</i>	12
Heuschrecke	<i>Melanoplus differentialis</i>	12	Wasserfliege	<i>Nymphaea alba</i>	80
Grünalge	<i>Chlamydomonas reinhardi</i>	18	Weizen	<i>Triticum aestivum</i>	21
Pferd	<i>Equus caballus</i>	32	Hefe	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	16
Stubenfliege	<i>Musca domestica</i>	6	Zebrafisch	<i>Danio rerio</i>	25

jeden Gens. Wie wir in den noch folgenden Kapiteln über Vererbungslehre sehen werden, müssen die Teile eines jeden Genpaares nicht identisch sein, obwohl sie die gleiche charakteristische Eigenschaft oder das gleiche Merkmal hervorbringen. In einer Population von Mitgliedern der gleichen Spezies können viele verschiedene Formen des gleichen Gens, die so genannten **Allele**, vorkommen.

Die begriffliche Unterscheidung zwischen haploider Anzahl, diploider Anzahl und homologen Chromosomen ist für das Verständnis der Meiose wichtig. Während der Bildung der Gameten oder Sporen bildet die Meiose die diploide Anzahl der Chromosomen zur haploiden Anzahl um. Folglich enthalten Gameten oder Sporen genau einen Partner eines jeden homologen Chromosomenpaares – das heißt einen vollständigen haploiden Satz. Nachdem zwei Gameten während der Befruchtung verschmolzen sind, ist die diploide Anzahl

wieder hergestellt; das heißt, die Zygote enthält zwei vollständige haploide Chromosomensätze. Dadurch ist das Fortbestehen des genetischen Materials von einer Generation zur nächsten Generation sichergestellt.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Da diese Besonderheit hier zum ersten Mal im Buch erscheint, halten wir es für angebracht, sie kurz vorzustellen. Über das gesamte Buch hinweg werden wir wichtige Fragen der Forschung hervorheben, die durch genetische Experimente gelöst wurden. Sie werden dazu aufgefordert, jede Fragestellung mit den Inhalten des Kapitels in Beziehung zu setzen und zusammenzufassen, wie wir die Information erhielten, die die wissenschaftlichen Befunde erklären. Wir hoffen, dass diese einfachen Übungen Ihr analytisches Denkvermögen anregen und schärfen werden.

Woher wissen wir, dass Chromosomen in homologen Paaren vorliegen?

Es gibt eine wichtige Ausnahme für die Regel der homologen Chromosomenpaare. Bei vielen Spezies ist ein Paar, die **geschlechtsbestimmenden Chromosomen**, oftmals im Hinblick auf die Größe, die Position des Centromers, das Armverhältnis oder den genetischen Inhalt nicht homolog. Beim Menschen besitzen zum Beispiel Frauen zwei homologe X-Chromosomen, während Männer ein Y-Chromosom und ein X-Chromosom haben (► Abbildung 2.4). Das Y-Chromosom ist wesentlich kleiner und ihm fehlen die meisten Genstellen, die auf dem X-Chromosom liegen. Dennoch verhalten sie sich während der Meiose wie Homologe, so dass die von den Männern gebildeten Gameten entweder ein X- oder ein Y-Chromosom erhalten.

Die Mitose

2.3

Der Vorgang der Mitose ist für alle eukaryotischen Organismen von entscheidender Bedeutung. Bei einigen einzelligen Organismen, wie zum Beispiel den Protozoen sowie einigen Pilzen und Algen, stellt die Mitose (als Teil der Zellteilung) die Grundlage für die nicht geschlechtliche Reproduktion dar. Das Leben vielzelliger diploider Organismen beginnt als einzellige, befruchtete Eizelle mit der Bezeichnung **Zygote**. Die mitotische Aktivität der Zygote und die nachfolgend entstehenden Tochterzellen bilden das Fundament für die Entwicklung und das Wachstum des Organismus. Bei erwachsenen Organismen ist die mitotische Aktivität besonders gut bei der Wundheilung und anderen Formen der Zellerneuerung in bestimmten Geweben zu sehen. Die epidermalen Hautzellen des Menschen werden zum Beispiel unablässig abgestoßen und ersetzt. Die Zellteilung führt auch zur ständigen Bildung von Reticulocyten, die schließlich ihren Zellkern verlieren und den Vorrat an roten Blutkörperchenzellen bei Wirbeltieren auffüllen. Unter normalen Bedingungen können somatische Zellen die Kontrolle über die Zellteilung verlieren und einen Tumor bilden.

Während der Zellkernteilung oder **Karyokinese** wird das genetische Material auf die Tochterzellen verteilt. Dabei handelt es sich um einen recht komplexen Vorgang, der größter Präzision bedarf. Zuerst müssen die Chromosomen genau repliziert und dann exakt verteilt werden. Das Ergebnis ist die Bildung von zwei Tochterzellkernen, deren Chromosomenzusammensetzung mit der der Elternzelle identisch ist.

Auf die Karyokinese folgt die cytoplasmatische Teilung oder **Cytokinese**. Bei dem weniger komplexen Vorgang der Teilung des Cytoplasmas handelt es sich um einen Mechanismus, der das Volumen in zwei Teile teilt und dann die beiden neuen Zellen mit einer anderen Plasmamembran umschließt. Cytoplasmatische Organellen replizieren sich entweder selbst, gehen aus bestehenden Membranstrukturen hervor oder werden *de novo* (neu) in jeder Zelle synthetisiert. Die sich anschließende Verteilung dieser Strukturen ist ein vernünftiger und angemessener Mechanismus zur Wiederherstellung des Cytoplasmas in den Tochterzellen.

Nach der Zellteilung beträgt die anfängliche Größe einer jeden neuen Tochterzelle ungefähr die Hälfte der Elternzelle. Allerdings ist der Zellkern einer jeden neuen Zelle nicht wesentlich kleiner als der Zellkern der Ursprungszelle. Quantitative Messungen der DNA bestätigen, dass die Menge genetischen Materials im Tochterzellkern gleich der in der Elternzelle ist.

Interphase und Zellzyklus

Viele Zellen durchlaufen einen ständigen Wechsel zwischen Teilung und Nichtteilung. Die Vorgänge, die nach dem Abschluss einer Teilung und vor dem Beginn der nächsten Teilung ablaufen, bilden den **Zellzyklus** (► Abbildung 2.5). Wir werden uns zunächst mit der Anfangsphase des Zellzyklus beschäftigen, die als **Interphase**, als Ruhepause zwischen zwei Teilungen, bezeichnet wird. Früher nahm man an, dass die biochemische Aktivität während der Interphase ausschließlich auf Zell-

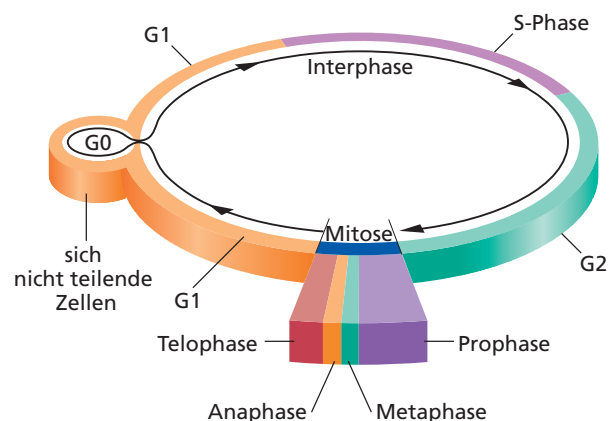


Abbildung 2.5: Diese Abschnitte bilden einen gedachten Zellzyklus. Nach der Mitose treten die Zellen in die G1-Phase der Interphase ein, wodurch ein neuer Zellzyklus begonnen wird. Die Zellen können zu nicht teilenden (G0) werden oder sie durchlaufen die G1-Phase, in der sie mit der DNA-Synthese (S) beginnen müssen und den Zyklus beenden (G2 und Mitose). Nach der Mitose werden zwei Tochterzellen gebildet und der Zyklus beginnt für beide Zellen von neuem.

wachstum und die normale Funktion der Zelle gerichtet ist. Wir wissen allerdings heutzutage, dass ein weiterer biochemischer Schritt von entscheidender Bedeutung für den Ablauf der Mitose während der Interphase ist: *die Replikation der DNA eines jeden Chromosoms*. Während dieser Phase, der so genannten **S-Phase**, die abläuft, bevor die Zelle in die Phase der Mitose eintritt, wird die DNA synthetisiert. Die Initiation und Vollendung der Synthese kann man nachweisen, indem man radioaktive Vorläufer in die DNA einführt.

Experimente dieser Art definieren zwei Phasen der Interphase, in deren Verlauf keine DNA-Synthese stattfindet, eine vor und eine nach der S-Phase. Sie werden als **G1 (Gap I)** und **G2 (Gap II)** bezeichnet. Während dieser Phasen, aber auch während der S-Phase, findet intensive metabolische Aktivität statt, Zellwachstum und Zelldifferenzierung. Gegen Ende der G2-Phase hat sich das Volumen der Zelle etwa verdoppelt, die DNA ist repliziert worden und die Mitose (M) eingeleitet. Nach der Mitose wiederholen die sich ständig teilenden Zellen diesen Zyklus (G1, S, G2, M) immer und immer wieder, wie in ► Abbildung 2.5 dargestellt.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Welcher experimentelle Ansatz wurde verwendet, um nachzuweisen, wann während der Interphase die DNA verdoppelt wird?

Man weiß dank der *in vitro*-Experimente sehr viel über den Zellzyklus (lateinisch für „im Reagenzglas“, d. h. im Teströhrchen). Während die Dauer des Zellzyklus bei den Zellen *in vivo* (bei lebenden Organismen) schwankt, durchlaufen viele Zellen den gesamten Zyklus *in vitro* (als Kultur) in ungefähr 16 Stunden. Der tatsächliche Prozess der Mitose nimmt nur einen geringen Teil des gesamten Zyklus ein, oftmals weniger als eine Stunde. Die Länge der S- und der G2-Phase der Interphase sind bei allen Zelltypen recht ähnlich. Die größte Abweichung tritt bei der Zeit auf, die die Zelle in der G1-Phase verbringt. In ► Abbildung 2.6 ist die relative Dauer dieser Phasen bei einer menschlichen Zelle in Kultur dargestellt.

G1 ist für die Untersuchung der Zellvermehrung und deren Steuerung von großem Interesse. Zu einem späten Zeitpunkt der G1-Phase beschreiten alle Zellen einen von zwei möglichen Wegen. Entweder ziehen sie sich aus dem Zyklus zurück, ruhen und treten in die **G0-**

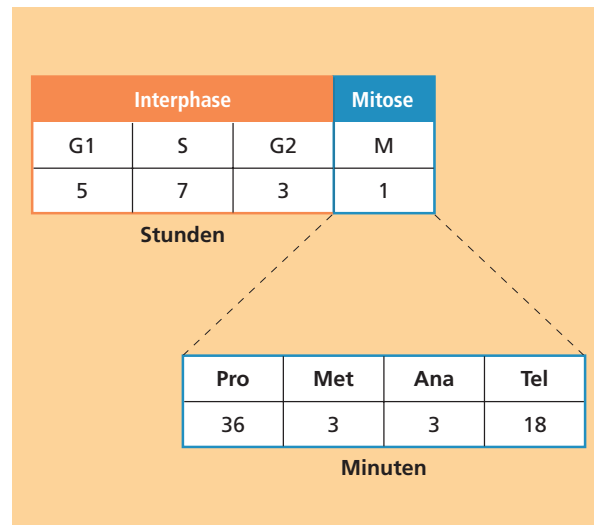


Abbildung 2.6: Die Zeit, die jede Phase während eines vollständigen Zellzyklus einer menschlichen Zelle in Kultur dauert. Die Zeit hängt vom Zelltyp und den Bedingungen ab.

Phase ein (► Abbildung 2.5) oder sie sind dazu ausersehen, die DNA-Synthese einzuleiten und den Zyklus zu vollenden. Zellen, die in die G0-Phase eintreten, bleiben lebensfähig und metabolisch aktiv, vermehren sich aber nicht. Krebszellen vermeiden es offensichtlich, in die G0-Phase zu treten, oder durchlaufen diese sehr schnell.

Andere Zellen treten in die G0-Phase ein und kehren nie wieder in den Zellzyklus zurück. Wiederum andere Zellen verbleiben in der G0-Phase, können aber dazu stimuliert werden, zur G1-Phase zurückzukehren und dadurch wieder in den Zellzyklus einzutreten.

Cytologisch gesehen ist die Interphase durch das Fehlen sichtbarer Chromosomen gekennzeichnet. Stattdessen ist der Zellkern mit Chromosomenfasern gefüllt, die sich gebildet haben, als sich die Chromosomen nach der Mitose entspiralisierten und verteilten. Dies wird in ► Abbildung 2.7a schematisch dargestellt. Nachdem G1, S und G2 abgeschlossen sind, wird die Mitose eingeleitet. Bei der Mitose handelt es sich um eine dynamische Phase von starker und ständiger Aktivität. Zur Verdeutlichung ist der gesamte Vorgang in mehrere, deutlich voneinander getrennte Phasen unterteilt, denen jeweils spezifische Vorgänge zugeordnet sind. Diese Phasen werden in der Reihenfolge des Ablaufs als **Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase** und **Telophase** bezeichnet. Ebenso wie die Interphase sind auch sie in ► Abbildung 2.7 schematisch dargestellt. Zu jeder schematischen Darstellung ist ein Foto abgebildet.

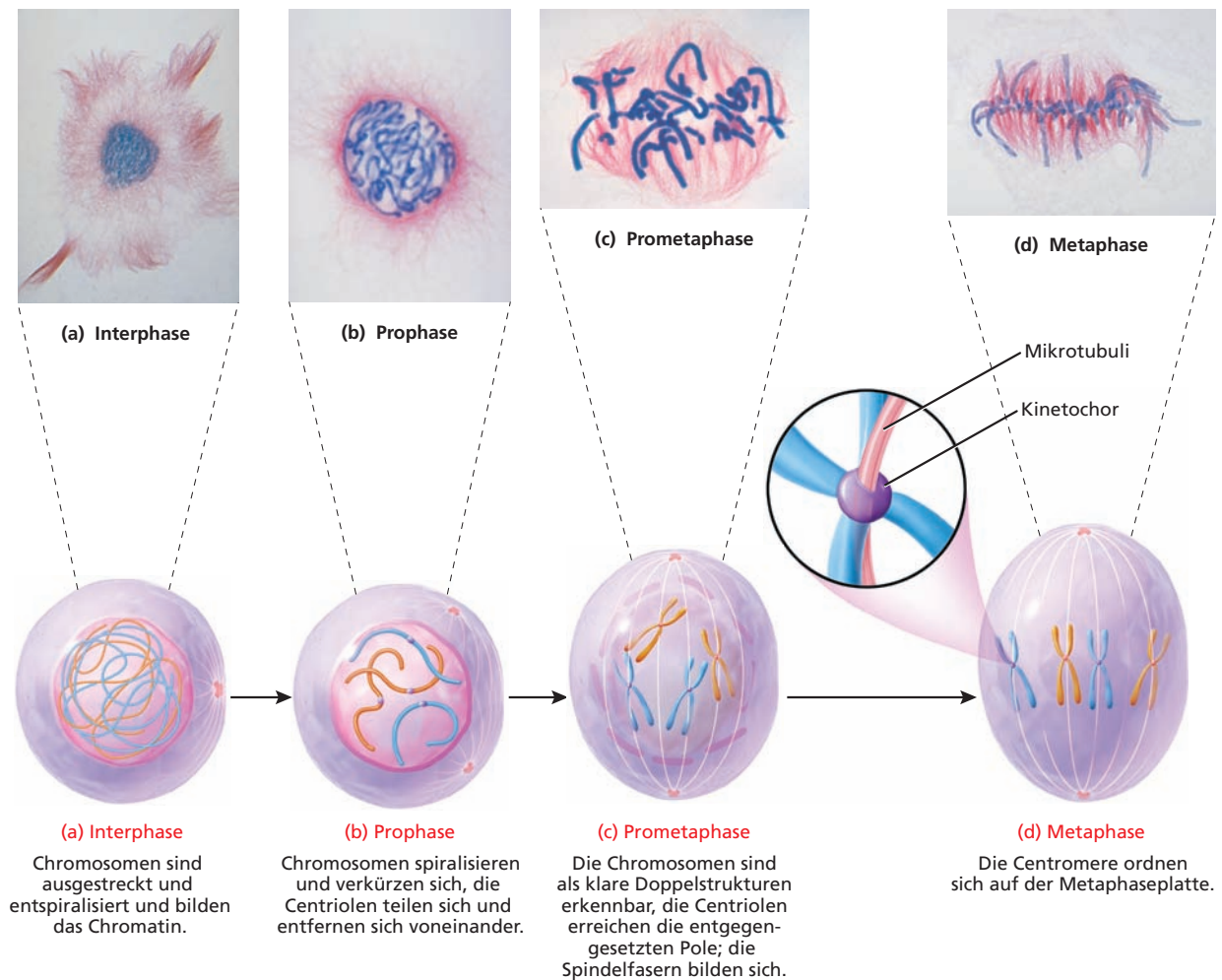


Abbildung 2.7: Mitose einer tierischen Zelle mit der diploiden Anzahl 4. Die Prozesse, die während jeder Phase ablaufen, sind im Text erklärt. Eines der beiden homologen Chromosomenpaare enthält längere, metazentrische Partner und das andere Chromosomenpaar kürzere, submetazentrische Partner. Das mütterliche Chromosom und das väterliche Chromosom eines jeden Paares sind in verschiedenen Farben dargestellt. In (f) veranschaulicht die späte Telophase einer pflanzlichen Zelle die Bildung der Zellplatte und das Fehlen der Centriolen. Die lichtmikroskopischen Aufnahmen, die die Phasen der Mitose darstellen, stammen von der Blume *Haemanthus*.

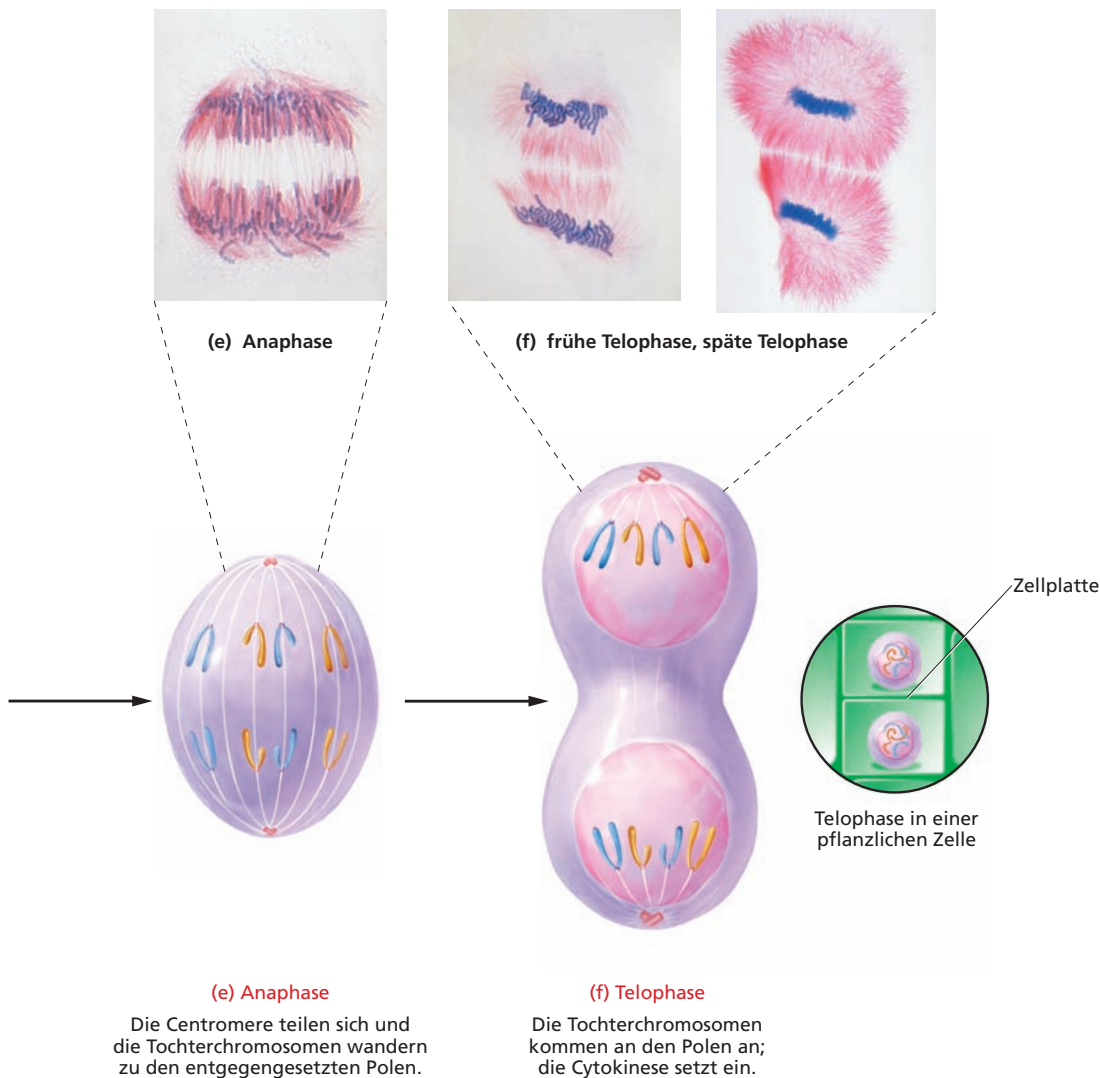
Die Prophase

Oftmals nimmt die Mitose mehr als die Hälfte der Prophase ein (► Abbildung 2.7b). Während der Prophase laufen mehrere wichtige Vorgänge ab. Eines der ersten Ereignisse der Prophase ist bei allen tierischen Zellen die Wanderung von zwei Centriolenpaaren zu den entgegengesetzten Enden der Zelle. Diese Strukturen befinden sich gleich außerhalb der Zellkernhülle in einer Region differenzierten Cytoplasmas, dem so genannten **Centrosom**. Man nimmt an, dass jedes Centriolenpaar aus einer reifen Einheit und einem kleineren, neu gebildeten Centriol besteht.

Die Richtung der Bewegung der Centriolen hat zur Folge, dass an den gegenüberliegenden Zellenden zwei Pole entstehen. Nach ihrer Wanderung sind die Centriolen dafür verantwortlich, die cytoplasmatischen Mikro-

tubuli in einer Reihe von **Spindelfasern** anzuordnen, die sich zwischen diesen beiden Polen bilden und dort bewegen. Dadurch entsteht eine Achse, entlang der die Chromosomenteilung stattfindet. Interessanterweise scheinen den meisten Pflanzenzellen (mit wenigen Ausnahmen), den Pilzen und bestimmten Algen die Centriolen zu fehlen. Spindelfasern sind aber trotzdem während der Mitose sichtbar. Daher sind die Centriolen nicht bei allen Organismen für die Anordnung der Spindelfasern verantwortlich.

Während die Centriolen sich bewegen, löst sich die Zellkernhülle auf und verschwindet allmählich. Auf ähnliche Weise zerfällt der Nucleolus innerhalb des Zellkerns. Während diese Vorgänge ablaufen, beginnen die diffusen Chromatinfasern sich so lange zu verdichten, bis deutlich voneinander unterscheidbare,



fadenähnliche Strukturen oder Chromosomen sichtbar werden. Es ist ganz deutlich zu erkennen, dass gegen Ende der Prophase jedes Chromosom tatsächlich eine der Länge nach gesplante Doppelstruktur ist, die nur an einem Punkt zusammengehalten wird, dem Centromer. Die beiden Teile eines jeden Chromosoms werden als **Chromatiden** bezeichnet.

Da die in jedem Chromatidenpaar enthaltene DNA die Verdoppelung eines einzelnen Chromosoms bedeutet, sind diese Chromatiden im Allgemeinen genetisch identisch. Aus diesem Grund werden sie als **Schwesterchromatiden** bezeichnet. Beim Menschen mit einer diploiden Anzahl von 46 wird die cytologische Präparation während der späten Prophase 46 Chromosomen zu Tage gefördert, die zufällig verteilt in der Region vorliegen, die zuvor der Zellkern einnahm.

Prometaphase und Anaphasechromosomenpaar

Der entscheidende Vorgang der nachfolgenden Phasen ist die Bewegung eines jeden Chromosoms von der Region des Centromers zum Äquator. In einigen Beschreibungen dieses Vorgangs bezieht sich der Begriff **Prometaphase** auf die Zeit der Chromosomenbewegung, während der Begriff **Metaphase** sich ganz streng auf die Chromosomenkonfiguration nach der Wanderung bezieht, wie in den ► Abbildungen 2.7c dargestellt. Der Äquator, den man auch als Metaphaseplatte bezeichnet, liegt in der Mitte der Zelle. Es handelt sich um eine Ebene, die waagrecht zur Achse ausgerichtet ist, die die Spindelfasern bilden. Die Bewegung wird dadurch möglich, dass die Spindelfasern an eine Struk-

tur binden, die mit dem Centromer eines jeden Chromosoms verknüpft ist. Diese Struktur trägt die Bezeichnung **Kinetochor**. Das Kinetochor besteht aus vielschichtigen Proteinplatten und entsteht an den gegenüberliegenden Enden eines jeden Centromers, wobei es fest an die beiden Schwesterchromatiden eines jeden Chromosoms bindet. Wenn es an die Mikrotubuli gebunden hat, wobei sich die Spindelfasern bilden, können die Schwesterchromatiden nun während der Anaphase zu den entgegengesetzten Polen gezogen werden.

Wir wissen heutzutage sehr viel über die Spindelfasern. Sie bestehen aus **Mikrotubuli**, die wiederum aus molekularen Untereinheiten des Proteins **Tubulin** bestehen. Mikrotubuli scheinen sich aus den beiden Centrosomregionen (in denen die Centriolen enthalten sind) zu bilden und an den gegenüberliegenden Enden der Zelle zu „wachsen“. Es sind dynamische Strukturen, die sich durch Anfügen oder Verlust polarisierter Tubulinuntereinheiten verlängern oder verkürzen. Die Mikrotubuli, die hauptverantwortlich für die Bewegung der Chromosomen sind, treten mit den Kinetochoren in Kontakt und binden an diese, während sie von der Centromerregion ausgehend heranwachsen. Man bezeichnet sie als **Kinetochormikrotubuli**. Ein Ende liegt in der Nähe der Centrosomregion (an einem Ende der Pole) und das andere ist im Kinetochor verankert. Beachten Sie, dass die Zahl der Mikrotubuli, die an das Kinetochor binden, je nach Spezies erheblich variiert. Die Hefe (*Saccharomyces*) besitzt nur einen einzigen Mikrotubulus, der an jede plattenähnliche Struktur des Kinetochors gebunden ist. Ein anderes Extrem stellen die mitotischen Säugetierzellen dar, bei denen an jeden Teil des Kinetochors 30 bis 40 Mikrotubuli gebunden sind.

Nach Abschluss der Metaphase ist jedes Centromer entlang des Äquators aufgereiht, wobei die Chromosomenarme sich in zufällig gebildeten Reihen nach außen erstrecken. Diese Konfiguration ist in den ► Abbildungen 2.7 d dargestellt.

Die Anaphase

Die Vorgänge, die für die Verteilung der Chromosomen während der Mitose von entscheidender Bedeutung sind, laufen während der kürzesten Phase der Mitose ab, der **Anaphase**. Während dieser Phase reißen die Schwesterchromatiden eines jeden Chromosoms auseinander und bewegen sich zu den gegenüberliegenden Enden der Zelle. Damit es zur vollständigen Trennung kommen kann, muss jede Centromerregion in zwei geteilt werden.

Dieser Vorgang signalisiert den Beginn der Anaphase. Wenn die Anaphase einsetzt, bezeichnet man jedes Chromatid als **Tochterchromosom**.

Die Bewegung der Tochterchromosomen zu gegenüberliegenden Polen der Zellen hängt von der Verbindung zwischen dem Centromer und der Spindelfaser ab. Neueste Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass die Chromosomenbewegung durch die Aktivität spezifischer Proteine, die im Allgemeinen als Motorproteine bezeichnet werden, angetrieben wird. Diese Proteine nutzen die Energie, die durch die Hydrolyse von ATP entsteht. Ihre Aktivität bildet die so genannten **molekularen Motoren** der Zelle. Diese Motoren arbeiten an mehreren Stellen innerhalb der sich teilenden Zelle, aber alle sind an der Aktivität der Mikrotubuli beteiligt und dienen letztendlich dazu, die Chromosomen an die gegenüberliegenden Enden der Zelle zu bewegen. Die Centromere eines jeden Chromosoms führen *scheinbar* den Weg während der Wanderung an, wobei die Chromosomenarme hinterher schleifen. Die Position des Centromers bestimmt während der Trennung die Form des Chromosoms (Abbildung 2.3).

Die Schritte, die während der Anaphase ablaufen, sind entscheidend dafür verantwortlich, dass jede neue Tochterzelle einen identischen Satz von Chromosomen erhält. Bei menschlichen Zellen wären jetzt 46 Chromosomen an jedem Pol vorhanden, eines von jedem ursprünglichen Schwesternpaar. In Abbildung 2.7 e ist die Anaphase vor ihrem Abschluss dargestellt.

PROBLEMLÖSUNG

Da an dieser Stelle zum ersten Mal ein weiterer neuer Aufgabentypus vorkommt, möchten wir Ihnen diesen zunächst vorstellen. Dieser Aufgabentypus erscheint in diesem und in den nachfolgenden Kapiteln mehrmals. Jedes Mal handelt es sich um ein Problem aus dem Aufgabenbereich Übungsaufgaben und Diskussionsfragen, der am Ende des Kapitels steht. Jede dieser Aufgaben bezieht sich auf die zuvor im Text behandelten Themen. Wir kommentieren die gestellte Aufgabe aus dem Aufgabenbereich Arbeitsaufträge und Diskussionsthemen und geben Ihnen einen Lösungshinweis, der Ihnen einen Denkanlass empfiehlt und bei der Lösung des Problems von Nutzen sein wird.

Zur Lösung der Übungsaufgabe 5 am Ende dieses Kapitels ist es erforderlich zu verstehen, was mit jedem Paar homologer Chromosomen während der Mitose geschieht.

Hinweis: Das Hauptproblem bei der Lösung dieser Aufgabe besteht darin zu begreifen, dass die Partner eines jeden homologen Paares sich während der Mitose nicht gleich verhalten, sondern ein individuelles Verhalten zeigen.

Die Telophase

Die **Telophase** ist die letzte Phase der Mitose und in Abbildung 2.7f dargestellt. Zu Beginn der Telophase liegen zwei vollständige Chromosomensätze vor, jedes an einem Pol der Zelle. Der wichtigste Vorgang ist die **Cytokinese**, die Teilung oder Aufteilung des Cytoplasmas. Die Cytokinese ist von entscheidender Bedeutung, wenn zwei neue Zellen aus einer hervorgehen sollen. Der Mechanismus unterscheidet sich bei pflanzlichen und tierischen Zellen erheblich. Bei den pflanzlichen Zellen wird eine **Zellplatte** synthetisiert und über die Region der Metaphaseplatte gelegt. Bei tierischen Zellen erfolgt dagegen eine Zusammenschnürung (Konstriktion) ganz ähnlich wie eine Schlaufe, die man um die Mitte eines Ballons bindet und zusammenzieht. Das Endergebnis ist das gleiche: Es entstehen zwei verschiedene Zellen.

Es ist nicht überraschend, dass der Vorgang der Cytokinese sich bei den Zellen der jeweiligen Organismen erheblich unterscheidet. Pflanzliche Zellen, die regelmäßige Formen besitzen und strukturell fester gebaut sind, benötigen einen Mechanismus, um neues Zellwandmaterial um die Plasmamembran herum abzulegen. Die Zellplatte, die während der Telophase niedergelegt wird, wird zur **Mittellamelle**. Folglich werden die erste und die zweite Schicht der Zellwand zwischen der Zellmembran und der **Mittellamelle** zu beiden Seiten der Grenzen zwischen den Tochterzellen abgelegt. Bei Tieren kommt es durch die Einschnürung der Zellmembran zur typischen **Zellfurche**, die charakteristisch für soeben geteilte Zellen ist.

Weitere Ereignisse, die für den Übergang von der Mitose zur Interphase erforderlich sind, werden gegen Ende der Telophase eingeleitet. Sie stellen eine allgemeine Umkehr der Vorgänge dar, die während der Prophase abliefen. In jeder neuen Zelle beginnen die Chromosomen sich zu entspiralisieren und werden wieder zu diffusum Chromatin, während sich die Zellkernhülle wieder um sie herum aufbaut. Der Nucleolus bildet sich allmählich wieder und wird in dem Zellkern zu Beginn der Interphase sichtbar. Auch die Spindelfasern verschwinden. Am Ende der Telophase treten die Zellen in die Interphase ein.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Woher sind uns die verschiedenen Stadien der Mitose bekannt?

Die Meiose

2.4

Im Gegensatz zur Mitose wird bei der Meiose die Menge genetischen Materials um die Hälfte verringert. Während die Mitose Tochterzellen mit einem vollen diploiden Satz hervorbringt, entstehen bei der Meiose Gameten oder Sporen mit nur einem haploiden Chromosomensatz. Während der geschlechtlichen Reproduktion verbinden sich die Gameten bei der Befruchtung und bilden den diploiden Satz, der in den Elternzellen vorkommt. In der Abbildung 2.8 werden die beiden Vorgänge miteinander verglichen, indem man den Vorgang bei zwei Paaren homologer Chromosomen nachvollzieht.

Die Meiose muss ein hochgradig spezifischer Vorgang sein, denn haploide Gameten oder Sporen besitzen per Definition genau einen Partner eines jeden homologen Chromosomenpaars. Nach erfolgreichem Abschluss stellt die Meiose die genetische Kontinuität von einer Generation zur nächsten sicher. Außerdem gewährleistet die geschlechtliche Reproduktion die genetische Vielfalt innerhalb der Mitglieder einer Spezies.

Bei Ihrer Beschäftigung mit der Meiose werden Sie sehen, dass der Vorgang Gameten hervorbringt. Diese sind durch viele einzigartige Kombinationen von mütterlichen und väterlichen Chromosomen innerhalb des haploiden Satzes gekennzeichnet. Mit solch einer überwältigenden genetischen Vielfalt innerhalb der Gameten ist bei der Befruchtung eine große Zahl von Chromosomenkombinationen möglich. Außerdem werden wir sehen, dass die Meiose, die man als **Crossing-over** bezeichnet, zu einem genetischen Austausch zwischen den Partnern eines jeden homologen Chromosomenpaares führt. Dadurch werden intakte Chromosomen gebildet, die Mosaik der mütterlichen und väterlichen Homologen sind, von denen sie abstammen. Dies fördert die potenzielle genetische Vielfalt bei den Gameten und den Nachkommen, die aus ihnen hervorgehen, noch stärker. Die geschlechtliche Vermehrung durchmischt deshalb das genetische Material, wodurch Nachkommen entstehen, die sich erheblich von ihren Eltern unterscheiden. Dieser Vorgang stellt die wichtigste Form der genetischen Rekombination innerhalb einer Spezies dar.

Überblick über die Meiose

Bei der vorangegangenen Diskussion haben wir die Punkte erwähnt, die man als die Ziele der Meiose ansieht. Bevor wir uns systematisch mit den einzelnen

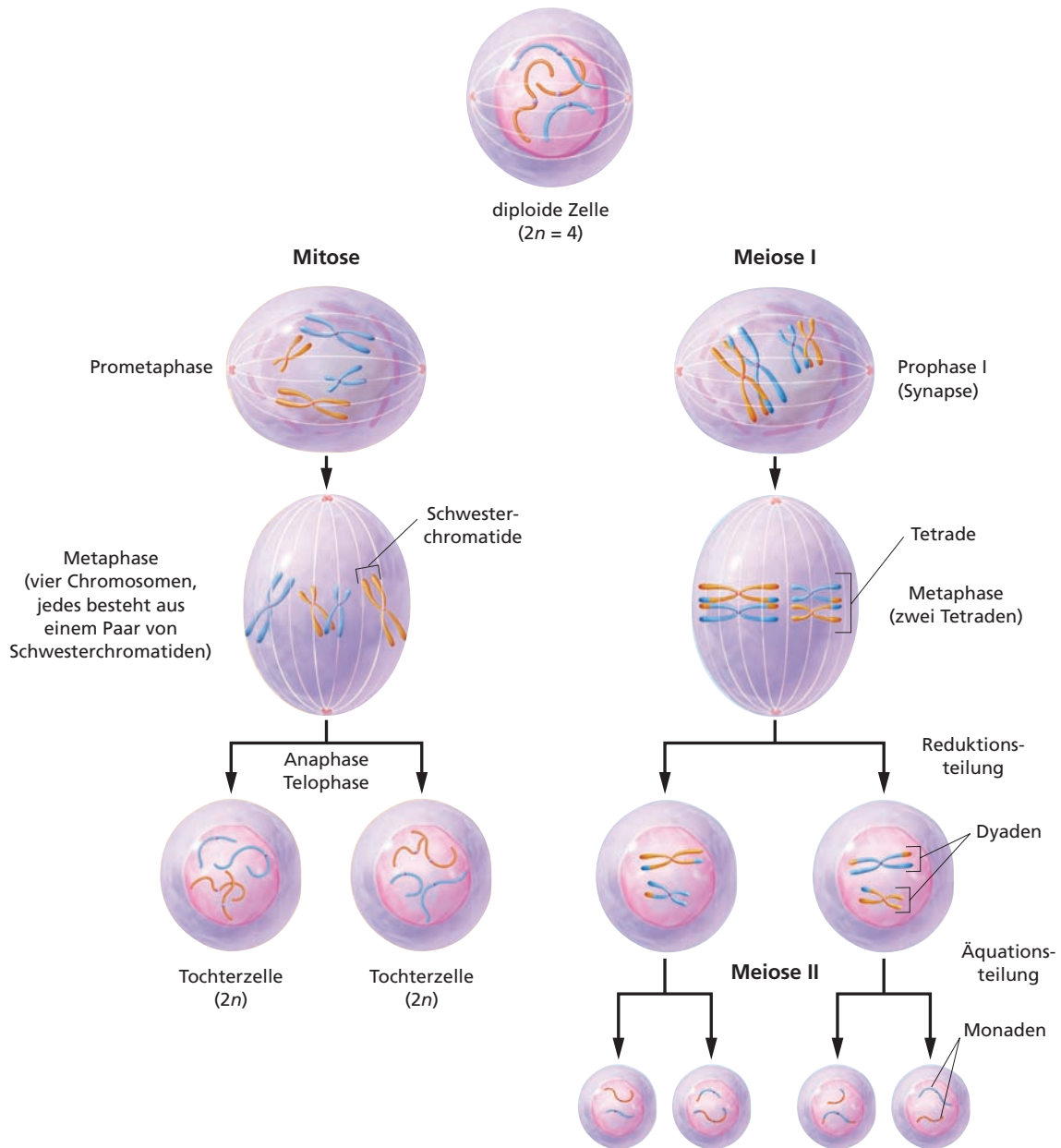


Abbildung 2.8: Überblick über die wichtigsten Ereignisse und Ergebnisse der Mitose und der Meiose. Ebenso wie in Abbildung 2.7 wird der Vorgang bei zwei Paaren homologer Chromosomen nachvollzogen.

Phasen dieses Vorgangs auseinandersetzen, werden wir kurz darauf eingehen, wie aus diploiden Zellen haploide Gameten und Sporen entstehen. Wir empfehlen Ihnen, während der Lektüre des folgenden Textabschnittes auf den Teil der ► Abbildung 2.8 zurückzugreifen, in dem die Phasen der Meiose dargestellt werden.

Wie Sie gesehen haben, verhält sich bei der Mitose jeder vom Vater und von der Mutter abstammende Partner eines homologen Chromosomenpaares während des Teilungsvorgangs unabhängig vom anderen. Im Gegensatz dazu bilden die homologen Chromosomenpaare zu Beginn der Meiose Paare; das heißt, sie bilden **Synapsen**.

Dieser synaptonemalale Komplex wird zu Beginn als **bivalent** bezeichnet. Aus ihm entsteht schließlich eine Einheit, die so genannte **Tetrade**, die aus vier Chromatiden besteht. Die Tatsache, dass vier Chromatiden vorliegen, beweist, dass sich die beiden Homologen (aus denen der bivalente Komplex besteht) tatsächlich verdoppelt haben. Daher sind zwei Teilungen erforderlich, um Haploidie zu erzielen.

Während der Meiose I, die man als **Reduktionsteilung** bezeichnet (da die Anzahl der Centromere, von denen jedes ein Chromosom repräsentiert, nach dieser Teilung um die Hälfte *verringert* wird) trennen sich die Bestand-

teile einer Tetrade – die zwei Homologe sind – und ergeben zwei **Dyaden**. Jede Dyade setzt sich aus zwei Schwesterchromatiden zusammen, die durch einen gemeinsamen Centromer verbunden sind. Während der Meiose II, die man als **Equationsteilung** bezeichnet (da die Anzahl der Centromere nach der Segregation *gleich* bleibt), spaltet sich jede Dyade in zwei **Monaden** eines jeden Chromosoms auf. Daher entstehen durch die Teilungen vier haploide Zellen.

Die erste meiotische Teilung: Prophase I

Wir gehen im Folgenden auf den genauen Ablauf der Meiose ein. Ebenso wie bei der Mitose handelt es sich bei der Meiose um einen Prozess, der sich in mehrere, aufeinander folgende Vorgänge gliedert. Wir benennen die Teilungsphasen nur deshalb, um die Erklärung zu vereinfachen. Vom genetischen Standpunkt aus charakterisieren drei Vorgänge das Anfangsstadium, die Prophase I (► Abbildung 2.9). Ebenso wie bei der Mitose verdichtet sich das in der Interphase auftretende Chromatin und spiralisiert sich zu sichtbaren Chromosomen. Dann, anders als bei der Mitose, durchlaufen die Chromosomen eines jeden homologen Chromosomenpaares eine weitere Phase und bilden Synapsen. Drittens erfolgt zwischen den synaptonemalen Homologen ein Austauschprozess, das so genannte Crossing-over. Auf Grund der Komplexität dieser genetischen Ereignisse hat man dieses Stadium der Meiose in fünf verschiedene Teile unterteilt: Leptotän, Zygotän, Pachytän, Diplotän und Diakinese.

Während wir in unserer Besprechung auf die Einzelphasen eingehen, bitten wir Sie, daran zu denken, dass die DNA der Chromosomen während der vorangegangenen Interphase repliziert wurde, obwohl diese während der frühesten Phasen der Meiose nicht erkennbar ist.

Das Leptotän

Während des **Leptotäns** beginnt sich das Interphasechromatin zu verdichten und die Chromosomen werden sichtbar, obwohl sie noch immer als ausgestreckte Fäden vorliegen. Auf jedem Chromosom befinden sich **Chromomere**, angeheftete verdichtete Chromosomen, die Perlen gleichen, die auf einem Strang aufgereiht wurden. Neueste Forschungsergebnisse legen nahe, dass ein Vorgang mit der Bezeichnung **Homologensuche** während des Leptotäns beginnt. Die Homologensuche findet statt, bevor sich die homologen Chromosomen zu Paaren gruppieren.

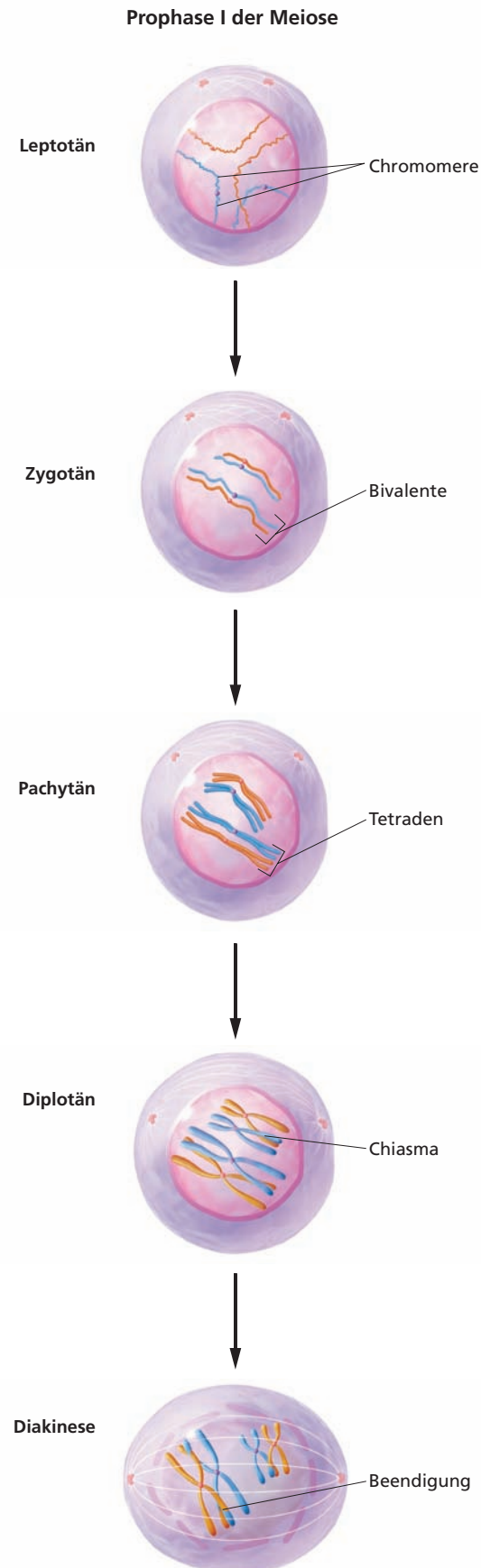


Abbildung 2.9: Die Unterphasen der meiotischen Prophase I für die in Abbildung 2.8 dargestellten Chromosomen.

Das Zygotän

Während des **Zygotäns** verkürzen und verdicken sich die Chromosomen weiter. Während der Homologensuche binden die homologen Chromosomen locker aneinander. Dieser Vorgang ist am Ende des Zygotäns abgeschlossen. Im Laufe der Meiose entsteht zwischen den homologen Chromosomen ein ultrastruktureller Bestandteil (nur unter dem Elektronenmikroskop sichtbar), den man als **synaptonemalen Komplex** bezeichnet. Später werden wir in diesem Kapitel auf diesen meiotischen Bestandteil näher eingehen.

Am Ende des Zygotäns bezeichnet man die homologen Chromosomen als **Bivalente**. Obwohl beide Partner eines jeden bivalenten Chromosoms ihre DNA bereits repliziert haben, ist jetzt noch nicht erkennbar, dass jeder Partner eine Doppelstruktur besitzt. Die Anzahl der bivalenten Chromosomen bei jeder Spezies ist gleich der haploiden (n) Anzahl.

Das Pachytän

Beim Übergang vom Zygotän zum **Pachytän** wird die Spiralisierung und Verkürzung der Chromosomen fortgesetzt. Der synaptonemale Komplex wird stärker zwischen den beiden bivalenten homologen Chromosomen ausgebaut. Dadurch wird die Paarung enger, die als Synapse bezeichnet wird. Verglichen mit der ungenauen Paarung während des Zygotäns sind die homologen Chromosomen jetzt nur noch 100 nm voneinander entfernt.

Während des Pachytäns ist jedes Homolog zuerst als Doppelstruktur erkennbar, wodurch ein sichtbarer Beweis für die frühere Replikation der DNA eines jeden Chromosoms erbracht wird. Daher enthält jedes bivalente Chromosom vier Chromatiden. Ebenso wie bei der Mitose werden die replizierten Moleküle als Schwesterchromatiden bezeichnet, während man die mütterlichen und väterlichen Teile eines homologen Chromosomenpaares Nichtschwesterchromatiden nennt. Die Struktur aus vier Komponenten bezeichnet man auch als **Tetrade**. Jede Tetrade enthält zwei Paar Schwesterchromatiden.

Das Diplotän

Während der darauf folgenden **Phase des Diplotäns** ist noch klarer erkennbar, dass jede Tetrade aus zwei Paaren von Schwesterchromatiden besteht. Innerhalb jeder Tetrade beginnt die Trennung eines jeden Paares von Schwesterchromatiden. Allerdings bleiben eine oder mehrere Regionen verbunden, während die Chromatiden entflochten werden. Man nimmt an, dass ein

Chiasma (Pl. **Chiasmata**) an Stellen entsteht, an denen es bei Nichtschwesterchromatiden zu einem genetischen Austausch kam, einem Vorgang, den wir zuvor als Crossing-over bezeichneten. Obwohl der physikalische Austausch zwischen Chromosomenregionen während des vorangegangenen Pachytäns erfolgte, ist das Ergebnis des Crossing-over nur sichtbar, wenn die verdoppelten Chromosomen zu segregieren beginnen. Das Crossing-over ist eine wichtige Quelle der genetischen Variabilität. Wie bereits zuvor angedeutet, entstehen während dieses Vorgangs neue Kombinationen des genetischen Materials.

Die Diakinese

Die letzte Phase der Prophase I bezeichnet man als **Diakinese**. Die Chromosomen entfernen sich voneinander, aber Nichtschwesterchromatiden bleiben über das Chiasma locker miteinander verbunden. Im Lauf der fortschreitenden Teilung bewegen sich die Chiasmata in Richtung der Enden der Tetrade. Dieser Vorgang mit der Bezeichnung **Terminalisierung** setzt während des späten Diplotäns ein und wird während der Diakinese abgeschlossen. Während der letzten Teilphase der Prophase I zerfallen der Nucleolus und der Zellkern und die beiden Centromere einer jeden Tetrade heften sich an die neu gebildeten Spindelfasern. Nach Abschluss der Prophase I liegen die Centromere einer jeden Tetrade in der Äquatorialplatte der Zelle.

Metaphase, Anaphase und Telophase I

Die noch folgenden Phasen der Meiose sind in ► Abbildung 2.10 dargestellt. Nach der ersten meiotischen Prophase finden Ereignisse statt, die denen der Mitose ähneln. Während der Metaphase der ersten Teilung (**Metaphase I**) haben sich die Chromosomen maximal verkürzt und verdickt. Die endgültig ausgebildeten Chiasmata einer jeden Tetrade sind sichtbar und scheinen die einzige Verbindung zu sein, die die Nichtschwesterchromatiden zusammenhält. Jede Tetrade tritt mit den Spindelfasern in Wechselwirkung, wodurch die Bewegung zur Metaphaseplatte ermöglicht wird. Die Aufreihung einer jeden Tetrade vor dieser Anaphase erfolgt nicht gerichtet. Die eine Hälfte einer jeden Tetrade wird zufällig zu einem Pol und die andere Hälfte zum anderen Pol gezogen.

Während der Phase der Meiose I hält ein einziges Centromer jedes Paar von Schwesterchromatiden zusammen. Sie trennen sich *nicht*. Während der **Anaphase I** wird eine Hälfte einer jeden Tetrade (ein Paar von

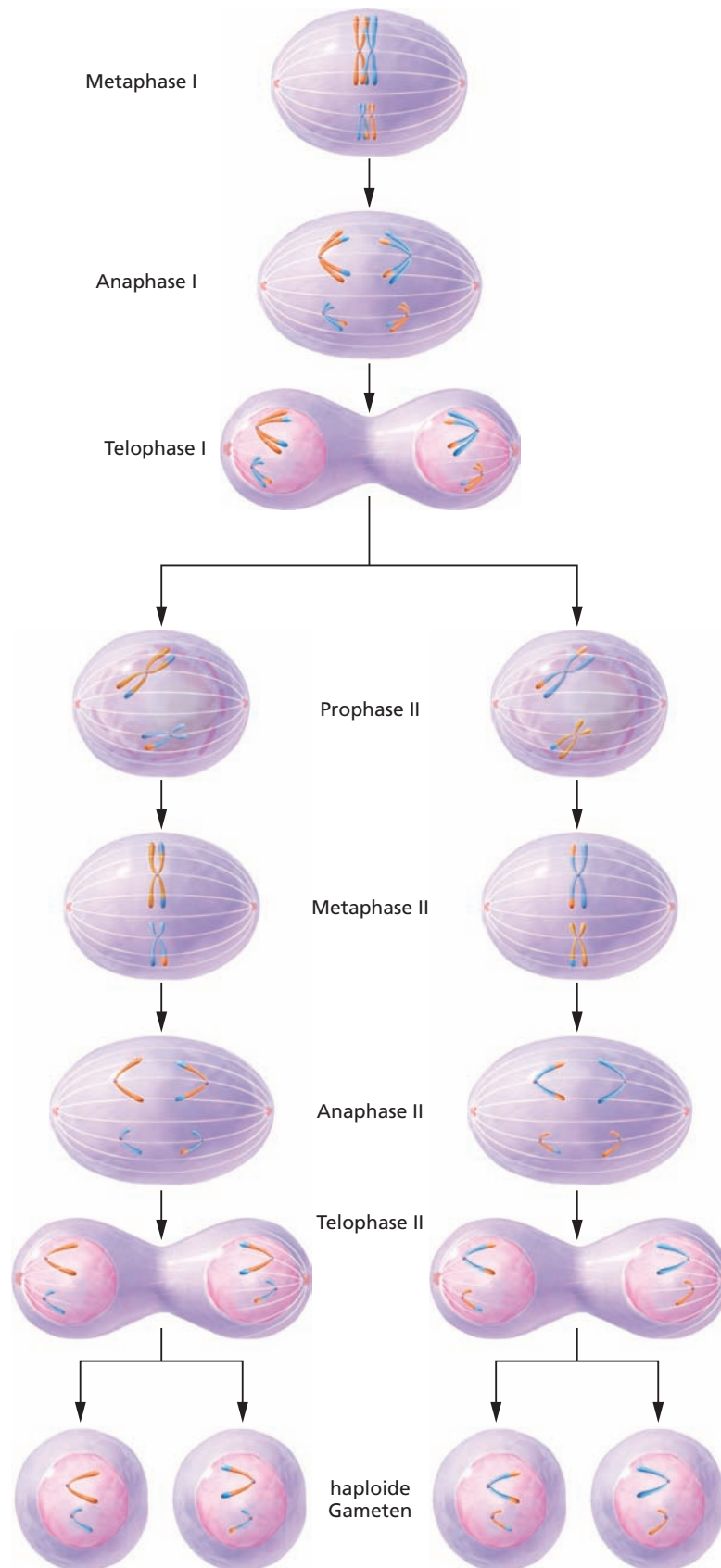


Abbildung 2.10: Die wichtigsten Vorgänge während der Meiose in einer tierischen Zelle mit der diploiden Anzahl 4, angefangen mit der Metaphase I. Beachten Sie, dass die Kombination von Chromosomen in den Zellen, die nach der Telophase II gebildet werden, von der zufälligen Anordnung einer jeden Tetrade und Dyade auf der Äquatorialplatte während der Metaphase I und der Metaphase II abhängt. Mehrere andere Kombinationen, die nicht dargestellt sind, können auch entstehen. Die hier dargestellten Vorgänge werden im Text beschrieben.

Schwesterchromatiden – eine so genannte **Dyade**) zu einem Pol der sich teilenden Zelle gezogen. Dieser Segregationsvorgang stellt die physikalische Grundlage des Vorgangs dar, den wir als **Disjunction** bezeichnen, die Segregation der Chromosomen. Gelegentlich kommt es zu Fehlern während der Meiose und es wird keine Trennung vollzogen, worauf wir später in diesem Kapitel eingehen werden. Der Begriff **Nondisjunction** beschreibt einen solchen Fehler. Bei Abschluss einer normalen Anaphase I liegt an jedem Pol eine Reihe von Dyaden vor, die der haploiden Anzahl entspricht.

Hätte während der ersten meiotischen Prophase kein Crossing-over stattgefunden, dann würde jede Dyade an jedem Pol entweder nur aus väterlichen oder mütterlichen Chromatiden bestehen. Allerdings entstehen durch die Austauschvorgänge während des Crossing-over Mosaikchromatiden väterlichen und mütterlichen Ursprungs.

Bei vielen Organismen zeigt sich während der **Telophase I** eine Zellkernmembran, die sich um die Dyaden bildet. Dann tritt der Zellkern in eine kurze Interphase ein. In anderen Fällen gehen die Zellen direkt von der ersten Anaphase in die zweite meiotische Teilung über. Wenn eine Interphase stattfindet, dann replizieren die Chromosomen nicht, weil sie bereits aus zwei Chromatiden bestehen. Im Allgemeinen ist die meiotische Telophase wesentlich kürzer als die entsprechende Phase der Mitose.

Die zweite meiotische Teilung

Eine zweite Teilung, die man als die **Meiose II** bezeichnet, ist unbedingt erforderlich, damit jede Gamete oder Spore nur ein Chromatid der ursprünglichen Tetrade erhält. Die charakteristischen Schritte der Meiose II sind im unteren Teil der ► Abbildung 2.10 dargestellt. Während der **Prophase II** besteht jede Dyade aus einem Paar von Schwesterchromatiden, die durch ein gemeinsames Centromer verbunden sind. Während der **Metaphase II** werden die Centromere auf der Äquatorialplatte angeordnet. Beginnen sie sich zu trennen, so setzt die **Anaphase II** ein, und die Schwesterchromatiden einer jeden Dyade werden an die gegenüberliegenden Pole gezogen.

Da die Anzahl der Dyaden der haploiden Anzahl entspricht, weist die **Telophase II** einen Partner eines jeden Paares homologer Chromosomen auf, die an jedem Pol vorliegen. Jedes Chromosom bezeichnet man als **Monade**. Im Anschluss an die Cytokinese während der

Telophase II können vier haploide Gameten aus einem einzigen meiotischen Vorgang hervorgehen. Am Ende der Meiose ist nicht nur der haploide Zustand erreicht, sondern jede Monade ist eine Kombination aus mütterlicher und väterlicher genetischer Information, falls ein Crossing-over stattgefunden hat. Folglich werden die Nachkommen jeder Gamete eine Mischung genetischer Informationen erhalten, die ursprünglich in seinen oder ihren Großeltern vorlag. Daher erhöht die Meiose bei jeder nachfolgenden Generation in entscheidendem Maß den Grad genetischer Variabilität.

PROBLEMLÖSUNG

Zur Lösung der Übungsaufgabe 9 am Ende dieses Kapitels ist es erforderlich zu verstehen, was mit den mütterlichen und väterlichen Partnern eines jeden homologen Chromosomenpaars während der Meiose geschieht.

Hinweis: Das Hauptproblem, das sich bei der Lösung dieser Aufgabe stellt, besteht darin zu verstehen, dass mütterliche und väterliche homologe Chromosomen während der Meiose Synapsen bilden. Sobald klar ist, dass jedes Chromatid sich verdoppelt hat, wodurch während der frühen Phasen der Meiose eine Tetrade gebildet wird, verhält sich jedes ursprüngliche Paar als Einheit und führt während der Anaphase I zu zwei Dyaden.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Woher wissen wir, dass sich das Endergebnis der Meiose von dem der Mitose unterscheidet?

Die Entwicklung der Gameten während der Spermatogenese und Oogenese

2.5

Obwohl die Ereignisse, die während der meiotischen Teilungen ablaufen, denen ähneln, die in den Zellen der meisten tierischen Spezies während der Gametogenese stattfinden, gibt es gewisse Unterschiede zwischen der Bildung der männlichen Gamete (Spermatogenese) und einer weiblichen Gamete (Oogenese). In ► Abbildung 2.11 sind diese Vorgänge zusammengefasst.

Die **Spermatogenese** läuft in den Hoden ab, den männlichen Reproduktionsorganen. Dieser Vorgang beginnt mit dem verstärkten Wachstum einer nicht diffe-

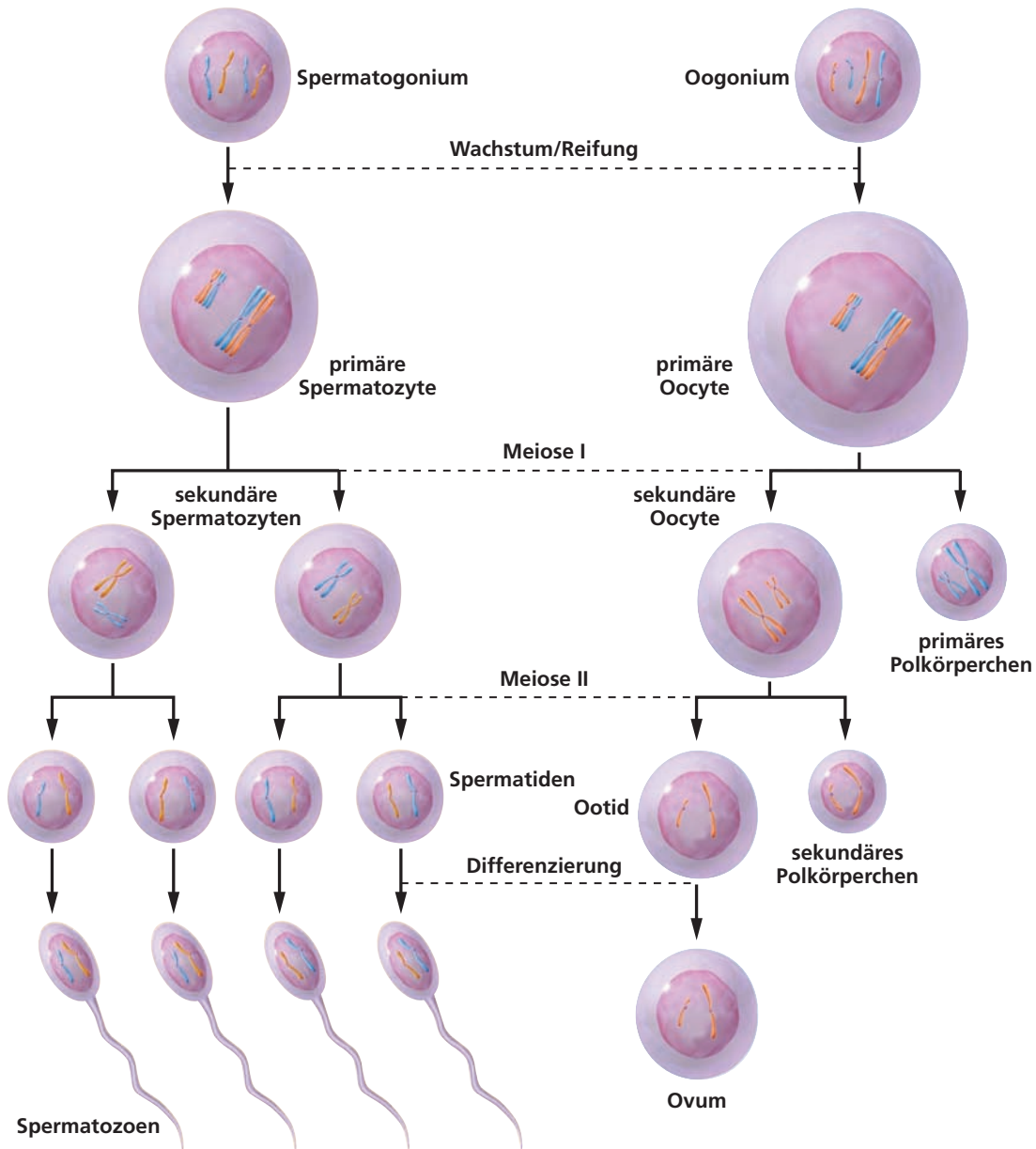


Abbildung 2.11: Spermatogenese und Oogenese bei tierischen Zellen.

renzierten diploiden Keimzelle, die man als **Spermatogonium** bezeichnet. Diese Zelle vergrößert sich zu einer **primären Spermatozyte**, die eine erste meiotische Teilung durchläuft.

Das Produkt dieser Teilung mit der Bezeichnung **sekundäre Spermatozyte** enthält eine haploide Anzahl von Dyaden. Die sekundären Spermatozyten durchlaufen dann eine zweite meiotische Teilung, wobei jede dieser Zellen zwei haploide **Spermatiden** bildet. Spermatiden durchlaufen eine Reihe von Entwicklungsstadien, die **Spermiogenese**, und werden hoch spezialisierte, bewegliche **Spermatozoen** oder **Spermien**. Alle während der Spermatogenese gebildeten Spermazel-

len erhalten eine gleich große Menge genetischen Materials und Cytoplasmas.

Die Spermatogenese kann bei reifen männlichen Tieren kontinuierlich oder periodisch ablaufen, wobei ihr Beginn von der Natur des reproduktiven Kreislaufs der jeweiligen Spezies bestimmt wird. Tiere, die sich das gesamte Jahr hindurch reproduzieren, bilden kontinuierlich Sperma, während bei denjenigen mit begrenzter Fortpflanzungsperiode die Spermatogenese auf eine bestimmte Jahreszeit begrenzt ist und nur während dieser Zeit Sperma gebildet wird.

Bei der tierischen **Oogenese** bilden sich die **Ova** (Sing. **Ovum**) oder die Eizellen in den Eierstöcken, den

weiblichen Reproduktionsorganen. Die Tochterzellen entstehen durch die beiden meiotischen Teilungen und erhalten zu gleichen Teilen genetisches Material, aber *nicht* die gleiche Mengen Cytoplasma. Stattdessen wird während der ersten Teilung fast das gesamte Cytoplasma der **Oocyte I. Ordnung**, das vom **Oogonium** stammt, in einer der beiden Tochterzellen konzentriert. Die Konzentration des Cytoplasmas ist erforderlich, weil eine der Hauptaufgaben des reifen Ovums darin besteht, den Embryo, der nach der Befruchtung entsteht, zu ernähren.

Während der ersten meiotischen Anaphase der Oogenese segregieren die Tetraden der Oocyte I. Ordnung und die Dyaden bewegen sich in Richtung der gegenüberliegenden Pole. Während der ersten Telophase werden die an den Polen gelegenen Dyaden zusammen mit sehr wenig Cytoplasma abgeschnitten und bilden das **primäre Polkörperchen**. Die bei dieser ersten meiotischen Teilung gebildete Tochterzelle enthält den größten Teil des Cytoplasmas und wird als **Oocyte II. Ordnung** bezeichnet. Das erste Polkörperchen kann sich wieder teilen, wobei zwei kleine haploide Zellen entstehen, es muss aber keine Teilung stattfinden. Das reife Ovum wird dann während der zweiten meiotischen Teilung von der Oocyte II. Ordnung gebildet. Während dieses Teilungsvorgangs teilt sich das Cytoplasma der Oocyte II. Ordnung ungleich auf, wobei ein **Ootid** und ein **sekundäres Polkörperchen** entstehen. Das Ootid differenziert sich dann zum reifen Ovum.

Anders als bei den Teilungsvorgängen der Spermatogenese können die beiden meiotischen Teilungen nicht kontinuierlich ablaufen. Bei einigen tierischen Spezies können die beiden Teilungsvorgänge unmittelbar aufeinander folgen. Bei anderen, darunter auch beim Menschen, beginnt die erste Teilung aller Oocyten im Eierstock, in dem der Embryo liegt, bleibt aber in der Prophase I. Viele Jahre später setzt die Meiose unmittelbar vor dem Eisprung ein. Diese zweite Teilung wird erst nach der Befruchtung abgeschlossen.

PROBLEMLÖSUNG

Zur Lösung der Übungsaufgabe 14 am Ende dieses Kapitels ist es erforderlich, den Vorgang der Meiose während der Oogenese zu verstehen.

Hinweis: Zur Beantwortung dieser Aufgabe müssen Sie beachten, dass das Crossing-over während der Meiose I zwischen jedem Paar homologer Chromosomen stattfindet.

Geschlechtliche Vermehrung

2.6

Der Vorgang der Meiose ist für die erfolgreiche geschlechtliche Reproduktion aller diploiden Organismen von entscheidender Bedeutung. Durch diesen Mechanismus wird die diploide Menge genetischer Information zur haploiden Menge reduziert. Bei Tieren führt die Meiose zur Bildung von Gameten, während bei Pflanzen haploide Sporen gebildet werden, was wiederum zur Bildung haploider Gameten führt.

Außerdem liefert die Meiose die Grundlage für die Bildung umfangreicher genetischer Variabilität zwischen den Mitgliedern einer Population. Wie wir gelernt haben, enthält jeder diploide Organismus seine genetische Information in Form homologer Chromosomenpaare, wobei jeder Partner eines jeden Paares von einem mütterlichen Elternteil und ein Partner von einem väterlichen Elternteil abstammt. Nach der Reduktion zur Haploidie enthalten die Gameten oder Sporen entweder den mütterlichen oder den väterlichen Vertreter eines jeden homologen Chromosomenpaars. Während der geschlechtlichen Reproduktion vermag dieser Vorgang sehr große Mengen genetisch unterschiedlicher Gameten hervorzubringen.

Da die Anzahl homologer Chromosomen (die haploide Anzahl) steigt, vergrößert sich bei jeder Gamete auch die Zahl möglicher Kombinationen mütterlicher und väterlicher Chromosomen. Ein Organismus kann die Anzahl $2n$ von Kombinationen bilden, wobei n die haploide Anzahl ist. So wird zum Beispiel ein Organismus mit der haploiden Anzahl $10 \cdot 2^{10}$ oder 1024 Kombinationen bilden. Nun berechnen Sie die Anzahl möglicher Kombinationen von Spermien oder Eizellen bei unserer eigenen Spezies: 2^{23} . Wenn Sie die Antwort gefunden haben, so müssen Sie einfach von der potenziellen genetischen Variabilität in Folge der Meiose beeindruckt sein.

Der Vorgang des Crossing-over während der meiotischen Prophase I verteilt die genetische Information zwischen den mütterlichen und väterlichen Partnern eines jeden homologen Chromosomenpaares nochmals neu. Daraus ergeben sich unendlich viele Varianten eines jeden Homologen bei den Gameten, die von entweder intakten mütterlichen oder väterlichen Chromosomen, bei denen kein Austausch stattfand, bis zu einer Mischung mütterlicher oder väterlicher Bestandteile reichen, je nachdem, wo ein oder mehrere Austausche während des Crossing-over stattfanden.

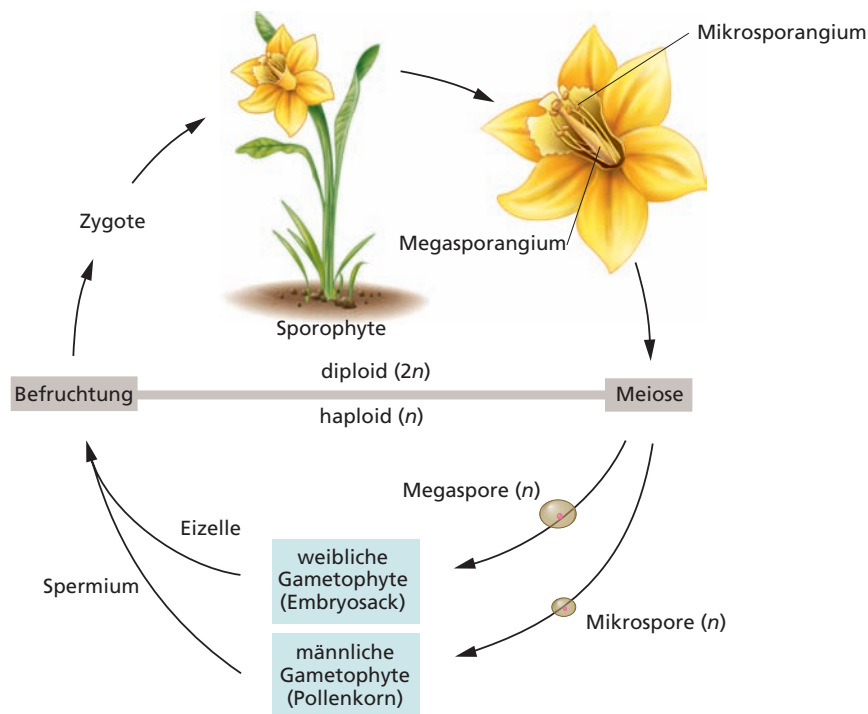


Abbildung 2.12: Generationswechsel zwischen der diploiden Sporophyte ($2n$) und der haploiden Gametophyte (n) einer vielzelligen Pflanze. Die Vorgänge der Meiose und der Befruchtung überbrücken die beiden Phasen des Lebenszyklus. Hier ist ein Bedecktsamer abgebildet, bei dem das Sporophytenstadium das vorherrschende Stadium ist.

Alles in allem sind die beiden wichtigsten Aspekte der Meiose, dass der Vorgang für Folgendes verantwortlich ist:

- 1 Beibehalten äquivalenter genetischer Information von einer Generation zur nächsten und
- 2 weit reichende genetische Variation innerhalb der Populationen.

An dieser Stelle ist es wichtig, kurz auf die bedeutende Rolle der Meiose in den Lebenszyklen der Pilze und Pflanzen einzugehen. Bei vielen Pilzen besteht das wichtigste Stadium des Lebenszyklus aus haploiden vegetativen Zellen. Sie entstehen durch Meiose und vermehren sich durch mitotische Zellteilung. Bei vielzelligen Pflanzen wechselt der Lebenszyklus zwischen dem diploiden **Sporophytenstadium** und dem haploiden **Gametophytenstadium**. Obwohl eine dieser Phasen bei den verschiedenen Pflanzengruppen während des „Generationswechsels“ dominiert, bilden die Vorgänge der Meiose und der Befruchtung die „Brücke“ zwischen den Generationen der Sporophyte und der Gametophyte (► Abbildung 2.12). Daher ist die Meiose ein lebenswichtiger Bestandteil des pflanzlichen Lebenszyklus.

Schließlich können wir uns fragen, was passiert, wenn die Meiose nicht das normale Produkt hervorbringen vermag. In seltenen Fällen findet während der

Miose I oder der Meiose II keine Trennung oder Disjunktion der Chromatiden einer Tetrade oder Dyade statt. Stattdessen bewegen sich beide Partner während der Anaphase zum gleichen Pol. Ein solches Ereignis bezeichnet man als **Nondisjunction**, weil die beiden Teile nicht segregieren. Eine Nondisjunction während der Meiose I oder der Meiose II bringt Gameten mit im Vergleich zur haploiden Anzahl anormaler Chromosomenzahl hervor. Wenn solch eine Gamete an der Befruchtung mitwirkt, wird oftmals ein anormaler Nachkomme hervorgebracht. Dies wird eines der Hauptthemen von Kapitel 8 sein.

PROBLEMLÖSUNG

Die Übungsaufgabe 20 am Ende dieses Kapitels bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit, dass jede Mischung mütterlicher und väterlicher Homologe zusammen schließlich eine Gamete ergeben.

Hinweis: Sie müssen die Wahrscheinlichkeitsgesetze hier auf eine Vielzahl von Ereignissen anwenden, die unabhängig voneinander stattfinden. Dazu gehört das Produktgesetz, bei dem die Wahrscheinlichkeit, dass mehrere Ereignisse gleichzeitig ablaufen, gleich ist dem Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten.

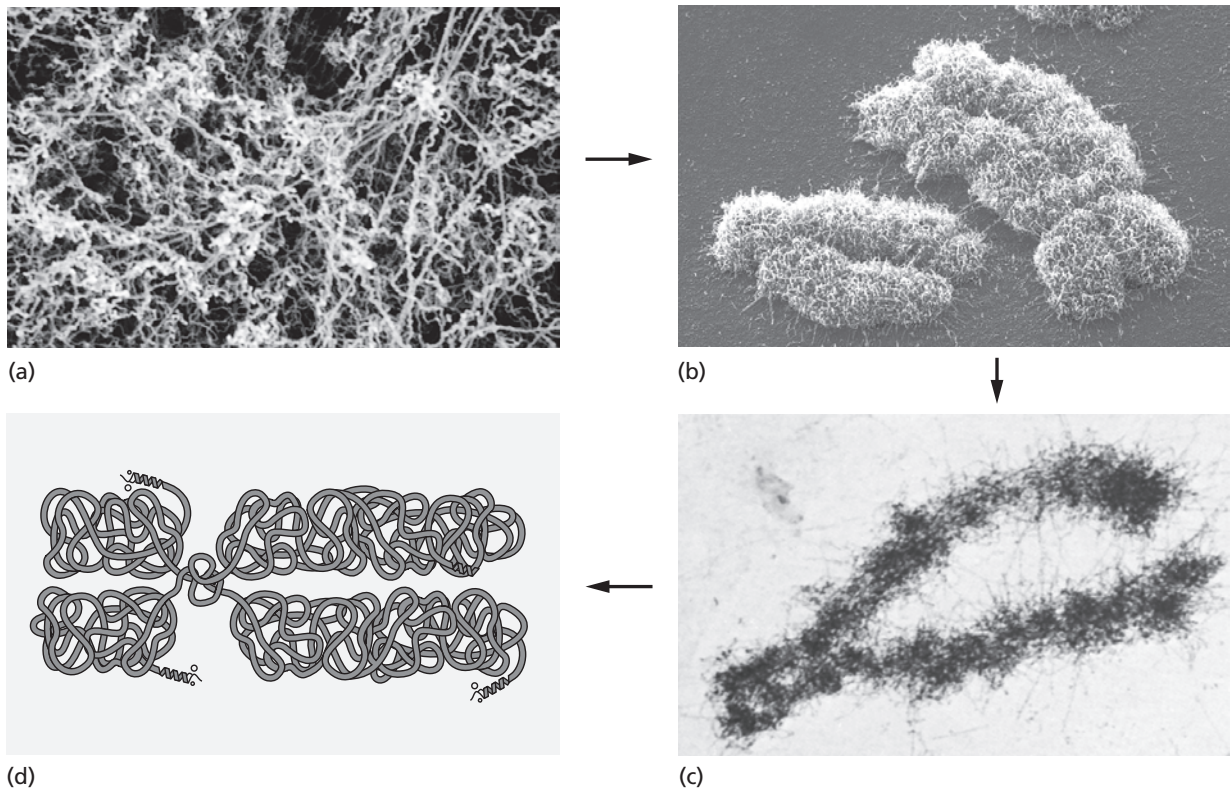


Abbildung 2.13: Vergleich von (a) den für den Interphasezellkern typischen Chromatinfasern mit (b) und (c) Metaphasechromosomen, die vom Chromatin während der Mitose stammen. In Bild (d) sind die mitotischen Chromosomen und ihre verschiedenen Bestandteile schematisch dargestellt. Es wird gezeigt, wie Chromatin verdichtet wird. Die Abbildungen (a) und (c) sind elektronenmikroskopische Aufnahmen, während es sich bei Abbildung (b) um eine rasterelektronenmikroskopische Aufnahme handelt.

Die cytologische Beschaffenheit der mitotischen und meiotischen Chromosomen

2.7

Bisher haben wir uns in diesem Kapitel hauptsächlich mit den mitotischen und meiotischen Chromosomen beschäftigt und ihr Verhalten während der Zellteilung und der Gametenbildung behandelt. Sie wundern sich vielleicht, warum Chromosomen nicht während der Interphase sichtbar sind, aber während der Mitose und der Meiose. Elektronenmikroskopische Untersuchungen haben eindeutig gezeigt, warum Chromosomen während einiger Teilungsphasen sichtbar sind.

Chromatin und Chromosomen

Während der Interphase kommen nur verstreute Chromatinfasern im Zellkern vor (► Abbildung 2.13 a). Nach Beginn der Mitose spiralisieren und falten sich die Fasern und verdichten sich zu den typischen mitotischen Chromosomen (► Abbildung 2.13 b). Wenn sich die Fa-

sern, aus denen die mitotischen Chromosomen bestehen, auflösen, dann zeigen die Regionen größter Loslösung einzelne Fasern, die denen ähneln, die man im Interphasechromatin erkennt (► Abbildung 2.13 c). Es scheinen sehr wenige Faserenden vorzuliegen und in einigen Fällen kann man gar keine sehen. Stattdessen scheinen einzelne Fasern rückwärts in das Innere hin Schleifen zu bilden. Solche Fasern haben sich offensichtlich umeinander gedreht und spiralisiert, wobei sie das regelmäßige Muster eines mitotischen Chromosoms bildeten. Während der späten Telophase der Mitose und weiterhin während der G1-Phase der Interphase entwinden sich die Chromosomen und bilden lange, für das Chromatin typische Fasern, die aus DNA und daran gebundenen Proteinen bestehen, besonders aus Proteinen mit der Bezeichnung Histone. In dieser physikalischen Anordnung kann die DNA während der Transkription und Replikation am effektivsten arbeiten.

Elektronenmikroskopische Beobachtungen mitotischer Chromosomen während der verschiedenen Phasen der Entspiralisierung brachten Ernest DuPrav zur Postulierung des **Modells der „gefalteten Faser“** (*folded-*

fiber model), das in ► Abbildung 2.13 d dargestellt ist. Während der Metaphase besteht jedes Chromosom aus zwei Schwesterchromatiden, die durch das Centromer verbunden sind. Jeder Arm des Chromatids scheint aus einer einzigen Faser zu bestehen, die ganz ähnlich einem Garnstrang gewickelt ist. Diese Faser besteht aus dicht spiralisierte doppelsträngiger DNA und Protein. Ein ordnungsgemäß ablaufender Spiralisierung-Drehungs-Verdichtungs-Prozess scheint an dem Übergang von Interphasechromatin zu den verdichteteren mitotischen Chromosomen mitzuwirken. Man nimmt an, dass während des Übergangs von der Interphase zur Prophase innerhalb einer Chromatinfaser eine 5000-fache Kontraktion in der DNA-Länge stattfindet! Dieser Vorgang muss mit höchster Genauigkeit ablaufen, schaut man sich die hochgradig geordnete Natur und einheitliche Form mitotischer Chromosomen bei allen Eukaryoten an. Achten Sie besonders bei den mikroskopischen Aufnahmen auf die deutliche Unterscheidung zwischen den Schwesterchromatiden, aus denen jedes Chromosom besteht. Sie werden nur von dem einzigen Centromer zusammengehalten, das sie sich vor der Anaphase teilen.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Woher wissen wir, dass die mitotischen Chromosomen aus Chromatin der Interphase gebildet werden?

Der synaptonemale Komplex

Man hat das Elektronenmikroskop auch dazu benutzt, einen weiteren ultrastrukturellen Baustein des Chromosoms sichtbar zu machen, den man in den Zellen nur während der Meiose vorfindet. Diese Struktur, die wir während unserer Besprechung der ersten meiotischen Prophase einführen, befindet sich zwischen den durch Synapsen verbundenen Homologen und wird als **synaptonemaler Komplex** bezeichnet.

Im Jahr 1956 beobachtete Montrose Moses diesen Komplex in den Spermatozyten von Flusskrebsen und Don Fawcett beobachtete ihn in den Spermatozyten von Tauben und Menschen. Da es zu jener Zeit noch keine zufrieden stellende Erklärung für den Mechanismus der Synapse oder des *Crossing-over* sowie der Bildung von Chiasmata gab, begannen sich viele Forscher für diese Struktur zu interessieren. Mit wenigen Ausnahmen zeigten die darauf folgenden Untersuchungen, dass der synaptonemale Komplex bei den meisten pflanzlichen

und tierischen Zellen während der Meiose sichtbar wird.

Wie Sie aus der elektronenmikroskopischen Aufnahme in ► Abbildung 2.14 a ersehen können, handelt es sich beim synaptonemalen Komplex um eine dreigeteilte Struktur. Das zentrale Element ist im Allgemeinen weniger dicht und dünner (100–150 Å) als die zwei identischen äußeren Elemente (500 Å). Die äußeren Strukturen, die man als laterale Elemente bezeichnet, sind auf beiden Seiten eng mit den durch Synapsen verbundenen Homologen verknüpft. Durch selektive Färbung vermochte man aufzuklären, dass diese lateralen Elemente vor allem aus DNA und Protein bestehen. Dies legt nahe, dass Chromatin einer ihrer wichtigsten Bestandteile ist. Einige DNA-Fibrillen durchqueren diese lateralen Elemente, wobei sie zu dem zentralen Element Verbindungen herstellen, das wiederum vor allem aus Protein besteht. ► Abbildung 2.14 b ist eine schematische Darstellung einer elektronenmikroskopischen Aufnahme, die mit der vorangegangenen Beschreibung im Text übereinstimmt.

Die Bildung des synaptonemalen Komplexes beginnt vor dem Pachytän. Bereits im Leptotän der ersten meiotischen Prophase erkennt man laterale Elemente in Verbindung mit Schwesterchromatiden. Noch müssen sich die Homologen miteinander verbinden und liegen willkürlich zerstreut im Zellkern. Wie wir bereits sahen, werden die Homologen in der nächsten Phase, dem Zygotän, damit beginnen, sich locker aufzureihen. Sie bleiben aber ungefähr noch 300 nm voneinander entfernt. Dann, während des Pachytäns, wenn die Bildung des Komplexes abgeschlossen ist, erfolgt eine enge Verbindung zwischen den Homologen, was für die Synapse typisch ist. Bei einigen diploiden Organismen läuft dieser Vorgang nach dem Reißverschlussverfahren ab. Er beginnt an den Enden der Chromosomen, die an die Kernmembran angeheftet sein können.

Der synaptonemale Komplex ist der Motor für die Paarung der Homologen und ihrer anschließenden Segregation während der Meiose, in deren Verlauf keine synaptonemalen Komplexe entstehen. Daher ist es möglich, dass die Funktion dieser Struktur noch weiter reichen wird als zur Bildung bivalenter Komplexe.

In bestimmten Fällen, in denen es während der Meiose nicht zur Bildung synaptonemaler Komplexe kommt, bleibt die Synapse unvollständig und das Crossing-over wird reduziert oder ausgeschaltet. Bei der männlichen *Drosophila melanogaster*, bei der man im Allgemeinen keine synaptonemalen Komplexe sieht,

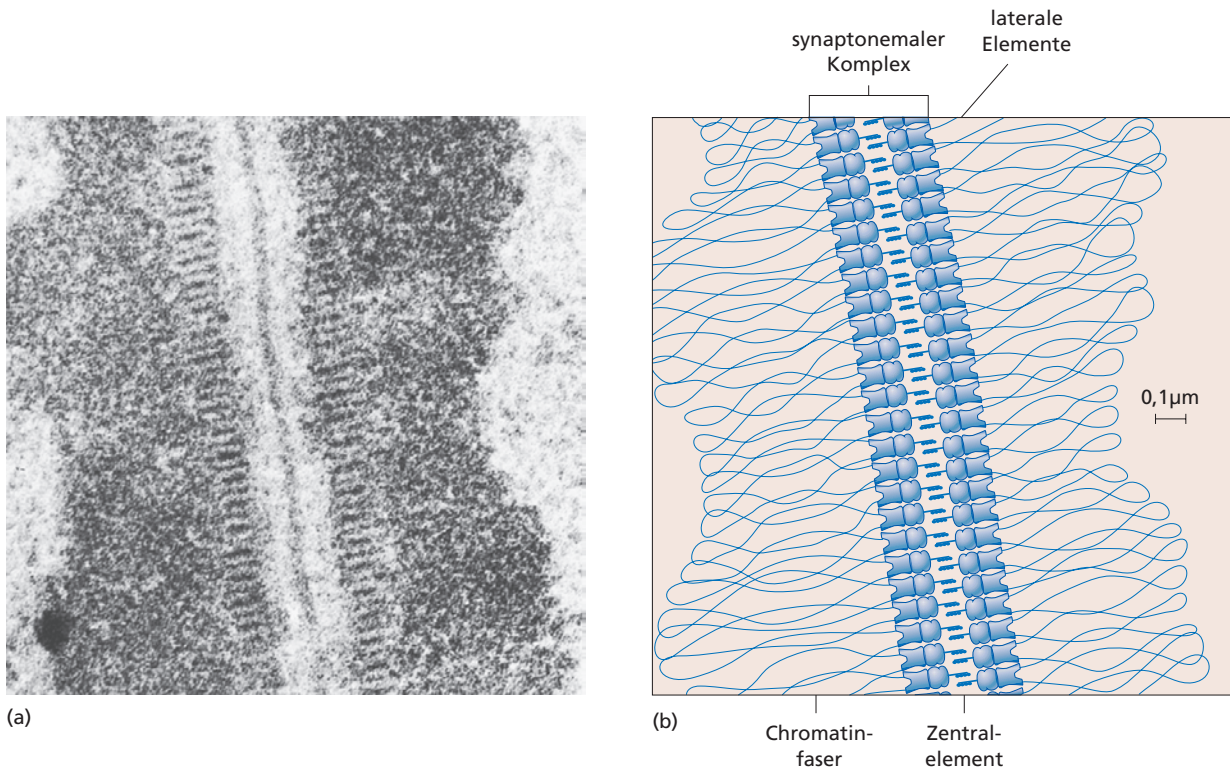


Abbildung 2.14: (a) Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Teils des synaptonemalen Komplexes, der bei *Neotiella rutilans* während der Synapse zwischen den Bivalenten auftritt. (b) Schematische Darstellung der Komponenten, die den synaptonemalen Komplex bilden. Die lateralen Elemente, das Zentralelement und die Chromatinfasern sind markiert (Foto von D. von Wettstein).

findet zum Beispiel selten ein Crossing-over statt, wenn überhaupt. Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass der synaptonemale Komplex für die Bildung der Chiasmata wichtig sein kann und dafür verantwortlich ist, dass ein Crossing-over stattfindet.

Die Untersuchung von *zip1*, einer Mutation in der Hefe *Saccharomyces cerevisiae*, erbrachte weitere Einblicke in die Chromosomenpaarung. Zellen, die diese Mutation tragen, durchlaufen die erste Phase der Aufreihung (lose Paarbildung) sowie die Bildung zentraler

und lateraler Elemente in voller Länge, schaffen aber nicht die enge Paarung, die für die Synapse typisch ist. Man vermutet, dass das Genprodukt des *zip1*-Locus ein Proteinbaustein des zentralen Elements des synaptonemalen Komplexes ist, da er in den mutierten Zellen fehlt. Diese Beobachtung legt außerdem die Vermutung nahe, dass ein vollständiger und intakter synaptonemaler Komplex während des Übergangs von der Phase der losen Aufreihung zur engen, für Synapsen typischen Paarung außerordentlich wichtig ist.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1** Die Zelle besitzt eine ausgefeilte und komplexe Struktur. Viele Bestandteile von Zellen wirken direkt oder indirekt an genetischen Prozessen mit.
- 2** Bei diploiden Organismen treten die Chromosomen in homologen Paaren auf. Jedes Paar hat die gleiche Größe, die gleiche Position des Centromers und die gleichen Genpositionen. Ein Partner eines jeden Paares stammt vom mütterlichen Elternteil und einer vom väterlichen Elternteil.
- 3** Mitose und Meiose sind Mechanismen, durch die die Zellen die in ihren Chromosomen enthaltene genetische Information präzise und geordnet an die Nachkommenzellen weitergeben.
- 4** Die Mitose, oder Zellkernteilung, ist Teil des Zellzyklus und die Grundlage der zellulären Reproduktion. Es entstehen Tochterzellen, die mit den Erzeugerzellen genetisch identisch sind.
- 5** Die Mitose kann in deutlich getrennte Phasen unterteilt werden: Prophase, Prometaphase, Metaphase, Anaphase und Telophase. Die Verdichtung von Chromatin zu Chromosomenstrukturen findet während der Prophase statt. Während der Prometaphase erscheinen die Chromosomen als Doppelstrukturen, von denen jede aus einem Paar Schwesterchromatiden besteht. Während der Metaphase reihen sich die Chromosomen an der Äquatorialplatte der Zelle auf. Während der Anaphase werden die Schwesterchromatiden eines jedes Chromosoms auseinandergerissen und bewegen sich in Richtung der gegenüberliegenden Pole. Während der Telophase wird die Bildung der Tochterzellen abgeschlossen. Das Merkmal der Telophase ist die Cytokinese, die Teilung des Cytoplasmas.
- 6** Während der Meiose, der Grundlage der geschlechtlichen Reproduktion, wird die diploide Zelle in eine haploide Gamete oder Spore überführt. Als Folge der Chromosomenverdoppelung und der anschließenden Teilungen erhält jede haploide Zelle einen Partner eines jeden homologen Chromosomenpaares.
- 7** Es gibt zwischen männlichen und weiblichen Organismen einen Hauptunterschied. Während der Spermatogenese wird das Volumen des Cytoplasmas zu gleichen Teilen aufgeteilt und bildet vier haploide Spermazellen. Bei der Oogenese sammelt sich im Gegensatz dazu das Cytoplasma in einer Eizelle und verringert die anderen haploiden Sätze genetischen Materials für die Polkörperchen. Das verbleibende Cytoplasma trägt zur Bildung der Zygote nach der Befruchtung bei.
- 8** Die Meiose führt zu einer großen genetischen Variation. Dies liegt an dem Crossing-over zwischen mütterlichen und väterlichen Chromatiden und ihrer zufälligen Segregation zu Gameten. Außerdem spielt die Meiose bei den Lebenszyklen der Pilze und Pflanzen eine wichtige Rolle, wo sie als Brücke zwischen wechselnden Generationen dient.
- 9** Mitotische Chromosomen entstehen nach der Spiralisierung und Verdichtung der für die Interphase typischen Chromatinfasern.

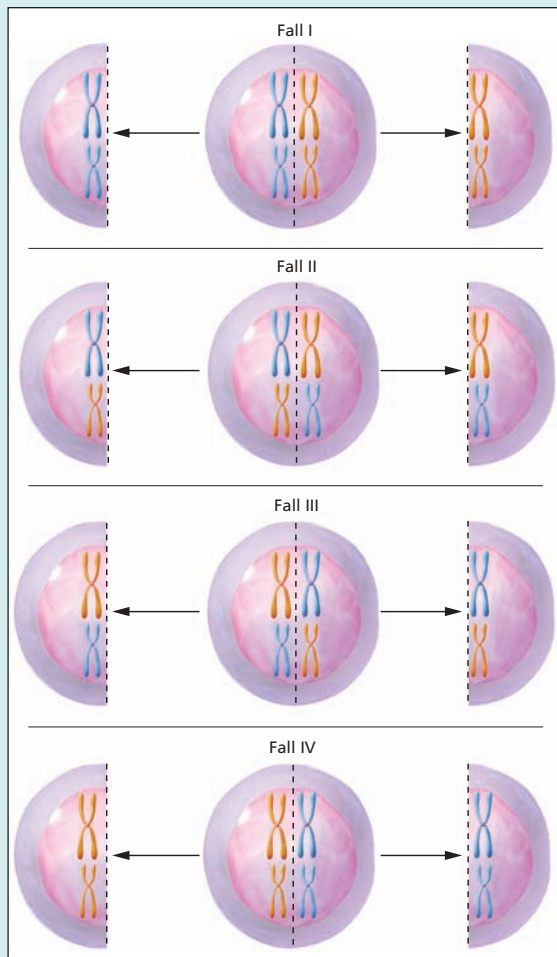
AUFGABEN MIT LÖSUNGEN

Da Sie hier zum ersten Mal mit der Rubrik „Aufgaben mit Lösungen“ konfrontiert werden, halten wir es für angebracht, Ihnen den Nutzen dieser Aufgabenaufbereitung zu erklären. Diese Rubrik ist in jedem Kapitel den „Übungsaufgaben und Diskussionsfragen“ vorangestellt. Wir stellen hier Probleme dar und bieten Musterlösungen, die Sie mit Ansätzen vertraut machen, die für genetische Analysen von Nutzen sind. Die neuen Erkenntnisse, die Sie gewinnen, wenn Sie sich durch diesen Abschnitt arbeiten, werden Ihnen helfen, die Lösungen für die nachfolgend gestellten Aufgaben in den Kapiteln zu finden.

- 1** Wie viele einzelne chromosomale Strukturen werden sich in einem Organismus mit der diploiden Anzahl 6 auf der Metaphaseplatte während (a) der Mitose, (b) der Meiose I und (c) der Meiose II aufreihen? Beschreiben Sie jede Konfiguration.

Lösung

(a) Während der Mitose, in deren Verlauf die homologen Chromosomen keine Synapsen bilden, wird es sechs Doppelstrukturen geben, von denen jede aus einem Paar von Schwesterchromatiden besteht. Die Anzahl der Strukturen entspricht der diploiden Anzahl.



(b) Bei der Meiose I haben die homologen Synapsen gebildet, wodurch die Anzahl der Strukturen auf drei verringert wird. Jede wird als Tetrade bezeichnet und besteht aus zwei Paaren von Schwesterchromatiden.

(c) Während der Meiose II tritt die gleiche Anzahl von Strukturen auf (3), aber in diesem Fall werden sie als Dyaden bezeichnet. Jede Dyade besteht aus einem Paar von Schwesterchromatiden. Nach dem Crossing-over kann jedes Chromatid Teile von einem der Nichtschwesterchromatiden enthalten, die während des Austausches in der Prophase I hinzukamen.

- 2** Nehmen Sie zwei Chromosomenpaare, von denen eines größer und metazentrisch und das andere kleiner und metazentrisch ist. Zeichnen Sie alle möglichen Aufreihungskonfigurationen auf, die während der Metaphase der Meiose I auftreten können.

Lösung

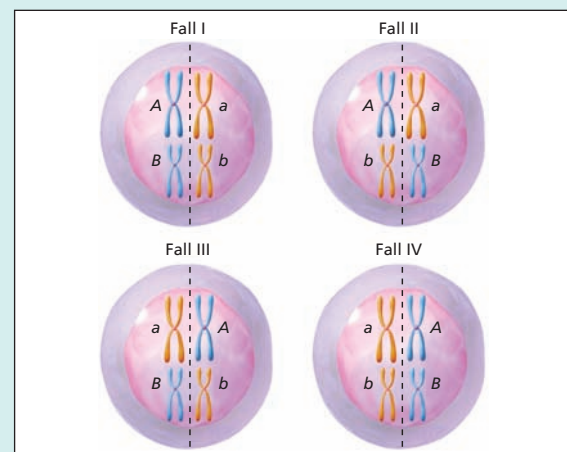
Wie in den Diagramm dargestellt, sind vier Konfigurationen möglich, wenn $n = 2$.

- 3** Nehmen Sie für die Gene und Chromosomen der obigen Aufgabe an, dass ein Gen mit zwei Allelen A und a , wie dargestellt, auf beiden größeren Chromosomen vorkommt. Nehmen Sie ferner ein zweites Gen mit zwei Allelen an (B, b), das auf den kleineren Chromosomen liegt. Berechnen Sie die Wahrscheinlichkeit, mit der nach der Meiose I jede Genkombination (AB, Ab, ab, aB) auftreten kann.

Lösung

Fall I	AB und ab
Fall II	Ab und aB
Fall III	aB und Ab
Fall IV	ab und AB

Insgesamt:	$AB = 2$	$(p = 1/4)$
	$Ab = 2$	$(p = 1/4)$
	$aB = 2$	$(p = 1/4)$
	$ab = 2$	$(p = 1/4)$



- 4** Wie viele verschiedene Chromosomenkonfigurationen können nach der Meiose I auftreten, wenn drei verschiedene Chromosomenpaare vorliegen ($n = 3$)?

Lösung

Wenn $n = 3$, dann sind elf verschiedene Konfigurationen möglich. Die Formel 2^n , in der n der haploiden Anzahl entspricht, gibt Ihnen die Möglichkeit, die Anzahl möglicher Aufreihungsmuster zu berechnen. Wie Sie im nächsten Kapitel sehen werden, entstehen diese Muster als Folge des Mendel'schen Gesetzes, das man als Segregation bezeichnet. Sie dienen als physikalische Grundlage des Mendel'schen Gesetzes der unabhängigen Verteilung.

- 5** Beschreiben Sie die Zusammensetzung einer meiotischen Tetrade, wie sie während der Prophase I vorkommt, und nehmen Sie an, dass kein Crossing-over

stattfindet. Welchen Einfluss würde ein einziges Crossing-over auf diese Struktur ausüben?

Lösung

Eine solche Tetrade enthält vier Chromatiden, die in zwei Paaren auftreten. Die Partner eines jeden Paares sind Repliken voneinander und werden als Schwesterchromatiden bezeichnet. Das gemeinsame Centromer hält sie zusammen. Die Partner eines Paares stammen von der Mutter ab, während die Partner des anderen vom Vater abstammen. Mütterliche und väterliche Partner werden als Nichtschwesterchromatiden bezeichnet. Ein einziges Crossing-over führt zum Austausch eines Teils eines mütterlichen und väterlichen Chromatids. Dies führt zu einem Chiasma, in dem die beteiligten Chromatiden in der Tetrade sich physikalisch überlappen. Der Austauschprozess wird als Crossing-over bezeichnet.

ÜBUNGS-AUFGABEN UND DISKUSSIONSFRAGEN



Ausgewählte Lösungen finden Sie in Anhang B.

- 1** Erklären Sie die Rolle, die die folgenden Zellbestandteile bei der Lagerung, Expression oder Transmission genetischer Information spielen:
(a) Chromatin, (b) Nucleolus, (c) Ribosom,
(d) Mitochondrien, (e) Centriol, (f) Centromer.
- 2** Diskutieren Sie die Begriffe homologe Chromosomen, Diploidie und Haploidie. Welche Charakteristika weisen Chromosomen auf, die man als Homologe bezeichnet?
- 3** Wenn zwei Chromosomen einer Spezies gleiche Länge besitzen und ähnliche Centromerpositionen aufweisen, aber nicht homolog sind, worin besteht dann der Unterschied zwischen diesen?
- 4** Beschreiben Sie die Vorgänge, die jedes Stadium der Mitose charakterisieren.
- 5** Wenn ein Organismus eine haploide Anzahl von 16 besitzt, wie viele Chromatiden sind dann am Ende der mitotischen Prophase sichtbar? Wie viele Chromosomen bewegen sich während der Anaphase der Mitose zu jedem Pol?
- 6** Beschreiben Sie, wie Chromosomen auf Grund der Position des Centromers benannt werden.
- 7** Kontrastieren Sie die Telophase bei der pflanzlichen und der tierischen Mitose.
- 8** Beschreiben Sie die Phasen des Zellzyklus und die für jede Phase typischen Eigenschaften.
- 9** Ein Organismus besitzt in einer Oocyte I. Ordnung eine Diploidiezahl von 16.
(a) Wie viele Tetraden liegen während der ersten meiotischen Prophase vor?
(b) Wie viele Dyaden liegen während der zweiten meiotischen Prophase vor?
(c) Wie viele Monaden bewegen sich während der zweiten meiotischen Anaphase zu jedem Pol?
- 10** Stellen Sie die Endergebnisse der Meiose und der Mitose gegenüber.
- 11** Definieren und diskutieren Sie diese Begriffe:
(a) Synapse, (b) bivalent, (c) Chiasmata, (d) Crossing-over, (e) Chromomere, (f) Schwesterchromatiden, (g) Tetraden, (h) Dyaden, (i) Monaden.
- 12** Stellen Sie den genetischen Inhalt und den Ursprung von Schwesterchromatiden und Nichtschwesterchromatiden während ihrer frühesten Erscheinung in der Prophase I der Meiose gegenüber. Wie könnte sich der genetische Inhalt verändern, wenn sich die Tetraden während der Metaphase I in der Metaphaseplatte angeordnet haben?

- 13** Nennen Sie die Ergebnisse der beiden Typen der Teilung. Warum ist es notwendig, dass sich die Homologen während der Meiose paaren, und nicht wünschenswert, dass sie sich während der Mitose paaren?
- 14** Schauen Sie sich die Abbildung 2.11 an, in der die Oogenese bei tierischen Zellen dargestellt ist. Wird der Genotyp des zweiten Polkörperchens (entstanden nach der Meiose II) immer mit dem des Ootids identisch sein? Warum oder warum nicht?
- 15** Stellen Sie die Spermatogenese und die Oogenese gegenüber. Worin besteht die Bedeutung der Bildung von Polkörperchen?
- 16** Erklären Sie, warum die Meiose zu signifikanten genetischen Veränderungen führt, während dies bei der Mitose nicht der Fall ist.
- 17** Eine diploide Zelle enthält drei Paare homologer Chromosomen, die mit C1 und C2, M1 und M2 und S1 und S2 bezeichnet werden. Es erfolgt kein Crossing-over. Welche möglichen Chromosomenkombinationen werden
- bei den Tochterzellen nach der Mitose,
 - während der ersten meiotischen Metaphase,
 - bei den haploiden Zellen nach beiden Teilungen während der Meiose auftreten?
- 18** Sagen Sie unter Berücksichtigung der vorangegangenen Fragestellung die Anzahl verschiedener haploider Zellen voraus, die bei einem vierten Chromosomenpaar (W1 und W2) noch zusätzlich zu den C-, M- und S-Chromosomen auftreten wird.
- 19** Während der Oogenese einer tierischen Spezies mit einer haploiden Anzahl von 6 durchläuft eine Dyade während der Meiose II eine Non-disjunction. Nach der zweiten meiotischen Teilung befindet sich die beteiligte Dyade schließlich intakt im Ovum.
- Wie viele Chromosomen liegen
- im reifen Ovum und
 - im zweiten Polkörperchen vor?
- Welche Chromosomenkonstellation liegt
- nach der Befruchtung durch ein normales Spermium vor?
- 20** Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass in einem Organismus mit einer haploiden Anzahl von 10 ein Spermium gebildet wird, das alle zehn Chromosomen enthält, deren Centromere von mütterlichen Homologen stammen?
- 21** Wann treten während der ersten meiotischen Prophase folgende Ereignisse auf?
- das Crossing-over
 - die Synapsenbildung
 - Wann sind die Chromosomen an wenigsten verdichtet?
 - Wann sind die Chiasmata erstmals sichtbar?
- 22** Beschreiben Sie die Rolle der Meiose während des Lebenszyklus einer Gefäßpflanze.
- 23** Stellen Sie eine Chromatinfaser einem mitotischen Chromosom gegenüber. Inwiefern stehen die Strukturen miteinander in Beziehung?
- 24** Beschreiben Sie das Modell der „gefalteten Faser“ des mitotischen Chromosoms.
- 25** Sie erhalten ein präpariertes Metaphasechromosom eines unbekanntes Organismus, der zwölf Chromosomen besitzt, auf einem Objektträger. Zwei Chromosomen sind deutlich kleiner als die übrigen, die in Bezug auf Länge und Position des Centromers identisch zu sein scheinen. Beschreiben Sie diese Chromosomen so ausführlich wie möglich.

ÜBUNGSAUFGABEN FÜR FORTGESCHRITTENE

Im Anschluss an den Aufgabenbereich „Übungsaufgaben und Diskussionsfragen“ werden wir Ihnen in jedem Kapitel eine Reihe besonders kniffliger genetischer Aufgaben stellen. Dabei haben wir uns dafür entschieden, diese von den anderen Aufgaben zu trennen, um Aufgaben zu geben, die besondere Herausforderungen darstellen. Dabei können Sie aufgefordert werden, neue Daten einzuholen und auszuwerten, genetische Experimente zu planen oder eine Gruppenarbeit zu beginnen. Ebenso wie die genetischen Varianten des Pfeffers sind einige dieser Aufgaben nur würzig, andere aber sehr scharf. Wir hoffen aber, dass alle Aufgaben einen angenehmen Nachgeschmack hinterlassen, der denen gefällt, die sich auf die Aufgaben einlassen.

Zur Beantwortung der Aufgaben 26–31 betrachten Sie bitte eine diploide Zelle, die drei Chromosomenpaare mit den Bezeichnungen AA, BB und CC besitzt. Jedes Paar enthält einen mütterlichen und einen väterlichen Partner (zum Beispiel A^m und A^p). Stellen Sie Ihr Verständnis der Mitose und der Meiose unter Beweis, indem Sie mit diesen Bezeichnungen die verlangten Chromatidkombinationen zeichnen. Stellen Sie sicher, dass Sie angeben, wann die Chromatiden nach der Replikation und/oder der Synapse als Paare vorliegen. Vielleicht ist es für Sie hilfreich, wenn Sie mit einem anderen Studenten zusammenarbeiten, wenn Sie diese Probleme lösen. Gruppenarbeit kann ein nützlicher Ansatz sein, um die Probleme, die im Laufe des Buches gestellt werden, zu lösen.

- 26** Welche Chromatidkombination(en) wird/werden während der Metaphase der Mitose vorliegen? Welche Chromatidkombination(en) wird/werden nach Beendigung der Anaphase an jedem Pol vorliegen?
- 27** Angenommen, es ereignete sich während der Meiose I kein Crossing-over, welche Chromatidkombination(en) wird/werden nach Beendigung der Prophase vorliegen? Zeichnen Sie alle möglichen Aufreihungen von Chromatiden zu dem Zeitpunkt, wenn die Bewegung während der frühen Anaphase einsetzt.
- 28** Sind außer den in Aufgabe 27 aufgeführten Kombinationen noch weitere Kombinationen während der Prophase der Meiose II möglich? Falls ja, zeichnen Sie diese. Falls nicht, gehen Sie weiter zu Aufgabe 29.
- 29** Zeichnen Sie alle möglichen Chromatidkombinationen während der frühen Phasen der Anaphase der Meiose II.
- 30** Nehmen Sie an, dass sich während der Meiose I keines der C-Chromosomen während der Metaphase trennt, dass sie sich aber während der Meiose II in Dyaden trennen (und nicht in Monaden). Wie würde sich dies auf die Aufreihungen auswirken, die Sie während der Anaphasen der Meiose I und II konstruierten? Zeichnen Sie diese.
- 31** Nehmen Sie an, dass jede aus der Aufgabenstellung 30 entstandene Gamete mit einer normalen haploiden Gamete an der Befruchtung mitwirkt. Welche Kombinationen würden entstehen? Welcher Prozentsatz von Zygoten wird diploid sein und einen väterlichen und einen mütterlichen Partner eines jeden Chromosomenpaares enthalten?



LITERATURHINWEISE

- Alberts, B. et al. 2003. *Molekularbiologie der Zelle*, 4. Aufl. Weinheim: Wiley-VCH.
- Brachet, J. und Mirsky, A. E. 1961. *The cell: Meiosis and mitosis*, Bd. 3. Orlando, Florida: Academic Press.
- DuPraw, E. J. 1970. *DNA and chromosomes*. New York: Holt, Rinehart & Winston.
- Glover, D. M., Gonzalez, C. und Raff, J. W. 1993. The centrosome. *Sci. Am.* (Juni) 268:62–68.
- Golomb, H. M. und Bahr, G. F. 1971. Scanning electron microscopic observations of surface structures of isolated human chromosomes. *Science* 171:1024–26.
- Hartwell, L. H. und Karstan, M. B. 1994. Cell cycle control cancer. *Science* 246:629–34.
- Mazia, D. 1961. How cells divide. *Sci. Am.* (Januar) 205:101–20.
- Mazia, D. 1974. The cell cycle. *Sci. Am.* (Januar) 235:54–64.
- McIntosh, J. R. und McDonald, K. L. 1989. The mitotic spindle. *Sci. Am.* (Oktober) 261:48–56.
- Westergaard, M. und von Wettstein, D. 1972. The synaptonemal complex. *Annu. Rev. Genet.* 6:71–110.

Mendel'sche Genetik

3

3.1	Mendels Modellexperiment	54
3.2	Die Monohybridkreuzung	56
3.3	Die Dihybridkreuzung	60
3.4	Die Trihybridkreuzung	64
3.5	Die Wiederentdeckung von Mendels Arbeiten	66
3.6	Die Grundlagen der modernen Vererbungslehre	66
3.7	Unabhängige Verteilung	69
3.8	Wahrscheinlichkeitsgesetze	69
3.9	Der Chi-Quadratstest	72
3.10	Stammbäume	76
	Zusammenfassung	80
	Aufgaben mit Lösungen	81
	Übungsaufgaben und Diskussionsfragen	84
	Übungsaufgaben für Fortgeschrittene	88
	Literaturhinweise	90

ÜBERBLICK



Obwohl man seit Jahrtausenden weiß, dass biologische Merkmale erblich sind, gelangen die ersten bedeutenden Einblicke in die Mechanismen der Vererbung erst vor 140 Jahren. Im Jahr 1866 veröffentlichte Gregor Mendel eine Reihe von Experimenten, die die Grundlage der formalen Disziplin der Genetik werden sollten. Obwohl Mendels Arbeit bis ungefähr 1900 weitestgehend unbeachtet blieb, war das Prinzip des Gens als unabhängige Einheit der Vererbung nach der Wiederentdeckung seiner Arbeit anerkannt. Die Wege, auf denen Gene, als Teile von Chromosomen, an die Nachkommen übertragen wurden und Merkmale steuerten, waren aufgeklärt. Die Forschung wurde das gesamte 20. Jahrhundert hindurch mit nicht nachlassendem Eifer weiter betrieben. Tatsächlich ist es so, dass Forschungsarbeiten auf dem Gebiet der Genetik, in jüngster Zeit auch auf der molekularen Ebene, seit Beginn des letzten Jahrhunderts an vorderster Front stehen.

Als Mendel seine Untersuchungen zur Vererbung mit *Pisum sativum*, der Gartenerbse, begann, wusste man weder etwas von Chromosomen noch von der Rolle und dem Mechanismus der Meiose. Nichtsdestoweniger stellte er fest, dass es unabhängige **Vererbungseinheiten** gibt, und sagte ihr Verhalten während der Bildung von Gameten voraus. Spätere Forscher, die auf cytologische Daten zurückgreifen konnten, brachten ihre Beobachtungen vom Verhalten der Chromosomen während der

Meiose mit den Prinzipien der Vererbung von Mendel in Verbindung. Nachdem man diese Korrelation aufgestellt hatte, waren Mendels Gesetze als Grundlage für die Untersuchung dessen akzeptiert, was als **Mendel'sche Genetik** oder **Vererbungslehre** bezeichnet wird. Diese Prinzipien beschreiben, wie Gene von den Eltern auf die Nachkommen übertragen werden, und wurden direkt von den Mendel'schen Experimenten abgeleitet. Sogar heute dienen sie als Meilensteine des Studiums der Vererbungslehre. In diesem Kapitel werden wir uns auf die Entwicklung der Mendel'schen Gesetze konzentrieren.

Mendels Modellexperiment

3.1

Gregor Mendel wurde im Jahr 1822 als Sohn einer Bauernfamilie in Heinzendorf in Österreich geboren. Nach einer hervorragenden Schullaufbahn studierte er mehrere Jahre Philosophie und wurde im Jahr 1843 in das Augustinerkloster St. Thomas in Brno, ehemals Brünn, aufgenommen, das in der heutigen Tschechischen Republik liegt. Als Mönch nahm er den Namen Gregor an. Im Jahr 1849 wurde er seiner Verpflichtungen als Priester enthoben und erhielt einen mehrjährigen Lehrauftrag. Von 1851 bis 1853 studierte er an der Universität in Wien Physik und Botanik. Im Jahr 1854 kehrte er nach Brno zurück, wo er die nächsten 16 Jahre Physik und Naturwissenschaften unterrichtete. Sein gesamtes Leben hindurch wurde Mendel bei seinen Studien und Forschungsarbeiten vom Kloster unterstützt.

Im Jahr 1856 führte Mendel seine erste Reihe von Hybridisierungsexperimenten mit der Gartenerbse durch. Die Forschungsphase seiner Karriere dauert bis 1868, als er zum Abt des Klosters gewählt wurde. Obwohl er sich weiterhin für Genetik interessierte, musste er den größten Teil seiner Zeit seinen neuen Verpflichtungen widmen. 1884 starb Mendel an einem Nierenversagen. Die Zeitung schrieb folgenden Nachruf: „Sein Tod raubt den Armen einen Wohltäter und der Menschheit einen Mann von adeligstem Charakter, ein Mann, der ein herzlicher Freund, ein Förderer der Naturwissenschaften und ein vorbildlicher Priester war.“

Im Jahr 1865 veröffentlichte Mendel die Ergebnisse seiner einfachen genetischen Kreuzungen zwischen bestimmten Stämmen der Gartenerbse. Obwohl dies nicht der erste Versuch war, Vererbung experimentell zu belegen, kann man den Erfolg, den Mendel auf einem Ge-








Merkmal	Gegensätzliche Merkmale		F ₁ -Ergebnisse	F ₂ -Ergebnisse	F ₂ -Verhältnis
Samen	rund/runzlig		alle rund	5474 rund	2,96:1
	gelb/grün		alle gelb	1850 runzlig 6022 gelb 2001 grün	
Hülsen	glatt/ingeschnürt		alle glatt	882 glatt	2,95:1
	grün/gelb		alle grün	299 eingesechnürt 428 grün 152 gelb	
Blütenfarbe	violett/weiß		alle violett	705 violett 224 weiß	3,15:1
Blütenstellung	achsenständig/endständig		alle achsenständig	651 achsenständig 207 endständig	3,14:1
Stängel-länge	großwüchsig/kleinwüchsig		alle großwüchsig	787 großwüchsig 277 kleinwüchsig	2,84:1

Abbildung 3.1: Eine Zusammenfassung der sieben Paare gegensätzlicher Merkmale und der Ergebnisse der sieben Monohybridkreuzungen, die Mendel mit der Gartenerbse (*Pisum sativum*) durchführte. In jedem Fall wurden Pollen von einer der Pflanzen, die ein Merkmal aufwiesen, für die Befruchtung des Eies von Pflanzen verwendet, die ein anderes Merkmal aufwiesen. In der F₁-Generation zeigte sich bei allen Pflanzen eines der beiden Merkmale (dominant). Das gegensätzliche Merkmal (rezessiv) erscheint dann wieder bei ungefähr einem Viertel der F₂-Pflanzen.

biet erzielte, auf dem anderen der Erfolg versagt blieb, zumindest teilweise dem brillanten Konzept seines Modellexperiments und seiner Analyse zuschreiben.

Mendel bewies ein bemerkenswertes Verständnis für die Methodik, die für gute experimentelle Biologie notwendig ist. Zuerst wählte er einen Organismus, der leicht zu züchten ist und künstlich gekreuzt werden kann. Die Erbsenpflanze befruchtet sich in der Natur selbst, aber es ist leicht, sie experimentell zu kreuzen. Die Pflanze vermehrt sich gut und wächst innerhalb nur einer Saison zu voller Reife heran.

Dann wählte Mendel sieben sichtbare Merkmale aus (charakteristische Einheiten), die er beobachten wollte, von denen jedes durch zwei gegensätzliche Merkmale vertreten war (► Abbildung 3.1). Für das Merkmal Stamm-länge zum Beispiel experimentierte er mit den Merkmalen *Großwüchsigkeit* und *Kleinwüchsigkeit*. Er wählte sechs weitere kontrastierende Merkmalspaare aus, darunter Samenform und Samenfarbe, Hülsenform und Hülsenfarbe sowie Hülsenanordnung und Blütenanordnung.

Mendel erwarb von ortsansässigen Saatguthändlern reinerbige Zuchtstämme, also solche Stämme, bei denen

jedes einzelne Merkmal bei sich selbst befruchtenden Pflanzen von einer Generation zur nächsten unverändert weitergegeben wird.

Abgesehen davon, dass er einen geeigneten Organismus wählte, gab es noch weitere Faktoren, die Mendel zum Erfolg führten. Er beschränkte bei jedem Experiment seine Untersuchung auf ein oder wenige Paare gegensätzlicher Merkmale. Des Weiteren führte er genaue quantitative Analysen durch, bei genetischen Experimenten eine absolute Notwendigkeit. Aus der Analyse seiner Daten leitete Mendel bestimmte Gesetze ab, die zu den Prinzipien der Vererbungslehre wurden.

Die Ergebnisse der Mendel'schen Experimente blieben bis zur Jahrhundertwende unberücksichtigt, lange nach seinem Tod. Nachdem aber Genetiker, die sich mit der Funktion und dem Verhalten von Chromosomen beschäftigten, seine Veröffentlichungen wieder entdeckt hatten, wurde die weitreichende Bedeutung seiner Gesetze schlagartig klar. Er hatte die Grundlage der Übertragung von vererbaren Merkmalen entdeckt!

Die Monohybridkreuzung **3.2**

Bei Mendels einfachster Kreuzung ist nur ein Paar gegensätzlicher Merkmale beteiligt. Jedes dieser Zuchtexperimente wird als Monohybridkreuzung bezeichnet. Eine **Monohybridkreuzung** wird durchgeführt, indem Individuen zweier verschiedener Elternstämme gekreuzt werden. Jedes Individuum zeigt eines der gegensätzlichen Merkmale, die untersucht werden sollen. Zuerst untersuchen wir die erste Nachkommengeneration einer solchen Kreuzung und dann die Nachkommen der **sich selbst bestäubenden** oder selbst befruchtenden Individuen der ersten Generation. Die ursprünglichen Eltern werden als **P₁** oder **Elterngeneration** bezeichnet, ihre Nachkommen als **F₁** oder **erste Filialgeneration** und die Individuen, die aus der sich selbst bestäubenden oder der F₁-Generation hervorgehen, sind die **F₂** oder **zweite Filialgeneration**.

Die Kreuzung zwischen reinerbigen Erbsenpflanzen mit hohen Stämmen und niedrigen Stämmen ist für Mendels Monohybridkreuzungen repräsentativ. Der *hohe Wuchs* und der *Kleinwuchs* repräsentieren zwei Formen oder Merkmale der Stammhöhe. Wenn großwüchsige oder kleinwüchsige Pflanzen nicht miteinander oder mit einem anderen Stamm gekreuzt werden, dann wird eine Selbstbefruchtung stattfinden und eine reinerbige Züchtung erfolgen, wobei ihr jeweiliges Merkmal in jeder Generation auftreten wird. Als Mendel allerdings großwüchsige Pflanzen mit kleinwüchsigen kreuzte, bestand die nachfolgende F₁-Generation nur aus hohen Pflanzen. Als die Mitglieder der F₁-Generation selbst bestäubt wurden, stellte Mendel fest, dass 787 von 1064 F₂-Pflanzen großwüchsige waren, während 277 von 1064 kleinwüchsige waren. Beachten Sie, dass in dieser Kreuzung (Abbildung 3.1) die Kleinwüchsigkeit in der F₁-Generation verschwand und in der F₂-Generation wieder auftrat.

Mendel führte ähnliche Kreuzungen zwischen Erbsenpflanzen durch, die jedes Paar der anderen kontrastierenden Merkmale aufwiesen. Die Ergebnisse dieser Kreuzung sind gleichfalls in der Abbildung 3.1 dargestellt. In jedem Fall waren die Ergebnisse ähnlich wie bei der Kreuzung großwüchsiger und kleinwüchsiger Pflanzen.

Im Allgemeinen werden genetische Daten in Zahlenverhältnissen ausgedrückt und analysiert. Bei diesem besonderen Fall wurden viele identische P₁-Kreuzungen durchgeführt und viele F₁-Pflanzen – alle großwüchsige –

gezüchtet. Von den 1064 F₂-Nachkommen waren 787 großwüchsige und 277 kleinwüchsige – im Verhältnis von ungefähr 2,8 : 1,0 oder ungefähr 3 : 1. Dreiviertel sahen aus wie die F₁-Pflanzen, während ein Viertel das gegensätzliche Merkmal aufwies, das in der F₁-Generation nicht auftrat.

Es ist wichtig, auf einen weiteren Aspekt der Monohybridkreuzungen hinzuweisen. Bei jeder Kreuzung ähnelten sich die F₁- und F₂-Muster der Vererbung ungeachtet der Tatsache, welche P₁-Pflanze als Pollenspender (Spermium) und welche als Ovum (Eizelle) diente. Die Kreuzungen konnten auf beiden Wegen durchgeführt werden – das heißt, Pollen von der großwüchsigen Pflanze bestäubten kleinwüchsige Pflanzen oder umgekehrt. Dies bezeichnet man als **reziproke Kreuzung**. Daher waren die Ergebnisse der Mendel'schen Monohybridkreuzungen nicht geschlechtsabhängig.

Um diese Ergebnisse zu erklären, schlug Mendel die Existenz, wie er es bezeichnete, **bestimmter Einheitsfaktoren** für jedes Merkmal vor. Er nahm an, dass diese Faktoren Grundeinheiten der Vererbung waren und unverändert von Generation zu Generation übertragen wurden, wobei sie jeder einzelnen Pflanze verschiedene Merkmale verliehen. Auf der Grundlage dieser allgemeinen Ideen ging Mendel weiter und stellte Hypothesen auf, wie diese Faktoren für die Ergebnisse der Monohybridkreuzungen verantwortlich sein konnten.

Die ersten drei Mendel'schen Gesetze

Ausgehend von seinen gleich bleibenden Ergebnissen bei den Monohybridkreuzungen formulierte Mendel die folgenden drei *Gesetze* oder Prinzipien der Vererbung:

1. Einheitsfaktoren treten paarweise auf

Genetische Merkmale werden von Einheitsfaktoren bestimmt, die bei individuellen Organismen paarweise auftreten.

Bei den Monohybridkreuzungen mit großwüchsigen und kleinwüchsigen Stämmen gibt es einen spezifischen Einheitsfaktor für jedes Merkmal. Jedes diploide Individuum erhält nur einen Faktor von jedem Elternteil. Da der Faktor paarweise auftritt, sind drei Kombinationen möglich: zwei Faktoren für Großwüchsigkeit, zwei Faktoren für Kleinwüchsigkeit oder eine Kombination eines jeden Faktors. Jedes Individuum besitzt eine dieser drei Kombinationen, die die Stammhöhe bestimmt.

2. Dominanz/Rezessivität

Kommen zwei ungleiche Einheitsfaktoren für ein einziges Merkmal in einem einzigen Individuum vor, dann ist ein Einheitsfaktor gegenüber dem anderen dominant, den anderen bezeichnet man als rezessiv.

Bei der Monohybridkreuzung wird das in der F_1 -Generation hervortretende Merkmal durch die dominante Einheit hervorgebracht. Das Merkmal, das nicht in F_1 ausgedrückt wird, aber in F_2 wieder auftritt, steht unter dem genetischen Einfluss des rezessiven genetischen Faktors. Beachten Sie, dass dieses dominant-rezessive Verhältnis nur dann aufrechterhalten bleibt, wenn ungleiche Einheitsfaktoren in einem Individuum vorliegen. Die Begriffe **dominant** und **rezessiv** werden auch zur Bezeichnung von Merkmalen verwendet. In dem oben aufgeführten Fall bezeichnet man das Merkmal des großwüchsigen Stamms als dominant gegenüber dem rezessiven Merkmal der Kleinwüchsigkeit.

3. Segregation

Während der Gametenbildung segregieren die gepaarten Einheitsfaktoren nach dem Zufallsprinzip, so dass jede Gamete den einen oder den anderen Faktor mit der gleichen Wahrscheinlichkeit erhält.

Diese Gesetze geben eine passende Erklärung für die Ergebnisse der Monohybridkreuzungen. Dies wollen wir an der Kreuzung Großwüchsigkeit/Kleinwüchsigkeit veranschaulichen. Mendel leitete ab, dass elterliche (P_1) großwüchsige Pflanzen identische gepaarte Einheitsfaktoren enthielten, ebenso wie die elterlichen (P_1) kleinwüchsigen Pflanzen. Alle Gameten der großwüchsigen Pflanzen enthielten als Folge der Segregation einen Einheitsfaktor für Großwüchsigkeit. Entsprechend erhielten alle kleinwüchsigen Pflanzen einen Einheitsfaktor für Kleinwüchsigkeit. Nach der Befruchtung erhielten alle F_1 -Pflanzen einen Einheitsfaktor von jedem Elternteil, einen Einheitsfaktor für Großwüchsigkeit von einem Elternteil und einen Einheitsfaktor für Kleinwüchsigkeit vom anderen Elternteil, wodurch die gepaarte Verwandtschaftsbeziehung wieder hergestellt war. Da die Großwüchsigkeit gegenüber der Kleinwüchsigkeit dominant ist, waren alle F_1 -Pflanzen großwüchsig.

Wenn die F_1 -Pflanzen Gameten bilden, dann folgt nach dem Gesetz der Segregation, dass jede Gamete zufällig entweder den Einheitsfaktor für Großwüchsigkeit oder den für Kleinwüchsigkeit erhält. Nach der zufälligen Befruchtung durch F_1 -Selbstbestäubung werden mit gleicher Häufigkeit vier F_2 -Kombinationen entstehen:

- (1) Großwüchsigkeit/Großwüchsigkeit
- (2) Großwüchsigkeit/Kleinwüchsigkeit
- (3) Kleinwüchsigkeit/Großwüchsigkeit
- (4) Kleinwüchsigkeit/Kleinwüchsigkeit

Aus den Kombinationen 1 und 4 werden zweifellos großwüchsige und kleinwüchsige Pflanzen hervorgehen. Gemäß dem Gesetz von Dominanz und Rezessivität werden die Kombinationen 2 und 3 beide großwüchsige Pflanzen hervorbringen. Daher kann man vorhersagen, dass F_2 zu Dreiviertel aus großwüchsigen und zu einem Viertel aus kleinwüchsigen Pflanzen bestehen wird oder dass diese Pflanzen im Verhältnis 3 : 1 vorkommen werden. Dies entspricht ungefähr Mendels Beobachtungen bei seinen Kreuzungen zwischen großwüchsigen und kleinwüchsigen Pflanzen. Ein ähnliches Verhältnis wurde bei jeder weiteren seiner Monohybridkreuzungen festgestellt (Abbildung 3.1).

WOHER WISSEN WIR DAS?

- Welche experimentellen Ergebnisse führten Mendel zur Behauptung, dass Einheitsfaktoren die Vererbung von Merkmalen steuern, die paarweise auftreten?
- Welche Beobachtungen führten Mendel zur Vermutung, dass sich Einheitsfaktoren entweder dominant oder rezessiv verhalten?
- Welche entscheidenden Beobachtungen führten Mendel zur Annahme, dass die genetischen Faktoren während der Gametenbildung segregieren?

Moderne genetische Terminologie

Wenn wir die Monohybridkreuzungen und Mendels erste drei Gesetze in einen modernen Kontext setzen wollen, so müssen wir zuerst mehrere neue Begriffe sowie eine Reihe von Symbolen für die genetischen Faktoren einführen. Merkmale wie Großwüchsigkeit oder Kleinwüchsigkeit sind physikalische Ausdrücke der in den genetischen Faktoren enthaltenen Informationen. Heutzutage bezeichnen wir die physikalische Ausprägung eines Merkmals als **Phänotyp** eines Individuums.

Die genetischen Faktoren Mendels stellen Vererbungseinheiten dar, die der moderne Genetiker als **Gene** bezeichnet. Für jedes mögliche Merkmal, wie zum Beispiel die Wuchshöhe einer Pflanze, wird der Phänotyp durch verschiedene Kombinationen abgewandelter Formen eines einzelnen Gens bestimmt, den so genannten **Allelen**. Großwüchsigkeit und Kleinwüchsigkeit sind Allele, die die Höhe der Erbsenpflanze bestimmen.

Genetiker haben mehrere verschiedene Vereinbarungen getroffen, mit denen sie Gene symbolisch darstellen. In Kapitel 4 werden wir auf einige dieser Symbole eingehen, doch zunächst werden wir ein Symbol auswählen, das wir in diesem Kapitel immer verwenden werden. Gemäß dieser Übereinkunft wählt man den ersten Buchstaben des rezessiven Merkmals aus, um das betreffende Merkmal symbolisch darzustellen. Der Kleinbuchstabe bezeichnet das Allel des rezessiven Merkmals und der Großbuchstabe das Allel des dominanten Merkmals. Diese Gensymbole werden auch kursiv geschrieben. Daher steht *d* für das Allel für Kleinwüchsigkeit (*dwarf*) und *D* repräsentiert das Allel für Großwüchsigkeit.

Wenn man Allele in Paaren schreibt, um die beiden Einheitsfaktoren darzustellen, die in jedem Individuum vorkommen (*DD*, *Dd* oder *dd*), dann bezeichnet man diese Symbole als den **Genotyp**. Dieser Begriff spiegelt die genetische Zusammensetzung eines Individuums wider, sei es haploid oder diploid. Wenn wir die Regel von Dominanz und Rezessivität befolgen, können wir den Phänotyp eines Individuums vom Genotyp unterscheiden: *DD* und *Dd* sind großwüchsig und *dd* ist kleinwüchsig. Wenn identische Allele den Genotyp bilden (*DD* oder *dd*), dann bezeichnet man das Individuum als **homozygot** oder **Homozygote**. Wenn sich die Allele unterscheiden (*Dd*), verwenden wir die Begriffe **heterozygot** oder **Heterozygote**. In der ► Abbildung 3.2 ist der vollständige Ablauf einer Monohybridkreuzung unter Verwendung der modernen Terminologie dargestellt.

PROBLEMLÖSUNG

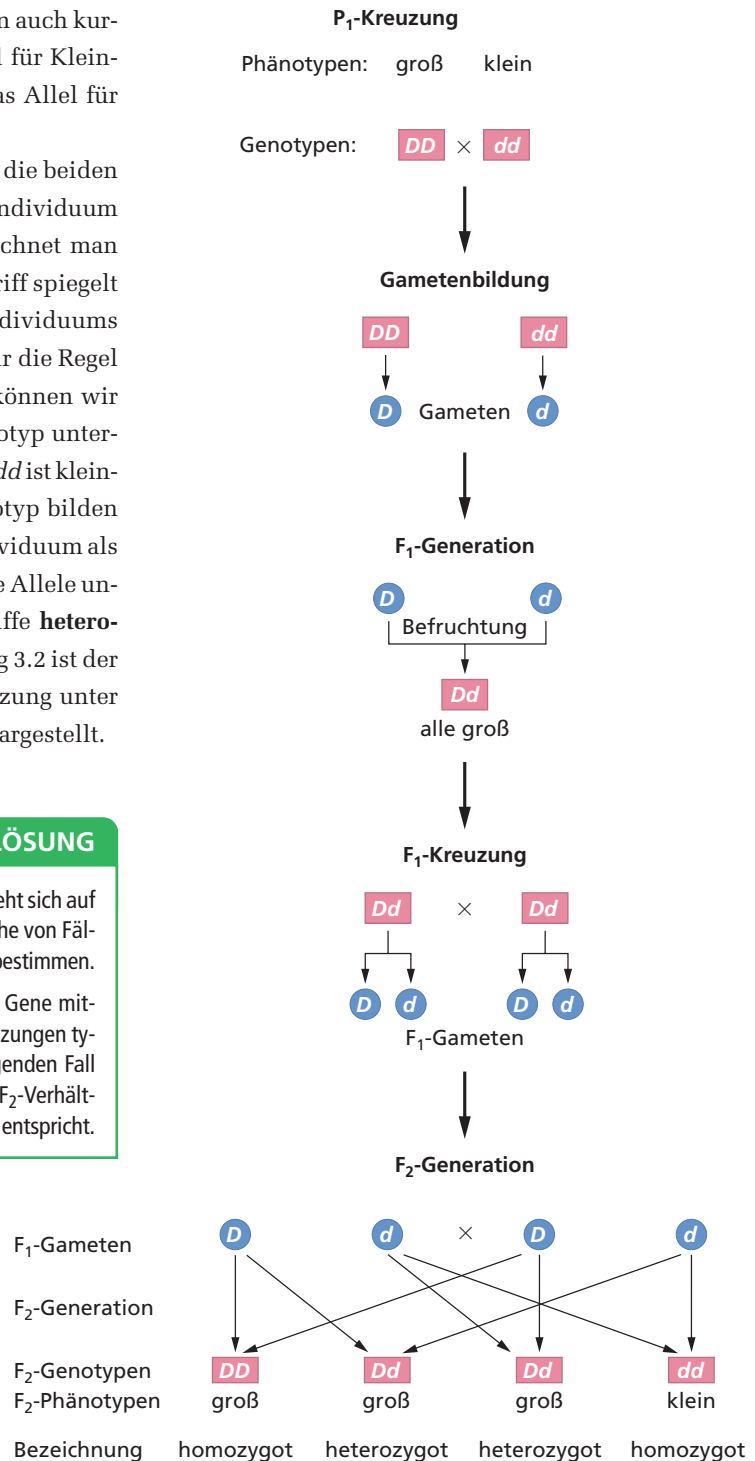
Die Übungsaufgabe 6 am Ende dieses Kapitels bezieht sich auf die Mendel'sche Kreuzung. Sie müssen in einer Reihe von Fällen die Vererbungsart und die Genotypen der Eltern bestimmen.

Hinweis: Zuerst müssen Sie feststellen, wie viele Gene mitwirken. Dafür müssen Sie die für Mendel'sche Kreuzungen typischen Verhältnisangaben bestimmen. Im vorliegenden Fall müssen Sie zuerst herausfinden, ob irgendeines der F_2 -Verhältnisse dem Mendel'schen Monohybridverhältnis 3:1 entspricht.

Abbildung 3.2: Die Monohybridkreuzung zwischen großwüchsigen und kleinwüchsigen Erbsenpflanzen. Die Symbole *D* und *d* bezeichnen bei den Genotypen reifer Pflanzen und Gameten jeweils die Einheitsfaktoren für Großwüchsigkeit und Kleinwüchsigkeit. Alle Individuen sind als Rechtecke und alle Gameten als Kreise dargestellt.

Mendels analytische Vorgehensweise

Woraus schloss Mendel, dass die genetischen Faktoren in Paaren auftreten? Da zwei kontrastierende Merkmale für jede Eigenschaft vorhanden waren, erschien es logisch, dass es zwei unterschiedliche Faktoren gibt. Es stellt sich allerdings die Frage, warum eines der beiden Merkmale oder Phänotypen in der F_1 -Generation verschwindet. Die Untersuchung der F_2 -Generation



hilft bei der Beantwortung dieser Frage. Das rezessive Merkmal und sein Einheitsfaktor verschwinden nicht wirklich in der F_1 -Generation; sie sind lediglich versteckt und treten bei einem Viertel der Nachkommen der F_2 -Generation wieder auf. Daraus folgerte Mendel, dass ein Einheitsfaktor für Großwüchsigkeit und einer für Kleinwüchsigkeit auf jedes F_1 -Individuum übertragen wurde. Da aber der Einheitsfaktor für Großwüchsigkeit oder das Allel für Großwüchsigkeit gegenüber dem Faktor oder dem Allel für Kleinwüchsigkeit dominant ist, sind alle F_1 -Pflanzen großwüchsig. Mit dieser Information können wir verstehen, wie Mendel das 3:1-Verhältnis der F_2 -Generation erklärte. Wie in Abbildung 3.2 dargestellt, folgerte Mendel, dass die Allele für Großwüchsigkeit und Kleinwüchsigkeit der F_1 -Heterozygote in zufälliger Weise zu Gameten segregieren. Bei zufälliger Befruchtung wird dieses Verhältnis vorhergesagt. Wenn eine große Population von Nachkommen entsteht, dann sollte das Ergebnis einer solchen Kreuzung das Verhältnis 3:1 widerspiegeln.

Da Mendel ohne die Erkenntnisse arbeitete, die die moderne Genetik ermöglicht, muss man seine analytische Vorgehensweise als wahrlich außergewöhnliche wissenschaftliche Leistung ansehen. Auf der Grundlage eher einfacher, aber präzise durchgeführter Zuchtexperimente formulierte er nicht nur, dass es eigenständige **unabhängige Vererbungseinheiten** gibt, sondern er klärte auf, wie diese von einer Generation zur nächsten übertragen werden!

Kreuzungsquadrate oder das Punnett-Quadrat

Die Genotypen und Phänotypen, die durch die Kombination von Gameten während der Befruchtung entstehen, kann man leicht mit Hilfe eines Punnett-Quadrats, benannt nach Reginald C. Punnett, der diesen Ansatz entwickelte, bildlich darstellen. In ► Abbildung 3.3 ist diese Methode der Analyse für die $F_1 \times F_1$ Monohybridkreuzung dargestellt. Jede der möglichen Gameten ist in einer eigenen Spalte aufgeführt, wobei die Spalte die des weiblichen Elternteils und die Zeile die des männlichen Elternteils darstellt.

Nachdem wir die Gameten in die Zeilen und Spalten eingezeichnet haben, können wir die neue Generation durch Verknüpfung der Information über die männlichen und weiblichen Gameten für jede Kombination vorhersagen und alle entstehenden Genotypen in die Kästen eintragen. Dieses Verfahren gibt alle möglichen

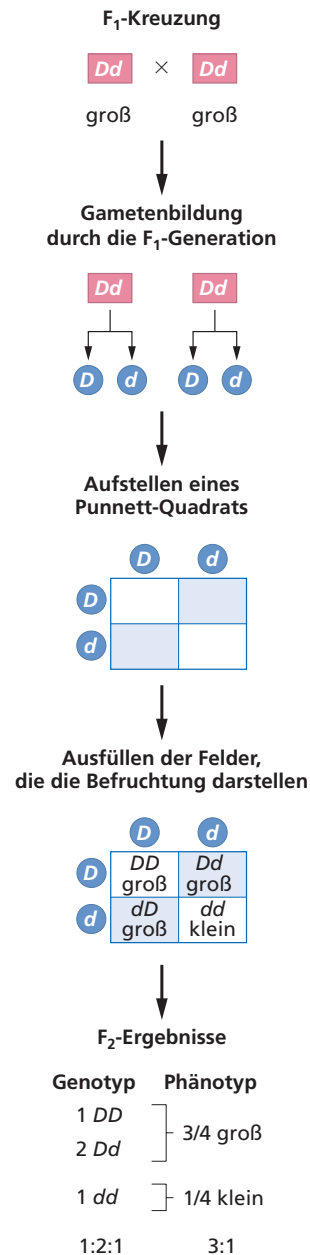


Abbildung 3.3: Die Anwendung des Punnett-Quadrats bei der Erstellung des F_2 -Verhältnisses aus der $F_1 \times F_1$ -Kreuzung, die in Abbildung 3.2 dargestellt ist.

auf tretenden Befruchtungsvorgänge in zufälliger Weise wieder. Die Genotypen und Phänotypen aller möglichen Nachkommen werden durch Lesen der Einträge in den Kästen ermittelt.

Die Methode der Punnett-Quadrate ist besonders nützlich, wenn man noch am Anfang seines Genetikstudiums steht und man sich erstmals mit dem Lösen von Aufgaben beschäftigt. Beachten Sie, wie leicht es ist, in der Abbildung 3.3 das Verhältnis von 3:1 des Phänotyps und von 1:2:1 des Genotyps in der F_2 -Generation zu ermitteln.

Die Testkreuzung: Ein Merkmal

Man kann vorhersagen, dass die großwüchsigen Pflanzen der F_2 -Generation entweder die Genotypen DD oder Dd aufweisen werden. Gibt es eine Möglichkeit, den Genotyp einer Pflanze zu ermitteln, die einen dominanten Phänotyp aufweist? Mendel dachte sich eine recht einfache Methode aus, die noch heute bei Züchtungen von Pflanzen und Tieren verwendet wird: die **Testkreuzung**. Der Organismus des dominanten Phänotyps mit unbekanntem Genotyp wird mit einem **homozygoten, rezessiven Individuum** gekreuzt. Wenn, wie in ► Abbildung 3.4a dargestellt, zum Beispiel eine großwüchsige Pflanze des Genotyps DD in einem Versuch mit einer kleinwüchsigen Pflanze gekreuzt wird, von der man annimmt, dass sie den Genotyp dd besitzt, dann werden alle Nachkommen den Phänotyp großwüchtig und den Genotyp Dd aufweisen. Wenn aber, wie in ► Abbildung 3.4b dargestellt, eine großwüchsige Pflanze Dd ist und mit einer kleinwüchsigen Pflanze (dd) gekreuzt wird, dann wird die eine Hälfte der Nachkommen großwüchtig (Dd) und die andere Hälfte wird kleinwüchtig (dd) sein. Daher beweist ein Verhältnis von 1:1 bei großwüchsigen/kleinwüchsigen Phänotypen die heterozygote Natur der großwüchsigen eines unbekanntem Genotyps. Die Ergebnisse der Testkreuzungen untermauerten Mendels Folgerung, dass unabhängige Einheitsfaktoren das Merkmal Großwüchsigkeit und Kleinwüchsigkeit bestimmen.

Die Dihybridkreuzung 3.3

Als natürliche Erweiterung seiner Monohybridkreuzung entwarf Mendel auch Experimente, in denen er zwei Merkmale gleichzeitig untersuchte. Solch eine Kreuzung, an der zwei Paare kontrastierender Merkmale beteiligt sind, bezeichnet man als **Dihybridkreuzung** oder **Zweifaktorenkreuzung**. Wenn zum Beispiel zwei Erbsenpflanzen mit gelben und runden Samen mit solchen gekreuzt werden, die grüne und runzlige Samen haben, dann wird es zu den in ► Abbildung 3.5 dargestellten Ergebnissen kommen. Die F_1 -Nachkommen sind auch gelb und rund. Es ist daher offensichtlich, dass gelb dominant gegenüber grün und rund dominant gegenüber runzlig ist. Bei dieser Dihybridkreuzung werden die F_1 -Individuen selbst bestäubt und ungefähr 9/16 der F_2 -Pflanzen werden gelb und rund, 3/16 gelb und runzlig, 3/16 grün und rund und 1/16 grün und runzlig.

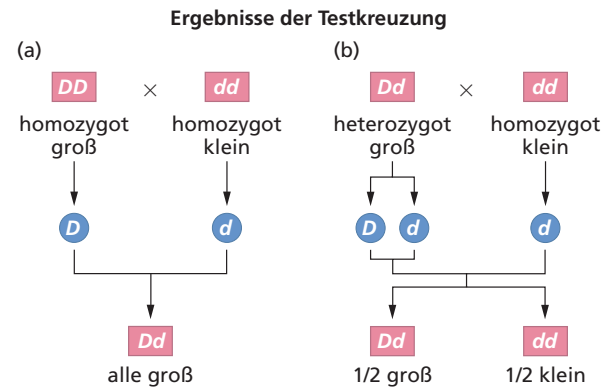


Abbildung 3.4: Testkreuzung eines einzelnen Merkmals. Bei (a) ist das großwüchsige Elternteil homozygot. Bei (b) ist das großwüchsige Elternteil heterozygot. Der Genotyp eines jeden großwüchsigen Elternteils kann durch Untersuchung der Nachkommen bestimmt werden, wenn jedes Elternteil mit der homozygoten, rezessiven Pflanze gekreuzt wird.

Eine Abwandlung dieser Kreuzung ist auch in Abbildung 3.5 dargestellt. Man kreuzt nicht ein P_1 -Elternteil mit beiden dominanten Merkmalen (gelb, rund) mit einem Partner, der beide rezessive Merkmale (grün, runzlig) aufweist, sondern Pflanzen mit gelben runzlichen Samen werden mit Pflanzen mit grünen runden Samen gekreuzt. Trotz der Veränderung der P_1 -Genotypen bleiben sowohl die Ergebnisse in der F_1 - als auch in der F_2 -Generation unverändert.

Unabhängige Verteilung

Die Ergebnisse der Dihybridkreuzung sind ganz einfach zu verstehen, wenn man sie theoretisch betrachtet: Zwei Monohybridkreuzungen werden getrennt durchgeführt. Denken Sie an zwei Merkmalsätze, die unabhängig voneinander vererbt werden. Die Wahrscheinlichkeit, dass irgendeine Pflanze gelbe oder grüne Samen haben wird, wird überhaupt nicht von der Möglichkeit beeinflusst, dass diese Pflanze auch runde oder runzlige Samen besitzen wird. Da gelb gegenüber grün dominant ist, würden alle F_1 -Pflanzen bei der ersten theoretischen Kreuzung gelbe Samen haben. Bei der zweiten theoretischen Kreuzung würden alle F_1 -Pflanzen glatte Samen besitzen, weil glatt dominant ist gegenüber runzlig. Als Mendel die F_1 -Pflanzen seiner Dihybridkreuzung untersuchte, waren alle gelb und rund, wie er vorhergesagt hatte.

Die zu erwartenden F_2 -Ergebnisse der ersten Kreuzung sind zu 3/4 gelb und zu 1/4 grün. Ähnlich sollte sich die zweite Kreuzung verhalten, 3/4 rund und 1/4 runzlig. Die Abbildung 3.5 zeigt, dass bei der Dihybridkreuzung 12/16 aller F_2 -Pflanzen gelb sind, während

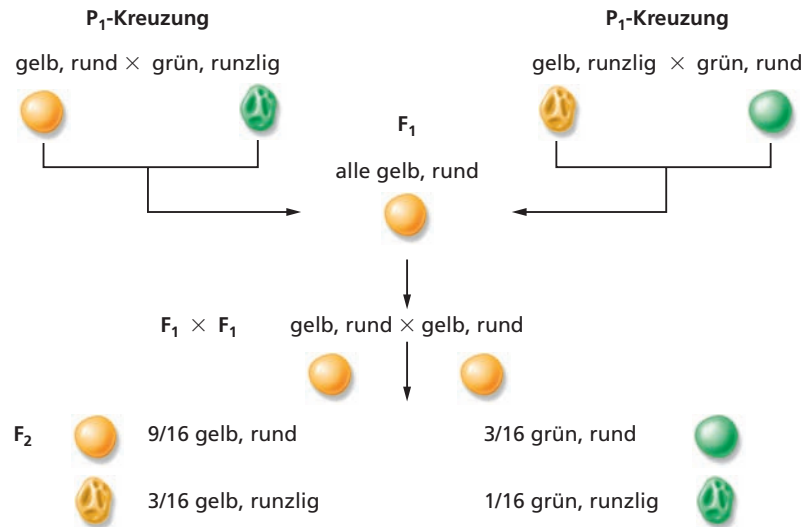


Abbildung 3.5: F₁- und F₂-Ergebnisse der Mendel'schen Dihybridkreuzung zwischen gelben, runden und grünen, runzlichen Erbsensamen und zwischen gelben, runzlichen und grünen, runden Erbsensamen.

4/16 grün sind und zwar im Verhältnis 3:1 ($3/4:1/4$). Ganz ähnlich besitzen 12/16 aller F₂-Pflanzen runde Samen, während 4/16 runzlige Samen haben und wieder ein Verhältnis von 3:1 ($3/4:1/4$) vorliegt.

Da es offensichtlich ist, dass zwei Paare kontrastierender Merkmale unabhängig voneinander vererbt werden, können wir die Häufigkeiten voraussagen, mit der alle möglichen F₂-Phänotypen auftreten, indem wir das **Produktgesetz** der Wahrscheinlichkeit anwenden: *Wenn zwei voneinander unabhängige Vorgänge gleichzeitig stattfinden, dann ist die kombinierte Wahrscheinlichkeit der beiden Ergebnisse äquivalent zum Produkt der Einzelwahrscheinlichkeiten ihres Auftretens.* So ist zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit, dass eine F₂-Pflanze gelbe und runde Samen besitzt, ($3/4$) ($3/4$) oder ($9/16$),

weil $3/4$ aller F₂-Pflanzen gelb sein sollten und $3/4$ aller F₂-Pflanzen rund.

Auf ähnliche Weise kann man die Wahrscheinlichkeiten der anderen drei F₂-Phänotypen berechnen: Man sagt voraus, dass gelb ($3/4$) und runzlig ($1/4$) gemeinsam im Verhältnis $3/16$ auftreten werden; grün ($1/4$) und rund ($3/4$) werden im Verhältnis $3/16$ auftreten und grün ($1/4$) und runzlig ($1/4$) im Verhältnis $1/16$. Diese Berechnungen sind in der ► Abbildung 3.6 dargestellt. Es ist jetzt offensichtlich, warum die Ergebnisse von F₁ und F₂ identisch sind, wenn die Eltern der Ausgangskreuzung gelb und rund mit grün und runzlig gekreuzt werden oder wenn sie gelb und runzlig sind und mit grün und rund gekreuzt werden. Bei beiden Kreuzungen ist der F₁-Genotyp aller Pflanzen identisch. Jede Pflanze ist

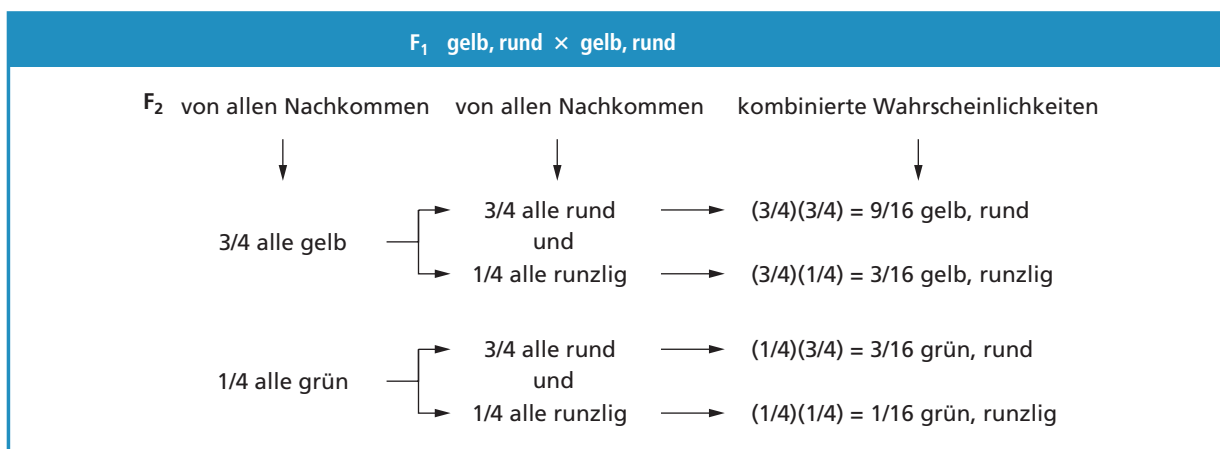


Abbildung 3.6: Berechnung der kombinierten Wahrscheinlichkeiten jedes F₂-Phänotyps für zwei unabhängig vererbte Merkmale. Die Wahrscheinlichkeit, dass jede Pflanze gelbe und grüne Samen trägt, hängt von der Wahrscheinlichkeit ab, dass sie runde oder runzlige Samen besitzt.

heterozygot für beide Genpaare. Folglich ist auch die F₂-Generation in beiden Kreuzungen identisch. Ausgehend von ähnlichen Ergebnissen zahlreicher Dihybridkreuzungen stellte Mendel sein viertes Gesetz auf:

4. Unabhängige Verteilung

Während der Gametenbildung verteilen sich die segregierenden Paare der Einheitsfaktoren unabhängig voneinander.

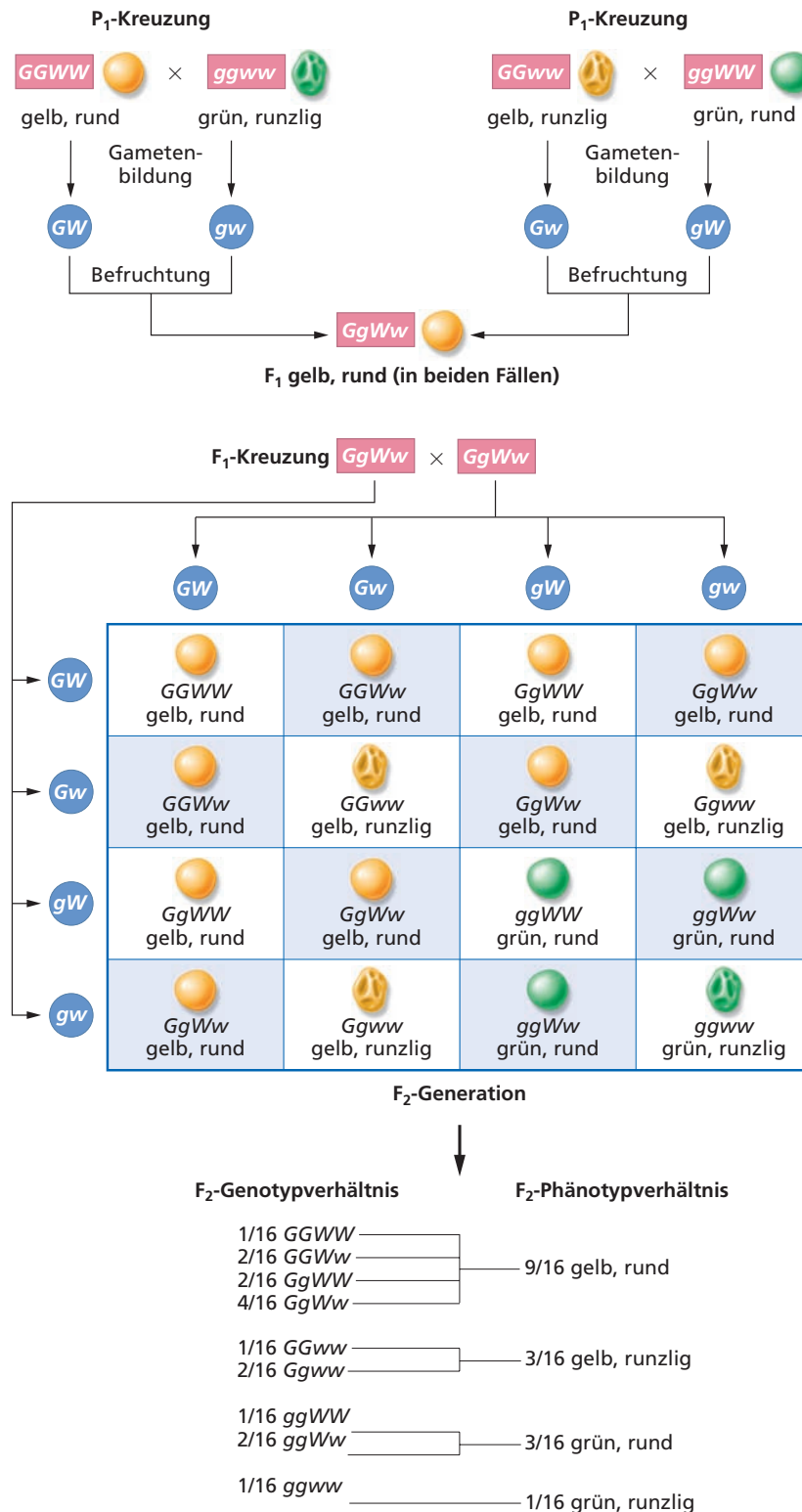


Abbildung 3.7: Analyse der in Abbildung 3.5 dargestellten Dihybridkreuzungen. Die F₁-heterozygoten Pflanzen sind selbstbestäubend und bringen die F₂-Generation hervor, die mit Hilfe des Punnett-Quadrats berechnet wird. Es sind die beiden phänotypischen und genotypischen F₂-Verhältnisse dargestellt.

Dieses Gesetz besagt, dass jedes Paar der Einheitsfaktoren unabhängig von allen anderen Einheitsfaktoren segregiert. Bitte denken Sie daran, dass jede Gamete in Folge der Segregation einen Partner eines jeden Paares von Einheitsfaktoren erhält. Jedes Paar, ganz gleich welchen Einheitsfaktor es erhält, beeinflusst nicht die Segregation irgendeines anderen Paares. Gemäß dem Gesetz der **unabhängigen Verteilung** werden daher mit gleicher Wahrscheinlichkeit alle möglichen Kombinationen von Gameten mit gleicher Häufigkeit gebildet.

Das in ► Abbildung 3.7 dargestellte Punnett-Quadrat zeigt den Ablauf der unabhängigen Verteilung bei der Bildung der F₂-Generation. Untersuchen Sie die Bildung der Gameten bei den F₁-Pflanzen. Die Segregation sagt voraus, dass jede Gamete entweder ein G-Allel oder ein g-Allel und ein W-Allel oder ein w-Allel erhält. Das Gesetz der unabhängigen Verteilung bestimmt, dass alle vier Kombinationen (GW, Gw, gW und gw) mit gleicher Wahrscheinlichkeit gebildet werden.

Bei jeder Befruchtung F₁ × F₁ besteht für jede Zygote die gleiche Wahrscheinlichkeit, jede der vier möglichen Kombinationen von jedem Elternteil zu erhalten. Wird eine große Anzahl von Nachkommen hervorgebracht, dann sind 9/16 gelb und rund, 3/16 gelb und runzlig, 3/16 grün und rund und 1/16 grün und runzlig. Somit wird das als **Mendel'sches Dihybridverhältnis 9:3:3:1** als Ergebnis erhalten. Dabei handelt es sich um ein Idealverhältnis, das auf der Wahrscheinlichkeit von Ereignissen beruht, an denen Segregation, unabhängige

Verteilung und zufällige Befruchtung mitwirken. Da eine Abweichung ausschließlich vom Zufall abhängt, besonders wenn eine geringe Anzahl von Nachkommen entsteht, werden die tatsächlich erzielten Ergebnisse selten genau mit dem Idealverhältnis übereinstimmen.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Welche experimentellen Beobachtungen führten Mendel zur Formulierung des Gesetzes, dass jeder der paarweise segregierenden genetischen Faktoren sich während der Gametenbildung unabhängig von anderen paarweise segregierenden Einheitsfaktoren anordnet?

Testkreuzung: Zwei Merkmale

Die Testkreuzung kann sowohl auf Individuen angewandt werden, die zwei dominante Merkmale aufweisen, als auch auf unbekannte Genotypen. So kann zum Beispiel die Ausbildung des gelb-runden Phänotyps in der F₂-Generation aus den Genotypen GGWW, GGWw, GgWW und GgWw hervorgehen. Kreuzt man eine F₂-gelb-runde Pflanze mit einer homozygoten, rezessiven, grün-runzigen Pflanze (ggww), dann wird man durch Untersuchung der Nachkommen den genauen Genotyp der gelb-runden Pflanze herausfinden. Jeder dieser Genotypen wird zu einem anderen Gametensatz führen und bei Testkreuzungen bei den entstehenden Nachkommen zu einem anderen Satz von Phänotypen. Diese drei Fälle sind in der ► Abbildung 3.8 dargestellt.

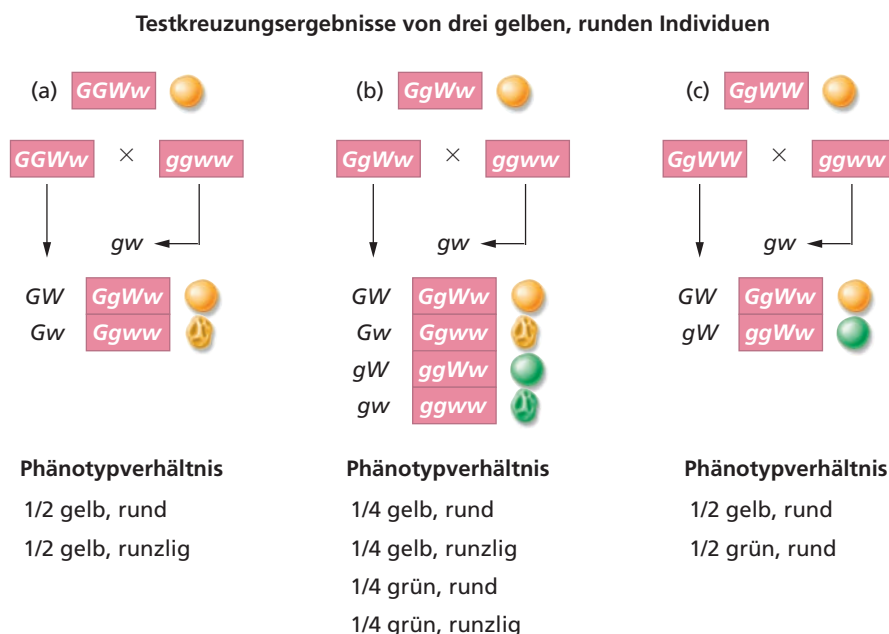


Abbildung 3.8: Die Testkreuzung mit zwei unabhängigen Merkmalen veranschaulicht.

PROBLEMLÖSUNG

Die Übungsaufgabe 9 am Ende dieses Kapitels geht von einer Reihe Mendel'scher Dihybridkreuzungen aus, bei denen Sie die Genotypen der Eltern in einigen Fällen bestimmen müssen.

Hinweis: Schreiben Sie für jeden Fall alle Daten auf, die Ihnen vorliegen. Dadurch reduzieren Sie das Problem auf die Kernfrage und arbeiten klar heraus, was Sie bestimmen sollen. So muss zum Beispiel die runzlige, gelbe Pflanze in Fall (b) homozygot sein für die rezessiven, runzigen Allele und mindestens ein dominantes Allel für das gelbe Merkmal tragen. Nachdem Sie dieses herausgefunden haben, müssen Sie nur das verbleibende Allel für die Farbe der Kotyledonen bestimmen.

Die Trihybridkreuzung 3.4

Bisher haben wir uns mit der Vererbung von bis zu zwei Paaren gegensätzlicher Merkmale beschäftigt. Mendel bewies, dass die Vorgänge der Segregation und unabhängigen Verteilung auch für drei Paare kontrastierender Merkmale gelten, was man als **Trihybridkreuzung** oder als **Dreifaktorenkreuzung** bezeichnet.

Obwohl eine Dreihybridkreuzung etwas komplexer ist als eine Dihybridkreuzung, kann man die Ergebnisse ebenso leicht berechnen, wenn man die Gesetze der Segregation und unabhängigen Verteilung beachtet. Schauen Sie sich zum Beispiel die Kreuzung an, die in ► Abbildung 3.9 dargestellt ist, bei der die Genpaare, die theoretisch kontrastierende Merkmal darstellen, mit den Symbolen A/a , B/b und C/c dargestellt sind. Bei einer Kreuzung zwischen $AABBCC$ - und $aabbcc$ -Individuen sind alle Nachkommen für alle drei Genpaare heterozygot. Ihre Genotypen, $AaBbCc$, führen zu der phänotypischen Ausprägung der dominanten Merkmale A , B und C . Wenn die Individuen Eltern sind, dann bringt jedes Elternteil mit gleicher Häufigkeit acht verschiedene Gameten hervor. An dieser Stelle der Überlegung angekommen, können wir ein Punnett-Quadrat mit 64 einzelnen Kästen erstellen und die Phänotypen ablesen. Da diese Methode aber bei einer Kreuzung mit so vielen Faktoren recht mühselig ist, hat man eine andere Methode entwickelt, das Baumdiagramm.

Das Baumdiagramm

Es ist wesentlich einfacher, jedes Paar kontrastierender Merkmale einzeln zu betrachten und dann diese Ergebnisse mit Hilfe eines **Baumdiagramms** (engl. *forked line, method* bzw. *branch diagram*) zu verbinden, wie es

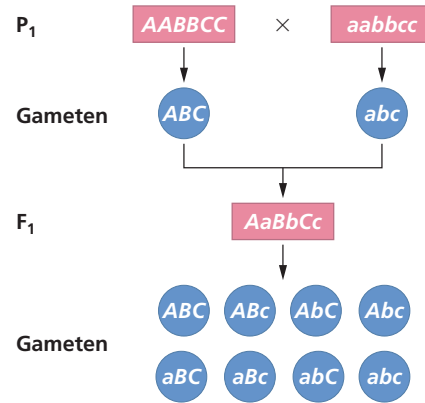


Abbildung 3.9: Bildung von P₁- und F₁-Gameten bei einer Trihybridkreuzung.

oben in der Abbildung 3.6 zu sehen ist. Diese Methode basiert auf der einfachen Anwendung der Wahrscheinlichkeitsgesetze, die bei der Dihybridkreuzung angewandt wurden. Man geht davon aus, dass sich jedes Genpaar während der Gametenbildung unabhängig verhält. Führt man eine Monohybridkreuzung $AA \times aa$ durch, dann wissen wir:

- 1 Alle F₁-Individuen besitzen den Genotyp Aa und prägen den Phänotyp aus, der vom Allel A repräsentiert wird, der in der folgenden Diskussion als A -Phänotyp bezeichnet wird.
- 2 Die F₂-Generation besteht aus Individuen, die entweder den A -Phänotyp oder den a -Phänotyp im Verhältnis 3:1 aufweisen.

Die gleiche Verallgemeinerung gilt für $BB \times bb$ - und $CC \times cc$ -Kreuzungen. Somit wird $3/4$ aller Organismen in der F₂-Generation den Phänotyp A ausprägen, $3/4$ wird B und $3/4$ wird C ausprägen. Ähnlich verhält es sich mit dem Phänotyp a : $1/4$ wird a , $1/4$ wird b und $1/4$ wird c ausprägen. Diese Verhältnisse von Organismen, die jede phänotypische Kombination ausprägen, kann man voraussagen, indem man annimmt, dass es sich bei der Befruchtung, die nach der unabhängigen Verteilung dieser drei Genpaare während der Gametenbildung erfolgte, um ein zufälliges Ereignis handelt. Wieder wenden wir einfach das Produktgesetz der Wahrscheinlichkeitsrechnung an.

In der ► Abbildung 3.10 sind die phänotypischen Verhältnisse der F₂-Generation dargestellt, die mit Hilfe eines Baumdiagramms berechnet wurden. Sie teilen sich das Trihybridverhältnis von 27:9:9:9:3:3:3:1 auf. Man kann die gleiche Methode bei der Berechnung von Kreuzungen für jede beliebige Anzahl von Genpaaren anwenden, vorausgesetzt, dass sich alle Genpaare un-

Generation von F₂-Trihybridphänotypen

A oder a	B oder b	C oder c	Kombinierte Anteile
3/4 A	3/4 B	3/4 C →	(3/4)(3/4)(3/4) ABC = 27/64 ABC
		1/4 c →	(3/4)(3/4)(1/4) ABc = 9/64 ABc
	1/4 b	3/4 C →	(3/4)(1/4)(3/4) AbC = 9/64 AbC
		1/4 c →	(3/4)(1/4)(1/4) Abc = 3/64 Abc
1/4 a	3/4 B	3/4 C →	(1/4)(3/4)(3/4) aBC = 9/64 aBC
		1/4 c →	(1/4)(3/4)(1/4) aBc = 3/64 aBc
	1/4 b	3/4 C →	(1/4)(1/4)(3/4) abC = 3/64 abC
		1/4 c →	(1/4)(1/4)(1/4) abc = 1/64 abc

Abbildung 3.10: Gewinnung des F₂-Trihybridverhältnisses mit Hilfe eines Baumdiagramms, das auf der Wahrscheinlichkeit basiert, mit der man das Auftreten eines jeden Phänotyps erwartet.

abhängig voneinander verteilen. Später werden wir sehen, dass dies nicht immer zutrifft. Allerdings schien es auf alle Eigenschaften, mit denen Mendel experimentierte, zuzutreffen.

Beachten Sie, dass in der Abbildung 3.10 nicht nur die phänotypischen Verhältnisse der F₂-Generation dargestellt sind. Es ist auch möglich, genotypische Verhältnisse zu berechnen. Dafür betrachten wir wieder getrennt die Genpaare A/a, B/b und C/c. So ergibt zum Beispiel für das Genpaar A/a die F₁-Kreuzung Aa & Aa. Phänotypisch wird ein F₂-Verhältnis von 3/4 A: 1/4 a gebildet. Genotypisch ist das F₂-Verhältnis allerdings anders; es wird ein Verhältnis von 1/4 AA: 1/2 Aa: 1/4 aa gebildet. Wir nehmen die Abbildung 3.10 als Modell und tragen die genotypischen Häufigkeiten in die linke Seite der

Berechnung ein. Von jeder dieser neun Bezeichnungen gehen drei weitere Linien zu den Genotypen 1/4 CC, 1/2 Cc und 1/4 cc. Auf der rechten Seite des vollständigen Diagramms stehen 27 Genotypen und die Häufigkeiten, mit denen sie auftreten.

Bei Kreuzungen mit zwei oder mehr Genpaaren ist die Berechnung der Gameten, der Genotype und der Phänotype recht komplex. Mehrere einfache mathematische Regeln werden Ihnen helfen, die Genauigkeit verschiedener Schritte zu überprüfen, die Sie beachten müssen, wenn Sie sich mit genetischen Problemen beschäftigen. Zuerst müssen Sie die Anzahl der *heterozygoten* Genpaare (*n*) bestimmen, die an der Kreuzung mitwirken. So ist zum Beispiel bei der Kreuzung AaBb × AaBb *n* = 2, bei AaBbCc × AaBbCc bei *n* = 3, bei AaBBCcDd = AaBBCcDd *n* = 3 (weil die B-Gene nicht heterozygot sind). Nachdem man *n* bestimmt hat, entspricht 2^{*n*} der Anzahl der verschiedenen Gameten, die von jedem Elternteil hervorgebracht werden können; 3^{*n*} entspricht der Anzahl der verschiedenen Genotypen, die nach der folgenden Befruchtung hervorgebracht werden, und 2^{*n*} der der Anzahl der verschiedenen Phänotypen, die von diesen Genotypen hervorgebracht werden.

In der ► Tabelle 3.1 sind die Regeln zusammengefasst, die bei Kreuzungen mit jeder Anzahl von Genen angewandt werden können, vorausgesetzt, dass die Gene sich unabhängig voneinander verteilen.

PROBLEMLÖSUNG

In der Übungsaufgabe 17 am Ende dieses Kapitels müssen Sie mit Hilfe eines Baumdiagramms das Ergebnis einer Reihe von Trihybridkreuzungen berechnen.

Hinweis: Betrachten Sie mit Hilfe des Baumdiagramms jedes Genpaar einzeln. Berechnen Sie zum Beispiel bei dieser Aufgabe das Ergebnis für jede Kreuzung von A/a-Genen, dann von B/b-Genen und schließlich von C/c-Genen. Dann sind Sie gut vorbereitet, um mit Hilfe des Baumdiagramms das Ergebnis jeder Kreuzung zu berechnen.

Tabelle 3.1

Kreuzungen zwischen Organismen, die für Gene mit unabhängiger Verteilung heterozygot sind

Anzahl der heterozygoten Genpaare	Anzahl unterschiedlicher Typen von Gameten, die gebildet werden	Anzahl unterschiedlicher Genotypen, die gebildet werden	Anzahl unterschiedlicher Phänotypen, die gebildet werden*
n	2^n	3^n	2^n
1	2	3	2
2	4	9	4
3	8	27	8
4	16	81	16

* In der vierten Spalte gehen wir davon aus, dass Dominanz und Rezessivität auf alle Genpaare zutreffen.

Die Wiederentdeckung von Mendels Arbeiten

3.5

Mendels Arbeit, die er im Jahr 1856 begann, wurde der Gesellschaft für Naturwissenschaften in Brünn im Jahr 1865 vorgestellt und im nächsten Jahr veröffentlicht. Allerdings blieben seine Forschungsergebnisse die nächsten 35 Jahre weitestgehend unbeachtet. Man hat viele Gründe angeführt, um zu erklären, warum die Bedeutung seiner Forschungsarbeit nicht sofort erkannt wurde. Erstens war Mendels Festhalten an der mathematischen Analyse wahrscheinlicher Ereignisse zu jener Zeit ein recht ungewöhnlicher Ansatz und mag seinen Zeitgenossen fremd gewesen sein.

Wichtiger aber ist, dass die Folgerungen, die er aus diesen Analysen zog, nicht zu den damals existierenden Hypothesen passten, auch im Hinblick auf die Variation bei den Organismen. Forscher, die sich mit der Evolutionstheorie beschäftigten, glaubten, unterstützt von Charles Darwin und Alfred Russel Wallace, an die **kontinuierliche Variation**, welche besagte, dass die Nachkommen eine Mischung der Phänotypen ihrer Eltern seien. Im Gegensatz dazu stellte Mendel die Hypothese auf, dass Vererbung auf eigenständige Einheitsfaktoren zurückging, was zu einer **nichtkontinuierlichen Variation** führte. So nahm Mendel zum Beispiel an, dass die F_2 -Nachkommen einer Dihybridkreuzung nur Merkmale aufweisen, die durch neue Kombinationen zuvor bereits existierender Einheitsfaktoren entstanden. Daher passten die Hypothesen nicht gut zu den bereits bei den Evolutionstheoretikern bestehenden Annahmen über die Ursachen der Variation.

Außerdem ist wahrscheinlich, dass Mendels Zeitgenossen nicht zu erkennen vermochten, dass Mendels Gesetze erklärten, *wie* die Variation auf die Nachkommen übertragen wurde. Stattdessen versuchten sie, aus seinem Werk eine Antwort auf die Frage zu finden, *warum* bestimmte Phänotypen gegenüber anderen überleben. Gerade diese Frage war in der Theorie der natürlichen Selektion diskutiert worden, aber niemals von Mendel. Möglicherweise trübte der große Einfluss dieser außergewöhnlichen Theorie der organischen Evolution das Verständnis aller wissenschaftlichen Kollegen Mendels.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Welche Forschungsergebnisse bestätigten, dass die Mendel'schen Einheitsfaktoren, die in Paaren auftraten, tatsächlich homologe Chromosomenpaare waren?

Die Grundlagen der modernen Vererbungslehre

3.6

Im zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts bereitete eine bemerkenswerte Beobachtung den Weg für die Wiedergeburt von Mendels Arbeiten vor: Walter Flemmings Entdeckung der Chromosomen im Jahr 1879. Flemming war in der Lage, das Verhalten dieser fadenähnlichen Strukturen in den Zellkernen von Salamanderzellen während der Zellteilung zu beschreiben. Nach den Erkenntnissen von Flemming und vielen anderen Cytologen wurde die Gegenwart einer Kernkomponente bald zum allgemeinen Gedankengut aller Überlegungen zur

Vererbung. Vor diesem Hintergrund befasste man sich wieder mit Mendels Forschungsergebnissen.

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts führten Forschungsergebnisse zu einer intensiveren Beschäftigung mit der Arbeit Mendels. Unabhängig von Mendel führten drei Botaniker, Hugo DeVries, Karl Correns und Erich von Tschermak, Hybridisierungsexperimente durch, die denen Mendels ähnelten. DeVries konzentrierte sich in seiner Arbeit auf Einheitsfaktoren. Er wies in seinen Experimenten mit mehreren Pflanzenspezies die Gesetze der Segregation nach. Offensichtlich hatte er in der damaligen Literatur nachgelesen und herausgefunden, dass Mendels Arbeiten bereits seine Schlussfolgerungen vorweggenommen hatten. Correns und Tschermak kamen zu ähnlichen Schlussfolgerungen wie Mendel.

Im Jahr 1902 veröffentlichten zwei Cytologen, Walter Sutton und Theodor Boveri, unabhängig voneinander Artikel, in denen sie ihre Entdeckungen zum Verhalten von Chromosomen während der Meiose mit den Mendel'schen Gesetzen von Segregation und unabhängiger Verteilung in Beziehung setzten. Sie betonten, dass die Trennung der Chromosomen während der Meiose als cytologische Grundlage für diese beiden Gesetze dienen könnte. Obwohl sie annahmen, dass Mendels Einheitsfaktoren wahrscheinlich die Chromosomen bezeichneten und nicht Gene auf Chromosomen, so waren ihre Forschungsergebnisse ein erneuter Hinweis auf die Bedeutung der Arbeit Mendels, die als Grundlage der folgenden genetischen Forschungsarbeiten diente.

Auf Grund ihrer Untersuchungen gelten Sutton und Boveri als Begründer der **Chromosomentheorie der Vererbung**. Wie wir in den folgenden Kapiteln sehen werden, stellten Thomas H. Morgan, Alfred H. Sturtevant, Calvin Bridges und andere Forscher mit ihren Arbeiten zweifelsfrei fest, dass die Hypothesen von Sutton und Boveri korrekt waren.

Einheitsfaktoren, Gene und homologe Chromosomen

Da man die Korrelation zwischen Suttons und Boveris Beobachtungen und den Mendel'schen Gesetzen als die Begründung der modernen Vererbungslehre ansieht, werden wir im Folgenden näher auf sie eingehen.

Wie bereits in Kapitel 2 erwähnt, besitzt jede Spezies in jedem somatischen Zellkern eine für ihre Spezies charakteristische Anzahl von Chromosomen. Bei diploiden Organismen wird die Anzahl während der Bildung der Gameten halbiert (n). Wenn sich zwei Gameten

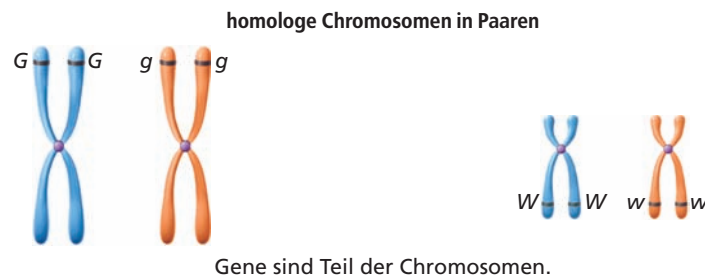
während der Befruchtung vereinigen, dann wird die diploide Anzahl wieder hergestellt. Während der Meiose wird die Anzahl der Chromosomen allerdings nicht auf zufällige Weise verringert. Den frühen Cytologen war klar, dass sich die diploide Anzahl von Chromosomen aus homologen Paaren zusammensetzt, die durch ihre Morphologie und ihr Verhalten als Paare identifiziert werden können. Die Gameten enthalten jeweils einen Partner eines jeden Paares. Das Chromosomengegenstück zu einer Gamete ist insofern recht spezifisch, als die Anzahl der Chromosomen in jeder Gamete der haploiden Anzahl entspricht.

Mit dieser Grundinformation können wir die Korrelation zwischen dem Verhalten der Einheitsfaktoren, den Chromosomen und Genen verstehen. In ► Abbildung 3.11 sind die drei Mendel'schen Gesetze sowie die Erklärung auf Grundlage der Chromosomentheorie dargestellt. Die Einheitsfaktoren sind tatsächlich auf homologen Chromosomenpaaren angeordnete Gene (Abbildung 3.11 a). Die Partner eines jeden Homologen trennen sich oder segregieren während der Gametenbildung (Abbildung 3.11 b). Die beiden möglichen Anordnungen sind dargestellt.

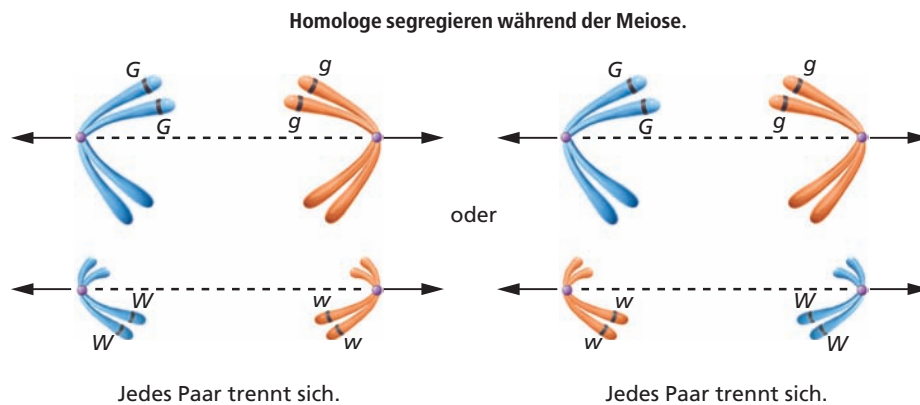
Zur Veranschaulichung des Gesetzes der unabhängigen Verteilung ist es wichtig, zwischen den Partnern eines jeden homologen Chromosomenpaares zu unterscheiden. Ein Partner eines jeden Paares stammt von einem **mütterlichen Elternteil**, während der andere von dem **väterlichen Elternteil** stammt. Die jeweiligen elterlichen Ursprünge sind mit verschiedenen Farben gekennzeichnet. Wie in Abbildung 3.11 c dargestellt, durchlaufen die beiden homologen Paare die Segregation während der Gametenbildung unabhängig voneinander. Jede Gamete erhält ein Chromosom von jedem Paar. Alle möglichen Kombinationen werden gebildet. Fügen wir die Symbole in unser Diagramm ein, die Mendel bei der Dihybridkreuzung verwendete (G, g und W, w), verstehen wir, warum die vier Gametentypen in gleicher Anzahl entstehen. Das unabhängige Verhalten der Mendel'schen Paare von Einheitsfaktoren (in diesem Beispiel sind es G und W) ist darauf zurückzuführen, dass sie auf verschiedenen homologen Chromosomenpaaren lokalisiert waren.

Ausgehend von Beobachtungen der phänotypischen Vielfalt lebender Organismen können wir logisch folgern, dass es wesentlich mehr Gene als Chromosomen gibt. Tatsächlich ist es so, dass jedes Chromosom aus einer großen Anzahl linear angeordneter Gene besteht. Mendels Einheitsfaktoren (die zum Beispiel großwüchsige

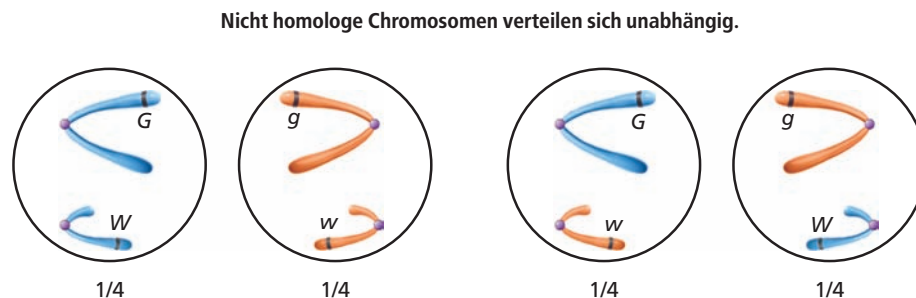
(a) Einheitsfaktoren in Paaren (erste Prophase der Meiose)



(b) Segregation von Einheitsfaktoren während der Gametenbildung (erste Anaphase der Meiose)



(c) unabhängige Verteilung der segregierenden Einheitsfaktoren (folgt auf viele meiotische Ereignisse)



Alle möglichen Kombinationen von Gameten werden mit gleicher Wahrscheinlichkeit gebildet.

Abbildung 3.11: Die Korrelation zwischen den Mendel'schen Gesetzen von (a) Einheitsfaktoren in Paaren, (b) Segregation und (c) unabhängiger Verteilung sowie von Genen auf homologen Chromosomen und ihr Verhalten während der Meiose.

und kleinwüchsige Stämme festlegen) sind in Wirklichkeit ein auf homologen Chromosomen lokalisiertes Genpaar. Die Lokalisierung auf einem bestimmten Chromosom, wo jedes mögliche Gen auftreten kann, bezeichnet man als **Locus** (Pl. **Loci**). Die verschiedenen Formen, die jedes Gen annehmen kann, die Allele (*G* oder *g*), unterscheiden sich in der genetischen Information geringfügig (grün oder gelb), die das gleiche Merkmal (Samen-

farbe) festlegt. Allele sind daher alternative Formen des gleichen Gens. Obwohl wir nur die Gene mit zwei Allelen besprochen haben, besitzen die meisten Gene *mehr* als zwei mögliche allelische Formen. In Kapitel 4 werden wir das Konzept der multiplen Allele behandeln.

Wir schließen diesen Abschnitt mit einer Zusammenfassung der Kriterien ab, die zwei Chromosomen als homologes Paar definieren:

- 1 Während der Mitose und der Meiose, wenn die Chromosomen als einzelne Strukturen erkennbar sind, sind beide Partner eines homologen Paares von gleicher Größe und weisen identische Centromerpositionen auf.
- 2 Während der frühen Phasen der Meiose treten die homologen Chromosomenpaare gemeinsam auf oder bilden eine Synapse.
- 3 Homologe enthalten die gleichen linear angeordneten Genloci.

Unabhängige Verteilung 3.7

Als eine der bedeutendsten Folgen der unabhängigen Verteilung entsteht ein Individuum mit genetisch nicht ähnlichen Gameten. Zu dieser genetischen Variation kommt es, weil die beiden Partner eines jeden homologen Chromosomenpaares selten, wenn überhaupt, genetisch identisch sind. Da also die unabhängige Verteilung zur Bildung aller möglichen Chromosomenkombinationen führt, entsteht eine außerordentlich große genetische Vielfalt.

Wir haben gelernt, dass für jedes Individuum mit verschiedenen Chromosomenzusammensetzungen die Anzahl möglicher Gameten $2n$ beträgt, wobei n der haploiden Anzahl entspricht. Wenn daher eine Spezies eine haploide Anzahl von 4 besitzt, dann können in Folge der unabhängigen Anordnung 2^4 oder 16 verschiedene Gametenkombinationen gebildet werden. Obwohl es sich dabei um keine große Zahl handelt, betrachten Sie die menschliche Spezies, bei welcher $n = 23$ ist. Wenn wir 2^{23} rechnen, dann kommen wir auf mehr als 8×10^6 oder mehr als 8 Millionen mögliche verschiedene Gametentypen.

Da die Befruchtung ein Ereignis ist, bei dem nur eine von ungefähr 8×10^6 möglichen Gameten aus jedem der Elternteile gebildet hervorgehen kann, stellt jeder Nachkomme nur eine von $(8 \times 10^6)^2$ oder von 64×10^{12} möglichen genetischen Kombinationen dar. Diese Zahl von Chromosomenkombinationen ist bei weitem höher als die Anzahl von Menschen, die jemals auf der Erde gelebt haben! Es ist also kein Wunder, dass, mit Ausnahme eineiiger Zwillinge, jedes Individuum der menschlichen Spezies eine solch unterschiedliche Erscheinung und Individualität aufweist. Die genetische Variation in Folge der unabhängigen Verteilung war für die Evolution aller Organismen von größter Bedeutung.

Wahrscheinlichkeitsgesetze

3.8

Wie bereits erwähnt, kann man genetische Verhältnisse am besten als Wahrscheinlichkeiten ausdrücken – zum Beispiel $3/4$ großwüchsig: $1/4$ kleinwüchsig. Diese Werte geben das zu erwartende Ergebnis eines jedes Befruchtungsvorgangs an, und zwar so, dass jede Zygote mit einer Wahrscheinlichkeit von $3/4$ das genetische Potenzial trägt, großwüchsig zu werden, während das Potenzial, kleinwüchsig zu werden, $1/4$ beträgt. Die Wahrscheinlichkeiten reichen von 0, *wobei es sicher ist, dass ein Ereignis nicht eintreffen wird*, bis 1,0, *wobei es sicher ist, dass ein Ereignis eintreffen wird*. In diesem Abschnitt werden wir uns mit der Bedeutung der Wahrscheinlichkeitsrechnung in der Genetik beschäftigen.

Produktgesetz und Summengesetz

Wenn zwei oder mehr Ereignisse unabhängig voneinander, aber gleichzeitig stattfinden, können wir die Wahrscheinlichkeit möglicher Ergebnisse berechnen, die gemeinsam auftreten. Dafür benötigt man das **Produktgesetz**. Wie bereits bei der Diskussion der unabhängigen Verteilung erwähnt (siehe Abschnitt 3.3), besagt das Gesetz, dass die Wahrscheinlichkeit, dass zwei oder mehr Ereignisse gleichzeitig eintreten, gleich ist dem Produkt ihrer individuellen Wahrscheinlichkeiten. Zwei oder mehr Ereignisse gelten als voneinander unabhängig, wenn das Ergebnis eines jeden nicht das Ergebnis irgendeines anderen Ereignisses, das betrachtet wird, beeinflusst.

Um die Anwendung des Produktgesetzes zu veranschaulichen, betrachten Sie die möglichen Ergebnisse, wenn Sie ein Centstück (P = Penny) und ein Zehncentstück (N = Nickel) gleichzeitig hoch werfen und alle möglichen Kombinationen von Kopf (H = head) und Zahl (T = tail) berechnen. Es gibt vier mögliche Ergebnisse:

$$(P_H:N_H) = (1/2) (1/2) = 1/4$$

$$(P_T:N_H) = (1/2) (1/2) = 1/4$$

$$(P_H:N_T) = (1/2) (1/2) = 1/4$$

$$(P_T:N_T) = (1/2) (1/2) = 1/4$$

Die Wahrscheinlichkeit, Kopf oder Zahl durch Werfen einer der beiden Münzen zu erhalten, beträgt $1/2$ und steht in keinem Zusammenhang mit dem Ergebnis der anderen Münze. Alle vier möglichen Kombinationen können mit gleicher Wahrscheinlichkeit erwartet werden.

Wenn wir daran interessiert wären, die Wahrscheinlichkeit eines allgemeingültigen Ergebnisses zu berechnen, das auf mehr als zwei Wegen erzielt werden kann, dann würden wir das **Summengesetz** auf die jeweiligen, sich gegenseitig ausschließenden Ergebnisse anwenden, wie nachfolgend dargestellt. Wie groß ist zum Beispiel die Wahrscheinlichkeit, einen Kopf und eine Zahl zu erhalten, wenn man ein Centstück und ein Zehncentstück wirft? Bei einem solchen Fall kümmern wir uns nicht darum, ob der Kopf des Centstücks oder des Zehncentstücks erscheint, vorausgesetzt, dass die andere Münze das alternative Ergebnis zeigt. Es gibt zwei Fälle, die zu dem gewünschten Ergebnis führen können ($P_H:N_T$ und $P_T:N_{H\pm}$), jeweils mit einer Wahrscheinlichkeit von $1/4$. Das Summengesetz besagt, dass die Wahrscheinlichkeit, ein einziges Ergebnis zu erzielen, wobei das Ergebnis in zwei oder mehr Fällen auftreten kann, gleich ist der Summe der Einzelwahrscheinlichkeiten aller Ereignisse. Gemäß dem Summengesetz entspricht die Gesamtwahrscheinlichkeit in unserem Beispiel

$$(1/4) + (1/4) = 1/2$$

Man kann erwarten, dass die Hälfte aller Würfe das gewünschte Ergebnis zeigen wird.

Diese einfachen Wahrscheinlichkeitsregeln werden Ihnen bei unserer Diskussion der Vererbungslehre von Nutzen sein, wenn Sie genetische Aufgaben lösen müssen. Tatsächlich haben wir bereits das Produktgesetz angewandt, als wir ein Baumdiagramm einsetzten, um die phänotypischen Ergebnisse der Mendel'schen Dihybrid- und Trihybridkreuzungen zu berechnen. Möchten wir die Ergebnisse einer Kreuzung vorhersagen, dann müssen wir nun die Wahrscheinlichkeit eines jeden möglichen Ergebnisses berechnen. Die Ergebnisse der Berechnungen werden uns dann die Möglichkeit geben, das zu erwartende Verhältnis von Nachkommen anzugeben, die den jeweiligen Phänotyp oder Genotyp aufweisen.

Es gibt einen sehr wichtigen Aspekt, den man nicht vergessen sollte, wenn man sich mit Wahrscheinlichkeit beschäftigt. Voraussagen im Hinblick auf mögliche Ergebnisse werden im Allgemeinen nur mit zahlenmäßig geringen Stichproben durchgeführt. Wenn wir voraussagen, dass 9/16 der Nachkommen einer Dihybridkreuzung beide dominanten Merkmale aufweisen werden, dann ist sehr unwahrscheinlich, dass dies bei einer kleinen Stichprobe auf genau 9 von 16 zutreffen wird. Vielmehr sagen wir voraus, dass bei einer großen Anzahl von Nachkommen ungefähr 9/16 den Phänotyp auf-

weisen werden. Die Abweichung von dem zu erwartenden Verhältnis in einer kleinen Stichprobe ist zufallsabhängig. Auf dieses Thema werden wir in unserer Diskussion der Statistik im nächsten Abschnitt eingehen. Wie wir sehen werden, wird der Einfluss der zufälligen Abweichung in dem Maß verringert, in dem die Stichprobengröße zunimmt.

Bedingte Wahrscheinlichkeit

Manchmal kann es nötig sein, die Wahrscheinlichkeit eines Ergebnisses zu berechnen, das von einer spezifischen Bedingung abhängt, die mit dem Ereignis in Beziehung steht. Mit welcher Wahrscheinlichkeit wird zum Beispiel bei Mendels F_2 -Monohybridkreuzung mit großwüchsigen und kleinwüchsigen Pflanzen eine großwüchsige Pflanze heterozygot (und nicht homozygot)? Wir gehen von der Bedingung aus, nur großwüchsige F_2 -Nachkommen zu betrachten, denn wir wissen, dass alle kleinwüchsigen Pflanzen homozygot sind.

Da Ergebnis und spezifische Bedingung nicht unabhängig voneinander sind, können wir das Produktgesetz der Wahrscheinlichkeit nicht anwenden. Die Wahrscheinlichkeit eines solchen Ergebnisses bezeichnet man als **bedingte Wahrscheinlichkeit**. Im Grunde fragen wir uns: Mit welcher Wahrscheinlichkeit wird es unter einer spezifischen Bedingung, von der das Ergebnis abhängt, zu einem bestimmten Ergebnis kommen? Diese Wahrscheinlichkeit bezeichnet man als p_c .

Um p_c zu lösen, müssen wir sowohl die Wahrscheinlichkeit betrachten, mit welcher das uns interessierende Ergebnis auftreten wird, als auch die Wahrscheinlichkeit der spezifischen Bedingung, die an dem Ergebnis mitwirkt. Dies sind (a) die Wahrscheinlichkeit, dass eine F_2 -Pflanze heterozygot sein wird, da sie sowohl ein dominantes als auch ein rezessives Allel erhält (p_a), und (b) die Wahrscheinlichkeit der Bedingung, unter der das Ergebnis eintritt, das heißt, großwüchsig zu sein (p_b).

$$\begin{aligned} p_a &= \text{Pflanze erbt ein dominantes und ein rezessives Allel (das heißt, sie ist heterozygot)} \\ &= 1/2 \\ p_b &= \text{Wahrscheinlichkeit, dass eine } F_2\text{-Pflanze einer Monohybridkreuzung großwüchsig ist} \\ &= 3/4 \end{aligned}$$

Zur Berechnung der bedingten Wahrscheinlichkeit (p_c) teilen wir p_a durch p_b :

$$\begin{aligned} p_c &= p_a/p_b \\ &= (1/2)/(3/4) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 &= (1/2) (4/3) \\
 &= 4/6 \\
 p_c &= 2/3
 \end{aligned}$$

Die bedingte Wahrscheinlichkeit, dass eine großwüchsige Pflanze heterozygot ist, beträgt zwei Drittel (2/3). Durchschnittlich werden zwei Drittel der großwüchsigen F₂-Pflanzen heterozygot sein. Diese Berechnung wird nachträglich durch Abbildung 3.3 bestätigt.

Die Regel der bedingten Wahrscheinlichkeit wird in der Genetik häufig angewandt. Bei einer genetischen Beratung ist es zum Beispiel möglich, die Wahrscheinlichkeit (p_c) zu berechnen, dass ein nicht betroffenes Geschwisterkind eines Bruders oder einer Schwester mit einer rezessiven Anomalie Träger einer Krankheit verursachenden Allels ist (das heißt, eine Heterozygote). Angenommen, beide Eltern sind nicht betroffen (und daher Träger), wird die Rechnung genauso sein wie im vorangegangenen Beispiel. Der Wert p_c beträgt 2/3.

Die Binomialverteilung

Schließlich kann man die Wahrscheinlichkeitsrechnung auch in Fällen anwenden, wenn ein oder zwei zu erwartende Ergebnisse bei jedem Versuch einer Versuchsreihe möglich sind. Mit dem **binomischen Theorem** können wir recht schnell die Wahrscheinlichkeit jeder spezifischen Ergebniskombination bei einer großen Anzahl möglicher Ereignisse berechnen. So können wir zum Beispiel bei beliebig großen Familien die Wahrscheinlichkeit berechnen, in welchem Verhältnis männliche und weibliche Kinder geboren werden. Bei einer vierköpfigen Familie können wir zum Beispiel errechnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit zwei Kinder des einen Geschlechts und zwei Kinder des anderen Geschlechts geboren werden.

Die Gleichung der Binomialverteilung lautet:

$$(a + b)^n = 1$$

n	Binom	erweitertes Binom
1	$(a + b)^1$	$a + b$
2	$(a + b)^2$	$a^2 + 2ab + b^2$
3	$(a + b)^3$	$a^3 + 3a^2b + 3ab^2 + b^3$
4	$(a + b)^4$	$a^4 + 4a^3b + 6a^2b^2 + 4ab^3 + b^4$
5	$(a + b)^5$	$a^5 + 5a^4b + 10a^3b^2 + 10a^2b^3 + 5ab^4 + b^5$
	usw.	usw.

Tabelle 3.2

Das Pascal'sche Dreieck

n	Numerische Koeffizienten*
nicht	1
1	1 1
2	1 2 1
3	1 3 3 1
4	1 4 6 4 1
5	1 5 10 10 5 1
6	1 6 15 20 15 6 1
7	1 7 21 35 35 21 7 1
usw.	usw.

* Beachten Sie, dass alle Zahlen außer der 1 der Summe der unmittelbar über ihnen stehenden Zahlen entsprechen.

wobei a und b die jeweilige Wahrscheinlichkeit der beiden möglichen Ergebnisse angibt und n der Anzahl der Versuche entspricht.

Da das Binom mit jedem Wert von n erweitert wird, ist das in ► Tabelle 3.2 abgebildete Pascal'sche Dreieck zur Bestimmung des numerischen Koeffizienten eines jeden Terms in der binomischen Gleichung hilfreich. In diesem Dreieck entspricht jede Zahl der Summe der unmittelbar über ihr stehenden Zahlen. Um ein Binom zu erweitern, muss man die verschiedenen Exponenten (zum Beispiel a^3b^2) mit Hilfe folgender Formel bestimmen:

$$(a + b)^n = a^n, a^{n-1}b, a^{n-2}b^2, \dots, b^n$$

Die numerischen Koeffizienten, die jedem Ausdruck vorangestellt sind, kann man ganz einfach mit Hilfe des Pascal'schen Dreiecks bestimmen. Beachten Sie, dass mit Ausnahme der 1 alle Zahlen der Summe der beiden Zahlen entsprechen, die unmittelbar über ihnen stehen.

Wenn wir diese Methoden anwenden, so stellen wir fest, dass die erste Erweiterung von $(a + b)^7$

$$a^7 + 7a^6b + 21a^5b^2 + 35a^4b^3 + \dots + b^7$$
 ergibt.

Mit Hilfe der binomialen Verteilung können wir zu unserer Ausgangsfrage zurückkehren: *Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass in einer Familie mit vier Kindern zwei Kinder männlich und zwei Kinder weiblich sind?*

Zuerst müssen Sie die Ausgangswahrscheinlichkeit für jedes Ereignis zuordnen:

$$a = \text{männlich} = 1/2$$

$$b = \text{weiblich} = 1/2$$

Dann setzen Sie den richtigen Term in das erweiterte Binom ein, wobei $n = 4$ ist.

$$(a + b)^4 = a^4 + 4a^3b + 6a^2b^2 + 4ab^3 + b^4$$

Bei jedem Term gibt der Exponent von a die Zahl der männlichen Nachkommen und der Exponent von b die Zahl der weiblichen Nachkommen an. Daher lautet die richtige Gleichung von p

$$\begin{aligned} p &= 6a^2b^2 \\ &= 6(1/2)^2 (1/2)^2 \\ &= 6(1/2)^4 \\ &= 6(1/16) \\ &= 6/16 \\ p &= 3/8 \end{aligned}$$

Somit beträgt die Wahrscheinlichkeit, dass Familien mit vier Kindern zwei Jungen und zwei Mädchen haben werden, $3/8$. Von allen Familien mit vier Kindern ist zu erwarten, dass drei von acht Familien zwei Jungen und zwei Mädchen haben werden.

Bevor wir uns mit einem weiteren Beispiel beschäftigen, möchten wir darauf aufmerksam machen, dass man eine einzige Formel anwenden kann, um den numerischen Koeffizient für jede Exponentenreihe zu bestimmen:

$$n! / (s!t!)$$

wobei

$$\begin{aligned} n &= \text{die Gesamtheit der Ereignisse} \\ s &= \text{die Häufigkeit, mit der Ergebnis } a \text{ eintritt} \\ t &= \text{die Häufigkeit, mit der Ergebnis } b \text{ eintritt} \end{aligned}$$

Daher gilt $n = s + t$.

Das Symbol ! bezeichnet die **Fakultät**, die das Produkt aller positiven ganzen Zahlen von 1 bis zu irgendeiner positiven Zahl ist, zum Beispiel:

$$5! = (5) (4) (3) (2) (1) = 120.$$

Bei der Berechnung mit Fakultät beachten Sie, dass $0! = 1$.

Bestimmen wir nun mit dieser Formel die Wahrscheinlichkeit, mit der eine siebenköpfige Familie fünf männliche und zwei weibliche Kinder haben wird. Somit gilt $n = 7$, $s = 5$ und $t = 2$. Wir erweitern unsere Gleichung so weit, dass sie fünf Ereignisse mit dem Ergebnis a und zwei Ereignisse mit dem Ergebnis b enthält. Der richtige Term lautet:

$$\begin{aligned} p &= \frac{n!}{s!t!} a^s b^t \\ &= \frac{7!}{5!2!} (1/2)^5 (1/2)^2 \\ &= \frac{(7) \cdot (6) \cdot (5) \cdot (4) \cdot (3) \cdot (2) \cdot (1)}{(5) \cdot (4) \cdot (3) \cdot (2) \cdot (1) \cdot (2) \cdot (1)} (1/2)^7 \\ &= \frac{(7) \cdot (6)}{(2) \cdot (1)} (1/2)^7 \\ &= \frac{42}{2} (1/2)^7 \\ &= 21(1/2)^7 \\ &= 21(1/128) \\ p &= 21/128 \end{aligned}$$

Durchschnittlich kann man erwarten, dass Familien mit sieben Kindern mit einer Wahrscheinlichkeit von $21/128$ fünf männliche und zwei weibliche Kinder haben.

Berechnungen mit der Binomialverteilung finden in der Genetik mehrere Anwendungen, darunter die Analyse polygener Merkmale (Kapitel 24) und Untersuchungen zum Populationsgleichgewicht (Kapitel 25).

Der Chi-Quadrattest

3.9

Bei Mendels Verhältnissen von 3:1 bei der Monohybridkreuzung und 9:3:3:1 bei der Dihybridkreuzung handelt es sich um hypothetische Voraussagen, die auf folgenden Annahmen beruhen: (1) jedes Allel ist dominant oder rezessiv, (2) Segregation findet normal statt, (3) es findet unabhängige Verteilung statt und (4) die Befruchtung ist zufällig. Die letzten drei Annahmen werden von Zufallsereignissen beeinflusst und sind daher von zufälligen Schwankungen abhängig. Dieses Prinzip, das man als **Zufallsabweichung** bezeichnet, kann man ganz einfach veranschaulichen, indem man eine einzige Münze mehrere Male wirft und aufzeichnet, wie oft Kopf oder Zahl auftreten.

Bei jedem Wurf steht die Wahrscheinlichkeit 1:2 auf Kopf und 1:2 auf Zahl. Daher liegt das zu erwartende Ergebnis vieler Würfe bei 1:1. Wenn man eine Münze 1000 Mal wirft, dann würden wir ganz normal *ungefähr* 500 Kopf und ungefähr 500 die Zahl erwarten. Jede größere Abweichung von diesem hypothetischen Verhältnis (zum Beispiel 486 Mal Kopf und 514 Mal Zahl) würde man dem Zufall zuschreiben.

Wenn man die Gesamtzahl der Würfe verringert, dann nimmt der Einfluss der zufälligen Abweichung ab. Wirft man zum Beispiel eine Münze nur vier Mal,

dann wäre man nicht besonders überrascht, wenn alle Würfe nur Kopf oder Zahl ergäben. Wenn man aber 1000 Mal wirft, dann wären 1000 Mal Kopf oder 1000 Mal Zahl gänzlich unerwartet oder man hielte dieses Ergebnis sogar für unmöglich. Tatsächlich kann man die Wahrscheinlichkeit, dass bei 1000 Würfeln nur Kopf oder Zahl auftreten, mit nur $(1:2)^{1000}$ erwarten. Da $(1:2)^{20}$ äquivalent ist zu weniger als 1 bei 2 Millionen Würfeln, ist es die praktisch unmöglich, dass ein Ereignis mit einer Wahrscheinlichkeit von nur $(1:2)^{1000}$ eintritt.

Hier sind zwei wichtige Punkte zu beachten:

- 1 Die Ergebnisse von Segregation, unabhängiger Verteilung und Befruchtung unterliegen, wie das Werfen einer Münze, Zufallsschwankungen, die in Folge der Zufallsabweichung von den zu erwartenden Ergebnissen abweichen.
- 2 In dem Maß, in dem die Stichprobenzahl steigt, nimmt die mittlere Abweichung von den zu erwartenden Ergebnissen ab. Daher verringert eine größere Stichprobe den Einfluss der Zufallsabweichung auf das Endergebnis.

In der Genetik ist es eine sehr wichtige Methode, die beobachtete Abweichung auszuwerten. Wenn wir annehmen, dass die Daten einem bestimmten Verhältnis entsprechen, wie zum Beispiel 1:1, 3:1 oder 9:3:3:1, dann stellen wir die so genannte **Nullhypothese (H_0)** auf. Der Name kommt daher, dass man annimmt, dass es keinen *wirklichen Unterschied* zwischen den **gemessenen Werten** (oder dem Verhältnis) und den zu **erwartenden Werten** (oder dem Verhältnis) gibt. Der *sichtbare* Unterschied ist einzig dem Zufall zuzuschreiben. Die Nullhypothese wird bei statistischen Analysen eingesetzt. In diesem Fall kann man die Nullhypothese entweder (1) verwerfen oder (2) nicht zurückweisen. Wird sie zurückgewiesen, dann schreibt man die beobachtete Abweichung von dem zu erwartenden Ergebnis *nicht* nur dem Zufall zu. Man muss die Nullhypothese und die ihr zugrunde liegenden Annahmen nochmals untersuchen. Wenn man die Nullhypothese nicht verwerfen kann, dann *werden* alle anderen beobachteten Abweichungen auf den Zufall zurückgeführt.

Einer der einfachsten statistischen Tests zur Überprüfung der Treffsicherheit der Nullhypothese ist der **Chi-Quadratstest (χ^2)**. Bei diesem Test zieht man die beobachtete Abweichung in jedem Bestandteil eines zu erwartenden Verhältnisses ebenso in Betracht wie die Stichprobengröße und verringert sie auf einen einzigen numerischen Wert. Der χ^2 -Wert wird dann dazu ver-

wendet zu schätzen, wie häufig das beobachtete Ausmaß der Abweichung einzig vom Zufall abhängt. Die bei dem Chi-Quadratstest verwendete Formel lautet:

$$\chi^2 = \sum \frac{(o - e)^2}{e}$$

In dieser Gleichung gilt:

o = der beobachtete Wert für eine bestimmte Kategorie

e = der zu erwartende Wert für diese Kategorie

und

Σ = Summe der errechneten Werte für jede Kategorie in dem Verhältnis

Da $(o - e)$ in jedem Fall die Abweichung (d) beträgt, kann die Gleichung folgendermaßen verkürzt werden:

$$\chi^2 = d^2 / e$$

In der ► Tabelle 3.3 a sind die Schritte für die Berechnung von χ^2 für die F_2 -Ergebnisse einer hypothetischen Monohybridkreuzung aufgeführt. Wenn Sie diese Angaben analysieren sollten, so müssten Sie von links nach rechts vorgehen, wobei Sie die richtigen Zahlen berechnen und in jede Spalte eintragen. Unabhängig davon, ob die berechnete Abweichung ($o - e$) zu Beginn positiv oder negativ ist, wird sie nach der Quadrierung der Zahl positiv. In Tabelle 3.3 b wird die Analyse der F_2 -Ergebnisse einer hypothetischen Dihybridkreuzung dargestellt. Überprüfen Sie auf der Grundlage Ihrer Berechnungen zur Monohybridkreuzung, ob Sie sicher verstehen, wie jede Zahl in dem Beispiel der Dihybridkreuzung berechnet wurde.

Der letzte Schritt des Chi-Quadratstests besteht darin, den Wert χ^2 zu interpretieren. Dafür müssen Sie zuerst den Wert der **Freiheitsgrade (df)** bestimmen. Er ist gleich $n - 1$, wobei n die Anzahl der verschiedenen Kategorien ist, in die jede Zahl eingeordnet werden könnte. Für das Verhältnis 3:1 gilt $n = 2$, so ist $df = 1$. Für das Verhältnis 9:3:3:1 ist $df = 3$. Die Freiheitsgrade müssen berücksichtigt werden, denn je größer die Anzahl der Kategorien ist, desto mehr Abweichung ist in Folge der Zufallseinwirkung zu erwarten.

Nachdem man eine Anzahl von Freiheitsgraden festgelegt hat, können wir den Wert von χ^2 mit Hilfe eines entsprechenden **Wahrscheinlichkeitswerts (p)** interpretieren. Da es sich um eine komplexe Rechnung handelt, entnehmen wir den p -Wert im Allgemeinen einer Standardtabelle oder einer Standardkurve. In ► Abbildung 3.12 ist der große Bereich von χ^2 - und p -Werten

für zahlreiche Freiheitsgrade sowohl in einer Kurve als auch in einer Tabelle dargestellt. Wir werden die Kurve anwenden, um zu erklären, wie man den p -Wert bestimmt. In der Legende der Abbildung 3.12b wird erklärt, wie man mit der Tabelle arbeitet.

Zur Bestimmung von p führen Sie folgende Schritte durch:

- 1 Lokalisieren Sie den Wert von χ^2 auf der Horizontalen oder X-Achse.
- 2 Zeichnen Sie eine senkrechte Linie von diesem Punkt bis zu der Linie auf der Kurve, die den richtigen df angibt.
- 3 Zeichnen Sie von diesem Punkt eine horizontale Linie nach links, bis diese die Vertikale oder Y-Achse schneidet.
- 4 Schätzen Sie durch Interpolation den entsprechenden p -Wert

Durch die Verwendung unseres ersten Beispiels (die Monohybridkreuzung) in Tabelle 3.3 schätzen wir den p -Wert von 0,48 auf diese Weise ab (Abbildung 3.12 a). Wenn Sie diese Methode bei der Dihybridkreuzung anwenden, überprüfen Sie, ob Sie den p -Wert bestimmen können. Der χ^2 -Wert beträgt 4,16 und df entspricht 3. Der ungefähre p -Wert beträgt 0,26. Die Tabelle bestätigt

besser als die Kurve, dass beide p -Werte zwischen 0,20 und 0,50 liegen. Analysieren Sie die Tabelle in Abbildung 3.12b, um diese Werte zu bestätigen.

Die Interpretation von χ^2 -Berechnungen

Bisher haben wir uns nur mit der Bestimmung von p beschäftigt. Der wichtigste Punkt der χ^2 -Analyse besteht darin zu verstehen, was der p -Wert tatsächlich bedeutet. Dies werden wir an dem Beispiel der Dihybridkreuzung mit $p = 0,26$ darstellen. Bei diesen Überlegungen stellt man sich den p -Wert am besten als einen Prozentwert vor (zum Beispiel $0,26 = 26$ Prozent). In unserem Beispiel zeigt der p -Wert Folgendes an: Wenn wir das Experiment häufig wiederholen, dann können wir erwarten, dass 26 Prozent der Versuche eine Zufallsabweichung zeigen, die gleich groß oder größer ist als beim ersten Versuch. Umgekehrt würden 74 Prozent der Wiederholungen zufällig eine geringere Abweichung zeigen als anfänglich beobachtet.

Die vorangegangene Diskussion der p -Werte klärt uns darüber auf, dass eine Hypothese (zum Beispiel ein Verhältnis von 9:3:3:1) niemals als absolut bewiesen oder absolut nicht bewiesen gilt. Vielmehr muss ein relativer Standard festgelegt werden, der als Grundlage

Tabelle 3.3

Chi-Quadrattest

(a) Monohybridkreuzung

Erwartetes Verhältnis	Beobachtung (o)	Erwartung (e)	Abweichung ($o - e$)	Abweichung ²	d^2/e
3:4	740	3:4 (1000) = 750	740 - 750 = -10	(-10) ² = 100	100 : 750 = 0,13
1:4	260	1:4 (1000) = 250	260 - 250 = +10	(+10) ² = 100	100 : 250 = 0,40
Insgesamt = 1000					$\chi^2 = 0,53$ $p = 0,48$

(b) Dihybridkreuzung

Erwartetes Verhältnis	o	e	$o - e$	d^2	d^2/e
9:16	587	567	+20	400	0,71
3:16	197	189	+8	64	0,34
3:16	168	189	-21	441	2,33
1:16	56	63	-7	49	0,78
Insgesamt = 1008					$\chi^2 = 4,16$ $p = 0,26$

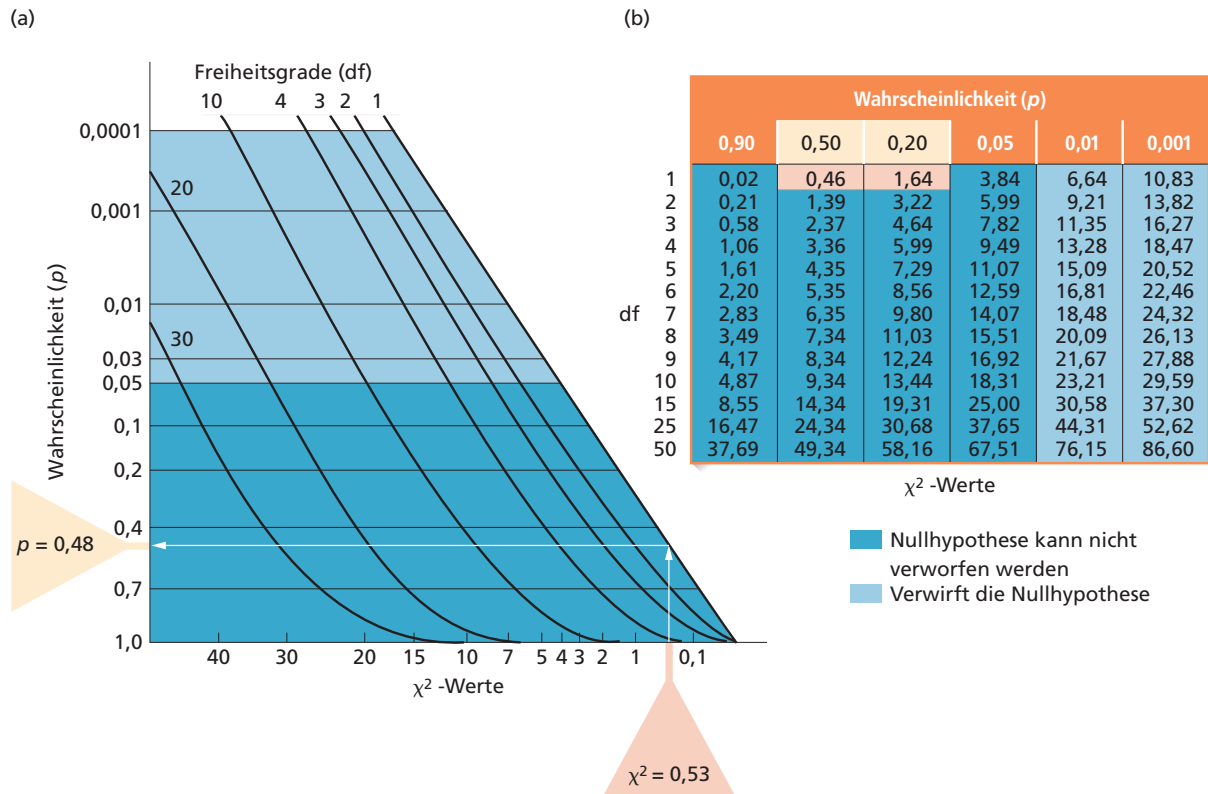


Abbildung 3.12: (a) Kurve zum Umrechnen von χ^2 -Werten in p -Werte. (b) Tabelle mit χ^2 -Werten für ausgewählte Werte von df und von p . χ^2 -Werte größer als die bei $p = 0,05$ gezeigten, rechtfertigen es, die Nullhypothese nicht zu verwerfen, während die χ^2 -Werte kleiner als die bei $p = 0,05$ es rechtfertigen, die Nullhypothese zu verwerfen. In unserem Beispiel ist $\chi^2 = 0,53$ für einen Freiheitsgrad und wird zu einem p -Wert zwischen 0,20 und 0,50 umgewandelt. Die Kurve in (a) liefert durch Interpolation einen geschätzten p -Wert von 0,48. In diesem Fall wird die Nullhypothese nicht verworfen.

dafür dient, die Nullhypothese entweder zu verwerfen oder nicht zu verwerfen. Sehr häufig wird ein p -Wert von 0,05 als Standard festgesetzt.

Angewandt auf den Chi-Quadrattest bedeutet ein p -Wert kleiner als 0,05, dass die Wahrscheinlichkeit weniger als 5 Prozent beträgt, dass die beobachtete Abweichung in der Ergebnisreihe nur auf den Zufall zurückzuführen ist. Ein solcher p -Wert zeigt an, dass der Unterschied zwischen den beobachteten und den zu erwartenden Ergebnissen von großer Bedeutung ist, und gibt uns die Möglichkeit, die Nullhypothese zu verwerfen.

Andererseits zeigen p -Werte von 0,05 oder größer (0,05 bis 1,0), dass die beobachtete Abweichung in nur 5 Prozent oder mehr der Fälle auf dem Zufall beruht. In solchen Fällen können wir darauf verzichten, die Nullhypothese zu verwerfen. Somit kann der p -Wert von 0,26 nicht verworfen werden, wenn man von der Annahme ausgeht, dass die Ergebnisse auf unabhängige Verteilung zurückzuführen sind. Daher kann man begründet davon ausgehen, dass die beobachtete Abweichung auf Zufall beruht.

PROBLEMLÖSUNG

In der Übungsaufgabe 23 am Ende dieses Kapitels sollen Sie den χ^2 -Quadrattest auf eine Reihe von Daten anwenden und klären, ob die Daten mit verschiedenen Verhältnissen übereinstimmen.

Hinweis: Bei der Berechnung von χ^2 bestimmen Sie zuerst die zu erwartenden Ergebnisse, wobei Sie die vorhergesagten Verhältnisse verwenden. Folgen Sie dann einer schrittweisen Annäherung, indem Sie in jedem Fall die Abweichung bestimmen, und berechnen Sie für jede Kategorie d^2/e .

Schließlich möchten wir noch auf den Fall aufmerksam machen, in dem die Nullhypothese verworfen wird, das heißt bei $p < 0,05$. Nehmen wir an, dass die Nullhypothese, die untersucht wurde, darin bestand, dass das Verhältnis 9 : 3 : 3 : 1 war, was auf unabhängige Verteilung hinweist. Welche alternativen Interpretationen bleiben, wenn man die Nullhypothese verwirft? Zuerst überprüfen Forscher die vielen Annahmen, auf denen die Nullhypothese beruht. In unserem Fall gingen wir davon aus, dass die Segregation bei beiden Genpaaren korrekt ab-

läuft. Ferner nahmen wir an, dass es sich um ein zufälliges Befruchtungereignis handelt und dass alle Gameten gleich lebensfähig sind, unabhängig von ihrem Genotyp – das heißt, alle Gameten können mit gleicher Wahrscheinlichkeit am Befruchtungereignis teilnehmen. Schließlich gingen wir davon aus, dass nach der Befruchtung alle Entwicklungsstadien vor dem Erwachsenwerden und alle erwachsenen Nachkommen gleichermaßen lebensfähig sind, unabhängig von ihrem Genotyp.

Wir werden diesen Fall an einem Beispiel klären: Angenommen, unsere Nullhypothese besagt, dass eine Dihybridkreuzung zwischen Fruchtfliegen zu einem Verhältnis von 3/16 mutierter, flügelloser Fliegen führt (das Verhältnis mutierter Zygoten, das tatsächlich bei einer Befruchtung auftreten kann). Es kann allerdings sein, dass diese mutierten Embryonen während ihrer Entwicklung bis zum Erwachsenenstadium oder als junge Erwachsene nicht ebenso gut überleben wie die Fliegen, deren Genotypen Flügel hervorbringen. Wenn man alle Daten zusammengestellt hat, dann wird man also weniger als 3/16 flügellose Fliegen haben. Das Verwerfen der Nullhypothese gibt uns keinen Anlass, die Gesetze der Segregation und der unabhängigen Anordnung für ungültig zu erklären, weil andere Faktoren das Ergebnis beeinflussen.

Mit der vorhergehenden Diskussion möchten wir darauf hinweisen, dass statistische Informationen sorgfältig auf der Grundlage von Fallstudien überprüft werden müssen. Wenn wir eine Nullhypothese verwerfen, müssen wir alle zugrunde liegenden Annahmen überprüfen. Wenn kein Zweifel an ihrer Gültigkeit besteht, dann müssen wir zur Erklärung der Ergebnisse alternative Hypothesen heranziehen.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Woher wissen wir, wenn wir genetische Verhältnisse untersuchen, ob es sich bei der beobachteten Abweichung um einen Zufall oder um eine andere Variable handelt, die wir bei der Vorhersage des Verhältnisses nicht in Betracht gezogen haben?

Stammbäume

3.10

Im Folgenden werden wir uns damit beschäftigen, wie man beim Menschen die Vererbung des Phänotyps bestimmt. Beim Menschen sind Versuchskreuzungen nicht möglich. Ferner stehen relativ wenige Nachkommen für die Untersuchung zur Verfügung. Die traditionelle

Art, die Vererbung zu untersuchen, war der **Stammbaum**, der das Auftreten oder Fehlen des interessierenden Merkmals für jedes Mitglied jeder Generation angibt. Solch einen Familienbaum bezeichnet man als Stammbaum.

In der ► Abbildung 3.13 sind die üblichen Vereinbarungen bei menschlichen Stammbäumen abgebildet. Indem wir einen Stammbaum untersuchen, können wir voraussagen, wie das zu untersuchende Merkmal vererbt wird, zum Beispiel, ob es auf ein dominantes oder rezessives Allel zurückgeht. Wenn man viele Stammbäume auf das gleiche Merkmal hin untersucht, kann man oftmals die Vererbungsweise nachweisen.

Stammbaumvereinbarungen

In Abbildung 3.13 sind die Standardvereinbarungen für Stammbäume dargestellt: Ein Kreis bezeichnet eine Frau und ein Quadrat einen Mann. Eine einzige horizontale

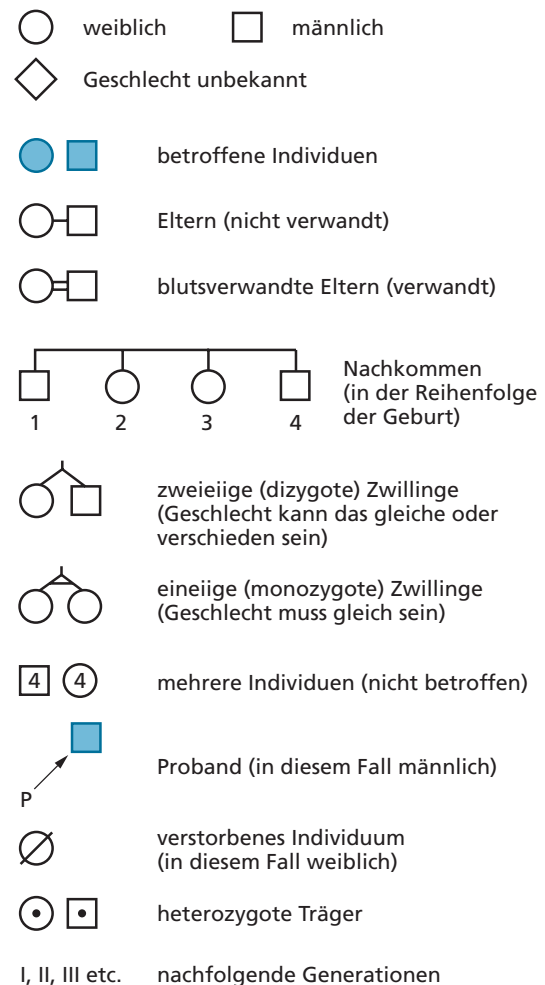


Abbildung 3.13: Vereinbarungen, die bei menschlichen Stammbäumen gebräuchlich sind.

tale Linie verbindet ein Paar und eine senkrechte Linie führt zu ihren Nachkommen. Wenn die Eltern verwandt sind, (**gleichen Blutes**), so wie zum Beispiel Cousins ersten Grades, dann sind sie durch eine doppelte Linie verbunden. Die Nachkommen werden als **Geschwister** bezeichnet und sind durch eine horizontale Linie, die **Geschwisterlinie**, verbunden. Die Geburtenfolge der mit arabischen Ziffern gekennzeichneten Geschwister verläuft von links nach rechts. Jede Generation wird durch eine römische Ziffer bezeichnet. Sollte das Geschlecht eines Individuums nicht bekannt sein, verwendet man eine Raute. Wird in dem Stammbaum nur ein einziges Merkmal untersucht, dann sind die Kreise, Quadrate und Rauten dunkel unterlegt, wenn der interessierende Phänotyp ausgeprägt ist, und nicht dunkel unterlegt, wenn der interessierende Phänotyp nicht ausgeprägt ist. In einigen Stammbäumen sind die Individuen, die das rezessive Merkmal nicht ausprägen, von denen man aber mit Sicherheit weiß, dass sie heterozygote Träger sind, mit einem dunkel unterlegten Punkt innerhalb ihres Kreises oder Quadrates dargestellt. Wenn ein Individuum verstorben und der Phänotyp nicht bekannt ist, durchkreuzt eine diagonale Linie den Kreis oder das Quadrat.

Zwillinge werden durch diagonale Linien dargestellt, die einer mit der Geschwisterlinie verbundenen vertikalen Linie entspringen. Bei **eineiigen** (oder **monozy-**

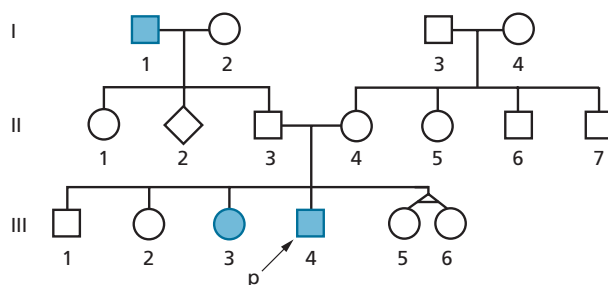
goten) **Zwillingen** sind die diagonalen Linien durch eine horizontale Linie verbunden. **Zweieiige (dizygoten) Zwillinge** haben diese Linie nicht. Eine Zahl innerhalb einer der Symbole stellt mehrere Geschwister des gleichen oder eines unbekanntes Phänotyps dar. Ein Pfeil zeigt auf den **Probanden**, die betroffene Person, deren Phänotyp erstmalig das Forschungsinteresse erregt oder zum Zeichnen des Stammbaums führte. Der Proband wird mit **p** gekennzeichnet und diese Bezeichnung gilt sowohl für Männer als auch für Frauen.

Analyse von Stammbäumen

In der ► Abbildung 3.14 sind zwei Stammbäume dargestellt. Der erste Stammbaum beschreibt einen Stammbaum, der repräsentativ ist für ein Merkmal der autosomalen rezessiven Vererbung, wie zum Beispiel Albinismus. Der männliche Elternteil der ersten Generation (I-1) ist betroffen.

Das Merkmal verschwindet bei dem Nachkommen der nächsten Generation, was typisch für ein seltenes rezessives Merkmal ist. Wenn wir Rezessivität annehmen, so könnten wir erwarten, dass das nicht betroffene weibliche Elternteil (I-2) ein normales homozygotes Individuum ist, weil keiner der Nachkommen diese Krankheit aufweist. Wäre sie heterozygot gewesen, dann

(a) Autosomales rezessives Merkmal

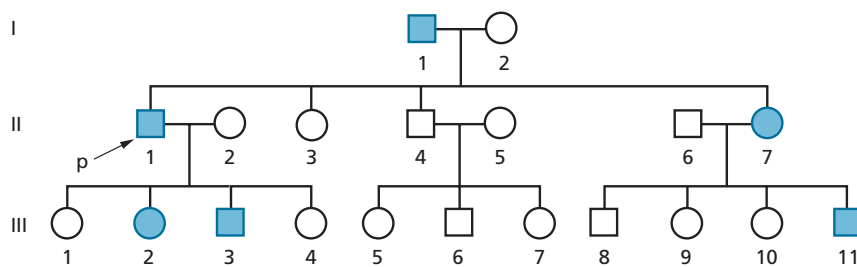


Entweder I-3 oder I-4 muss heterozygot sein.

Rezessive Merkmale überspringen normalerweise eine Generation.

Rezessive autosomale Merkmale erscheinen bei beiden Geschlechtern in gleicher Weise.

(b) Autosomales dominantes Merkmal



I-1 ist heterozygot für ein dominantes Allel.

Dominante Merkmale überspringen selten eine Generation.

Betroffene Individuen haben alle einen betroffenen Elternteil. Dominante autosomale Merkmale erscheinen bei beiden Geschlechtern in gleicher Weise.

Abbildung 3.14: (a) Ein repräsentativer Stammbaum für ein autosomales rezessives Merkmal, das über drei Generationen hin untersucht wird. (b) Ein repräsentativer Stammbaum für ein autosomales dominantes Merkmal, das über drei Generationen hin untersucht wird.

hätte man erwarten können, dass die Hälfte der Nachkommen Albinismus ausgeprägt hatte, was aber nicht der Fall ist. Allerdings macht eine solch kleine Stichprobe (drei Nachkommen) es uns nicht möglich, dies genau zu wissen.

Es gibt einen weiteren Hinweis, der unsere Vorhersage unterstützt, dass es sich um ein rezessives Merkmal handelt. Wäre Albinismus als dominantes Merkmal vererbt worden, dann hätte Individuum II-3 diese Anomalie ausprägen müssen, um sie an seine Nachkommen (III-3 und III-4) weiterzugeben; dies ist nicht geschehen. Einen weiteren Beweis für die Hypothese, dass es sich beim Albinismus um ein rezessives Merkmal handelt, bringt die Untersuchung der Nachkommen der dritten Generation (Reihe III). Wenn es sich beim Albinismus um ein rezessives Merkmal handelt und die Eltern II-3 und II-4 beide heterozygot sind, dann müsste ungefähr ein Viertel ihrer Nachkommen betroffen sein. In der Tat sind zwei von sechs Nachkommen Albinos. Diese Abweichung vom zu erwartenden Verhältnis ist bei Kreuzungen mit wenigen Nachkommen nicht ungewöhnlich. Sind wir erst einmal sicher, dass Albinismus als autosomales rezessives Merkmal vererbt wird, dann könnten wir die Individuen II-3 und II-4 mit einem dunkel unterlegten Punkt innerhalb ihrer Quadrate und Kreise darstellen. Schließlich können wir feststellen, dass sowohl Männer als auch Frauen mit gleicher Wahrscheinlichkeit betroffen sind, was für Stammbäume mit autosomalen Merkmalen charakteristisch ist.

In Kapitel 4 werden wir einen Stammbaum analysieren, der ein Gen beschreibt, das auf einem geschlechtsbestimmenden X-Chromosom lokalisiert ist. Wir werden sehen, dass es im Hinblick auf die Übertragung von X-gekoppelten Merkmalen bestimmte Beschränkungen gibt. Es sind dies zum Beispiel Merkmale, die häufig von männlichen Nachkommen ausgeprägt und niemals von den Vätern auf die Söhne übertragen werden.

Der zweite Stammbaum stellt einen Stammbaum für das Vererbungsmuster der Huntington-Krankheit dar, die durch ein autosomales dominantes Allel verursacht wird. Der Schlüssel zur Erkennung eines solchen Stammbaums, der ein dominantes Merkmal enthält, liegt darin, dass alle betroffenen Nachkommen ein Elternteil haben werden, der auch dieses Merkmal ausprägte. Wenn die Stichprobe der Nachkommen innerhalb jeder Generation nicht allzu gering ist, dann ist es unwahrscheinlich, dass das Merkmal eine Generation überspringen wird, wie dies bei einem seltenen rezessiven Merkmal der Fall wäre. Ebenso wie bei rezessiven Merk-

malen sind sowohl Männer als auch Frauen betroffen, vorausgesetzt, es handelt sich um ein autosomales Gen.

Wenn autosomal dominante Krankheiten innerhalb einer Population selten auftreten, was auf die meisten Krankheiten zutrifft, dann ist es höchst unwahrscheinlich, dass betroffene Personen eine Kopie des mutierten Gens von beiden Elternteilen erben. Daher sind die betroffenen Personen meistens für das dominante Allel heterozygot. Folglich erbt ungefähr die Hälfte der Nachkommen das Gen. Diese Annahme wird durch den zweiten Stammbaum in Abbildung 3.14 unterstützt. Handelt es sich ferner um eine dominante Mutation, und eine einzige Kopie reicht aus, um einen mutierten Phänotyp hervorzubringen, dann ist es wahrscheinlich, dass die Homozygoten sogar noch stärker betroffen sein werden, vielleicht nicht einmal überleben können. Dieser Sachverhalt wird durch das Gen für **familiäre Hypercholesterinämie** veranschaulicht. Die Heterozygoten weisen einen Defekt in ihren Rezeptoren für Lipoproteine niedriger Dichte auf, die so genannten LDLs. Aus diesem Grund nehmen die Zellen zu wenig Cholesterin aus dem Blut auf, was zu erhöhten Plasmawerten bei LDLs führt. Solche Heterozygoten erleiden während des vierten Lebensjahrzehnts oder früher Herzinfarkte. Während man bei Heterozygoten LDL-Konzentrationen feststellte, die doppelt so hoch sind wie bei normalen Individuen, hat man dies bei Homozygoten selten nachgewiesen. Sie besitzen keine LDL-Rezeptoren und haben LDL-Konzentrationen, die fast zehnmal über dem Normalbereich liegen. Es ist wahrscheinlich, dass sie schon in jungen Jahren einen Herzinfarkt erleiden, noch im Alter unter fünf Jahren und fast unvermeidlich, bevor sie das 21. Lebensjahr erreichen.

PROBLEMLÖSUNG

In der Übungsaufgabe 27 am Ende dieses Kapitels müssen Sie einen Stammbaum für Kurzsichtigkeit untersuchen und herausfinden, ob das Merkmal dominant oder rezessiv ist.

Hinweis: Zuerst sollten Sie nach Personen suchen, bei denen dieses Merkmal ausgeprägt ist, deren beide Elternteile dieses Merkmal aber nicht ausgeprägt haben. Können Sie dies beobachten, so ist es höchst unwahrscheinlich, dass es sich um ein dominantes Merkmal handelt.

Die Stammbaumanalyse vieler Merkmale ist seit jeher ein wertvolles Werkzeug der Humangenetik gewesen. Allerdings liefert diese Vorgehensweise im Allgemeinen nicht dieselbe Gewissheit für notwendige Folgerungen,

Tabelle 3.4

Rezessive und dominante menschliche Merkmale

Rezessive Merkmale	Dominante Merkmale
Albinismus	Achondroplasie
Alkaptonurie	Brachydactylie
Ataxia telangiectasia	Kongenitale stationäre Nachtblindheit
Farbblindheit	Ehler-Danlos-Syndrom
Cystische Fibrose	Hypotrichose
Duchenne Muskeldystrophie	Huntington-Krankheit
Galactosämie	Hypercholesterinämie
Hämophilie	Marfan-Syndrom
Lesch-Nyhan-Syndrom	Neurofibromatose
Phenylketonurie	Schmecken von Phenylthiocarbamid
Sichelzellanämie	Porphyrie (einige Formen)
Tay-Sachs-Krankheit	Widow's Peak

wie wir sie aus künstlichen Kreuzungen gewinnen können, aus denen viele Nachkommen hervorgehen. Wenn man allerdings viele unabhängige Stammbäume auf das gleiche Merkmal oder die gleiche Anomalie analysiert, kann man oftmals allgemeingültige Schlüsse ziehen. In der ► Tabelle 3.4 sind zahlreiche menschliche Merkmale aufgeführt. Sie wurde entsprechend deren rezessiver oder dominanter Ausprägung eingeteilt. Die Gene, die einige dieser Merkmale steuern, liegen auf dem geschlechtsbestimmenden Chromosomen. In Kapitel 4 werden wir uns mit Stammbäumen beschäftigen, die auf mit dem X-Chromosom verknüpfte Merkmale zurückgehen.

WOHER WISSEN WIR DAS?

Wie können Genetiker bestimmen, ob ein menschliches Merkmal durch ein rezessives oder ein dominantes Allel vererbt wird?

Genetik, Technologie und Gesellschaft



■ Die Tay-Sachs-Krankheit: Eine rezessive molekulare Störung beim Menschen

Bei der Tay-Sachs-Krankheit (TSD) handelt es sich um eine autosomale rezessive Störung, die zu einer fortschreitenden Zerstörung des zentralen Nervensystems führt. Kinder, die mit dieser Krankheit geboren werden, erscheinen anfänglich gesund und entwickeln sich bis zum sechsten Monat normal, doch dann verlieren sie schrittweise ihre geistigen und körperlichen Fähigkeiten. Die betroffenen Kinder erblinden, werden taub, bleiben geistig zurück und sind binnen eines oder zweier Jahre gelähmt. Die meisten werden nicht älter als fünf Jahre. Die Krankheit wurde nach Warren Tay und Bernard Sachs benannt, die erstmalig Ende des 19. Jahrhunderts die Symptome beschrieben und sie mit der Störung in Verbindung brachten. Die Tay-Sachs-Krankheit geht auf den Aktivitätsverlust des Enzyms Hexosaminidase A (Hex-A) zurück. Dieses Enzym kommt normalerweise in den Lysosomen vor. Dies sind Organellen, die große Moleküle spalten, die dann wieder in den Zellzyklus eingegliedert werden. Hex-A wird benötigt, um das Gangliosid GM2 zu spalten, ein Lipidbestandteil der Nervenzellmembranen. Ohne funktionelles Hex-A sammelt sich Gangliosid in den Neuronen des Gehirns an und führt zur Schädigung des Nervensystems. Heterozygote Träger von TSD mit einer normalen Kopie des Gens bilden nur die halbe Menge von Hex-A, weisen aber die Symptome der Störung nicht auf.

Das für die Tay-Sachs-Krankheit verantwortliche Gen liegt auf dem Chromosom 15 und kodiert die Alphauntereinheit des Hex-A-Enzyms. Seitdem es 1985 gelang, das Gen zu isolieren, identifizierte man mehr als 50 verschiedene Mutationen, die TSD verursachen. Obwohl die infantile Form die am häufigsten auftretende Form der Krankheit ist, bei der kein funktionelles Hex-A gebildet wird, gibt es auch ein seltenes, spät eintretendes Krankheitsbild, das bei Patienten mit erheblich verringerter Hex-A-Aktivität auftritt. Die spät einsetzende TSD ist erst nachweisbar, wenn die Patienten über zwanzig oder dreißig Jahre alt sind. Im Allgemeinen ist sie wesentlich weniger ernst als die infantile Ausprägung. Zu den Symptomen gehören Hände zittern, Sprachstörungen, Muskelschwäche sowie der Verlust des Gleichgewichtssinns.

Das Tay-Sachs-Syndrom kommt fast einhundert Mal mehr bei ashkenazischen Juden vor – Juden mittel- und osteuropäischer Abstammung – als in der allgemeinen Bevölkerung. Ferner tritt sie häufiger bei Frankokanadiern und Mitgliedern der Cajunbevölkerung in Louisiana auf. In den Vereinigten Staaten trägt ungefähr jeder 27. ashkenazische Jude die TSD-Mutation. Im Gegensatz liegt die Rate in der allgemeinen Bevölkerung und bei den sephardischen Juden (spanischen oder portugiesischen Ursprungs) bei un-

gefähr 250:1. Obwohl es zurzeit keine effektive Behandlung der Krankheit gibt, haben neueste Fortschritte beim Träger-Screening dazu beigetragen, das Auftreten der Krankheit bei den Hochrisikobevölkerungsgruppen zu verringern.

Die Träger können durch einen Test identifiziert werden, bei dem die Hex-A-Aktivität gemessen wird, oder durch DNA-Tests, die spezifische Genmutationen nachweisen. Außerdem werden Hemmstoffe der Gangliosidsyn-

these und die Hex-A-Enzymersatztherapie zur Zeit als mögliche Behandlungsmethoden für die Tay-Sachs-Krankheit erforscht.

Literaturhinweise

Fernandes, F. und Shapiro, B. 2004 Tay-Sachs-Krankheit. Arch. Neurol. 61:1466–68.

ZUSAMMENFASSUNG

- 1 Vor mehr als einem Jahrhundert untersuchte Mendel das Vererbungsmuster der Gartenerbse und stellte dabei die Gesetze der Vererbungslehre auf.
- 2 Mendels Gesetze stellen die Grundlage für die Vererbung der phänotypischen Ausprägung dar. Er bewies, dass Einheitsfaktoren, die man später als Allele bezeichnete, paarweise auftreten und eine dominant-rezessive Beziehung aufweisen, die die Ausprägung der Merkmale bestimmt.
- 3 Mendel stellte das Gesetz auf, das Einheitsfaktoren während der Gametenbildung in der Weise segregieren müssen, dass jede Gamete mit gleicher Wahrscheinlichkeit nur einen der beiden Faktoren erhält.
- 4 Mendel stellte das Gesetz der unabhängigen Verteilung auf. Dies besagt, dass jedes Paar von Einheitsfaktoren unabhängig von anderen Paaren segregiert. Folglich werden mit gleicher Wahrscheinlichkeit alle möglichen Kombinationen von Gameten gebildet.
- 5 Mendel entwickelt die Testkreuzung, um den Genotyp von Erbsen genau zu bestimmen, der dominante Merkmale ausprägt.
- 6 Die Entdeckung der Chromosomen im späten 19. Jahrhundert und nachfolgende Untersuchungen ihres Verhaltens während der *Meiose* führten zur Wiederentdeckung der Arbeiten Mendels, wobei das Verhalten der Einheitsfaktoren mit dem der Chromosomen während der *Meiose* in Verbindung gebracht wurde.
- 7 Das Punnett-Quadrat und das Baumdiagramm werden dazu verwendet, die zu erwartenden Wahrscheinlichkeiten von Phänotypen und Genotypen aus Kreuzungen anzugeben, an denen zwei oder mehr Genpaare mitwirken.
- 8 Genetische Verhältnisse werden durch Wahrscheinlichkeiten ausgedrückt. Das Ableiten der Ergebnisse genetischer Kreuzungen basiert auf dem Verständnis der Wahrscheinlichkeitsgesetze. Dies sind vor allem das Summengesetz, das Produktgesetz, das Gesetz der bedingten Wahrscheinlichkeit und das binomische Theorem.
- 9 In der Genetik kann man Zufallsabweichungen von den zu erwartenden Verhältnissen antizipieren. Man benutzt Methoden der statistischen Analyse, um zu prüfen, inwiefern die Hypothese von experimentellen Daten gestützt wird.
- 10 Mittels der Chi-Quadratanalyse können wir die Nullhypothese überprüfen. Vor allem können wir sehen, dass es keinen wirklichen Unterschied zwischen den zu erwartenden und den beobachteten Werten gibt. Daher prüft man die Wahrscheinlichkeit, ob beobachtete Abweichungen auf die Zufallsabweichung zurückzuführen sind.
- 11 Die Stammbaumanalyse ist eine Methode zur Analyse von Vererbungsmustern bei Menschen über mehrere Generationen. Eine solche Analyse liefert oftmals eine Grundlage, auf der man die Vererbungsweise menschlicher Merkmale und Störungen bestimmen kann.

AUFGABEN MIT LÖSUNGEN

Während Ihres Studiums werden Sie dazu aufgefordert, Ihre Kenntnisse der Vererbungslehre unter Beweis zu stellen, indem Sie genetische Probleme lösen. Zur erfolgreichen Bewältigung dieser Aufgaben müssen Sie nicht allein die Theorie verstehen, sondern diese auch auf praktische genetische Fragestellungen anwenden können. Die meisten Studenten finden Aufgaben aus der Genetik schwierig, aber lohnend. In diesem Abschnitt möchten wir Ihnen Aufgaben stellen, die Ihnen grundlegende Einsichten in die Denkweise der Genetik vermitteln.

Genetische Aufgabenstellungen ähneln in vielerlei Hinsicht den Textaufgaben der Algebra. Man sollte sie auf ähnliche Weise angehen: (1) Analysieren Sie sorgfältig das Problem; (2) übersetzen Sie Wörter in Symbole, wobei Sie jedes zuerst definieren, und (3) wählen Sie eine bestimmte Methode aus, mit der Sie das Problem lösen. Die ersten beiden Schritte sind die schwierigsten. Der dritte Schritt ist rein mechanischer Art.

Die einfachsten Aufgaben geben alle notwendigen Informationen über die P₁-Generation an. Sie müssen die zu erwartenden Verhältnisse der F₁- und F₂-Genotypen und/oder Phänotypen herausfinden. Beschreiten Sie immer den gleichen Weg, wenn Sie dieser Aufgabenstellung begegnen:

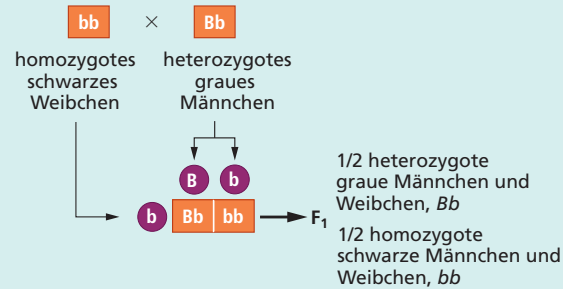
- Bestimmen Sie so weit wie möglich die Genotypen der Individuen der P₁-Generation.
- Bestimmen Sie, welche Gameten aus den P₁-Eltern hervorgehen können.
- Rekombinieren Sie Gameten mit Hilfe des Punnett-Quadrats oder des Baumdiagramms oder, wenn es sich um eine einfache Aufgabe handelt, durch Überprüfen. Bestimmen Sie die Phänotypen der F₁-Generation auf der Grundlage der Genotypen. Geben Sie die F₁-Phänotypen direkt an.
- Wiederholen Sie den Vorgang, um Information über die F₂-Generation zu gewinnen.

Um die oben genannten Schritte durchzuführen, brauchen Sie grundlegende Kenntnisse der Vererbungslehre. Schauen Sie sich zum Beispiel folgende Problemstellung an:

Ein rezessives, mutiertes Allel, *schwarz*, verursacht bei homozygoten *Drosophila melanogaster* einen sehr dunklen Körper. Welches F₁-Phänotypverhältnis ist zu erwarten, wenn ein schwarzes Weibchen mit einem grauen Männchen gekreuzt wird, dessen Vater schwarz war? Zur Bearbeitung dieser Aufgabe müssen Sie sowohl die Prinzipien der Dominanz und Rezessivität als auch der Segregation verstehen. Außerdem müssen Sie Information über den Vater des Männchens einbringen. Hier ist ein Lösungsweg:

- Da der weibliche Elternteil schwarz ist, muss sie für das mutierte Allel (*bb*) homozygot sein.
- Der männliche Elternteil ist grau. Daher muss er mindestens ein dominantes Allel (*B*). Da der Vater schwarz war (*bb*) und er eines der Chromosomen erhielt, das diese Allele trug, muss der männliche Elternteil heterozygot sein (*Bb*).

Von diesem Erkenntnisstand ausgehend, ist es leicht, das Problem zu lösen:



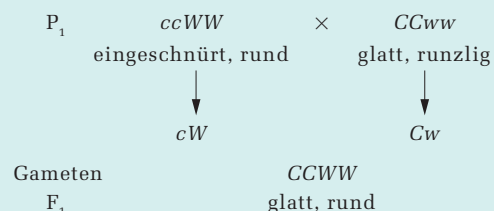
Wenden Sie die oben beschriebene Vorgehensweise auf die folgenden Aufgaben an:

- 1** Während seiner Untersuchungen fand Mendel heraus, dass gefüllte Erbsenhülsen gegenüber eingeschnürten Erbsenhülsen dominant sind, während runde Samen gegenüber runzligen Samen dominant sind. Er führte eine Kreuzung zwischen vollen, runden Pflanzen und eingeschnürten, runzligen Pflanzen durch. Aus dieser Kreuzung erhielt er eine glatte und runde F₁-Generation. In der F₂-Generation erhielt Mendel sein klassisches 9:3:3:1-Verhältnis. Bestimmen Sie auf Grundlage dieser Information die zu erwartenden F₁- und F₂-Ergebnisse, die aus einer Kreuzung zwischen homozygoten, eingeschnürten, runden Pflanzen und glatten, runzligen Pflanzen hervorgehen.

Lösung

Definieren Sie zuerst die Symbole für jedes Paar kontrastierender Merkmale. Wählen Sie den kleinen Buchstaben für das rezessive Merkmal (vom ersten Wort) zur Bezeichnung dieser Merkmale und den Großbuchstaben zur Bezeichnung der dominanten Merkmale. Verwenden Sie zum Beispiel *C* und *c*, um glatt und eingeschnürt zu kennzeichnen und *W* und *w*, um runde und runzlige Phänotypen zu kennzeichnen.

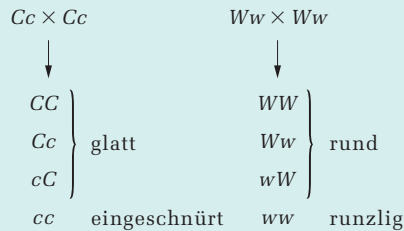
Bestimmen Sie dann die Genotypen der P₁-Generation, die Form der Gameten, erstellen Sie rückblickend die F₁-Generation und bestimmen Sie den/die F₁-Phänotyp/en:



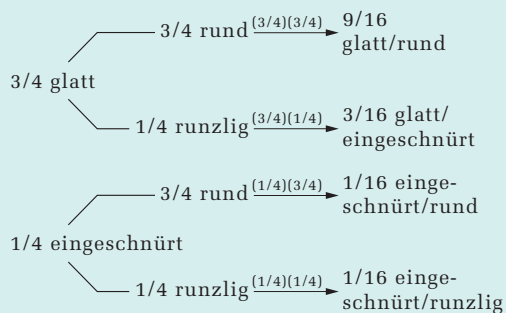
Sie werden sofort erkennen, dass die F₁-Generation dominante Phänotypen für beide Genpaare ausgeprägt und heterozygot für beide Genpaare ist. Wir können davon ausgehen, dass die F₂-Generation das klassische Mendel'sche Verhältnis von 9:3:3:1 ergeben wird. Wir wollen es aber trotzdem nur zur Bestätigung mit Hilfe eines Baumdia-

gramms ausarbeiten. Da beide Genpaare heterozygot sind und man davon ausgehen kann, dass sie sich unabhängig voneinander verteilen werden, können wir das F_2 -Ergebnis von jedem einzelnen Paar getrennt vorhersagen. Dann arbeiten wir mit einem Baumdiagramm weiter.

Jeder F_2 -Nachkomme ist von den folgenden Wahrscheinlichkeiten abhängig:



Mit Hilfe eines Baumdiagramms können wir das Verhältnis 9:3:3:1 des Phänotyps bestätigen. Denken Sie daran, dass dieser Phänotyp folgende Verhältnisse beinhaltet: 9/16:3/16:3/16:1/16. Beachten Sie, dass wir das Produktgesetz anwenden, wenn wir die endgültigen Wahrscheinlichkeiten berechnen:



- 2 Berechnen Sie die Wahrscheinlichkeit, dass eine Pflanze des Genotyps $CcWw$ von elterlichen Pflanzen mit den Genotypen $CcWw$ und $Ccww$ abstammen kann.**

Lösung

Da sich die beiden Genpaare während der Bildung der Gameten unabhängig voneinander anordnen, müssen wir nur die individuellen Wahrscheinlichkeiten der beiden getrennt voneinander stattfindenden Ereignisse berechnen (Cc und Ww). Dann müssen wir das Produktgesetz anwenden, um die endgültige Wahrscheinlichkeit zu berechnen.

$$Cc \times Cc \longrightarrow 1/4 CC : 1/2 Cc : 1/4 cc$$

$$Ww \times Ww \longrightarrow 1/2 Ww : 1/2 ww$$

$$p = (1/2 Cc)(1/2 Ww) = 1/4 CcWw$$

- 3 Aus einer anderen Kreuzung, bei der Elternpflanzen eines unbekanntem Genotyps und Phänotyps mitwirken, erhielten wir folgende Nachkommen:**

- 3/8 voll, rund**
- 3/8 voll, runzlig**
- 1/8 eingeschnürt, rund**
- 1/8 eingeschnürt, runzlig**

Bestimmen Sie die Genotypen und Phänotypen der Eltern.

Lösung

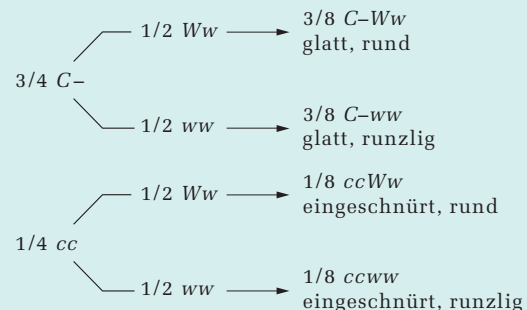
Zur Lösung dieser schwierigeren Aufgabe brauchen Sie fundiertere Kenntnisse, weil Sie rückwärts arbeiten müssen. Die am besten geeignete Herangehensweise besteht darin, die Hülsenform und die Beschaffenheit der Samen unabhängig voneinander zu betrachten.

Von allen Pflanzen sind 6/8 (3/4) voll und 2/8 (1/4) eingeschnürt. Welche der verschiedenen Kombinationen von Genotypen, die als Eltern möglich sind, wird ein Verhältnis von 3/4:1/4 hervorbringen? Da dieses Verhältnis identisch ist mit den F_2 -Ergebnissen der Mendel'schen Monohybridkreuzung, können wir davon ausgehen, dass die beiden unbekanntem Eltern die gleiche genetische Eigenschaft besitzen wie die monohybriden F_1 -Eltern. Sie müssen beide heterozygot sein für die Gene, die die Hülsenform steuern, und sind daher

Cc

Bevor wir diese Hypothese annehmen, wollen wir die möglichen genotypischen Kombinationen untersuchen, die die Samenbeschaffenheit steuern. Wenn wir uns nur mit dieser Eigenschaft beschäftigen, werden wir feststellen, dass diese Merkmale in einem Verhältnis von 4/8 (1/2) rund:4/8 (1/2) runzlig auftreten. Damit es zu solch einem Verhältnis kommt, können beide Eltern nicht heterozygot sein, denn sonst würden ihre Nachkommen ein phänotypisches Verhältnis von 3/4:1/4 hervorbringen. Sie können nicht beide homozygot sein, denn sonst würden alle Nachkommen einen einzigen Phänotyp ausprägen. Daher bleibt uns nichts anderes übrig, als die Hypothese zu überprüfen, ob ein Elternteil homozygot und der andere für alle Allele heterozygot ist, die die Samenbeschaffenheit steuern. Der mögliche Fall $WW \times Ww$ wird nicht eintreten, weil er auch nur einen einzigen Phänotyp hervorbringen würde. Daher bleibt die Möglichkeit $ww \times Ww$. Die Nachkommen eines solchen Befruchtungsereignisses werden 1/2 Ww (rund):1/2 ww (runzlig) sein, genau das gewünschte Ergebnis.

Nun werden wir unsere Hypothesen verknüpfen und das Ergebnis einer Kreuzung voraussagen. Da wir uns nur mit den zu erwartenden Phänotypen beschäftigen, werden wir in unserer Lösung das Bindestrichsymbol verwenden (–), um darauf hinzuweisen, dass das zweite Allel entweder dominant oder rezessiv sein kann.



Wie Sie sehen, entsprechen die Nachkommen dieser Kreuzung unseren Informationen, so dass das Problem gelöst ist. Beachten Sie, dass wir für die Lösung *Genotypen* mit einem Baumdiagramm berechneten, während wir bei der Lösung des ersten Problems *Phänotypen* benutzten.

4 Im Labor kreuzte eine Genetikstudentin Fliegen mit normalen langen Flügeln mit Fliegen mit mutierten kurzen Flügeln, von denen sie annahm, dass es sich um ein rezessives Merkmal handeln würde. In der F₁-Generation hatten alle Fliegen lange Flügel. In der F₂-Generation erhielt man die folgenden Ergebnisse:

792 Fliegen mit langen Flügeln
und
208 Fliegen mit kurzen Flügeln

Zur Überprüfung der Hypothese, dass der kurze Flügel als rezessives Merkmal vererbt würde, führte die Studentin einen χ^2 -Test mit den Daten aus der F₂-Generation durch.

- (a) Von welchem hypothetischen Verhältnis ging die Studentin aus?
- (b) Wurde die Hypothese von dem χ^2 -Test gestützt?
- (c) Was sagen die Daten über die Kurzflügelmutation aus?

Lösung

- (a) Die Studentin ging von der Hypothese aus, dass die Daten aus der F₂-Generation (792 : 208) in das Mendel'sche Monohybridkreuzungsverhältnis von 3 : 1 für rezessive Gene passten.
- (b) Der erste Schritt beim χ^2 -Test besteht darin, die zu erwartenden Ergebnisse (*e*) zu berechnen, indem man ein Verhältnis von 3 : 1 annimmt. Dann berechnet man die Abweichungen (*d*) zwischen den zu erwartenden Werten und den beobachteten Werten (den tatsächlichen Werten):

Verhältnis <i>o</i>	<i>e</i>	<i>d</i>	<i>d</i> ²	<i>d</i> ² / <i>e</i>	
3/4	792	750	42	1764	2,35
1/4	208	250	-42	1764	7,06
Gesamt = 1000					
χ^2	$= \sum \frac{d^2}{e}$				
	$= 2,35 + 7,06$				
	$= 9,41$				

Wenn wir uns Abbildung 3.12 anschauen, können wir die Wahrscheinlichkeit (*p*) bestimmen. Mit diesem Wert können wir bestimmen, ob die Abweichungen von der Nullhypothese dem Zufall zuzuschreiben sind. Es gibt zwei mögliche Ergebnisse (*n*), weshalb für die Freiheitsgrade gilt: (df) = *n* - 1 oder 1. Die Tabelle in Abbildung 3.12 zeigt, dass *p* = 0,01 bis 0,001 ist. Die Kurve gibt einen Schätzwert von ungefähr 0,001. Die Tatsache, dass *p* kleiner als 0,05 ist, gibt uns Anlass, die Nullhypothese zu verwerfen. Die Daten passen statistisch nicht zu einem Verhältnis von 3 : 1.

Wenn wir Mendels Verhältnis von 3:1 als gültige Wiedergabe einer Monohybridkreuzung annehmen, dann gehen wir von zahlreichen Annahmen aus. Eine dieser Annahmen kann erklären, warum wir die Nullhypothese verwerfen. Wir müssen annehmen, dass *alle Genotypen gleichermaßen lebensfähig sind*. Das heißt, als wir die Daten erfassten, war es wahrscheinlich, dass die Genotypen mit langen Flügeln ebenso gut die Zeitspanne nach der Befruchtung bis zum Erwachsenenalter überleben wie der Genotyp, der die verkürzten Flügel ausprägt. Wir würden erwarten, dass weniger als 1/4 der Nachkommen verkürzte Flügel hat. Diese Beobachtung geht aus den Daten hervor, obwohl wir sie noch nicht bewiesen haben.

5 Wenn beide Elternteile heterozygote Träger des autosomalen rezessiven Gens, das die Cystische Fibrose verursacht, sind und fünf Kinder haben, wie hoch ist dann die Wahrscheinlichkeit, dass genau drei Kinder normal sein werden?

Lösung

Zuerst ist die Wahrscheinlichkeit, während der Schwangerschaft ein normales Kind zu haben,

$$p_a = \text{normal} = 3/4$$

während die Wahrscheinlichkeit, einen betroffenen Nachkommen zu haben,

$$p_b = \text{betroffen} = 1/4$$

ist. Wenden Sie dann die folgende Formel an

$$\frac{n!}{s!t!} a^s b^t$$

wobei *n* = 5, *s* = 3 und *t* = 2 ist.

ÜBUNGSAUFGABEN UND DISKUSSIONSFRAGEN



Ausgewählte Lösungen finden Sie in Anhang B.

Wenn Sie sich in diesem und den folgenden Kapiteln mit Fragen der Genetik beschäftigen, nehmen Sie immer an, dass die Mitglieder der P₁-Generation homozygot sind, es sei denn, Sie erhalten eine gegenteilige Information oder die gegebenen Daten geben etwas anderes an oder verlangen eine andere Ausgangssituation.

- 1 Bei einer Kreuzung zwischen einem schwarzen und einem weißen Meerschweinchen sind alle Tiere der F₁-Generation schwarz. Die F₂-Generation besteht ungefähr aus 3/4 schwarzen und 1/4 weißen Meerschweinchen.
 - (a) Zeichnen Sie diese Kreuzung und stellen Sie die Genotypen und Phänotypen dar.
 - (b) Wie werden die Nachkommen aussehen, wenn sich die beiden weißen Meerschweinchen der F₂-Generation paaren?
 - (c) Man nahm zwei Kreuzungen zwischen schwarzen Mitgliedern der F₂-Generation vor, die folgende Ergebnisse erbrachten.

Kreuzung	Nachkommen
Kreuzung 1	alle schwarz
Kreuzung 2	3/4 schwarz, 1/4 weiß

Zeichnen Sie jede Kreuzung.

- 2 Albinismus wird beim Menschen als einfaches rezessives Merkmal vererbt. Bestimmen Sie für die folgenden Familien die Genotypen der Eltern und der Nachkommen. Wenn zwei alternative Genotypen möglich sind, führen Sie beide auf.
 - (a) Zwei normale Eltern haben fünf Kinder, vier normale und einen Albino.
 - (b) Ein normales männliches Individuum und ein weibliches Albinoindividuum haben sechs Kinder, alle sind normal.
 - (c) Ein normales männliches Individuum und ein weibliches Albinoindividuum haben sechs Kinder, drei normale und drei Albinos.
 - (d) Erstellen Sie einen Stammbaum für die Familien in (b) und (c). Nehmen Sie an, dass eines der normalen Kinder in (b) und eines

der Albinokinder in (c) Eltern von acht Kindern werden. Erweitern Sie den Stammbaum bis zu den acht Kindern und geben Sie die zu erwartenden Phänotypen an (normal oder Albino).

- 3 Welche der Mendel'schen Gesetze werden durch den Stammbaum in Aufgabe 2 beschrieben? Führen Sie die Gesetze auf und geben Sie Definitionen.
- 4 Erklären Sie, wie die Ergebnisse der Mendel'schen Monohybridkreuzung als Grundlage für alle Gesetze bis auf eines dienen. Welches Gesetz beruhte nicht auf diesen Ergebnissen? Warum?
- 5 Welche Vorteile brachte Mendels Wahl der Gartenerbse für seine Experimente?
- 6 Tauben können geschecktes oder einfarbiges Gefieder haben. Auf Grund einer Reihe gesteuerter Kreuzungen wurden folgende Daten erhoben.

P ₁ -Kreuzung	F ₁ -Nachkommen	
	Gescheckt	Einfarbig
(a) gescheckt × gescheckt	36	0
(b) gescheckt × einfarbig	38	0
(c) einfarbig × einfarbig	0	35

Dann kreuzte man die F₁-Nachkommen und erhielt folgende Ergebnisse. Das Ergebnis der P₁-Kreuzung, aus der jede F₁-Tauben hervorging, ist in Klammern angegeben.

F ₁ × F ₁ -Kreuzung	F ₁ -Nachkommen	
	Gescheckt	Einfarbig
(d) gescheckt (a) × einfarbig (c)	34	0
(e) gescheckt (b) × einfarbig (c)	17	14
(f) gescheckt (b) × gescheckt (b)	28	9
(g) gescheckt (a) × gescheckt (b)	39	0

Wie werden das gescheckte und das einfarbige Gefieder vererbt? Wählen Sie die Symbole für die mitwirkenden Gene aus und definieren Sie

diese. Bestimmen Sie bei jeder Kreuzung den Genotyp der Eltern und der Nachkommen.

- 7** Mendel kreuzte Erbsen mit runden Samen und gelben Kotyledonen mit Erbsen mit runzligen Samen und grünen Samenblättern. Alle Pflanzen der F₁-Generation hatten runde Samen mit gelben Kotyledonen. Zeichnen Sie diese Kreuzung für die F₁-Generation. Arbeiten Sie sowohl mit dem Punnett-Quadrat als auch mit einem Baumdiagramm.
- 8** Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass entsprechend der vorangegangenen Kreuzung in der F₂-Generation ein Organismus runden Samen und grüne Kotyledonen haben wird und reinrassig ist?
- 9** Bestimmen Sie entsprechend der gleichen Eigenschaften und Merkmale wie in Aufgabe 7 den Genotyp der Elternpflanzen, die an Kreuzungen beteiligt waren. Sie sind hier nach Analyse der Phänotypen ihrer Nachkommen dargestellt.

Elternpflanzen	Nachkommen
(a) rund, gelb × rund, gelb	3/4 rund, gelb 1/4 runzlig, gelb
(b) runzlig, gelb × rund, gelb	6/16 runzlig, gelb 2/16 runzlig, grün 6/16 rund, gelb 2/16 rund, grün
(c) rund, gelb × rund, gelb	9/16 rund, gelb 3/16 rund, grün 3/16 runzlig, gelb 1/16 runzlig, grün
(d) rund, gelb × runzlig, grün	1/4 rund, gelb 1/4 rund, grün 1/4 runzlig, gelb 1/4 runzlig, grün

- 10** Handelt es sich bei einigen Kreuzungen in Aufgabe 9 um Testkreuzungen? Wenn ja, bei welcher/welchen?
- 11** Welches der Mendel'schen Gesetze kann man nur durch Kreuzungen nachweisen, an denen mindestens zwei Merkmalspaare mitwirken? Nennen Sie das Gesetz.

12 Bringen Sie Mendels vier Gesetze mit den Kenntnissen über homologen Chromosomen, Gene, Allele und dem Prozess der Meiose in Verbindung.

13 Worauf beruht die Homologie bei Chromosomen?

14 Unterscheiden Sie zwischen Homozygotie und Heterozygotie.

15 Bei *Drosophila* ist die graue Körperfarbe dominant über der elfenbeinfarbenen Körperfarbe, während lange Flügel dominant über verkümmerte Flügel (Stummelflügel) sind. Nehmen wir an, dass die P₁-Individuen homozygot sind. Führen Sie folgende Kreuzungen bis zur F₂-Generation aus und bestimmen Sie für jede Generation das Verhältnis von Genotyp und Phänotyp.

- (a) grau, lang × elfenbeinfarbig, verkümmert
- (b) grau, verkümmert × elfenbeinfarbig, lang
- (c) grau, lang × grau, verkümmert

16 Wie viele verschiedene Gametentypen können von Individuen mit folgenden Genotypen gebildet werden: (a) *AaBb*, (b) *AaBB*, (c) *AaBbCc*, (d) *AaBBcc*, (e) *AaBbcc* und (f) *AaBbCcDdEe*? Wie sehen die Gameten in jedem Fall aus?

17 Bestimmen Sie mit Hilfe eines Baumdiagramms die Verhältnisse der Phänotypen dieser Trihybridkreuzungen: (a) *AaBbCc* × *AaBBCC*, (b) *AaBBcc* × *aaBBcc* und (c) *AaBbCc* × *AaBbCc*.

18 Mendel kreuzte Erbsen mit grünen Samen mit Erbsen mit gelben Samen. Die F₁-Generation brachte nur gelbe Samen hervor. Die Nachkommen der F₂-Generation setzen sich aus 6022 Pflanzen mit gelben Samen und 2001 Pflanzen mit grünen Samen zusammen. Von den Pflanzen mit gelben Samen der F₂-Generation wurden mit folgendem Ergebnis 519 selbst bestäubt: 166 waren reinerbig für gelb und 353 waren gelb und grün im Zahlenverhältnis von 3:1. Erklären Sie dieses Ergebnis mit Hilfe eines Kreuzungsdiagramms.

19 In einem Versuch mit schwarzen und weißen Meerschweinchen kreuzte man 100 schwarze

mit 100 weißen Meerschweinchen und jede Kreuzung wurde bis zur F_2 -Generation fortgeführt. Bei 94 Fällen waren alle Meerschweinchen der F_1 -Generation schwarz. Man erhielt in der F_2 -Generation schwarze und weiße Meerschweinchen im Zahlenverhältnis von 3:1. Bei sechs weiteren Fällen war die Hälfte der Meerschweinchen der F_1 -Generation schwarz und die andere Hälfte war weiß. Warum? Geben Sie die zu erwartenden Ergebnisse der Kreuzung zwischen schwarzen und weißen Meerschweinchen der F_2 -Generation bei den oben genannten sechs weiteren Fällen an.

20 Mendel kreuzte Erbsen mit runden, grünen Samen mit Erbsen mit runzligen, gelben Samen. Alle Pflanzen der F_1 -Generation hatten runde, gelbe Samen. Geben Sie die zu erwartenden Ergebnisse einer Testkreuzung mit diesen Pflanzen der F_1 -Generation an.

21 Die Thalassämie ist eine vererbte anämische Störung, die beim Menschen auftritt. Die betroffenen Personen weisen entweder eine geringfügige oder eine schwere Anämie auf. Nehmen wir an, dass nur ein einziges Genpaar und zwei Allele an der Vererbung dieser Anämie mitwirken. Handelt es sich bei der Thalassämie um eine dominante oder eine rezessive Störung?

22 Nachfolgend sehen Sie die F_2 -Ergebnisse von zwei Monohybridkreuzungen, die Mendel durchführte.

(a) Gefüllte Hülsen	882
Eingeschnürte Hülsen	299
(b) Violette Blüten	805
Weiße Blüten	224

Stellen Sie eine Nullhypothese auf, die mit dem χ^2 -Test überprüft werden soll. Berechnen Sie den χ^2 -Wert und bestimmen Sie für beide den p -Wert. Interpretieren Sie die p -Werte. Welche der beiden Kreuzungen zeigt eine stärkere Abweichung?

23 Mendel erhielt bei einer seiner Dihybridkreuzungen in der F_2 -Generation Pflanzen in folgender Anzahl: 315 runde, gelbe; 108 runde, grüne; 101 runzlige, gelbe und 32 runzlige, grüne. Ana-

lysieren Sie diese Daten mit dem χ^2 -Test, um Folgendes herauszufinden:

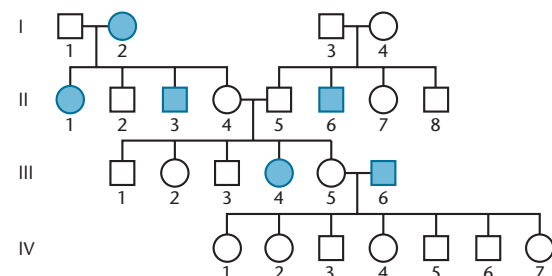
- Passen sie in das Zahlenverhältnis 9:3:3:1?
- Liegt bei den runden und runzligen ein Zahlenverhältnis von 3:1 vor?
- Liegt bei den gelben und grünen ein Zahlenverhältnis von 3:1 vor?

24 Ein Genetiker überprüfte Daten, die in zwei Klassen von Phänotypen im Zahlenverhältnis von 250:150 eingeteilt werden konnten. Die Genetikerin entschied, einen χ^2 -Test durchzuführen. Dabei ging sie von den zwei folgenden unterschiedlichen Nullhypothese aus:

- Die Daten entsprechen dem Zahlenverhältnis von 3:1 und
- dem Zahlenverhältnis von 1:1. Berechnen Sie die χ^2 -Werte für jede Nullhypothese. Welche Schlüsse kann man aus jeder Nullhypothese ziehen?

25 Die Grundlage zur Verwerfung einer jeglichen Nullhypothese ist willkürlich. Der Forscher kann mehr oder weniger strenge Standards einrichten, indem er den p -Wert höher oder niedriger ansetzt, um die Hypothese zu verwerfen oder nicht zu verwerfen. Wäre für den Fall des Chi-Quadrattests für genetische Kreuzungen die Verwendung des Standards $p = 0,10$ mehr oder weniger stringent, um eine Nullhypothese zu verwerfen oder nicht zu verwerfen? Erklären Sie Ihre Entscheidung.

26 Sehen Sie sich den folgenden Stammbaum an:



Sagen Sie den zu erwartenden Erbgang und die wahrscheinlichsten Genotypen für jedes Individuum voraus. Nehmen Sie an, dass die Allele A und a die Expression des Merkmals steuern.