

# STEOP

## Einführung in die Genetik

Verena Jantsch

[Verena.Jantsch@univie.ac.at](mailto:Verena.Jantsch@univie.ac.at)

Sprechstunde: Dienstag, 13-14:00

Vienna Bio Center, Dr. Bohr Gasse 9/5. Stock Chromosomenbiologie

Wintersemester 2015/16

Termine: 9., 16, 20., 23., 30. Oktober; 3., 6. November

# Elearning: Moodle

**Registrieren zur STEOP:** Unterlagen werden 1-2 Tage vor der Vorlesung bereitgestellt

Diskussionsforum für offene (unklare) Punkte

**Fachtutor:** [patricia.hamming@univie.ac.at](mailto:patricia.hamming@univie.ac.at)

# Literatur

## **Minimalvariante:**

**Essentials of Genetics, 8<sup>th</sup> edition**, Klug, Cummings, Spencer, Pearson education

Ausreichend für diese Vorlesung

<http://www.pearson.ch/1471/9781292039220/Essentials-of-Genetics-Pearson.aspx>

## **Bessere Alternative:**

**iGenetics** Peter Russel, third edition, Pearson International

Empfehlenswert für Genetik / Mol Biol Studierenden

<http://www.pearsonhighered.com/educator/product/iGenetics-A-Molecular-Approach-with-MasteringGenetics8482/9780321772886.page>

## **Meist verwendet:**

Klug and Cummings: **Concepts of genetics**.11<sup>th</sup> edition Pearson International

<http://www.pearsonhighered.com/educator/product/Concepts-of-Genetics-Plus-MasteringGenetics-with-eText-Access-Card-Package-11E/9780321948472.page>

# Literatur

Weierführende Literatur:

Molekulare Biologie im Detail aber wenig Genetik:

Watson, Baker, et al., **Molecular Biology of the Gene**, 7<sup>th</sup> edition, Pearson international

<http://www.pearsonhighered.com/educator/product/Molecular-Biology-of-the-Gene-7E/9780321762436.page>

Griffiths et al., **An introduction to genetic analysis**, 10<sup>th</sup> edition; Freeman publishers  
“Der Klassiker” der Genetik Lehrbücher

<http://www.whfreeman.com/Catalog/product/introductiontogeneticanalysis-tenthedition-griffiths>

Optional/ Begleitend: Genetik für Dummies, von Tara : John Wiley Verlag

# Literatur

Deutsche Lehrbücher:

**Genetik** (Klug and Cummings, Concepts of Genetics) 8. Edition

[http://www.pearson-studium.de/main/main.asp?page=home/  
bookdetails&ProductID=118156&piacode=&quicksearch=&pszielgruppe=](http://www.pearson-studium.de/main/main.asp?page=home/bookdetails&ProductID=118156&piacode=&quicksearch=&pszielgruppe=)

# Einführung in die Biologie II - 300002: (WS 2015)

## Prüfungsmodalitäten

- Multiple-Choice-Prüfung (*MC-Prüfung*)
- in Summe 40 Fragen
- gegliedert in die Teilgebiete der Lehrveranstaltung  
300002, Einführung in die Biologie II, (B-BIO 2)  
Biochemie, Genetik, Mikrobiologie und Zellbiologie

## Prüfungstermine (Modulprüfung StEOP 2)

Prüfung vom Studien Service Center (Frau Fauland) organisiert  
[renate.fauland@univie.ac.at](mailto:renate.fauland@univie.ac.at)

# Themen

- DNA als Träger der genetischen Information, was ist ein Gen, Bakterielle, Virale und Eukaryotische Genome
- Replikation
- Expression der genetischen Information, Transkription, Translation
- Bakterien und Phagen
- Transmissionsgenetik, Mendelische Genetik, Linkage
- Molekulargenetische Methoden, Sequenzierung, SNP mapping

# Was ist Genetik?

- Genetik ist die Lehre bzw. das Studium der Vererbung
- Beschäftigt sich mit der Frage, wie Eigenschaften von einer Generation auf die Nächste übertragen werden
- Komplexe, multigene Erbgänge: Genome wide association Studies (GWAS)



# Sub-Disziplinen der Genetik

- **Klassische Genetik** (Vererbungslehre):
  - Wie werden Merkmale vererbt, woraus bestehen Gene?
  - Was beeinflusst deren Penetranz (Stärke)?
  - Wie beeinflussen sich Merkmale gegenseitig?
- **Molekulare Genetik:**
  - Was beeinflusst die Expression von Genen?
  - Für welche Proteine (oder funktionelle Einheiten) kodieren diese?
  - Wie kommen Phänotypen zustande (genetische Pathologien)?
- **Populationsgenetik:**
  - Wie Verteilen sich Gene bzw. deren Varianten in einer Population?
  - Welche Vor- und Nachteile haben diese für eine Population?
  - Mit welcher Wahrscheinlichkeit treten bestimmte Genkombinationen auf?

- **Quantitative Genetik:**

- Erfassung nicht qualitativer Merkmale (zB Fruchtgrösse)
- Erfassen der Gene welche für quantitative Merkmale verantwortlich sind
- Gegenseitige Beeinflussung bestimmter Allelvarianten
- Welche Gene treten in welchen Kombinationen und in welchen Populationen gehäuft auf
- Welchen Selektionsvorteil erhält das Individuum (die Population) dadurch

Es gibt genetische Merkmale (Genotypen), die ganz klar für einen Phänotyp verantwortlich sind...

Aber viel häufiger: Merkmale sind nicht so klar korrelierbar mit einem einzigen Genotyp--**mehrere** Genotype spielen zusammen, um ein Merkmal auszuprägen

-----polygenische Merkmale

Wichtig in der Medizin aber auch Landwirtschaft: zB.: Disposition für eine Krankheit, Fruchtgrösse

Grosses Spektrum an Variation

## QTL-mapping (Kartierung von quantitative trait loci)

Identifikation von quantitative trait Loci: Chromosomenregion mit einem oder mehreren Genen, die zu einem Merkmal (quantitative trait) beitragen

Suche nach Assoziation von DNA Marker und Phenotype

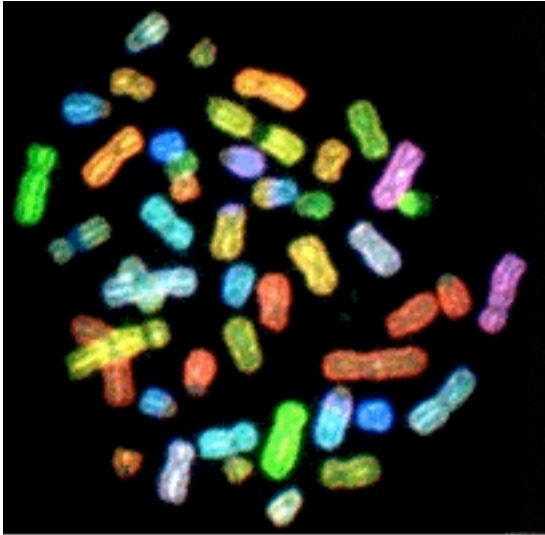
Erstellung einer Genetischen Karte: mit Info zur Position der DNA Marker Positionen, die mit einem Phänotyp einhergehen (Ko-Segregation)  
In der Nähe der Marker Position ist dann auch das Allel zu finden, welches zum Phänotyp beiträgt

Diese markierten Regionen weisen dann eine gewisse Wahrscheinlichkeit auf, Gene zu enthalten, die für ein bestimmtes Merkmal verantwortlich sind (Marker und Gen sind "gelinkt")

- **Entwicklungsgenetik:**

- Wie steuern Gene die Entwicklung eines Organismus?
- Welche Gene sind für die spezifische Entwicklung von Organen, Symmetrien, und Segmenten verantwortlich?

# Moderne Probleme und Anwendungen der Genetik

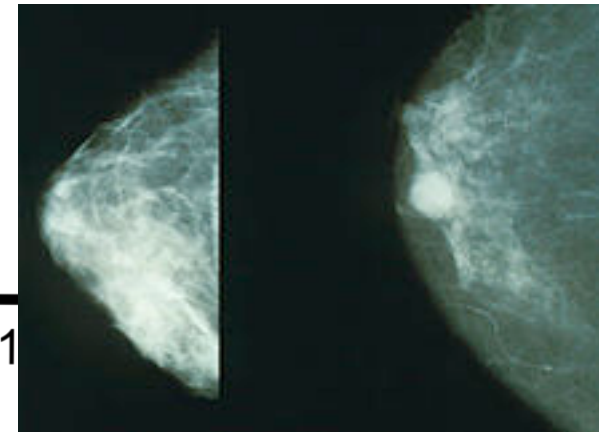
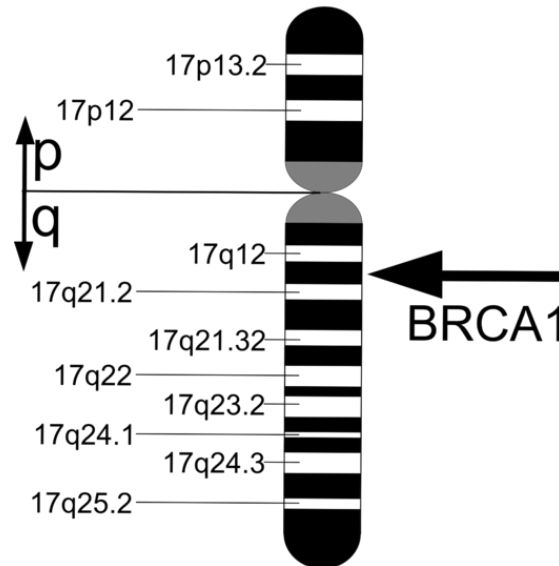


This photograph shows a complete set of chromosomes from an acute promyelocytic leukemia (APL) patient. A new technique called chromosome painting allows visual distinction between chromosomes and can be used to show the chromosome translocations that frequently occur in human cancers. In the case of APL, chromosome 13 is lost, there is a translocation between chromosomes 7 and 15, translocation between chromosomes 11, 15, 17, and between chromosomes 9 and 18. (Look for chromosomes painted with more than one color.) With thanks to Thomas Ried, National Human Genome Research Institute, NIH, for supplying the picture.

**Humangenetische Diagnostik:** Erkennen und Nachweis von Erbkrankheiten, Entwickeln von Nachweisverfahren. Erfassen genetischer Risikofaktoren.

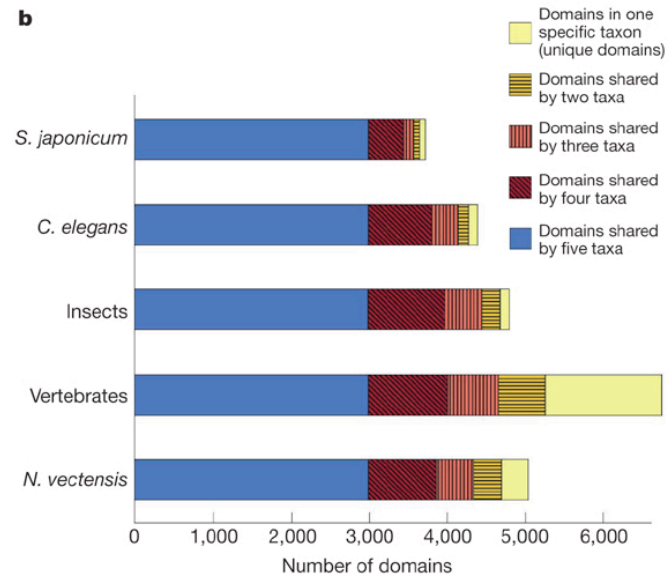
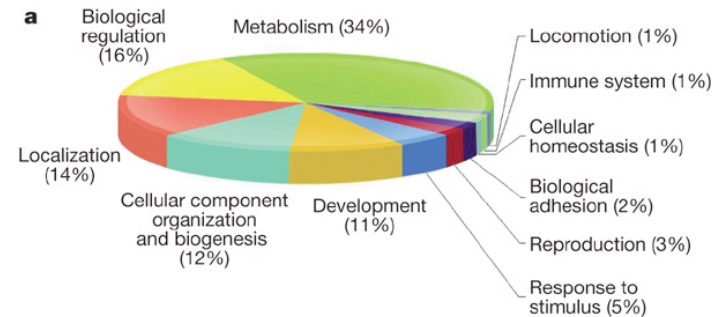
Genetische Beratung: Aufklärung bei familiärer genetischer Belastung.

## Chromosom 17



# Moderne Probleme und Anwendungen der Genetik

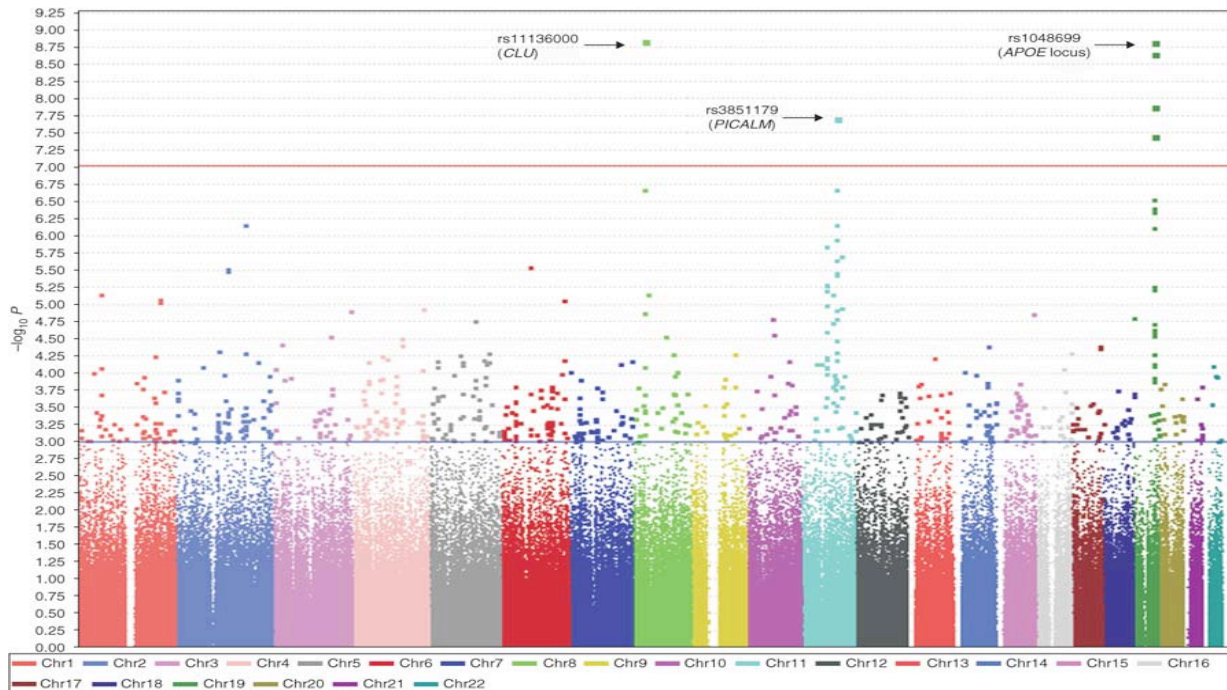
**Genomanalyse:** Analyse von Genomen durch Sequenzanalyse. Funktionelle Anotation von Genen (Zuordnung und Vorhersage von Funktionen). Vorhersage der Genregulation.



# Moderne Probleme und Anwendungen der Genetik

**Genome-wide association studies:** Erfassen polygener Erbgänge und das Wechselspiel allelischer Varianten. Erkennen von Risikofaktoren genetischer Erkrankungen

Genome-wide association study identifies variants at *CLU* and *PICALM* associated with Alzheimer's disease



# Moderne Probleme und Anwendungen der Genetik

Cancer genetics, Genetics of Behavior, Genetics of ageing.....





# Moderne Probleme und Anwendungen der Genetik

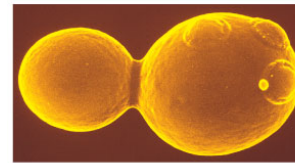
**Quantitative genetics:** Genetik nicht-diskreter Merkmale



# Genetik ist ein Studium von Modellorganismen

Anforderungen an Modellorganismen:

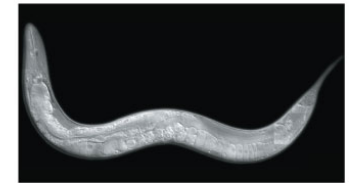
- Leichte Aufzucht im Labor
- Grosse Nachkommenschaft
- Gute Unterscheidbarkeit von Phänotypen
- Kleines Genom
- Mutierbarkeit (durch das Studium defekter Gene wird auf deren Funktion rückgeschlossen)
- (Relevanz für menschlichen Bedarf)



a) *Saccharomyces cerevisiae*  
(a budding yeast)



b) *Drosophila melanogaster*  
(fruit fly)



c) *Caenorhabditis elegans* (a nematode)



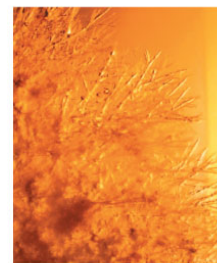
d) *Arabidopsis thaliana* (Thale cress,  
a member of the mustard family)



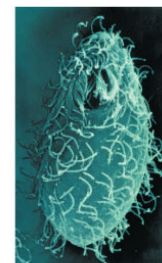
e) *Mus musculus* (mouse)



f) *Homo sapiens* (human)



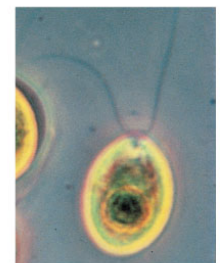
g) *Neurospora crassa*  
(orange bread mold)



h) *Tetrahymena*  
(a protozoan)



i) *Paramecium* (a protozoan)



j) *Chlamydomonas reinhardtii*  
(a green alga)



k) *Pisum sativum*  
(a garden pea)



l) *Zea mays* (corn)

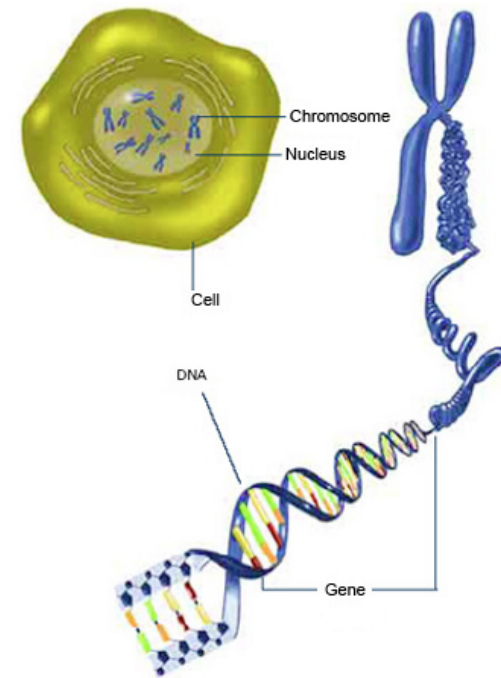


m) *Danio rerio* (zebrafish)

# Was ist ein Gen?

## *Verschiedene Definitionen:*

- Basiseinheit der genetischen Information
- Die physische und funktionelle Einheit der Vererbung
- Ein Gen ist für die Ausprägung eines physischen Merkmales verantwortlich
- Aber: Oftmals sind mehrere Gene für die Ausprägung eines Merkmales verantwortlich (polygen)
- Oder: Mehrere Merkmale können durch ein Gen beeinflusst werden (pleiotrop)
- Ein DNA-Abschnitt, welcher für die Bildung einer RNA verantwortlich ist



# Hintergrund:

## Woraus bestehen Gene?

Züchtungsexperimente zeigten, dass Informationen von einer Generation auf die nächste übertragen werden können.

Die biologische Einheit hierfür wurde als Gen definiert, es war jedoch nicht klar, woraus "Gene" bestanden.

### **Kriterien, welche ein Gen erfüllen muss:**

- Information muss stabil gespeichert werden. Die Information muss vielseitig sein (Aufbau von Zellen, Organellen, Funktion der Zelle, Bau des Organismus.....)
- Information muss genau replizierbar sein, sodass nachkommende Zellen die gleiche Information wie deren Eltern haben
- Die Information muss veränderbar sein (Mutation), um so Adaptation und Evolution zu ermöglichen

# Isolation von DNA

Der Schweizer Biochemiker **Friedrich Miescher** isolierte erstmals 1869 eine Substanz aus Zellkernen, welche er als Nuklein bezeichnete. Die Substanz beinhaltete Kohlenstoff, Wasserstoff, Stickstoff, und Phosphor.

Phosphor kommt in Aminosäuren nicht vor, daher war klar, dass es sich NICHT um Proteine handelte.

**Aber:** Ist diese Substanz für die Vererbung von Merkmalen verantwortlich?

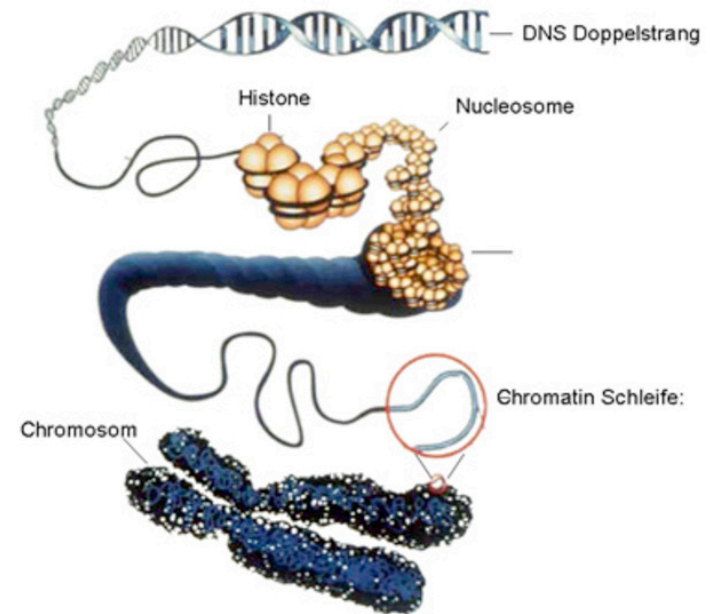


# DNA oder Protein?

Theodor Boveri zeigte, dass alle Chromosomen des Seeigels für dessen Entwicklung notwendig waren. (Chromosomen waren als färbare Strukturen im Zellkern bekannt, deren Komposition war jedoch nicht eindeutig geklärt)

Da Chromosomen aus **DNA und Proteinen** bestehen, war nicht klar was für die Vererbung verantwortlich war.

Um 1900 waren 20 Aminosäuren bekannt. DNA hat jedoch nur 4 Basen. Daher wurde vermutet, dass Proteine mehr Information speichern können.



# Experiment von Griffith (1928)

a) Electron micrograph showing individual bacteria.



Isolierte 2 Stämme von *Streptococcus pneumoniae*

**S Stamm:** bildet glatte (**S**mooth) Kolonien

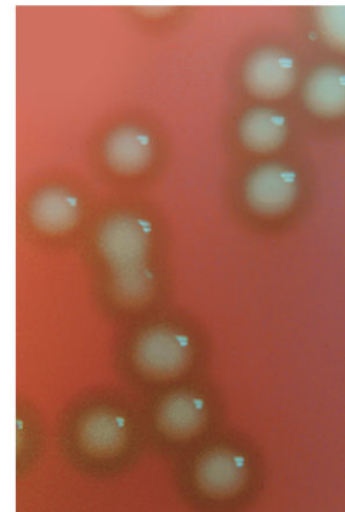
**R Stamm:** bildet rauhe (**r**ough) Kolonien

Der S- Stamm ist virulent und führt zur Infektion

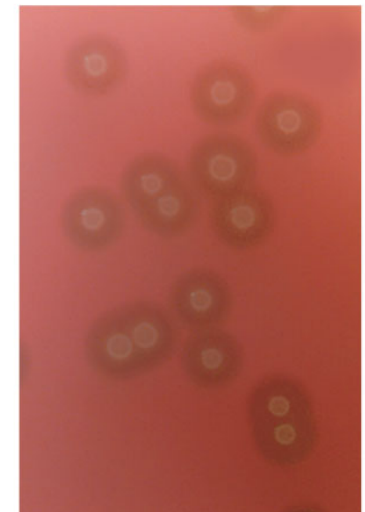
Der R-Stamm hingegen ist nicht pathogen.

Der S Stamm trägt eine Polysaccharidkapsel, welche die Virulenz verursacht (und die glatte Oberfläche bewirkt)

b) Colonies of S (smooth) strain.



c) Colonies of R (rough) strain.



# Experiment von Griffith (1928)

S-Stämme können in R Stämme mutieren und auch wieder revertieren (mit geringer Häufigkeit)

Verschiedene Arten von Polysaccharidhüllen führen zu verschiedenen S-Hüllen SI, SII, SIII

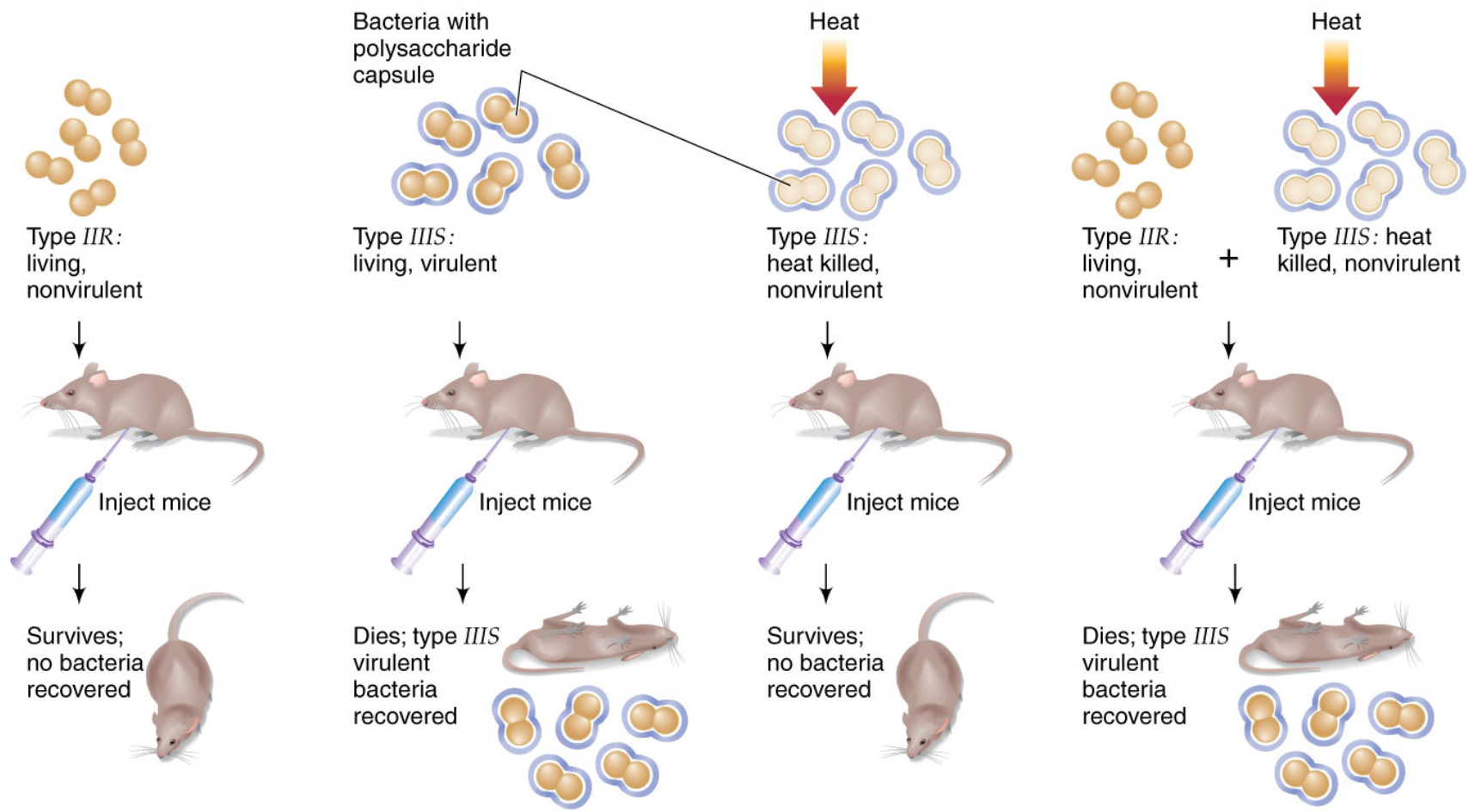
Mutiert ein SII Stamm in einen R Stamm, so kann dieser NUR wieder zu einem SII Stamm revertieren, nicht aber zu SI oder SIII



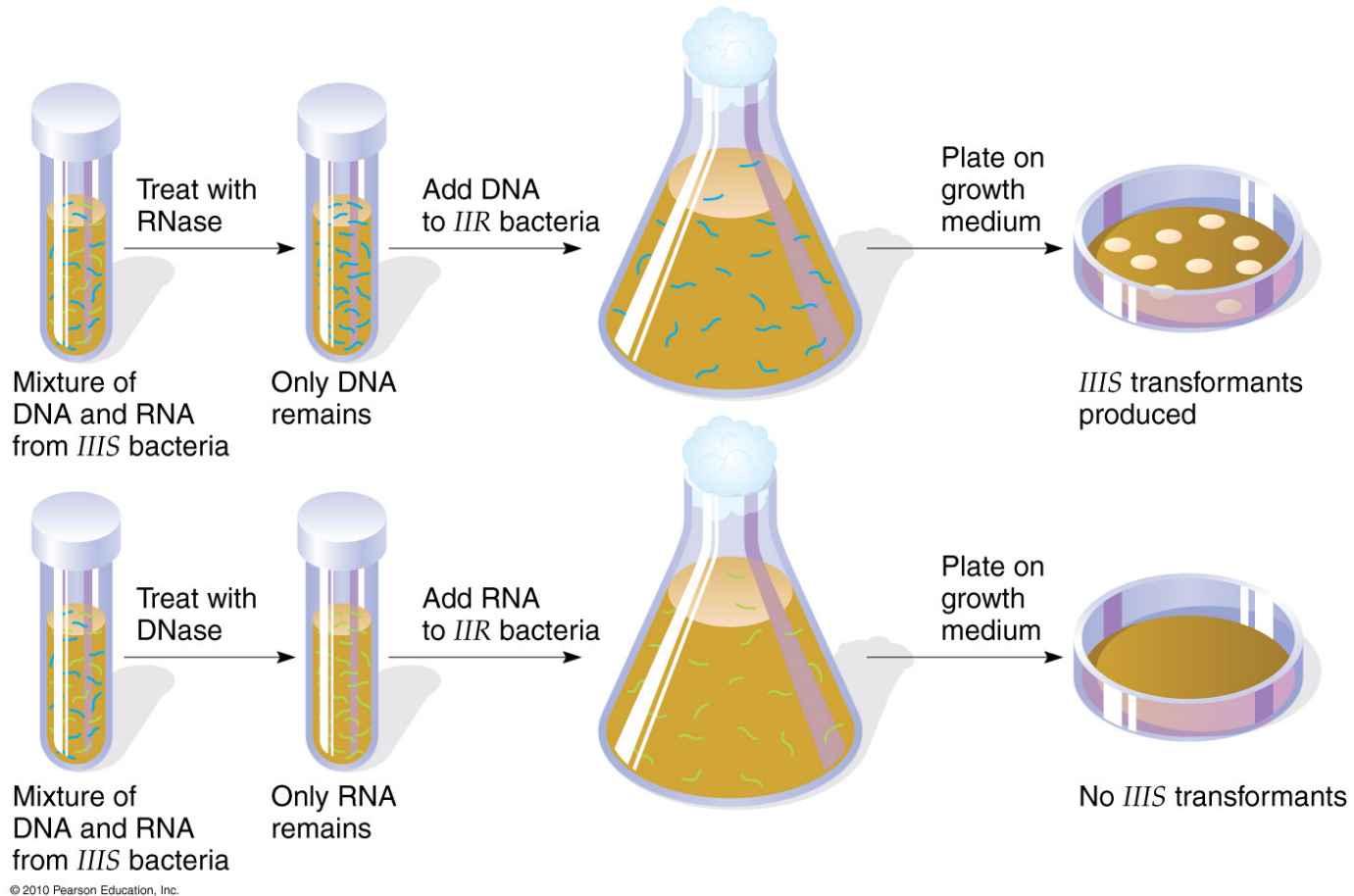
Die Injektion von *lebenden* S Bakterien führt zum Tod. Mischen von *lebenden* RII Stämmen mit *hitzeinaktivierten* IIIS-Stämmen führt scheinbar zur Transformation lebender IIR Bakterien in lebende IIIS Bakterien.

(genetisches Material wurde von den toten IIIS auf die lebenden IIR Bakterien übertragen)

Griffith hielt dieses genetische Material für Proteine, führte aber den Begriff der **Transformation** ein.



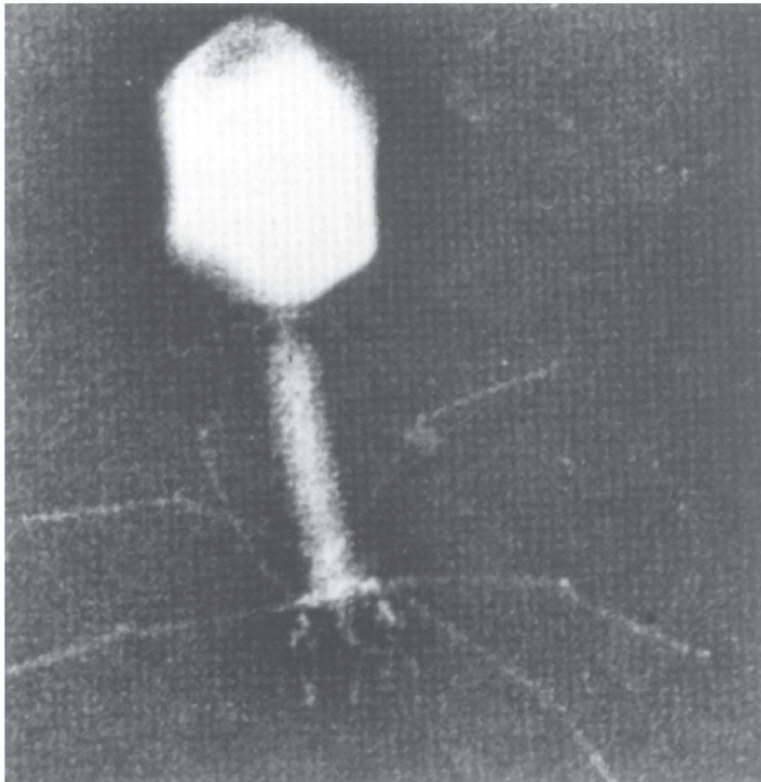
Avery, MacLeod und McCarty zeigten 1944, dass DNA für das Phänomen der Transformation verantwortlich ist.



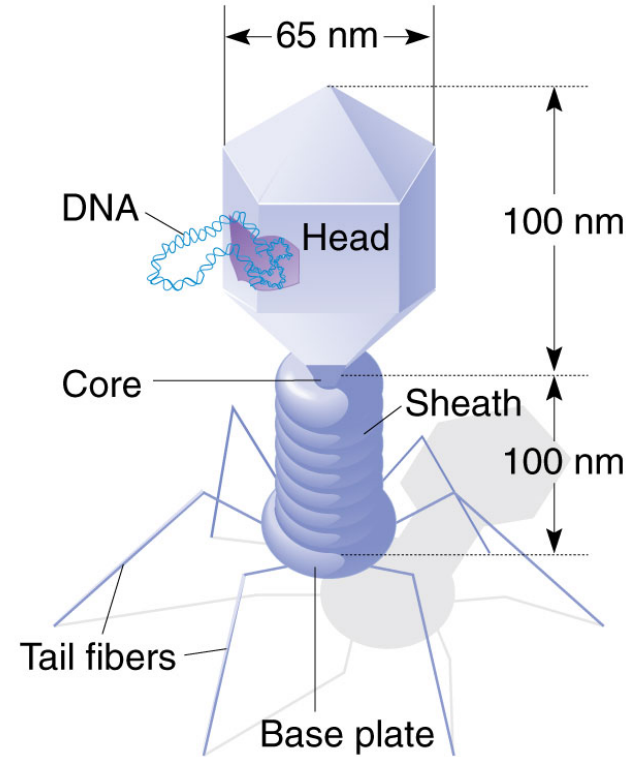
S-Stämme wurden *lysiert* und verschiedene Bestandteile enzymatisch zerstört. Nach Verdau mit DNAsen (DNA-Abbauende Enzyme) war keine Transformation mehr möglich.

# The Hershey and Chase Experiment 1953

Nobelpreis 1969



© 2010 Pearson Education, Inc.

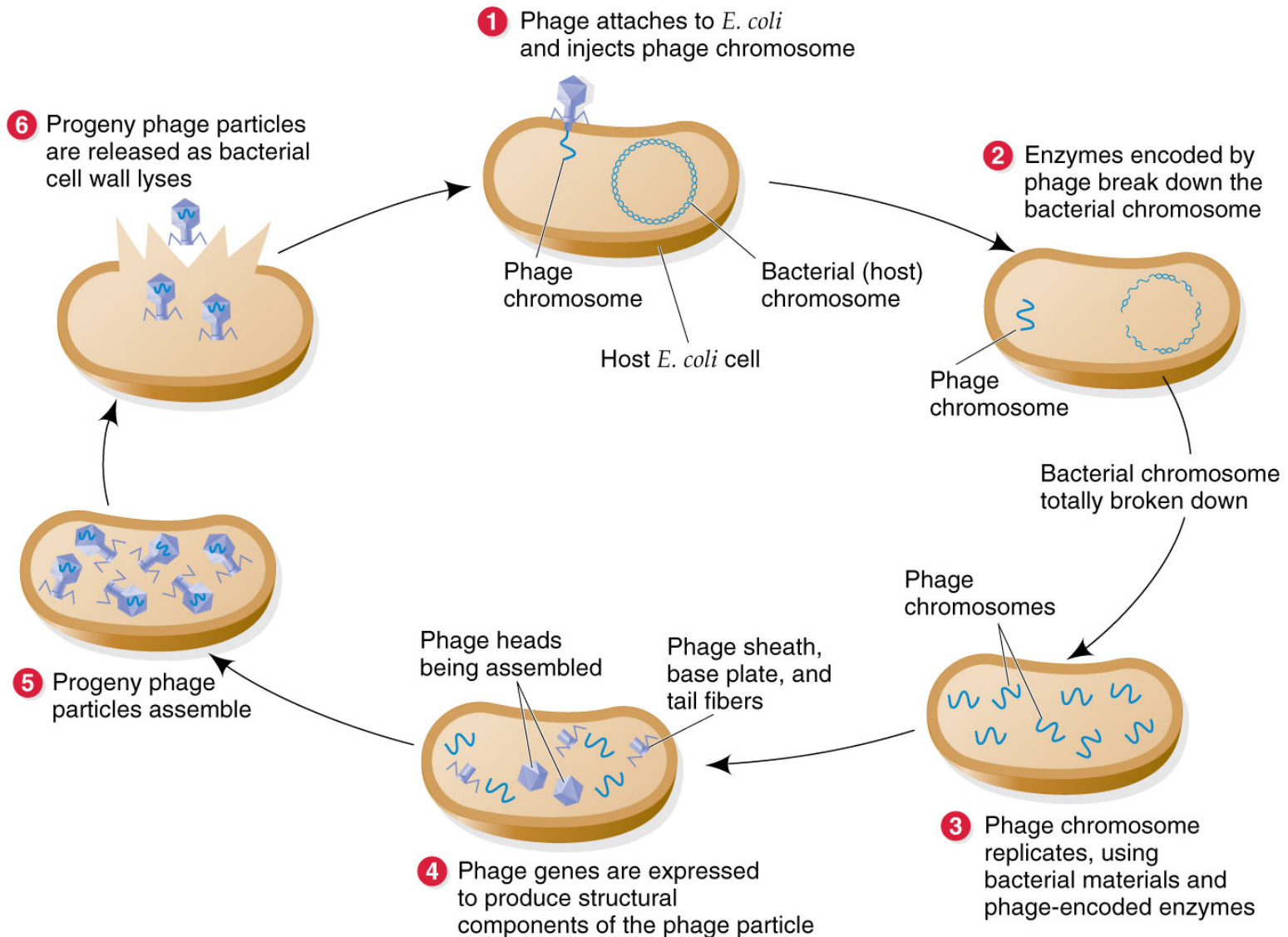


Verwenden den T2 Bakteriophagen um Bakterien zu infizieren  
Bakteriophagen sind Viren der Bakterien.

Viren leben nicht, und sind bei der Vermehrung auf Wirtszellen angewiesen.

Viren sind Vehikel für genetische Information.

# Lebenszyklus (lytischer Zyklus) von T2 Phagen



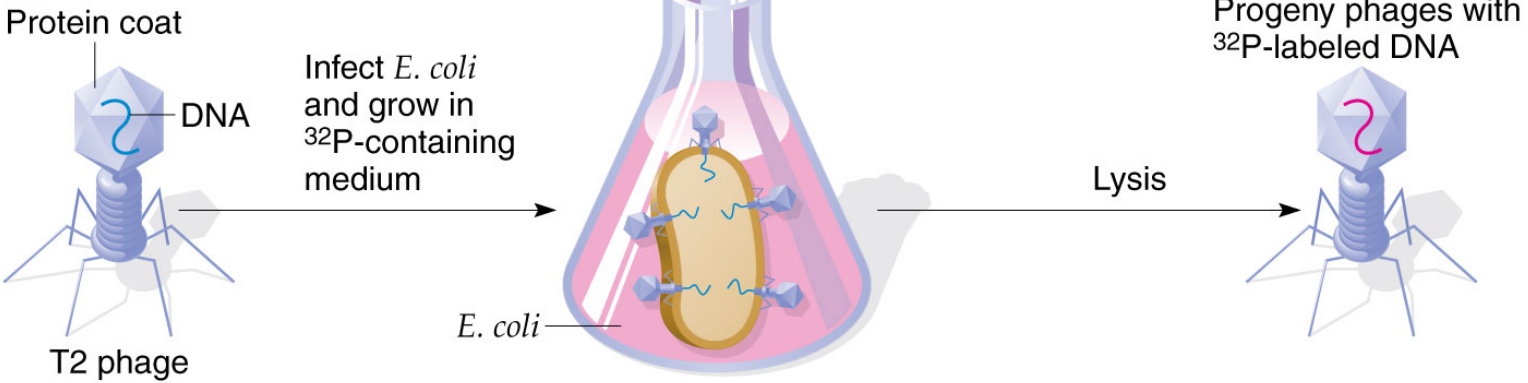
**Hypothese:** Das genetische Material ist DNA

**Möglicher Test:** Wird DNA oder Protein von einer Generation auf die nächste weitergegeben.

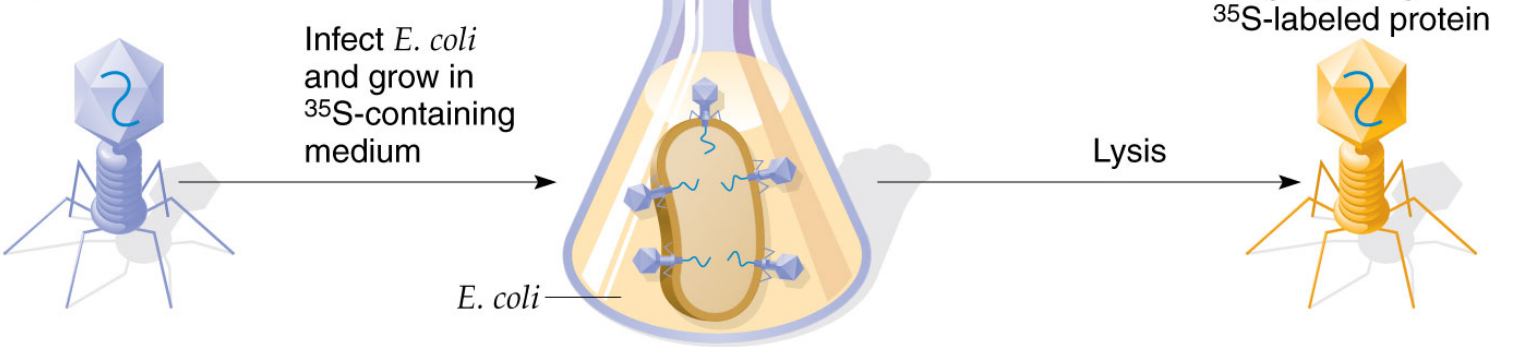
**Test der Hypothese:** Phagen werden in Bakterien, welche in Medien mit radioaktiven Protein- bzw. Nukleinsäurebestandteilen gezogen werden, vermehrt. So entstehen Phagen deren Nukleinsäuren ( $^{32}\text{P}$ ) oder Aminosäuren ( $^{35}\text{S}$ ) markiert sind.

**a) Preparation of radioactively labeled T2 bacteriophages**

**1** Phages with  $^{32}\text{P}$ -labeled DNA



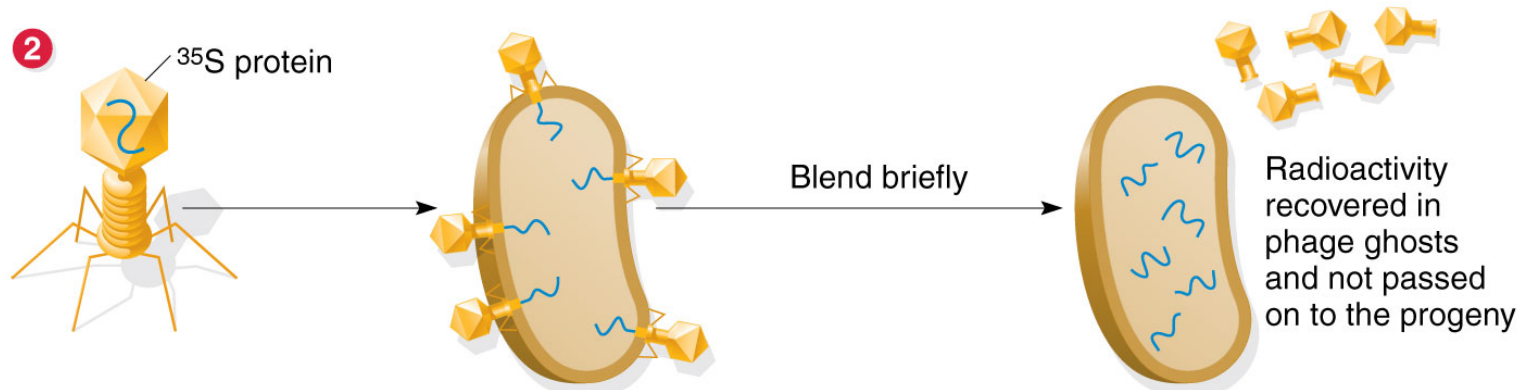
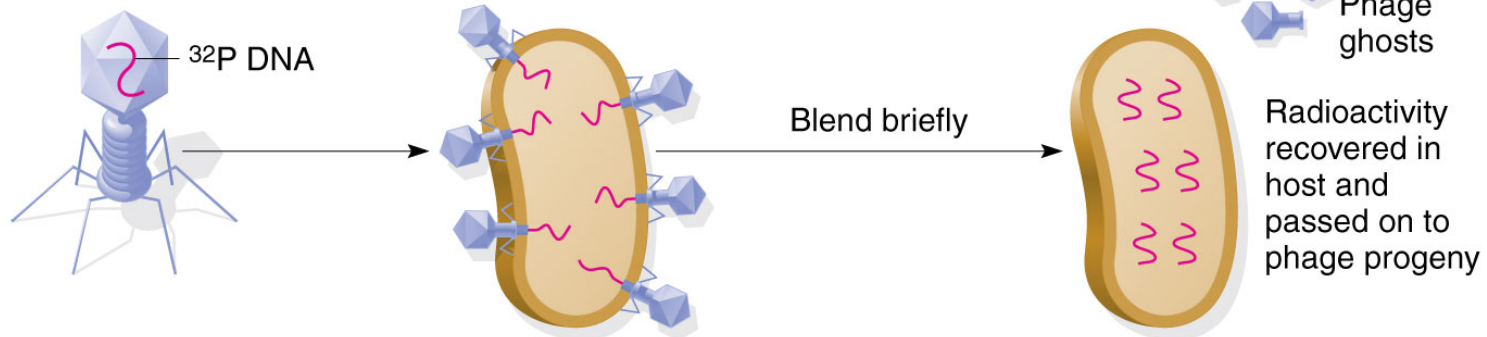
**2** Phages with  $^{35}\text{S}$ -labeled protein



Die radioaktiv markierten Phagen (Protein oder Nukleinsäure) werden für die Infektion neuer Bakterien und die Erzeugung neuer Phagen (lytischer Zyklus) verwendet. Nur die  $^{32}\text{P}$ -markierten Phagen hinterlassen Spuren in den Bakterien und führen zur Produktion neuer Phagen, welche wiederum radioaktiv sind (jedoch bei weitem schwächer markiert).

**b) Experiment that showed DNA to be the genetic material of T2**

**1** *E. coli* infected with  $^{32}\text{P}$ -labeled T2



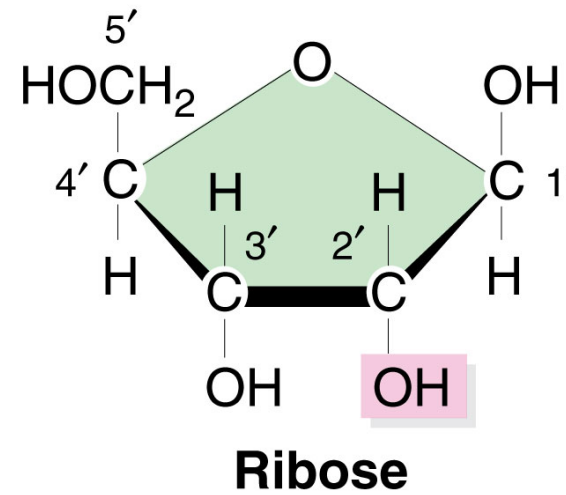
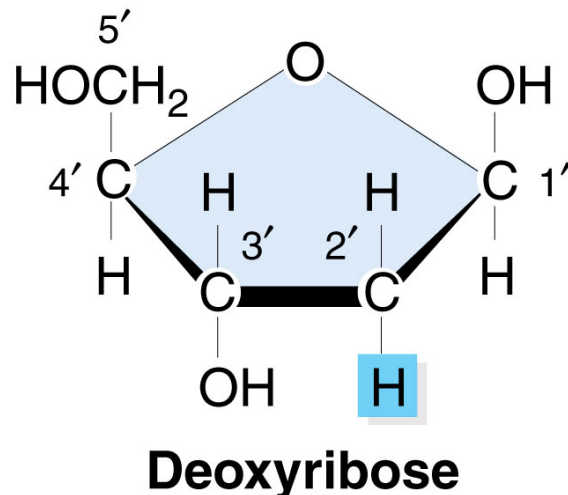
# Bestandteile des genetischen Materials: DNA und RNA

Manche Viren besitzen RNA als genetisches Material

(Bakteriophagen MS2, Q-beta, Tierische Viren: Poliovirus, HIV)

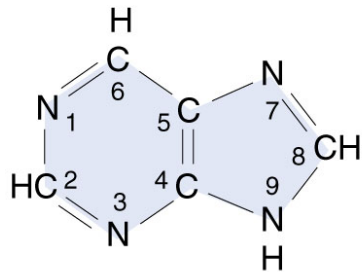
Vermutlich ist *RNA das ursprüngliche genetische Material*. RNA kann komplexe Faltungen eingehen und so enzymatische Aktivität erlangen (Ribozyme). Diese Aktivität wird heute von Proteinen ausgeübt.

Viele "alte" Prozesse sind jedoch heute noch durch RNA reguliert bzw. katalysiert (Translation, Splicing, tRNA Prozessierung). Dies führte zur Postulierung der RNA-Welt Hypothese. (RNA als Träger der genetischen Information und Katalysator wichtiger biochemischer Reaktionen).

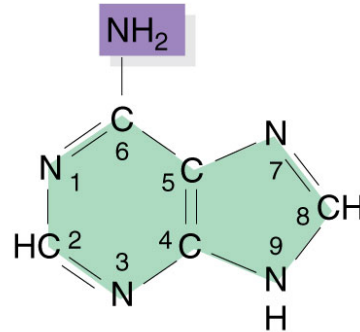


RNA ist instabiler als DNA

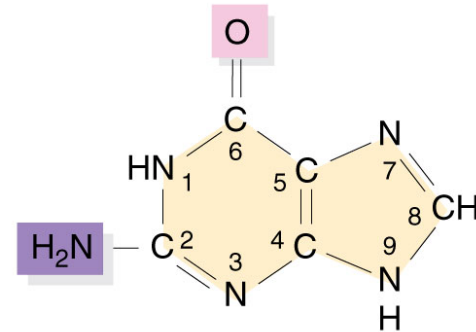
# Die Basen von DNA und RNA: Purine und Pyrimidine



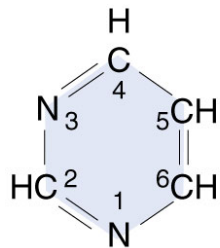
**Purine**  
(parent compound)



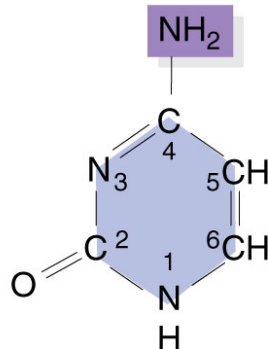
**Adenine (A)**



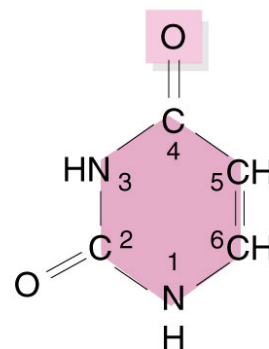
**Guanine (G)**



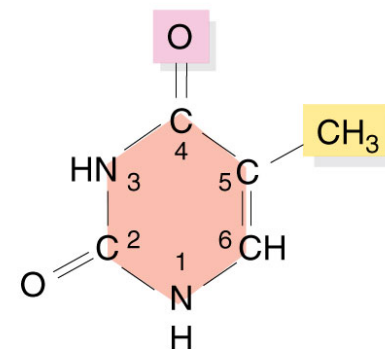
**Pyrimidine**  
(parent compound)



**Cytosine (C)**



**Uracil (U)**  
(found in RNA)



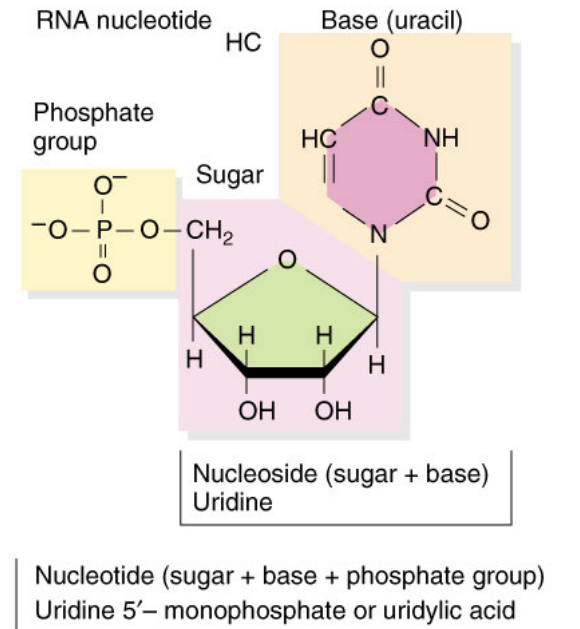
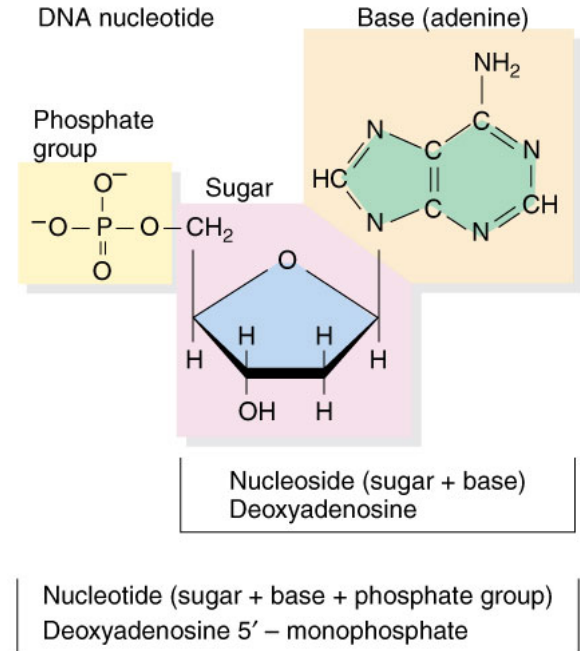
**Thymine (T)**  
(found in DNA)



**Nukleotide** bestehen aus Base, Zucker, und Phosphorsäurerest

**Nukloside** bestehen aus Base und Zucker

a) DNA and RNA nucleotides

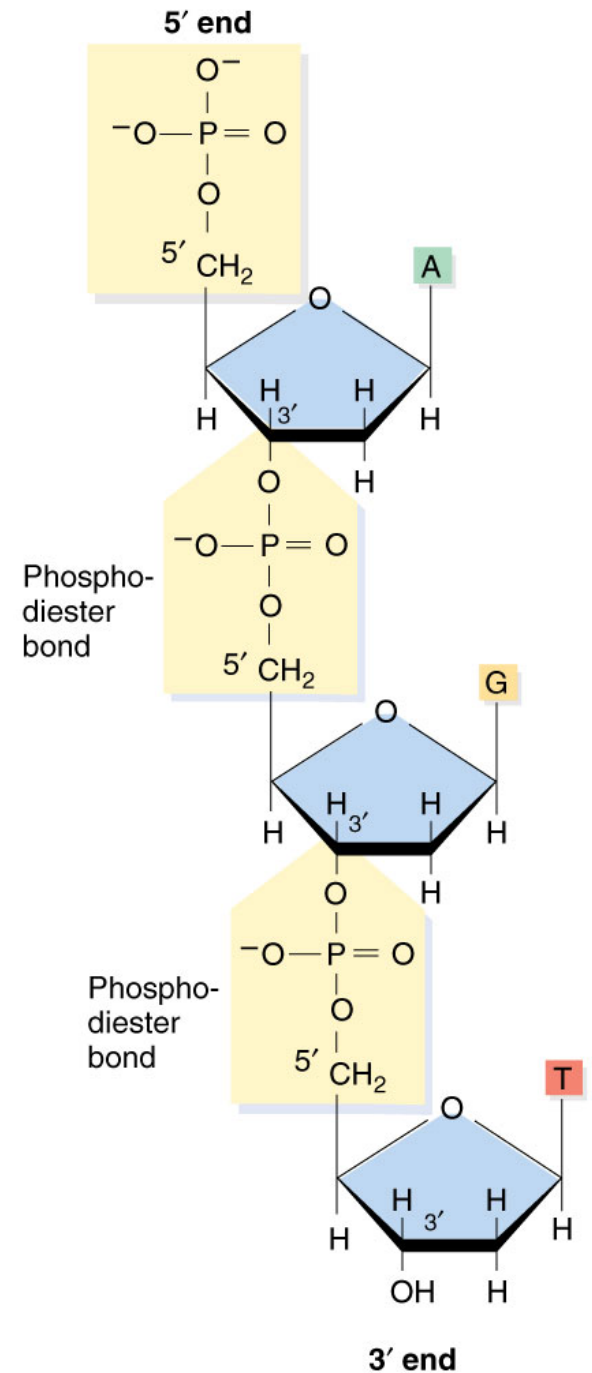


**Table 2.1 Names of the Base, Nucleoside, and Nucleotide Components Found in DNA and RNA**

		Base: Purines (Pu)		Base: Pyrimidines (Py)		
		Adenine (A)	Guanine (G)	Cytosine (C)	Thymine (T) (deoxyribose only)	Uracil (U) (ribose only)
DNA	Nucleoside: deoxyribose + base	Deoxyadenosine (dA)	Deoxyguanosine (dG)	Deoxycytidine (dC)	Deoxythymidine (dT)	
	Nucleotide: deoxyribose + base + phosphate group	Deoxyadenylic acid or deoxyadenosine monophosphate (dAMP)	Deoxyguanylic acid or deoxyguanosine monophosphate (dGMP)	Deoxycytidylic acid or deoxycytidine monophosphate (dCMP)	Deoxythymidylic acid or Deoxythymidine monophosphate (dTMP)	
RNA	Nucleoside: ribose + base	Adenosine (A)	Guanosine (G)	Cytidine (C)		Uridine (U)
	Nucleotide: ribose + base + phosphate group	Adenylic acid or adenosine monophosphate (AMP)	Guanylic acid or guanosine monophosphate (GMP)	Cytidylic acid or cytidine monophosphate (CMP)		Uridylic acid or uridine monophosphate (UMP)

DNA (und RNA) sind Polymere, welche über Phosphodiesterbrücken verbunden sind. Jede DNA und RNA hat ein 5' (Phosphat) und ein 3' (OH) Ende. RNA hat ein zusätzliches 2' OH (two-prime-hydroxyl)

b) DNA polynucleotide chain



# Die Struktur der DNA: Die Doppelhelix

James Watson und Francis Crick (1953)  
Nobelpreis 1962



# Was bekannt war:

Basenzusammensetzung: In etwa gleich viele Adenosine wie Thymidine, bzw Guanosine wie Cytosine (Untersuchungen von Erwin Chargaff)

## “Chargaff Regel”

**Table 2.2** Base Compositions of DNAs from Various Organisms

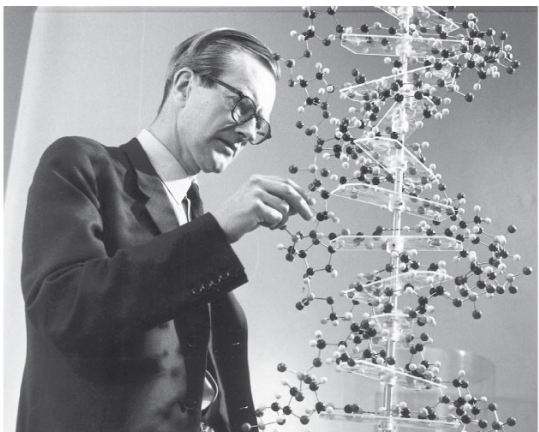
DNA origin	Percentage of Base in DNA				Ratios		
	A	T	G	C	A/T	G/C	(A + T)/(G + C)
Human (sperm)	31.0	31.5	19.1	18.4	0.98	1.03	1.67
Corn ( <i>Zea mays</i> )	25.6	25.3	24.5	24.6	1.01	1.00	1.04
<i>Drosophila</i>	27.3	27.6	22.5	22.5	0.99	1.00	1.22
<i>Euglena nucleus</i>	22.6	24.4	27.7	25.8	0.93	1.07	0.88
<i>Escherichia coli</i>	26.1	23.9	24.9	25.1	1.09	0.99	1.00

# Röntgenstrukturanalyse von Rosalind Franklin und Maurice Wilkins zeigte die Helizität der DNA mit einer Regularität von 0,34 und 3,4 nm ( $10^{-9}$ m)

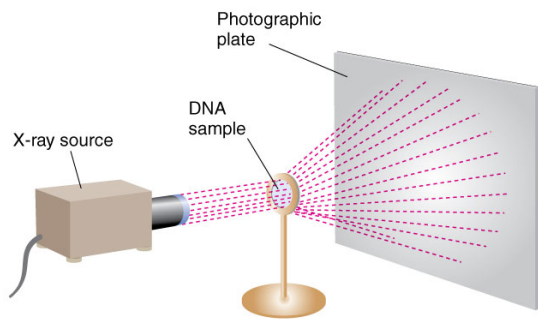
a) Rosalind Franklin



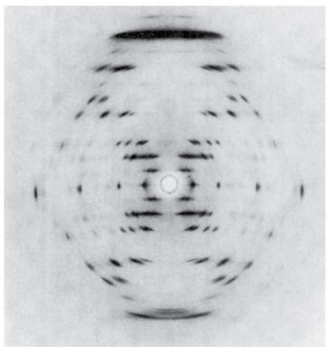
Maurice H. F. Wilkins



b) X-ray diffraction method



X-ray diffraction pattern



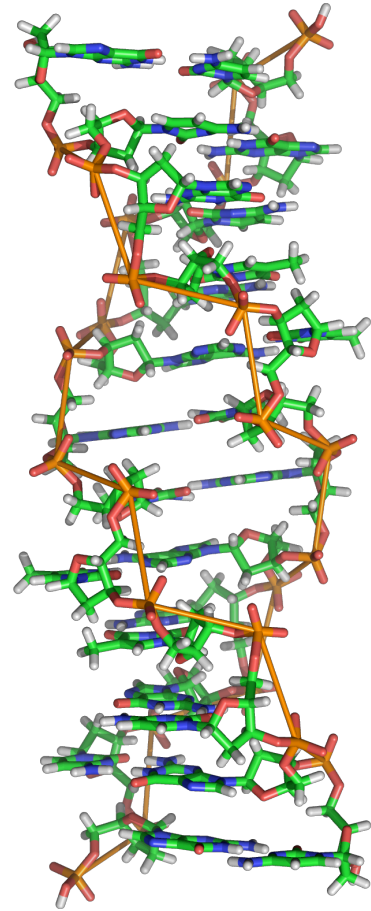
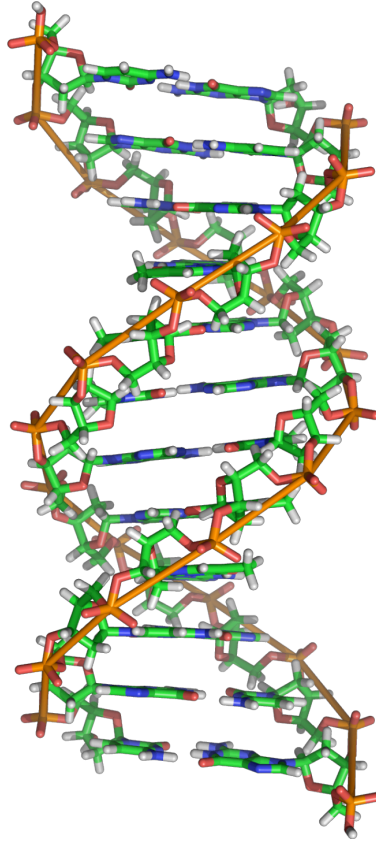
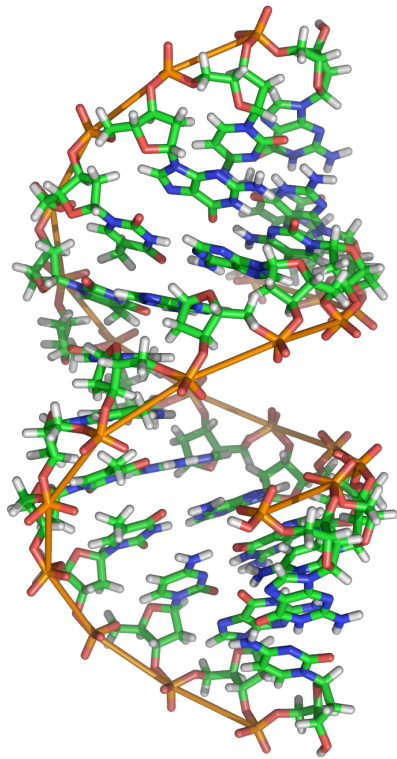
Watson und Crick postulierten:

1. Die DNA besteht aus zwei Polynukleotidketten welche sich rechtsdrehend umeinander winden
2. Die zwei Polynukleotidketten verlaufen antiparallel
3. Das Zucker-Phosphat Rückgrat befindet sich auf der Aussenseite der Helix, während die Basen in deren Inneren übereinander gestapelt liegen.
4. Die Basen der zwei Ketten sind durch schwache Wasserstoffbrücken miteinander Verbunden. A-T Basenpaare und G-C Basenpaare passen in die Dimension der Doppelhelix. Dies führt zur Komplementarität der zwei Helices
5. Einzelne Basenpaare in der Helix sind 0,34 nm voneinander entfernt. Eine Drehung der Helix nimmt 10bp oder 3,4 nm ein. Die Helix ist 2nm im Durchmesser.
6. Das Rückgrat der DNA wird durch eine Phospho-desoxy-Ribose Kette aufgebaut, welche die Helix asymmetrisch umwinden. Dies führt zur Bildung der Minor und Major Groove (Grosse und kleine Furche).



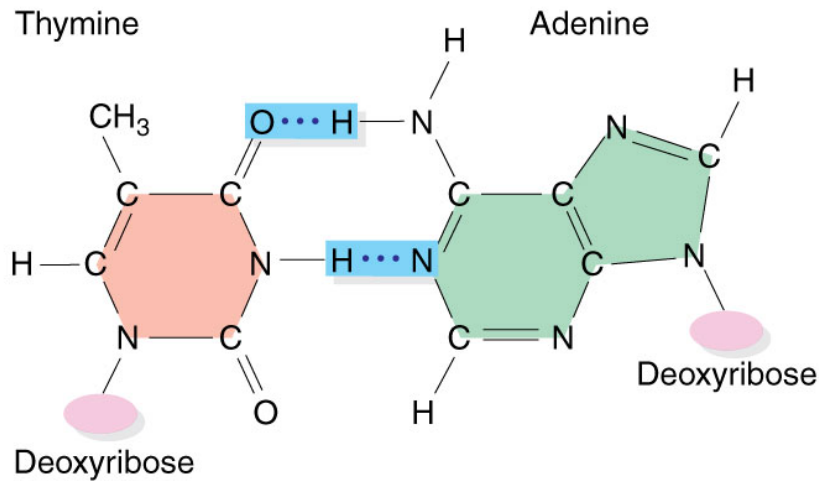


# A, B, and Z Helices

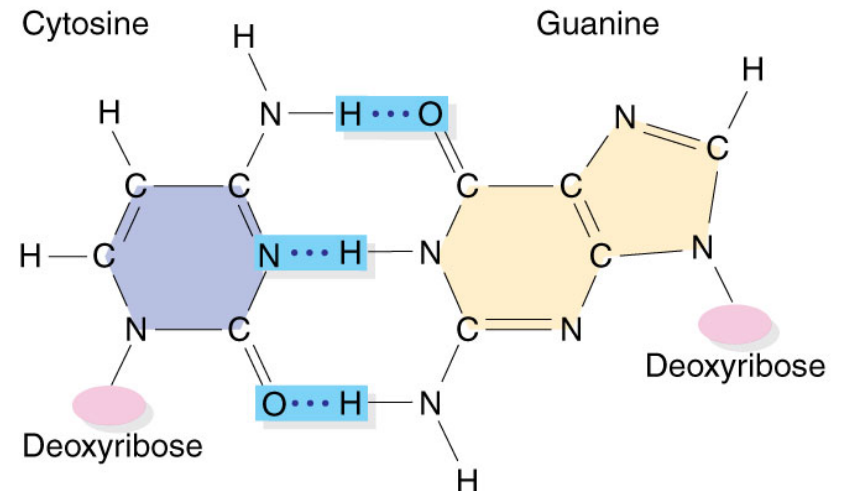


A-T Basenpaare bilden **zwei** Wasserstoffbrücken aus  
G-C Basenpaare bilden **drei** Wasserstoffbrücken aus

a) Adenine–thymine base pair  
(Two hydrogen bonds)



b) Guanine–cytosine base pair  
(Three hydrogen bonds)



© 2010 Pearson Education, Inc.

Wasserstoffbrücken stellen schwache Bindungen dar, welche durch Erhitzen leicht gelöst werden können. **D.h. Erhitzen denaturiert die DNA.**