



bio
biologie

James D. Watson

Baker • Bell • Gann • Levine • Losick

Watson **Molekularbiologie**

6., aktualisierte Auflage

Benjamin Cummings

PEARSON
Studium

Watson
Molekularbiologie

6., aktualisierte Auflage

Watson Molekularbiologie

Inhaltsverzeichnis

Watson Molekularbiologie - 6., aktualisierte Auflage

Inhaltsübersicht

Teil I Chemie und Genetik

Teil II Erhaltung des Genoms

Teil III Expression des Genoms

Teil IV Regulation

Teil V Methoden

Inhaltsverzeichnis

Vorwort zur amerikanischen Auflage

Über die Autoren

Über die Fachlektoren

Vorwort zur ersten deutschen Ausgabe

Teil I Chemie und Genetik

1 Das Mendelsche Weltbild

2 Nucleinsäuren als Träger der genetischen Information

3 Die Bedeutung der schwachen chemischen Wechselwirkungen

4 Die Bedeutung energiereicher Bindungen

5 Schwache und starke Bindungen bestimmen makromolekulare Strukturen

Teil II Erhaltung des Genoms

6 Die Strukturen von DNA und RNA

7 Genomstruktur, Chromatin und Nucleosomen

8 Die Replikation der DNA

9 Die Mutabilität und Reparatur der DNA

10 Die homologe Rekombination auf molekularer Ebene

11 Sequenzspezifische Rekombination und Transposition von DNA

Teil III Expression des Genoms

12 Mechanismen der Transkription

13 Das Spleißen von RNA

14 Translation

15 Der genetische Code

Teil IV Regulation

Inhaltsverzeichnis

- 16 Transkriptionelle Regulation in Prokaryonten
- 17 Transkriptionelle Regulation in Eukaryonten
- 18 Regulatorische RNAs
- 19 Genregulation in Entwicklung und Evolution
- 20 Genomik und Systembiologie

Teil V Methoden

- 21 Methoden der Molekularbiologie
- 22 Modellorganismen

Register

Vorwort zur amerikanischen Auflage

Der Aufbau dieses Buches

Neue Kapitel und Hintergrundinformationen

Zusätzliche Materialien

Über die Autoren

Über die Fachlektoren

Vorwort zur ersten deutschen Ausgabe

Teil I Chemie und Genetik

1 Das Mendelsche Weltbild

Lernziele

1.1 Mendels Entdeckungen

1.1.1 Prinzip der unabhängigen Segregation Erste Mendelsche Regel

1.1.2 Manche Allele sind weder dominant noch rezessiv

1.1.3 Prinzip der unabhängigen Verteilung Zweite Mendelsche Regel

1.2 Die Chromosomentheorie der Vererbung

1.3 Genkopplung und Crossing-over

1.4 Chromosomenkartierung

1.5 Der Ursprung der genetischen Variabilität durch Mutationen

1.6 Frühe Spekulationen über das Wesen der Gene und ihre Funktionsweise

1.7 Erste Versuche zur Identifizierung einer Gen/Protein-Beziehung

Literaturhinweise

2 Nucleinsäuren als Träger der genetischen Information

Lernziele

2.1 Averys sensationelle Entdeckung: DNA kann genetische Information übertragen

2.1.1 Auch virale Gene sind Nucleinsäuren

2.2 Die Doppelhelix

Inhaltsverzeichnis

2

2.2.1 Die Entdeckung der Polymerasen,

die DNA synthetisieren

2.2.2 Experimentelle Belege für eine

Strangseparation während der

DNA-Replikation

2

2

2.3 Die genetische Information in der DNA ist in der Sequenz der Nucleotide
gespeichert

2.3.1 Die DNA kann nicht die unmittelbare Matrize bei der Translation sein

2.3.2 RNA und DNA sind chemisch sehr ähnlich

2.4 Das Zentrale Dogma

2.4.1 Die Adapterhypothese von Crick

2.4.2 Die Entdeckung der Transfer-RNA

2.4.4 Die Entdeckung der Messenger-RNA (mRNA)

2.4.3 Das Paradoxon der scheinbar unspezifischen Ribosomen

2.4.5 Die enzymatische Synthese von RNA an DNA-Matrizen

2.4.6 Aufklärung des genetischen Codes

2.5 Ermittlung der Richtung der Proteinbiosynthese

2.5.1 Die DNA enthält auch Start- und Stoppsignale

2.6 Das Zeitalter der Genomik

Literaturhinweise

3 Die Bedeutung der schwachen chemischen Wechselwirkungen

Lernziele

3.1 Merkmale chemischer Bindungen

3.1.1 Chemische Bindungen können quantenmechanisch beschrieben werden

3.1.2 Die Bildung chemischer Bindungen ist mit der Umwandlung von Energie verbunden

3.1.3 Das chemische Gleichgewicht

3.2 Die Freie Enthalpie

3.2.1 KGI steht in exponentieller Beziehung zu G°

3.2.2 Kovalente Bindungen sind sehr stark

3.3 Schwache Bindungen in biologischen Systemen

3.3.1 Die Bindungsenergien schwacher Bindungen

3.3.2 Bei physiologischen Temperaturen werden ständig schwache Bindungen gebildet und gespalten

3.3.3 Unterscheidung zwischen polaren und unpolaren Molekülen

3.3.4 Van-der-Waals-Kräfte

3.3.5 Wasserstoffbrückenbindungen

3.3.6 Überlagerung von ionischen Bindungen und Wasserstoffbrücken

3.3.7 Schwache Wechselwirkungen erfordern komplementäre molekulare Oberflächen

3.3.8 Wassermoleküle bilden untereinander Wasserstoffbrücken

Inhaltsverzeichnis

- 3.3.9 Schwache Bindungen zwischen Molekülen in wässrigen Lösungen
- 3.3.10 Organische Moleküle, Lösungen und Wasserlöslichkeit
- 3.3.11 Stabilisierung von makromolekularen Strukturen durch hydrophobe Wechselwirkungen
- 3.3.12 Der Vorteil von kleinen G-Werten zwischen 8 und 20 kJ mol
- 3.3.13 Schwache Wechselwirkungen bei der Bindung von Substraten an Enzyme
- 3.3.14 Schwache Bindungen vermitteln die meisten Protein/DNA- und Protein/Protein-Wechselwirkungen

Literaturhinweise

4 Die Bedeutung energiereicher Bindungen

Lernziele

- 4.1 Energiereiche Moleküle und thermodynamische Stabilität
- 4.2 Enzyme senken die Aktivierungsenergie biochemischer Reaktionen
- 4.3 Die Freie Enthalpie in Biomolekülen
 - 4.3.1 Die Hydrolyse energiereicher Bindungen ist mit einer großen Freien Reaktionsenthalpie verbunden
- 4.4 Energiereiche Bindungen in Biosynthesereaktionen
 - 4.4.1 Peptidbindungen werden spontan hydrolysiert
 - 4.4.2 Kopplung von endergonischen mit exergonischen Reaktionen
- 4.5 Aktivierung von Vorstufen für Gruppenübertragungsreaktionen
 - 4.5.1 Die Vielseitigkeit von ATP in Gruppenübertragungsreaktionen
 - 4.5.2 Aktivierung von Aminosäuren durch die Verknüpfung mit AMP
 - 4.5.3 Nucleinsäurevorläufer werden durch Pyrophosphorylgruppen aktiviert
 - 4.5.4 Die Bedeutung von Pyrophosphat in der Nucleinsäurebiosynthese
 - 4.5.5 Viele biosynthetische Reaktionen sind mit der Hydrolyse von Pyrophosphat gekoppelt

Literaturhinweise

5 Schwache und starke Bindungen bestimmen makromolekulare Strukturen

Lernziele

- 5.1 Strukturen höherer Ordnung werden durch intra- und intermolekulare Wechselwirkungen bestimmt
 - 5.1.1 DNA kann eine regelmäßige Helix bilden
 - 5.1.2 RNA bildet eine breite Vielfalt von Strukturen
 - 5.1.3 Chemische Merkmale der Aminosäuren als Bausteine der Proteine
 - 5.1.4 Die Peptidbindung
 - 5.1.5 Die vier Organisationsebenen der Proteinstruktur
 - 5.1.6 alpha-Helices und beta-Faltblätter sind die häufigsten Sekundärstrukturen
- 5.2 Die spezifische Konformation eines Proteins resultiert aus seinem Wasserstoffbrückenmuster
 - 5.2.1 -Helices bilden gemeinsam Coiled Coils
- 5.3 Die meisten Proteine sind modular aus zwei oder drei Domänen aufgebaut
 - 5.3.1 Die Anzahl struktureller Motive in Proteindomänen ist erstaunlich gering
 - 5.3.2 Verschiedene Proteinfunktionen resultieren aus unterschiedlichen Kombinationen von Domänen
- 5.4 Schwache Bindungen sorgen für eine korrekte Positionierung von Proteinen an DNA-

Inhaltsverzeichnis

und RNA-Molekülen

5.4.1 Proteine wandern an der DNA entlang, um ihre spezifischen Bindungsstellen zu finden

5.4.2 Verschiedene Strategien zur Erkennung von RNA-Sequenzen durch Proteine

5.5 Allosterie: Regulation der Aktivität und Funktion von Proteinen durch Änderung ihrer Gestalt

5.5.1 Beispiele für die allosterische Regulation durch kleine Liganden,

Protein/Protein-Wechselwirkungen und enzymatische Modifizierung

5.5.2 Nicht jede Regulation von Proteinen wird durch allosterische Ereignisse vermittelt

Literaturhinweise

Teil II Erhaltung des Genoms

6 Die Strukturen von DNA und RNA

Lernziele

6.1 DNA-Struktur

6.1.1 DNA besteht aus Polynukleotidketten

6.1.2 Jede der Basen kommt bevorzugt in nur einer ihrer tautomeren Formen vor

6.1.3 Die beiden Stränge der Doppelhelix verlaufen antiparallel und werden durch Basenpaarungen zusammengehalten

6.1.4 Die beiden Stränge der Doppelhelix besitzen komplementäre Sequenzen

6.1.5 Bedeutung der Wasserstoffbrücken für die Spezifität der Basenpaarungen

6.1.6 Basen können aus der Doppelhelix herausgeklappt werden

6.1.7 Die DNA-Doppelhelix ist normalerweise rechtsgängig

6.1.8 Die DNA-Doppelhelix besitzt eine große und eine kleine Furche

6.1.9 Die große Furche enthält viele chemische Informationen

6.1.10 Die DNA-Doppelhelix kommt in mehreren Konformationen vor

6.1.11 Manchmal kommt DNA als linksgängige Doppelhelix vor

6.1.12 DNA-Stränge können sich trennen (denaturieren) und wieder assoziieren (renaturieren)

6.1.13 Viele DNA-Moleküle sind ringförmig

6.2 DNA-Topologie

6.2.1 Die Verwindungszahl ist eine unveränderliche topologische Eigenschaft kovalent geschlossener, ringförmiger DNA

6.2.2 Die Verwindungszahl setzt sich aus der helikalen und der superhelikalen Windungszahl zusammen

6.2.3 LkO ist die Verwindungszahl vollständig entspannter cccDNA unter physiologischen Bedingungen

6.2.4 DNA in Zellen ist negativ superspiralisiert

6.2.5 In Eukaryonten erzeugen Nucleosomen negative Supercoils

6.2.6 Topoisomerasen können die Relaxation superspiralierter DNA katalysieren

6.2.7 Prokaryonten besitzen eine spezielle Topoisomerase, die superhelikale Windungen in DNA einführt

6.2.8 Topoisomerasen entknoten und entwirren DNA-Moleküle

6.2.9 Topoisomerasen bilden eine kovalente Protein/DNA-Verknüpfung im Verlauf des enzymatischen Mechanismus

6.2.10 Topoisomerasen bilden molekulare Brücken und führen DNA-Abschnitte durch andere hindurch

6.2.11 DNA-Topoisomere können durch Elektrophorese getrennt werden

6.2.12 Ethidium-Ionen verursachen die Entwindung von DNA

Inhaltsverzeichnis

6.3 RNA-Struktur

- 6.3.1 RNA enthält Ribose und Uracil und ist normalerweise einzelsträngig
- 6.3.2 RNA-Ketten können durch Rückfaltung auf sich selbst lokale doppelhelikale Bereiche bilden, die der A-Form der DNA ähneln
- 6.3.3 RNA-Moleküle können zu komplexen Tertiärstrukturen falten
- 6.3.4 Einige RNAs sind Enzyme
- 6.3.5 Das Hammerhead-Ribozym spaltet RNA durch die Bildung eines 2',3'-cyclischen Phosphats
- 6.3.6 Ist das Leben aus einer RNA-Welt hervorgegangen?

Literaturhinweise

7 Genomstruktur, Chromatin und Nucleosomen

Lernziele

7.1 Genomsequenz und Chromosomenvielfalt

- 7.1.1 Chromosomen können linear oder ringförmig sein
- 7.1.2 Jede Zelle bewahrt eine charakteristische Anzahl von Chromosomen
- 7.1.3 Genomgröße und Komplexität eines Organismus korrelieren auf den ersten Blick miteinander
- 7.1.4 Das Genom von *Escherichia coli* besteht fast nur aus Genen
- 7.1.5 Komplexere Organismen weisen geringere Gendichten auf
- 7.1.6 Gene bilden nur einen kleinen Teil der eukaryotischen chromosomal DNA
- 7.1.7 Menschliche Intergen-DNA besteht hauptsächlich aus Repeats

7.2 Duplikation und Segregation von Chromosomen

- 7.2.1 Zur Erhaltung bei der Zellteilung benötigen eukaryotische Chromosomen Centromere, Telomere und Replikationsursprünge
- 7.2.2 Duplikation und Segregation eukaryotischer Chromosomen erfolgen in verschiedenen Phasen des Zellzyklus
- 7.2.3 Die Struktur der Chromosomen ändert sich während der eukaryotischen Zellteilung
- 7.2.4 Vermittlung von Kohäsion und Kondensation durch SMC-Proteine
- 7.2.5 Die Mitose Erhalt der Chromosomenzahl
- 7.2.6 Die Rolle der Gap-Phasen
- 7.2.7 Die Meiose Reduktion der Chromosomenzahl
- 7.2.8 Verschiedene Organisationsebenen der Chromosomenstruktur unter dem Mikroskop

7.3 Das Nucleosom

- 7.3.1 Nucleosomen als grundlegende Strukturelemente der Chromosomen
- 7.3.2 Histone sind kleine, positiv geladene Proteine
- 7.3.3 Die molekulare Struktur des Nucleosoms
- 7.3.4 Innerhalb eines Nucleosoms binden die Histone an charakteristische Bereiche der DNA
- 7.3.5 Sequenzunspezifische Bindung der DNA durch Kernhistone
- 7.3.6 Stabilisierung der DNA-Wicklung durch die Histonschwänze
- 7.3.7 Negative Superhelizität durch Wicklung der DNA um den Histon-Kern

7.4 Höhere Ebenen der Chromatinstruktur

- 7.4.1 Heterochromatin und Euchromatin
- 7.4.2 Das H1-Histon bindet hauptsächlich an die Verbindungs-DNA zwischen den Nucleosomen
- 7.4.3 Nucleosomale DNA kann höher organisierte Strukturen ausbilden: das 30-nm-Chromatinfilament

Inhaltsverzeichnis

7.4.4 Die N-terminalen Histonschwänze sind für die Bildung des 30-nm-Filaments erforderlich

7.4.5 Weitere Verdichtung der DNA durch die Bildung großer Schleifen nucleosomaler DNA

7.4.6 Histonvarianten verändern die Funktion der Nucleosomen

7.5 Regulation der Chromatinstruktur

7.5.1 Die Histon-Oktamer/DNA-Wechselwirkung besitzt einen dynamischen Charakter

7.5.2 Nucleosomen-Umlagerungskomplexe erleichtern die Verschiebung von Nucleosomen

7.5.3 Spezifische Positionierung von Nucleosomen

7.5.4 Änderungen der Chromatin-Zugänglichkeit durch Modifizierungen der N-terminalen Histonschwänze

7.5.5 Spezielle Domänen in Nucleosomen-bindenden Proteinkomplexen erkennen modifizierte Histone

7.5.6 Spezifische Enzyme für die Histonmodifizierungen

7.5.7 Modifizierung und Umlagerung von Nucleosomen dienen gemeinsam zur Verbesserung der DNA-Zugänglichkeit

7.6 Der Zusammenbau von Nucleosomen

7.6.1 Nucleosomen werden unmittelbar nach der DNA-Replikation zusammengebaut

7.6.2 Für den Zusammenbau von Nucleosomen sind Histon-Chaperone erforderlich

Literaturhinweise

8 Die Replikation der DNA

Lernziele

Die Chemie

8.1 Die Chemie der DNA-Synthese

8.1.1 Für die DNA-Synthese sind Desoxynucleosidtriphosphate und Primer:Matrize-Hybride erforderlich

8.1.2 Die DNA-Synthese erfolgt durch Verlängerung des 3'-Endes des Primers

8.1.3 Die Hydrolyse des Pyrophosphats ist die treibende Kraft der DNA-Synthese

8.2 Der Mechanismus der DNA-Polymerase

8.2.1 DNA-Polymerasen besitzen ein einzelnes aktives Zentrum zur Katalyse der DNA-Synthese

8.2.2 DNA-Polymerasen ähneln einer Hand, die das Primer:Matrize-Hybrid umfassen

8.2.3 DNA-Polymerasen sind prozessive Enzyme

8.2.4 Korrekturlesen neu synthetisierter DNA durch Exonucleasen

8.3 Die Replikationsgabel

8.3.1 Beide DNA-Stränge werden parallel an einer Replikationsgabel synthetisiert

8.3.2 Die Initiation der Synthese eines neuen DNA-Strangs erfordert einen RNA-Primer

8.3.3 Zur Vollendung der DNA-Replikation müssen die RNA-Primer entfernt werden

8.3.4 DNA-Helicasen entwinden die Doppelhelix unmittelbar vor der Replikationsgabel

8.3.5 DNA-Helicase zieht einzelsträngige DNA durch eine zentrale Pore

8.3.6 Einzelstrangbindeproteine stabilisieren ssDNA direkt vor der Replikation

8.3.7 Topoisomerasen entfernen Supercoilings, die durch die Entwindung an der Replikationsgabel entstehen

8.3.8 Enzyme an der Replikationsgabel erweitern die Bandbreite von Substraten für DNA-Polymerasen

8.4 Die Spezialisierung von DNA-Polymerasen

8.4.1 DNA-Polymerasen sind auf verschiedene Rollen in der Zelle spezialisiert

8.4.2 Sliding Clamps erhöhen die Prozessivität von DNA-Polymerasen dramatisch

Inhaltsverzeichnis

8.4.3 Sliding Clamps werden durch Clamp Loader geöffnet und Clamp Loader geöffnet und

8.5 Die DNA-Synthese an der Replikationsgabel

8.5.1 Das Replisom von Escherichia coli

8.6 Die Initiation der DNA-Replikation

8.6.1 Spezifische genomische DNA-Sequenzen steuern die Initiation der DNA-Replikation

8.6.2 Das Replikon-Modell der Initiation der Replikation

8.6.3 Replikatorsequenzen beinhalten Initiator-Bindungsstellen und leicht entwindbare DNA

8.7 Bindung und Entwindung: Selektion und Aktivierung des Replikationsursprungs durch den Initiator

8.7.1 Protein/Protein- und Protein/DNA-Wechselwirkungen steuern den Initiationsprozess

8.7.2 Eukaryotische Chromosomen werden jeweils genau einmal pro Zellzyklus repliziert

8.7.3 Die Bildung des präreplikativen Komplexes ist der erste Schritt der Initiation der Replikation in Eukaryonten

8.7.4 Regulation der Bildung und Aktivierung der prä-RCs zur Kontrolle der Replikation während des Zellzyklus

8.7.5 Parallelen zwischen der eukaryotischen und der prokaryotischen Replikationsinitiation

8.8 Der Abschluss der Replikation

8.8.1 Typ-II-Topoisomerasen trennen verkettete ringförmige DNA-Tochtermoleküle

8.8.2 Die normale Folgestrangsynthese ist an den äußersten Enden linearer Chromosomen nicht möglich

8.8.3 Die Telomerase ist eine neue DNA-Polymerase, die keine exogene Matrize benötigt

8.8.4 Telomerase löst das Endreplikationsproblem durch die Verlängerung der 3'-Enden der Chromosomen

8.8.5 Telomerbindeproteine regulieren die Telomerase-Aktivität und die Länge der Telomere

8.8.6 Telomerbindeproteine schützen die Enden von Chromosomen

Literaturhinweise

9 Die Mutabilität und Reparatur der DNA

Lernziele

Replikationsfehler

9.1 Replikationsfehler und ihre Reparatur

9.1.1 Die Natur von Mutationen

9.1.2 Einige Replikationfehler entgehen der Korrekturleseaktivität

9.1.3 Durch eine Fehlpaarungsreparatur werden Fehler behoben, die der Korrekturleseaktivität entgangen sind

9.2 DNA-Schäden

9.2.1 Hydrolyse und Desaminierung führen zu spontanen DNA-Schäden

9.2.2 DNA-Schäden durch Alkylierung, Oxidation und Strahlung

9.2.3 Mutationen können durch Basenanaloga und interkalierende Reagenzien verursacht werden

9.3 Reparatur von DNA-Schäden

9.3.1 Direkte Reparatur von DNA-Schäden

9.3.2 Basenexzisionsreparatur-Enzyme entfernen schadhafte Basen durch einen Base-Flipping-Mechanismus

9.3.3 Nucleotidexzisionsreparatur-Enzyme spalten den beschädigten DNA-Strang auf beiden Seiten des

Inhaltsverzeichnis

Schadens

9.3.4 Reparatur von DNA-Brüchen durch Rekombination mithilfe der Sequenzinformation unbeschädigter DNA-Kopien

9.3.5 DSBs können auch durch die direkte Verknüpfung der Bruchenden repariert werden

9.3.6 Die Translasions-DNA-Synthese ermöglicht die Replikation über DNA-Schäden hinweg

Literaturhinweise

10 Die homologe Rekombination auf molekularer Ebene

Lernziele

10.1 DNA-Doppelstrangbrüche sind häufig und initiieren die homologe Rekombination

10.2 Modell der homologen Rekombination

10.2.1 Die Stranginvasion ist ein früher Schlüsselschritt der homologen Rekombination

10.2.2 Die Auflösung der Holliday-Kreuzung ist ein Schlüsselschritt zur Vollendung des genetischen Austausches

10.2.3 Das Doppelstrangbruchreparatur-Modell beschreibt viele Rekombinationsereignisse

10.3 Proteinmaschinen der homologen Rekombination

10.3.1 Die RecBCD-Helicase/Nuclease bereitet DNA-Doppelstrangbrüche für die Rekombination vor

10.3.2 Chi-Sequenzen kontrollieren RecBCD

10.3.3 RecA-Proteine assoziieren mit einzelsträngiger DNA und fördern die Stranginvasion

10.3.4 Neue Basenpaarungen zwischen Partnersträngen werden innerhalb des RecA-Filaments etabliert

10.3.5 RecA-Homologe kommen in allen Organismen vor

10.3.6 Der RuvAB-Komplex erkennt Holliday-Kreuzungen und treibt die Wanderung des Verzweigungspunkts an

10.3.7 RuvC spaltet zum Abschluss der Rekombination spezifisch DNA-Stränge an der Holliday-Kreuzung

10.4 Die homologe Rekombination in Eukaryonten

10.4.1 In Eukaryonten besitzt die homologe Rekombination zusätzliche Funktionen

10.4.2 Die homologe Rekombination ist für die Chromosomensegregation während der Meiose erforderlich

10.4.3 Programmierte Erzeugung von Doppelstrangbrüchen in der DNA während der Meiose

10.4.4 MRX-Proteine bereiten die Doppelstrangbruchenden auf die Assoziation mit RecA-ähnlichen Strang austauschproteinen vor

10.4.5 Dmc1 ist ein RecA-Homolog und spezifisch an der meiotischen Rekombination beteiligt

10.4.6 Viele Proteine arbeiten zusammen, um die meiotische Rekombination zu ermöglichen

10.5 Paarungstypwechsel

10.5.1 Der Paarungstypwechsel wird durch einen sequenzspezifischen Doppelstrangbruch initiiert

10.5.2 Der Paarungstypwechsel ist eine Genkonversion und umfasst kein Crossing-over

10.6 Genetische Folgen des Mechanismus der homologen Rekombination

10.6.1 Genkonversion durch DNA-Reparatur während der Rekombination

Literaturhinweise

11 Sequenzspezifische Rekombination und Transposition von DNA

Lernziele

11.1 Konservative sequenzspezifische Rekombination (CSR)

Inhaltsverzeichnis

- 11.1.1 Die sequenzspezifische Rekombination erfolgt an spezifischen DNA-Sequenzen in der Ziel-DNA
- 11.1.2 Sequenzspezifische Rekombinasen bilden ein kovalentes Protein/DNA-Zwischenprodukt
- 11.1.3 Serin-Rekombinasen erzeugen DSBs in DNA und leiten die Rekombination durch den Austausch der Strangenden ein
- 11.1.4 Die Struktur des Serin-Rekombinase/DNA-Komplexes deutet auf einen Strangtausch durch die Rotation der Untereinheiten hin
- 11.1.5 Tyrosin-Rekombinasen rekombinieren immer nur zwei DNA-Stränge gleichzeitig
- 11.1.6 Strukturen von Tyrosin-Rekombinase/DNA-Komplexen offenbaren den Mechanismus des DNA-Austausches
- 11.2 Biologische Rollen der sequenzspezifischen Rekombination
 - 11.2.1 Die Lamda-Integrase fördert die Integration und Exzision eines viralen Genoms
 - 11.2.2 Für die Exzision der Lamda-DNA ist ein DNA ist ein neues DNA-krümmendes Protein erforderlich
 - 11.2.3 Die Hin-Rekombinase invertiert ein DNA-Segment und ermöglicht die Expression alternativer Gene
 - 11.2.4 Die Hin-Rekombination benötigt einen DNA-Enhancer
 - 11.2.5 Rekombinasen wandeln multimere ringförmige DNA-Moleküle in Monomere um
 - 11.2.6 Weitere Mechanismen, um die Rekombination zu spezifischen DNA-Segmenten zu lenken
- 11.3 Transposition
 - 11.3.1 Einige genetische Elemente wechseln durch Transposition zu neuen chromosomal Positionen
 - 11.3.2 Es gibt drei Hauptklassen transponierbarer Elemente
 - 11.3.3 DNA-Transposons umfassen ein von Rekombinationsstellen ankerteres Transposase-Gen
 - 11.3.4 Autonome und nichtautonome Transposons
 - 11.3.5 Virus-ähnliche Retrotransposons und Retroviren enthalten terminale Repeats und zwei für die Rekombination wichtige Gene
 - 11.3.6 Poly(A)-Retrotransposons
 - 11.3.7 DNA-Transposition durch einen nichtreplikativen Cut-and-Paste-Mechanismus
 - 11.3.8 Abschluss der Cut-and-Paste-Transposition durch die Reparatur der Lücke im Zwischenprodukt
 - 11.3.9 Es gibt mehrere Mechanismen zur Spaltung der nichttransferierten Stränge im Verlauf der DNA-Transposition
 - 11.3.10 DNA-Transposition durch einen replikativen Mechanismus
 - 11.3.11 Die Transposition Virus-ähnlicher Retrotransposons und Retroviren erfolgt über ein RNA-Zwischenprodukt
 - 11.3.12 DNA-Transposasen und retrovirale Integrasen sind Mitglieder der gleichen Protein-Superfamilie
 - 11.3.13 Die Transposition von Poly(A)-Retrotransposons erfolgt über einen reversen Spleißmechanismus
- 11.4 Beispiele transponierbarer Elemente und ihrer Regulation
 - 11.4.1 Transposons der IS4-Familie sind kompakte Elemente mit mehreren Mechanismen zur Kontrolle ihrer Kopienzahl
 - 11.4.2 Die Tn10-Transposition ist mit der zellulären DNA-Replikation gekoppelt
 - 11.4.3 Der Phage Mu ist ein äußerst stabiles Transposon
 - 11.4.4 Mu nutzt seine Zielimmunität zur Vermeidung der Transposition in seine eigene DNA
 - 11.4.5 Tc1/Mariner-Elemente sind äußerst erfolgreiche DNA-Transposons in Eukaryonten

Inhaltsverzeichnis

11.4.6 Die Ty-Elemente der Hefen transponieren in sichere Häfen im Genom

11.4.7 LINEs fördern ihre eigene Transposition und transponieren sogar zelluläre RNAs

11.5 V(D)J-Rekombination

11.5.1 Die frühen Schritte der V(D)J-Rekombination ähneln mechanistisch der Exzision eines Transposons

Literaturhinweise

Teil III Expression des Genoms

12 Mechanismen der Transkription

Lernziele

12.1 RNA-Polymerasen und der Transkriptionszyklus

12.1.1 RNA-Polymerasen treten in verschiedenen Formen auf, besitzen aber viele gemeinsame Merkmale

12.1.2 Die Transkription durch RNA-Polymerase verläuft in mehreren Schritten

12.1.3 Die Initiation der Transkription umfasst drei definierte Schritte

12.2 Der Transkriptionszyklus in Bakterien

12.2.1 Bakterielle Promotoren variieren in Stärke und Sequenz, weisen aber gemeinsame definierende Merkmale auf

12.2.2 Der σ -Faktor vermittelt die Bindung der Polymerase an den Promotor

12.2.3 Strukturelle Veränderungen der RNA-Polymerase und der Promotor-DNA beim Übergang in den offenen Komplex

12.2.4 Die RNA-Polymerase initiiert die Transkription ohne einen Primer

12.2.5 Während der Transkriptionsinitiation bleibt die RNA-Polymerase stationär und zieht die stromabwärts liegende DNA in sich hinein

12.2.6 Die Ablösung vom Promotor ist mit dem Bruch der Polymerase/Promotor- und Polymerase/Sigma-Wechselwirkungen verbunden

12.2.7 Die elongierende RNA-Polymerase ist eine prozessive RNA-Synthesemaschine mit Korrekturleseaktivität

12.2.8 Die RNA-Polymerase kann stecken bleiben und muss dann entfernt werden

12.2.9 Die Termination der Transkription wird durch Signale in der RNA-Sequenz ausgelöst

12.3 Die Transkription in Eukaryonten

12.3.1 Der RNA-Polymerase-II-Kernpromotor besteht aus Kombinationen von vier verschiedenen Sequenzelementen

12.3.2 RNA-Polymerase II bildet am Promotor mit den allgemeinen Transkriptionsfaktoren einen Präinitiationskomplex

12.3.3 Zur Ablösung vom Promotor muss zuvor die C-terminale Domäne der Polymerase phosphoryliert werden

12.3.4 TBP bindet und verzerrt die DNA durch die Einlagerung eines Beta-Faltblatts in die kleine Furche

12.3.5 Auch die anderen allgemeinen Transkriptionsfaktoren spielen eine Rolle bei der Initiation

12.3.6 In vivo erfordert die Initiation der Transkription weitere Proteine wie den Mediatorkomplex

12.3.7 Der Mediatorkomplex besteht aus vielen Untereinheiten, von denen einige von der Hefe bis zum Menschen konserviert sind

12.3.8 Ein weiterer Satz von Faktoren stimuliert die Elongation und das Korrekturlesen der RNA durch die RNA-Polymerase II

Inhaltsverzeichnis

- 12.3.9 Die elongierende RNA-Polymerase muss auf ihrem Weg Histone überwinden
- 12. 3. 10 Elongierende RNA-Polymerasen sind bereits mit Faktoren für verschiedene Typen der RNA-Prozessierung assoziiert
- 12. 3. 11 Die Termination der Transkription ist an den RNA-Abbau durch eine hochgradig prozessive RNase gekoppelt

12.4 Transkription durch die RNA-Polymerase I und III

- 12.4.1 RNA-Pol I und Pol III erkennen andere Promotoren, nutzen andere Transkriptionsfaktoren, benötigen aber immer auch TBP
- 12.4.2 Promotoren der Pol III liegen stromabwärts des Transkriptionsstartpunkts

Literaturhinweise

13 Das Spleißen von RNA

Lernziele

13.1 Die Chemie des RNA-Spleißen

- 13.1.1 Sequenzen in der RNA bestimmen, wo ein Spleißvorgang stattfindet
- 13.1.2 Introns werden in einer als Lasso bezeichneten Form entfernt und dabei die flankierenden Exons miteinander verknüpft
- 13.1.3 Exons unterschiedlicher RNA-Moleküle können durch trans-Spleißen miteinander fusioniert werden

13.2 Die Maschinerie des Spleißosoms

- 13.2.1 RNA-Spleißen wird von einem großen supramolekularen Komplex, dem Spleißosom, durchgeführt

13.3 Ablauf des RNA-Spleißen

- 13.3.1 Zusammenlagerung, Umlagerungen und Katalyse durch das Spleißosom: Der Ablauf des Spleißen
- 13.3.2 Selbstspleißende Introns zeigen, dass RNA alleine die Spleißreaktion katalysieren kann
- 13.3.3 Gruppe-I-Introns setzen anstelle eines Lassos ein lineares Intron frei
- 13.3.4 Wie kann das Spleißosom verlässlich die Spleißstellen an der RNA finden?
- 13.3.5 Eine kleine Gruppe von Introns wird von einem alternativen Spleißosom gespleißt, das aus einem abweichenden Satz von snRNPs besteht

13.4 Alternative Spleißvorgänge

- 13.4.1 Ein einzelnes Gen kann durch alternatives Spleißen mehrere Produkte hervorbringen
- 13.4.2 Es existieren mehrere Mechanismen, die das wechselseitig ausschließende Spleißen garantieren
- 13.4.3 Der ungewöhnliche Fall des Drosophila Dscam-Gens: Sich wechselseitig ausschließende Spleißvorgänge in großem Maßstab
- 13.4.4 Die sich wechselseitig ausschließende Spleißreaktion des Exons 6 von Dscam lässt sich mit keinem der Standardmechanismen erklären und beruht auf einer neuartigen Strategie
- 13.4.5 Das alternative Spleißen wird durch Aktivatoren und Repressoren reguliert
- 13.4.6 Die Regulation des alternativen Spleißen ist bei Fliegen an der Geschlechtsfestlegung beteiligt

13.5 Mischen von Exons: Exon-Shuffling

- 13.5.1 Exons werden durch Rekombination vertauscht. Dabei werden Gene erzeugt, die neue Proteine codieren

13.6 RNA-Editierung

- 13.6.1 Die RNA-Editierung ist ein weiterer Weg, die Sequenz einer mRNA abzuändern

Inhaltsverzeichnis

13.6.2 Guide-RNAs dirigieren als Lotsen die Insertion und Deletion von Uridinresten

13.7 mRNA-Transport

13.7.1 Einmal prozessiert, wird die mRNA verpackt und für die Translation aus dem Zellkern in das Cytoplasma exportiert

Literaturhinweise

14 Translation

Lernziele

14.1 Messenger-RNA (= Boten-RNA; mRNA)

14.1.1 Die Sequenz der Polypeptidketten wird von offenen Leserahmen festgelegt

14.1.2 Prokaryotische mRNAs besitzen Ribosomenbindungsstellen, die die Translationsmaschinerie rekrutieren

14.1.3 Eukaryotische mRNAs sind am 5'- und am 3'-Ende modifiziert, um die Translation zu erleichtern

14.2 Transfer-RNA (tRNA)

14.2.1 tRNAs sind Adaptoren, die zwischen Codons und Aminosäuren vermitteln

14.2.2 tRNAs haben eine gemeinsame Sekundärstruktur, die an ein Kleeblatt erinnert

14.2.3 tRNAs besitzen eine L-förmige Tertiärstruktur

14.3 Verknüpfung von Aminosäuren mit tRNAs

14.3.1 Beladung der tRNA durch Verknüpfung der Aminosäure mit dem 3'-terminalen Nucleotid mittels einer energiereichen Acyl-Bindung

14.3.2 Aminoacyl-tRNA-Synthetasen beladen tRNAs in zwei Schritten

14.3.3 Jede Aminoacyl-tRNA-Synthetase verknüpft nur eine Art von Aminosäure mit einer oder mehreren verschiedenen tRNAs

14.3.4 Aminoacyl-tRNA-Synthetasen erkennen spezifische Merkmale einer tRNA

14.3.5 Die Aminoacyl-tRNA -Bildung verläuft höchst präzise

14.3.7 Das Ribosom ist unfähig, zwischen korrekt und unkorrekt beladenen Aminoacyl-tRNAs zu unterscheiden

14.3.6 Manche Aminoacyl-tRNA-Synthetasen benutzen eine Editierungsstelle, um tRNAs mit hoher Genauigkeit zu beladen

14.4 Das Ribosom

14.4.1 Ribosomen bestehen aus einer großen und einer kleinen Untereinheit

14.4.2 Die große und die kleine ribosomale Untereinheit assoziieren erst und dissoziieren wieder im Verlauf jeder Translation

14.4.3 Neue Aminoacylreste werden an den Carboxyterminus der wachsenden Polypeptidkette angeknüpft

14.4.4 Peptidbindungen bilden sich beim Transfer der Polypeptidkette von einer tRNA auf die nächstfolgende

14.4.5 Ribosomale RNAs (rRNAs) sind sowohl strukturgebende als auch katalytisch aktive Bestandteile des Ribosoms

14.4.6 Das Ribosom hat drei tRNA-Bindungsstellen

14.4.7 Durch das Ribosom verlaufende Kanäle ermöglichen der mRNA den Durch- und der Polypeptidkette den Austritt aus dem Ribosom

14.5 Initiation der Translation

14.5.1 Prokaryotische mRNAs werden durch Basenpaarung mit der rRNA von der kleinen Untereinheit des Ribosoms rekrutiert

Inhaltsverzeichnis

14.5.2 Eine spezielle, mit einem modifizierten Methionin beladene tRNA bindet direkt an die kleine Ribosomenuntereinheit von Prokaryonten

14.5.3 Drei Initiationsfaktoren leiten die Zusammenlagerung des Initiationskomplexes an

14.5.4 Eukaryotische Ribosomen werden durch die 5'-Cap der mRNA rekrutiert

14.5.5 Das Startcodon wird gefunden, indem die kleine Untereinheit die mRNA vom 5'-Ende her entlangläuft

14.5.6 Die Initiationsfaktoren der Translation halten die mRNA zirkulär

14.6 Elongation der Translation

14.6.1 Aminoacyl-tRNAs werden vom Elongationsfaktor Tu (EF-Tu) zur A-Stelle geleitet

14.6.2 Das Ribosom nutzt mehrere Mechanismen, um falsche Aminoacyl-tRNAs von der Translation auszuschließen

14.6.3 Ribosomen sind Ribozyme

14.6.4 Die Ausbildung der Peptidbindung und der Elongationsfaktor EF-G treiben die Translokation der tRNA und der mRNA an

14.6.5 Elongationsfaktor G (EF-G) treibt die Translokation der an die A-Stelle gebundenen tRNA an

14.6.6 EF-Tu--GDP und EF-G--GDP müssen ihr GDP gegen GTP austauschen, um erneut an einem Elongationsschritt teilnehmen zu können

14.6.7 Eine Zyklus der Peptidbindungsbildung verbraucht zwei Moleküle GTP und ein Molekül ATP

14.7 Termination der Translation

14.7.1 Freisetzungsfaktoren beenden die Translation beim Erreichen eines Stoppcodons

14.7.2 Kurze Abschnitte von Klasse-I-Release-Faktoren erkennen Stoppcodons und lösen die Freisetzung der Peptidkette aus

14.7.3 GDP / GTP-Austausch und GTP-Hydrolyse steuern die Funktion der Klasse-II-Release-Faktoren

14.7.4 Der Ribosome Recycling Faktor (RRF) ahmt eine tRNA nach

14.8 Regulation der Translation

14.8.1 Protein- oder RNA-Bindung in der Nähe der Ribosomenbindungsstelle einer mRNA ist ein negativer Regulator für die Translationsinitiation bei Bakterien

14.8.2 Regulation der prokaryotischen Translation: Ribosomale Proteine sind Repressoren ihrer eigenen Synthese

14.8.3 Globale Regulatoren der eukaryotischen Translation

14.8.4 Die räumliche Steuerung der Translation durch mRNA-spezifische 4E-Bindeproteine

14.8.5 Ein eisenreguliertes RNA-Bindungsprotein steuert die Translation des Ferritin-Gens

14.8.6 Die Proteinbiosynthese des Hefetranskriptionsaktivators Gcn4p wird durch kurze ORFs stromaufwärts und den ternären Komplex kontrolliert

14.9 Translationsabhängige Regulation der Stabilität von Proteinen und mRNA

14.9.1 Die SsrA-RNA rettet Ribosomen, die unvollständige mRNAs translatieren

14.9.2 Eukaryotische Zellen bauen mRNAs ab, die unvollständig sind oder verfrühte Stoppcodons besitzen

Literaturhinweise

15 Der genetische Code

Lernziele

15.1 Der Code ist degeneriert

15.1.1 Welche Ordnung lässt sich in der Struktur des Codes erkennen?

Inhaltsverzeichnis

- 15.1.2 Wobble-Anticodons
- 15.1.3 Drei Codons signalisieren den Kettenabbruch
- 15.1.4 Wie der Code geknackt wurde
- 15.1.5 Stimulation des Aminosäureeinbaus durch synthetische mRNAs
- 15.1.6 Poly-U codiert Polyphenylalanin
- 15.1.7 Gemischte Copolymere ließen weitere Codon-Zuordnungen zu
- 15.1.8 Transfer-RNA -Bindung an definierte Trinucleotidcodons
- 15.1.9 Codonzuordnung über Copolymere mit sich wiederholenden Nucleotideinheiten
- 15.2 Drei Regeln, die den genetischen Code bestimmen
 - 15.2.1 Drei Arten von Punktmutationen verändern die Information, die eine Nucleotidsequenz codiert
 - 15.2.2 Genetische Belege dafür, dass der genetische Code in Gruppen von drei Nucleotiden gelesen wird
- 15.3 Suppressormutationen können im gleichen oder einem anderen Gen liegen
 - 15.3.1 Die intergenale Suppression beruht auf Mutanten-tRNAs
 - 15.3.2 Nonsensesuppressoren lesen auch normale Terminationssignale
 - 15.3.3 Nachweis der Gültigkeit des genetischen Codes
- 15.4 Der genetische Code ist nahezu universell
- Literaturhinweise

Teil IV Regulation

16 Transkriptionelle Regulation in Prokaryonten

Lernziele

16.1 Prinzipien der transkriptionellen Regulation

- 16.1.1 Die Expression von Genen wird durch regulatorische Proteine gesteuert
- 16.1.2 Die meisten Aktivatoren und Repressoren wirken auf der Ebene der Transkriptionsinitiation
- 16.1.3 Viele Promotoren werden durch Aktivatoren reguliert, die die RNA-Polymerase bei der Bindung an die DNA unterstützen, und durch Repressoren, die diese Bindung blockieren
- 16.1.4 Manche Aktivatoren und Repressoren wirken durch Allosterie und regulieren Schritte der transkriptionellen Initiation nach der RNA-Polymerasebindung
- 16.1.5 Fernwirkung und Schleifenbildung der DNA
- 16.1.6 Kooperative Bindung und Allosterie spielen bei der Genregulation wichtige Rollen
- 16.1.7 Antitermination und darüber hinaus: Nicht immer beruht die Genregulation auf der Kontrolle der transkriptionellen Initiation

16.2 Regulation der Transkriptionsinitiation: Beispiele aus Prokaryonten

- 16.2.1 Ein Aktivator und ein Repressor steuern gemeinschaftlich die Gene
- 16.2.2 CAP und Lac-Repressor haben entgegengesetzte Wirkungen auf die Bindung der RNA-Polymerase an den Promotor
- 16.2.3 CAP hat getrennte Aktivierungs- und DNA-Bindungsüberflächen
- 16.2.4 CAP und Lac-Repressor binden mithilfe eines weit verbreiteten Strukturmotivs an die DNA
- 16.2.5 Die Aktivität des Lac-Repressors und des CAP wird allosterisch durch Signalmoleküle reguliert
- 16.2.6 Kombinatorische Kontrolle: CAP steuert auch noch andere Gene
- 16.2.7 Alternative Faktoren leiten die RNA-Polymerase zu alternativen Promotorsätzen

Inhaltsverzeichnis

16.2.8 NtrC und MerR: Transkriptionsaktivatoren, die ihre Wirkung durch Allosterie und nicht durch Rekrutierung entfalten

16.2.9 NtrC ist eine ATPase und übt seine Wirkung gebunden an DNA-Sequenzen aus, die weit vom regulierten Gen entfernt liegen

16.2.10 MerR aktiviert die Transkription durch Verwindung der Promotor-DNA

16.2.11 Manche Repressoren fixieren die RNA-Polymerase am Promotor, statt sie durch eigene DNA-Bindung fern zu halten

16.2.12 AraC und die Steuerung des araBAD-Operons durch Antiaktivierung

16.3 Die Situation bei dem Bakteriophage Lamda: Mehrere Regulationsebenen

16.3.1 Alternative Genexpressionsmuster führen zur lytischen oder lysogenen Phagenvermehrung

16.3.2 Regulatorproteine und ihre Bindungsstellen

16.3.3 Der Lamda-Repressor bindet in kooperativer Weise an den Operator

16.3.4 Lamda-Repressor und Cro binden unterschiedlich bei der Steuerung der lytischen und lysogenen Vermehrung

16.3.5 Die Lysogeninduktion erfordert die Proteolyse des Lamda-Repressors

16.3.6 Die negative Autoregulation des Lamda-Repressors erfordert Fernwechselwirkungen und eine große Schleifenbildung der DNA

16.3.7 CII, ein weiterer Lamda-Aktivator, legt nach der Wirtszell-Infektion den lytischen oder lysogenen Vermehrungszyklus fest

16.3.8 Die Anzahl der Phagen, die eine bestimmte Zelle infizieren, hat einen Einfluss auf den Vermehrungszyklus

16.3.9 Die Wachstumsbedingungen von E. coli beeinflussen die Stabilität des CII-Proteins und damit den lytischen oder lysogenen Verlauf der Infektion

16.3.10 Transkriptionelle Antitermination in der Lamda-Vermehrung

16.3.11 Retroregulation: Das Zusammenspiel von RNA-Synthese und Abbau bestimmt die Expression des int-Gens

Literaturhinweise

17 Transkriptionelle Regulation in Eukaryonten

Lernziele

17.1 Konservierte Mechanismen der Transkriptionsregulation von Hefen bis zu den Säugetieren

17.1.1 Aktivatorproteine besitzen separate DNA-Bindungs- und Aktivierungsmodule

17.1.2 Eukaryotische Regulatoren nutzen eine Reihe von DNA-Bindungsdomänen, doch folgt die DNA-Erkennung denselben Prinzipien wie bei Bakterien

17.1.3 Aktivierende Bereiche sind keine wohldefinierten Strukturen

17.2 Die Rekrutierung von Proteinkomplexen an die DNA durch eukaryotische Aktivatoren

17.2.1 Aktivatoren lokalisieren den Transkriptionsapparat an zu transkribierende Gene

17.2.2 Aktivatoren rekrutieren auch Nucleosom-Modifizierer, die die Promotorbindung und Initiation des Transkriptionsapparates unterstützen

17.2.3 Aktivatoren rekrutieren weitere Faktoren, die an manchen Promotoren für eine effiziente Initiation oder Elongation benötigt werden

17.2.4 Fernwirkungen: Schleifen und Isolatoren

17.2.5 Die ordnungsgemäße Regulation einiger Gruppen von Genen hängt von Locuskontrollbereichen

Inhaltsverzeichnis

ab

17.3 Signalintegration und kombinatorische Steuerung

- 17.3.1 Aktivatoren arbeiten bei der Integration von Signalen synergistisch zusammen
- 17.3.2 Signalintegration: Das HO-Gen wird durch zwei Regulatoren gesteuert einer rekrutiert Nucleosom-Modifikatoren, der andere einen Mediator
- 17.3.3 Signalintegration: Kooperative Bindung von Aktivatoren am Beta-Interferon des Menschen
- 17.3.4 Die kombinatorische Steuerung ist die Basis der Komplexität und Diversität bei Eukaryonten
- 17.3.5 Kombinatorische Steuerung der Paarungstypgene der Bäckerhefe

17.4 Transkriptionsrepressoren

17.5 Signaltransduktion und die Steuerung von Transkriptionsregulatoren

- 17.5.1 Signale werden oft über Signaltransduktionswege an Transkriptionsregulatoren übermittelt
- 17.5.2 Signale steuern die Aktivitäten eukaryotischer Transkriptionsregulatoren auf vielfältige Weise
- 17.5.3 Aktivatoren und Repressoren sind manchmal fragmentiert

17.6 Gen-Stillegung oder Abschaltung durch Modifikation der Histone und der DNA

- 17.6.1 In Hefezellen wird die Genstillegung durch Deacetylierung und Methylierung der Histone bewirkt
- 17.6.2 In Drosophila-Zellen erkennt HP1 methylierte Histone und kondensiert das Chromatin
- 17.6.3 In Säugetierzellen geht die Stillegung von Genen mit der Methylierung der DNA einher

17.7 Epigenetische Genregulation

- 17.7.1 Manche Expressionszustände von Genen werden bei der Zellteilung weitervererbt, auch wenn das auslösende Signal gar nicht mehr einwirkt

Literaturhinweise

18 Regulatorische RNAs

Lernziele

18.1 Regulation durch RNAs in Bakterien

- 18.1.1 Riboswitches sind Teil der Transkripte, deren Expression sie durch Änderung der Sekundärstruktur steuern

18.2 RNA-Interferenz als ein Hauptmechanismus der Regulation in Eukaryonten

- 18.2.1 Kurze RNAs, die die Geneexpression abschalten, haben verschiedene Ursprünge, erreichen aber die Stillegung auf drei Wegen

18.3 Synthese und Funktion von miRNA-Molekülen

- 18.3.1 miRNAs besitzen eine charakteristische Struktur, die ihre und die Identifizierung ihrer Zielgene unterstützt
- 18.3.2 Eine aktive miRNA entsteht durch nucleolytische Prozessierung in zwei Schritten
- 18.3.3 Dicer ist das zweite RNA-spaltende Enzym während der miRNA-Reifung
- 18.3.4 Der Einbau einer Guide-RNA in den RISC ergibt erst den vollständigen Komplex, der bereit ist, die Genexpression stillzulegen
- 18.3.5 siRNAs sind regulatorische Ribonucleinsäuren, die aus langen, doppelsträngigen RNAs gebildet werden
- 18.3.6 Kleine RNAs können Gene auch durch Auslösen einer Chromatin-Modifizierung und Umbildung transkriptionell stilllegen

18.4 Evolution und Anwendung von RNAi

- 18.4.1 Hat sich die RNA-Interferenz als Teil des Immunsystems evolviert?

Inhaltsverzeichnis

18.4.2 Die RNA-Interferenz hat sich zu einem leistungsstarken Hilfsmittel für die Veränderung der Genexpression entwickelt

18.5 Regulatorische RNAs und X-Chromosominaktivierung

18.5.1 Inaktivierung des X-Chromosoms erzeugt Mosaikindividuen

18.5.2 Xist ist eine Regulator-RNA, die in den Zellen weiblicher Säugetiere eines der X-Chromosomen inaktiviert

Literaturhinweise

19 Genregulation in Entwicklung und Evolution

Lernziele

19.1 Drei Strategien zur Expression entwicklungsspezifischer Gensätze

19.1.1 Einige mRNAs werden in Eizellen und Embryonen infolge einer intrinsischen Polarität des Cytoskeletts in bestimmten Regionen positioniert

19.1.2 Zell/Zell-Kontakte und sezernierte Signalstoffe rufen Veränderungen der Genexpression in benachbarten Zellen hervor

19.1.3 Gradienten sezernerter Botenstoffe können Zellen anweisen, in Abhängigkeit ihrer Position im Körper unterschiedliche Entwicklungswege einzuschlagen

19.2 Beispiele für die drei Strategien zur Etablierung differenzieller Genexpression

19.2.1 Der lokalisierte Repressor Ash1 von Hefezellen legt durch Stillegung des HO-Gens den Paarungstyp fest

19.2.2 Eine lokalisierte mRNA initiiert die Differenzierung von Muskeln im Seescheidenembryo

19.2.3 Zell/Zell-Kontakte rufen bei dem sporenbildenden Bakterium *Bacillus subtilis* eine differenzielle Genexpression hervor

19.2.4 Die Notch-Signaltransduktion kontrolliert einen regulatorischen Schalter zur Bildung von Haut- oder Neuralgewebe im Zentralnervensystem von Insekten

19.2.5 Ein Gradient des Morphogens Sonic hedgehog steuert die Bildung unterschiedlicher Neuronen im Neuralrohr von Wirbeltieren

19.3 Die molekulare Embryogenese bei *Drosophila*

19.3.1 Kurze Übersicht über die Embryogenese bei *Drosophila* sp.

19.3.2 Ein Morphogradient steuert die dorsoventrale Musterbildung im *Drosophila*-Embryo

19.3.3 Die Segmentierung wird durch lokalisierte RNAs am anterioren und posterioren Zellpol des unbefruchteten Eis initiiert und posterioren Zellpol des unbefruchteten Eis initiiert

19.3.4 Bicoid und Nanos regulieren hunchback

19.3.5 Der Gradient des Repressors Hunchback etabliert verschiedene Grenzen der Expression von Lückengenen

19.3.6 Hunchback und Lückenproteine erzeugen segmentale Streifen der Genexpression

19.3.7 Gradienten des Repressors Gap erzeugen zahlreiche Genexpressionsstreifen

19.3.8 Transkriptionsrepressoren mit kurzer Reichweite ermöglichen es verschiedenen Enhancern, im komplexen Regulationsbereich von eve unabhängig voneinander zu agieren

19.4 Homöotische Gene: Eine wichtige Klasse von Entwicklungsregulatoren

19.4.1 Veränderungen im Expressionsverhalten homöotischer Gene sind für die Artenvielfalt der Gliederfüßer (Arthropoden) verantwortlich

19.4.2 Gliederfüßer (Arthropoden) haben vielfältige Körpergestalten

19.4.3 Veränderungen der Expression von Ubx erklären Umbildungen der Gliedmaßen von

Inhaltsverzeichnis

Krustentieren (Crustaceen)

19.4.4 Warum Insekten am Hinterleib keine Gliedmaßen haben

19.4.5 Flügelmodifikationen können durch die evolutionäre Änderung regulatorischer DNA-Sequenzen zustande kommen

Literaturhinweise

20 Genomik und Systembiologie

20.1 Genomik eine kurze Übersicht

20.1.1 Bioinformatische Hilfsmittel erleichtern die Suche nach proteincodierenden Genen in Genomen

20.1.2 Genomweite Tiling-Arrays zur Visualisierung des Transkriptoms

20.1.3 Regulatorische DNA-Sequenzen lassen sich mit speziellen Vergleichsprogrammen identifizieren

20.1.4 Die ChIP-Chip-Methode ist der beste Weg, um Enhancer

20.1.5 Unterschiedliche Tierarten weisen erstaunlich ähnliche Genausstattungen auf

20.1.6 Viele Tiere enthalten ungewöhnliche Gene

20.1.7 Syntenie ist ein evolutionär altes Charakteristikum

20.1.8 Über Deep Sequencing wird den Ursprüngen des Menschen nachgespürt

20.2 Molekulare Systembiologie

20.2.1 Transkriptionsschaltkreise bestehen aus Knoten und Kanten

20.2.2 Negative Autoregulation bewirkt Rauschunterdrückung und ermöglicht schnelle Reaktionszeiten

20.2.3 Die Genexpression ist verrauscht

20.2.4 Positive Autoregulation verzögert die Genexpression

20.2.5 Manche Schaltierelemente von Regelkreisen rasten in alternativen stabilen Zuständen ein

20.2.6 Positive Regelkreise sind Dreiknotennetze mit nützlichen Eigenschaften

20.2.7 Positive Rückkopplungsschleifen in der ontogenetischen Entwicklung

20.2.8 Manche Schaltkreise erzeugen oszillierende Genexpressionsmuster

20.2.9 Synthetische Regelkreise imitieren einige der Eigenschaften natürlicher Regulationsnetzwerke

20.2.10 Ausblick

Literaturhinweise

Teil V Methoden

21 Methoden der Molekularbiologie

21.1 Nucleinsäuren

21.1.1 Gelelektrophorese trennt DNA- und RNA-Moleküle nach ihrer Größe

21.1.2 Restriktions-Endonucleasen schneiden DNA-Moleküle an genau festgelegten Stellen

21.1.3 Die DNA-Hybridisierung kann eingesetzt werden, um bestimmte DNA-Moleküle zu identifizieren

21.1.4 Mit Hybridisierungssonden kann man elektrophoretisch getrennte DNA- und RNA-Spezies nachweisen

21.1.5 Isolierung spezifischer DNA-Segmente

21.1.6 DNA-Klonierung

21.1.7 Die Klonierung von DNA in Vektor-Plasmide

21.1.8 Vektor-DNA kann durch Transformation in Wirtszellen eingeschleust werden

21.1.9 DNA-Bibliotheken können durch Klonierung erzeugt werden

21.1.10 Durch Hybridisierung lässt sich ein bestimmter Klon in einer DNA-Bibliothek nachweisen

Inhaltsverzeichnis

- 21.1.11 Chemische Oligonucleotidsynthese
- 21.1.12 Die Polymerasekettenreaktion amplifiziert DNA durch wiederholte DNA-Replikation in vitro
- 21.1.13 Gruppen partiell überlappender DNA-Fragmente ermöglichen es, eine durchgehende Nucleotidsequenz abzuleiten
- 21.1.14 Schrotschuss-Sequenzierung eines Bakteriengenoms
- 21.1.15 Die Schrotschuss-Strategie ermöglicht eine Teilassemblierung großer Genome
- 21.1.16 Die Assemblierung großer Genome gelingt über den Vergleich der Endsequenzen verschiedener Fragment-Bibliotheken
- 21.1.17 Das 1000-\$-Humangenom ist in Sicht

21.2 Proteine

- 21.2.1 Aus Zellextrakten lassen sich gezielt bestimmte Proteine abtrennen und reinigen
- 21.2.2 Die Isolierung eines Proteins erfordert eine spezifische Nachweismöglichkeit
- 21.2.3 Gewinnung von Zellextrakten, die aktive Proteine enthalten
- 21.2.4 Proteintrennung durch Säulenchromatographie
- 21.2.5 Die Affinitätschromatographie ermöglicht oft eine schnellere Proteinisolierung
- 21.2.6 Proteintrennung in Polyacrylamidgelen
- 21.2.7 Antikörper ermöglichen den gezielten Proteinnachweis nach einer elektrophoretischen Trennung
- 21.2.8 Proteinmoleküle sind sequenzierbar

21.3 Proteomik

- 21.3.1 Kopplung von Flüssigkeitschromatographie und Massenspektrometrie erlaubt den Nachweis einzelner Proteine in einem komplexen Extrakt
- 21.3.2 Proteomvergleiche erlauben Unterschiede zwischen Zellen zu identifizieren
- 21.3.3 Mit der Massenspektrometrie lassen sich auch Unterschiede in der Protein-Modifikation nachweisen
- 21.3.4 Protein/Protein-Wechselwirkungen können Informationen über die Funktion der Proteine liefern

21.4 Nucleinsäure/Protein-Wechselwirkungen

- 21.4.1 Die elektrophoretische Mobilität eines DNA-Moleküls wird durch Proteinbindung verändert
- 21.4.2 DNA-gebundene Proteine schützen die DNA vor dem Angriff von Nucleasen und chemischer Modifikation
- 21.4.3 Chromatinimmunopräzipitation kann die Protein-DNA-Bindung in Zellen nachweisen
- 21.4.4 Die DNA- oder RNA-Bindungsstellen eines Proteins sind durch In-vitro-Selektion identifizierbar

Literaturhinweise

22 Modellorganismen

22.1 Bakteriophagen

- 22.1.1 Untersuchungen zur Phagenvermehrung
- 22.1.2 Die monphasische Wachstumskurve
- 22.1.3 Phagenkreuzungen und Komplementationsexperimente
- 22.1.4 Transduktion und rekombinante DNA

22.2 Bakterien

Inhaltsverzeichnis

- 22.2.1 Messung der bakteriellen Vermehrung
 - 22.2.2 Bakterien tauschen DNA durch sexuelle Konjugation, phagenvermittelte Transduktion und DNA-vermittelte Transformation aus
 - 22.2.3 Bakterielle Plasmide können als Klonierungsvektoren verwendet werden
 - 22.2.4 Transposons können verwendet werden, um Insertionsmutationen, Gen- und Operonfusionen zu erzeugen
 - 22.2.5 Molekularbiologische Studien an Bakterien sind durch die rekombinante DNA-Technik, Genomsequenzierung und Transkriptionsprofile weiter erleichtert worden
 - 22.2.6 Biochemische Analysen mit Methoden der traditionellen und der molekularen Genetik sind an einfachen Zellen besonders wirkungsvoll
 - 22.2.7 Bakterien sind der cytologischen Analyse zugänglich
 - 22.2.8 Bakterien und Phagen haben uns die meisten der fundamentalen Erkenntnisse über das Gen vermittelt
 - 22.3 Die Bäckerhefe *Saccharomyces cerevisiae*
 - 22.3.1 Die Existenz haploider und diploider Zellen erleichtert genetische Analysen an *S. cerevisiae*
 - 22.3.2 Die Erzeugung gezielter Mutationen in Hefen ist einfach
 - 22.3.3 *S. cerevisiae* hat ein kleines, gut charakterisiertes Genom
 - 22.3.4 *S. cerevisiae*-Zellen verändern ihre Form, wenn sie wachsen
 - 22.4 *Arabidopsis thaliana* (Ackerschmalwand)
 - 22.4.1 *Arabidopsis thaliana* hat einen raschen Vermehrungszyklus mit haploider und diploider Phase
 - 22.4.2 *Arabidopsis thaliana* lässt sich für die reverse Genetik leicht transformieren
 - 22.4.3 *Arabidopsis thaliana* hat ein kleines Genom, das sich leicht verändern lässt
 - 22.4.4 Epigenetik
 - 22.4.5 Pflanzen reagieren auf ihre Umwelt
 - 22.4.6 Entwicklung und Musterbildung
 - 22.5 Der Fadenwurm *Caenorhabditis elegans*
 - 22.5.1 *C. elegans* durchläuft einen sehr kurzen Lebenszyklus
 - 22.5.2 *C. elegans* besteht aus relativ wenigen, gut untersuchten Zelllinien
 - 22.5.3 Der induzierte Zelltod wurde an *C. elegans* entdeckt
 - 22.5.4 RNAi wurde in *C. elegans* entdeckt
 - 22.6 Die Taufliege *Drosophila melanogaster*
 - 22.6.1 *Drosophila* entwickelt und vermehrt sich rasch
 - 22.6.2 Die ersten Genomkartierungen wurden an *Drosophila* vorgenommen
 - 22.6.3 Genetische Mosaiken erlauben die Analyse letaler Allele an adulten Fliegen
 - 22.6.4 Die FLP-Rekombinase aus Hefen ermöglicht die effiziente Erzeugung genetischer Mosaiken
 - 22.6.5 Es ist einfach, transgene Taufliegen zu erzeugen, die Fremd-DNA in sich tragen
 - 22.7 Die Hausmaus *Mus musculus*
 - 22.7.1 Die Embryonalentwicklung der Maus beruht auf Stammzellen
 - 22.7.2 Es ist einfach, Fremd-DNA in Mäuseembryonen einzuschleusen
 - 22.7.3 Die homologe Rekombination ermöglicht das selektive Entfernen individueller Gene
 - 22.7.4 Epigenetische Vererbung bei Mäusen
- Literaturhinweise

Inhaltsverzeichnis

Register

A

B

C

D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V

W

X

Y

Z

Copyright

Copyright

Daten, Texte, Design und Grafiken dieses eBooks, sowie die eventuell angebotenen eBook-Zusatzdaten sind urheberrechtlich geschützt. Dieses eBook stellen wir lediglich als **persönliche Einzelplatz-Lizenz** zur Verfügung!

Jede andere Verwendung dieses eBooks oder zugehöriger Materialien und Informationen, einschließlich

- der Reproduktion,
- der Weitergabe,
- des Weitervertriebs,
- der Platzierung im Internet, in Intranets, in Extranets,
- der Veränderung,
- des Weiterverkaufs und
- der Veröffentlichung

bedarf der **schriftlichen Genehmigung** des Verlags. Insbesondere ist die Entfernung oder Änderung des vom Verlag vergebenen Passwort- und DRM-Schutzes ausdrücklich untersagt!

Bei Fragen zu diesem Thema wenden Sie sich bitte an: **info@pearson.de**

Zusatzdaten

Möglicherweise liegt dem gedruckten Buch eine CD-ROM mit Zusatzdaten oder ein Zugangscode zu einer eLearning Plattform bei. Die Zurverfügungstellung dieser Daten auf unseren Websites ist eine freiwillige Leistung des Verlags. **Der Rechtsweg ist ausgeschlossen.** Zugangscodes können Sie darüberhinaus auf unserer Website käuflich erwerben.

Hinweis

Dieses und viele weitere eBooks können Sie rund um die Uhr und legal auf unserer Website herunterladen:

<https://www.pearson-studium.de>