

Fritz Wrba  
Helmut Dolznig  
Christine Mannhalter

# Genetik verstehen

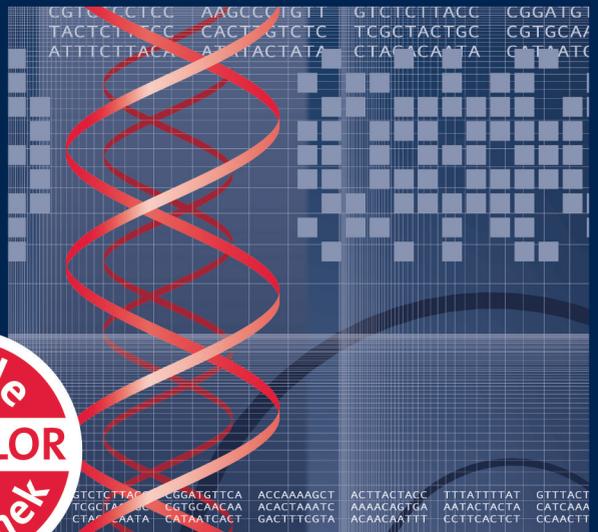
Grundlagen  
der molekularen  
Biologie

2. Auflage



facultas wuv

UTB





### **Eine Arbeitsgemeinschaft der Verlage**

Böhlau Verlag · Köln · Weimar · Wien  
Verlag Barbara Budrich · Opladen · Farmington Hills  
facultas.wuv · Wien  
Wilhelm Fink · München  
A. Francke Verlag · Tübingen und Basel  
Haupt Verlag · Bern · Stuttgart · Wien  
Julius Klinkhardt Verlagsbuchhandlung · Bad Heilbrunn  
Lucius & Lucius Verlagsgesellschaft · Stuttgart  
Mohr Siebeck · Tübingen  
Nomos Verlagsgesellschaft · Baden-Baden  
Orell Füssli Verlag · Zürich  
Ernst Reinhardt Verlag · München · Basel  
Ferdinand Schöningh · Paderborn · München · Wien · Zürich  
Eugen Ulmer Verlag · Stuttgart  
UVK Verlagsgesellschaft · Konstanz  
Vandenhoeck & Ruprecht · Göttingen · Oakville  
vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich

**Fritz Wrba, Helmut Dolznig, Christine Mannhalter**

# **Genetik verstehen**

**Grundlagen der molekularen Biologie**

2., aktualisierte Auflage

**facultas.wuv**

**Univ.-Prof. Dr. Fritz Wrba**

Klinisches Institut für Pathologie, Medizinische Universität Wien;

**Priv.-Doz. Mag. Dr. Helmut Dolznig**

Institut für Medizinische Genetik, Medizinische Universität Wien;

**Univ.-Prof. DI Dr. Christine Mannhalter**

Klinische Abteilung für Medizinisch-chemische Labordiagnostik,  
Medizinische Universität Wien;

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

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

2., aktualisierte Auflage 2011

Copyright © 2007 Facultas Verlags- und Buchhandels AG,

Berggasse 5, 1090 Wien, Österreich

facultas.wuv Universitätsverlag

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und der Verbreitung sowie das Recht der Übersetzung, sind vorbehalten.

Grafiken: Helmut Dolznig

Umschlagbild: © Gregory Spencer, istockphoto.com

Satz + Druck: Facultas Verlags- und Buchhandels AG

Einbandgestaltung: Atelier Reichert, Stuttgart

Umschlagbild: Contrast

Printed in Austria

UTB-Band-Nr.: 8332

ISBN 978-3-8252-8477-0

# Vorwort zur zweiten Auflage

Die positive Aufnahme der Erstauflage veranlasste Verlag und Autoren eine 2. Auflage zu erstellen. Das gesamte Gebiet der Genetik unterliegt einer raschen Entwicklung, sodass regelmäßige Aktualisierungen des Inhalts erforderlich sind. In der vorliegenden überarbeiteten Auflage haben wir, soweit möglich, diesem Rechnung getragen. Der Großteil der Kapitel wurde überarbeitet und in einzelnen Bereichen durch neue Fakten ergänzt. Dies betrifft vor allem den methodischen Teil des Buches. In der Neuauflage wurde weiters das Gebiet der Pharmakogenetik inkludiert, das sich immer stärker als Basis von Therapieentscheidungen etabliert. Viele graphische Darstellungen wurden modifiziert und verständlicher gestaltet. Wir sind dem ursprünglich gewählten Konzept der Vermittlung von Grundlagen in verständlicher Form und der Zielgruppe an LeserInnen treu geblieben.

Wir hoffen mit unserem Buch auch in Zukunft dazu beitragen zu können, das Interesse an dem weiten Feld der Genetik zu wecken und zu vertiefen.

Wir bedanken uns herzlich für die freundliche Unterstützung des facultas.wuv Universitätsverlages und für die professionelle Betreuung durch die Programmleiterin für Medizin & Naturwissenschaften Frau Dr. S. Neulinger.

Im Mai 2011

F. Wrba  
H. Dolznig  
C. Mannhalter

# Vorwort

## **Liebe Leserinnen und Leser!**

Wir als Verfasser dieses Buches sind der Absicht gefolgt, ein kompaktes Buch für alle jene Menschen zu schreiben, die sich einen Überblick über die Grundlagen der molekularen Genetik machen wollen, und die gleichzeitig auch wissen wollen, welche Techniken und Untersuchungsmethoden in genetischen Labors zur Anwendung kommen.

Die LeserInnen werden auch über Möglichkeiten und Grenzen der molekularen Untersuchungen informiert, auf ethische und rechtliche Aspekte wird hingewiesen, auf Anforderungen an Qualitätsaspekte aufmerksam gemacht und in das moderne Thema der Biobanken eingeführt.

Unser Wunsch, auf all diese wichtigen Aspekte einzugehen, brachte es mit sich, dass keines der Themen allumfassend abgehandelt werden konnte. Dies war auch nicht unsere Absicht. Vielmehr sollte ein Buch geschaffen werden, das die verschiedenen Facetten der molekularen Genetik aufzeigt.

Das Buch erklärt in verständlicher Form die Grundlagen der Molekularbiologie, ist einfach gehalten und verzichtet bewusst auf tiefes Eindringen in komplexe Zusammenhänge.

Es ist hinsichtlich seines Inhalts sicher einzigartig, da die am Markt verfügbaren Bibliographien sich entweder mit Grundlagen oder mit Anwendungstechniken befassen.

Unsere Intention war es, die Leser anzuregen, sich mit jenen Themen, die bei der Lektüre des Buches das Interesse geweckt haben, intensiver auseinanderzusetzen. Dies gilt besonders für den letzten Teil des Buches, in dem Beispiele aus der molekularen Diagnostik von Erkrankungen und ethische und rechtliche Themen besprochen werden.

Im Oktober 2006

F. Wrba  
H. Dolznig  
C. Mannhalter

# Inhaltsverzeichnis

## Grundlagen

1	Einleitung .....	15
1.1	Molekulargenetik .....	15
1.2	Vererbungslehre .....	16
1.3	Populationsgenetik .....	16
1.4	Inhalt und Ziel dieses Buches .....	18
1.5	Geschichtlicher Überblick .....	18
2	Die Zelle .....	23
2.1	Einleitung .....	23
2.2	Eigenschaften des Lebens .....	24
2.3	Aufbau und Funktion einer Zelle .....	27
2.3.1	Prokaryotische/eukaryotische Zellen .....	27
2.3.2	Aufbau einer Zelle .....	30
	Zellmembran .....	31
	Zytoplasma .....	35
	Zytoskelett .....	35
	Zellkern (Nukleus) .....	35
	Organellen .....	36
2.4	Struktur der DNA .....	42
2.5	Chromosomen .....	51
2.5.1	Eukaryotische Chromosomen .....	51
	Zentromere .....	53
	Gene .....	54
	Allele .....	55
	Telomere .....	55
2.5.2	Prokaryotische Chromosomen .....	58
	Plasmide .....	59
2.6	Zellteilung, Replikation, Zellreifung und Zelltod ....	61
2.6.1	Zellteilung .....	61
	Zellzyklus .....	62
	Mitose .....	65
	Meiose .....	65
2.6.2	Replikation .....	67
2.6.3	Zellreifung (Differenzierung) .....	72
2.6.4	Zelltod (Apoptose) .....	72
2.7	Genexpression .....	73
2.7.1	Einleitung .....	73

2.7.2	Transkription .....	75
	Matrizenstrang und kodierender Strang .....	76
	Promoter .....	77
	RNA-Polymerasen und Transkriptions- faktoren .....	78
	Elongation .....	85
	Capping .....	87
	Termination .....	87
	Polyadenylierung .....	90
	Untranslierte Regionen (UTR) .....	90
	RNA-Spleißen (RNA Splicing) .....	90
	Alternatives Spleißen .....	93
2.7.3	Translation .....	94
	Codons .....	95
	tRNA .....	97
	Ribosomen .....	98
	Translation .....	99
	Unterschied zwischen prokaryotischer und eukaryotischer Translation .....	100
	Mikro RNAs (miRNAs) .....	104

## Methoden zur Untersuchung der genetischen Information

3	Zytogenetik und Chromosomenanalyse .....	109
3.1	Allgemeines .....	109
3.2	Erstellen eines Karyogramms .....	110
3.3	Fluoreszenz in situ-Hybridisierung (FISH) .....	112
4	Untersuchung von DNA .....	114
4.1	Gewinnung genomischer DNA .....	114
4.1.1	Allgemeines .....	114
4.1.2	DNA-Isolierungsverfahren .....	114
4.2	Vermehrung von DNA – das Arbeiten mit Plasmiden .....	117
4.3	Analytik der DNA .....	120
4.3.1	Röntgenstrukturanalyse .....	120
4.3.2	Elektronenmikroskopie .....	121
4.3.3	Enzymatische und chemische Methoden ....	121
4.3.4	Elektrophorese .....	124
4.3.5	Anfärbung von Nukleinsäuren nach Gelelektrophorese .....	128
	Moderne Analyseverfahren .....	130

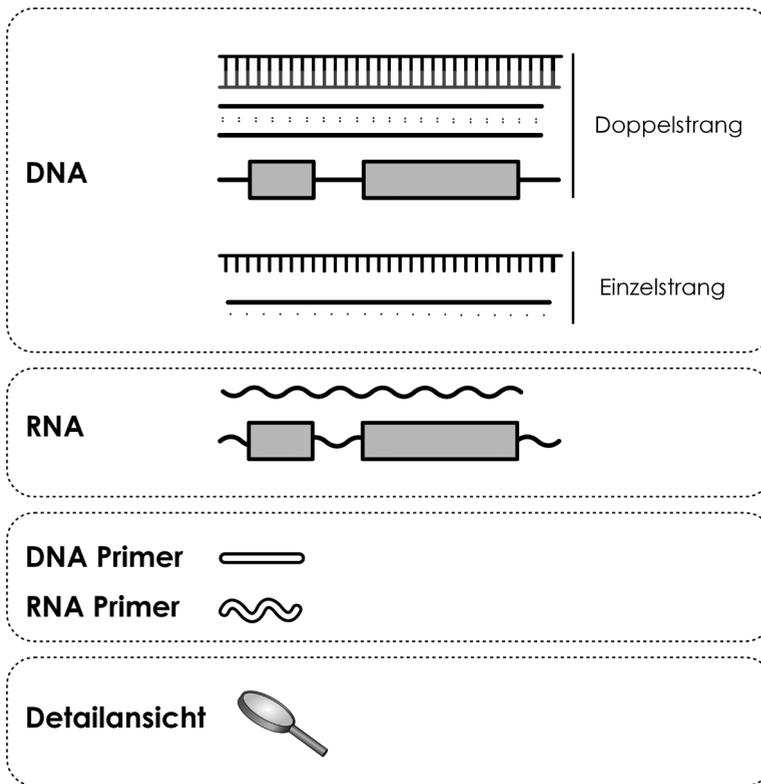
4.3.6	Dokumentation und Mengenabschätzung der DNA .....	131
4.4	Hybridisierungsmethoden .....	132
4.4.1	Prinzip .....	132
4.4.2	Southern Blot .....	134
4.5	Polymerase Kettenreaktion (PCR) .....	139
4.5.1	Qualitative PCR .....	139
4.5.2	Quantitative PCR .....	145
4.5.3	LightCycler® System .....	147
4.6	DNA-Sequenzierung .....	148
4.6.1	Cycle-Sequencing .....	152
4.6.2	Sequenzierung durch Hybridisierung am Mikrochip .....	154
	Moderne Sequenzierverfahren .....	154
4.7	Analyse genetischer Varianten – Gentyplisierung ....	156
4.7.1	Single Nucleotide Polymorphism (SNP) ....	157
4.7.2	Nachweis von Single Nucleotide Polymorphismen .....	158
5	Untersuchung von RNA .....	162
5.1	Allgemeines .....	162
5.2	Gewinnung der RNA .....	162
5.3	Analyse von RNA .....	163
5.3.1	Northern Blot .....	163
5.3.2	PCR mit RNA-Molekülen .....	164
5.3.3	Expressionsanalysen mittels Mikrochips ....	167
5.4	Bioinformatik .....	169

## Anwendungen von DNA- und RNA-Untersuchungen

6	Nukleinsäureanalysen in der Medizin – Diagnostik von Erkrankungen .....	173
6.1	Allgemeines .....	173
6.2	Begriffsdefinitionen .....	174
6.3	Vererbungsmuster .....	177
6.4	Gentests .....	178
7	Molekularbiologische Labordiagnostik mittels Analyse der DNA .....	181
7.1	Allgemeines .....	181
7.2	Qualitätssicherung, Präanalytik .....	181
7.3	Nachweis von Mutationen .....	182

8	Anwendungsbeispiele .....	185
8.1	Molekularbiologische Untersuchungen bei angeborenen Erkrankungen .....	185
8.1.1	Monogenetische Erkrankungen .....	185
8.1.2	Genetische Analysen bei polygenetischen Erkrankungen .....	189
8.2	Molekularbiologische Untersuchungen bei Krebs- erkrankungen .....	190
8.2.1	Hereditäre Krebserkrankungen .....	192
8.2.2	Molekularbiologische Untersuchungen bei erworbenen Tumorerkrankungen .....	194
8.2.3	Molekulargenetische Untersuchungen bei Prostatakrebs .....	194
8.3	Pharmakogenetik .....	196
9	Standardisierung molekulargenetischer Methoden .....	198
10	Ethische und rechtliche Aspekte bei der Durchführung von Genanalysen .....	199
	Rechtliche Rahmenbedingungen .....	199
	Ethische Aspekte .....	201
11	Biobanken .....	204
	Weiterführende Literatur .....	207
	Index .....	209

## Erklärungen zu den Abbildungen



Um das Verständnis der Materie zu erleichtern sind die Abbildungen in diesem Buch so gestaltet, dass gleiche Molekülfamilien immer in derselben Art gezeichnet sind. Doppelstrang-DNA wird je nach Inhalt der darzustellenden Reaktionen entweder als Strickleiter, als Doppellinien mit angedeuteten Basenpaarungen oder – für die Darstellung von Genstrukturen – als Strich mit Boxen schematisiert. Um RNA von DNA deutlich unterscheidbar zu machen, ist sie immer als Wellenlinie dargestellt. Primer werden als weiße Linien (DNA) oder Wellenlinien (RNA) mit schwarzer Umrandung dargestellt. Eine Lupe symbolisiert, dass eine bestimmte Struktur bzw. Reaktion detaillierter betrachtet wird.



# Grundlagen



# 1 Einleitung

Die Genetik ist ein Teilgebiet der biologischen Wissenschaften, mit dem Ziel, den Aufbau und die Funktion von Genen sowie deren biologische Funktion zu erforschen. Heute weiß man, dass praktisch alle biologischen Zellvorgänge einer genetischen Steuerung unterliegen. Diese Erkenntnis, dass die Grundlage allen Lebens in den Genen liegt, hat die biologischen Wissenschaften neu positioniert und die Sicht auf die Entstehung von Krankheiten und deren Ursachen entscheidend verändert. Die von dem deutschen Pathologen *Rudolf Virchow* (1821–1902) im Jahr 1855 aufgestellte These, dass sich alle Zellen eines Organismus nur aus lebenden Zellen entwickeln können, wurde zu einem noch heute gültigen Dogma der Zellbiologie (*omnis cellula e cellula*).

*Rudolf Virchow*

Zahlreiche Forschungsgruppen arbeiten heutzutage an der Aufklärung der Genfunktionen nahezu aller Lebewesen (Viren, Bakterien, Pilze, Pflanzen, Tiere, Mensch). Aus den Ergebnissen können für die Humanmedizin wesentliche Einsichten über die Entstehung von Krankheiten und deren mögliche Therapien erwartet werden.

Auch die Gesellschaft wurde (und wird laufend) durch die neuen Erkenntnisse und Möglichkeiten der modernen Genetik verändert. Die rasch voranschreitende Entwicklung der methodischen Möglichkeiten der Gentechnik stellt für uns alle eine der größten ethischen Herausforderungen in der Geschichte der Menschheit dar.

Die Genetik wird in 3 Hauptbereiche unterteilt:

- Molekulargenetik
- Vererbungslehre
- Populationsgenetik

## 1.1 Molekulargenetik

Die Molekulargenetik untersucht die (molekularen) Strukturen und Funktionen der Gene. Erforscht wird:

- wie die in den Genen gespeicherten Informationen den biologischen Ablauf von Zellen oder auch Viren steuern;
- wie diese Informationen durch Zellteilung und Vermehrung weitergegeben werden;
- welche Auswirkungen Genveränderungen auf die Biologie von Zellen haben;
- welche Möglichkeiten bestehen, diese Erkenntnisse durch gentechnologische Methoden zu nutzen.

Durch diese komplexen Aufgabenbereiche und durch die Beantwortung mancher essentieller Fragen der Grundlagen des Lebens ist die Molekulargenetik in den letzten Jahrzehnten zur führenden Disziplin in den biologischen Wissenschaften geworden.

## 1.2 Vererbungslehre

In der Vererbungslehre wird die Genübertragung innerhalb von aufeinanderfolgenden Generationen analysiert, und deren Auswirkung auf erfassbare, d. h. sichtbare und erkennbare Merkmale (= phänotypische Merkmale), ergründet. Die Vererbungslehre baut auf den *Mendel'schen Erbgesetzen* auf, und steht heutzutage an der Basis der Molekulargenetik.

Mendel'sche  
Erbgesetze

## 1.3 Populationsgenetik

Die Populationsgenetik untersucht die Häufigkeit von Genmerkmalen in bestimmten Bevölkerungsgruppen/Populationen (Population: Kollektiv von Individuen gleicher Artzugehörigkeit). Dies betrifft den Nachweis und die Weitergabe genetischer Informationen von Generation zu Generation. Dabei sind sowohl nicht krankhafte Genvarianten als auch krankhafte Genveränderungen von Interesse. Die Zukunft der Populationsgenetik liegt mit großer Wahrscheinlichkeit in der Erstellung von **Biobanken**. Es handelt sich dabei um systematisch erfasste genetische Daten, mit deren Hilfe man erhofft, wichtige Informationen, beispielsweise über den Zusammenhang zwischen genetischen Ausstattungen, Umwelteinflüssen und Entstehungen von Krankheiten, zu erhalten. Dies betrifft nicht nur die Daten humaner Populationen, bei denen die Erstellung aus ethischen Gründen nicht unumstritten ist, sondern auch die von pflanzlichen und tierischen Populationen.

Biobanken

Island Genome  
Projekt

### Biobanken

Ein Beispiel einer humanen Biobank stellt das **Island Genome Projekt** dar: Im Jahr 1998 wurde vom isländischen Parlament die Erstellung einer zentralen Biobank bewilligt. Die Rechte für die Erstellung und Nutzung der Datenbank wurden an eine private Firma abgegeben. Erhoben und gespeichert wurden neben genealogischen und medizinischen Informationen auch genetische Daten. Dies erforderte die Durchführung von Genanalysen in großem Rahmen. Interessanterweise befürwortete anfänglich, trotz heftiger öffentlicher Diskussionen, der Großteil der Bevölkerung die Durchführung des Projekts, sodass in naher Zukunft Island über die größte Biobank verfügen wird, die genealogische Daten mit Krankheitsdaten und Gensequenzdaten verknüpft. Mit diesem Projekt erhoffte man sich Aufschluss über bestimmte Krankhei-

ten und die dafür verantwortlichen Gene zu bekommen. Auf Grund der den Biobanken allgemein innewohnenden Schwierigkeiten, betreffend Datenschutz und gerechte Nutzung der Daten, ist das mit großer Ambition begonnene Projekt im Jahr 2004 zum Stillstand gekommen. Nichtsdestotrotz ist es gelungen einige krankheitsassoziierte Gene zu identifizieren, wie beispielsweise das Gen PDE4D. Wenn dieses Gen in Variationsformen vorliegt, erhöht es das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden. Diese Daten konnten bereits in einer schottischen Population, und somit außerhalb Islands, bestätigt werden. Warum ausgerechnet Island? Die ursprüngliche Begründung für die Durchführung eines derartig umfassenden Projekts lag darin, dass Islands Bevölkерungsanzahl niedrig ist und in seiner Struktur eine homogene Population darstellt.

Islands Einwohnerzahl beträgt 280.000. Generations- und Familienbewusstsein sind ein wichtiger Bestandteil der isländischen Kultur. Vom Großteil der Bevölkerung gibt es genaue Aufzeichnungen über deren Herkunft, Familie, Abstammung und auch Krankheiten. Die Familienstambäume sind über viele Generationen, weit in die Vergangenheit zurück (teilweise bis in das 9. Jahrhundert!) verfolgbar, wodurch wichtige genealogische Daten gesammelt wurden. Die besondere geografische Lage der Insel machte in der Vergangenheit Migrationen der Bevölkerung nahezu unmöglich. Dadurch ist die Population Islands in einem hohen Maß homogen geblieben. Es kann davon ausgegangen werden, dass der Großteil der derzeit auf Island lebenden Menschen noch von den Wikingern und Kelten abstammt, die vor ca. 1200 Jahren die Insel besiedelten.



280.000 Einwohner,  
isolierte Lage

*Abb. 1: Biobank Island: Die überschaubare Zahl an Einwohnern, das Familienbewusstsein und die isolierte Lage machen Island zum optimalen Land für den Aufbau einer Biobank*

Mittlerweile sind auch in zahlreichen anderen europäischen Ländern Biobanken installiert, deren Daten im Sinne einer pan-europäischen Biobank über eine eigene Plattform, der BBMI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure: <http://www.bbmri.eu/index.php/home>), zusammengeführt werden sollen.

## 1.4 Inhalt und Ziel dieses Buches

Im vorliegenden Buch werden Grundlagen der Molekulargenetik und Molekularbiologie dargelegt. Es wird absichtlich auf tiefgehende Details verzichtet und manche Zusammenhänge werden simplifiziert dargestellt, um eine leichte Verständlichkeit zu gewährleisten. Aspekte der Vererbungslehre sind dann berücksichtigt, wenn ein unmittelbarer Bezug zu einem Thema hergestellt werden kann. Das komplexe Gebiet der Populationsgenetik wird nicht behandelt.

## 1.5 Geschichtlicher Überblick

Die Genetik ist so alt wie die Menschheit. In zahlreichen Mythen und auch Religionen treten Mischwesen auf, die der Kreuzung von Tieren unterschiedlicher Art sowie auch von Mensch und Tieren entsprechen: die Sphinx (Frauenkopf, Löwenkörper mit Vogelschwängen), Pegasus (geflügeltes Pferd) oder Horus (Mann mit Falkenkopf) sind Beispiele dafür. Neben den Fantasiegebilden, deren Existenz im Irrationalen zu suchen ist, war die Zucht von Kulturpflanzen aus deren Wildformen, ebenso wie das Domestizieren von wilden Tieren Realität. Die so angewandte Genetik stellte eine gezielte Selektion aus *a priori* vorhandenen Organismen und Lebewesen dar, was für die Entwicklung der Menschheit von großer Bedeutung war.

*Matthias Jakob  
Schleiden*

*Theodor Schwann*

*Charles Darwin*

Evolutionstheorie  
*Gregor Johann  
Mendel*

Erbgesetze

- Erste wesentliche Erkenntnisse über die Bedeutung von Zellen gehen auf den deutschen Botaniker *Matthias Jakob Schleiden* (1804–1881) zurück. Im Jahr 1838 stellte er eine Theorie auf, in der er für Pflanzen als deren eigentlichen Baustein die Zelle annahm. Mit dieser Zelltheorie wurde er zu einem der Begründer der modernen Botanik. Ein Jahr später, 1839, erweiterte sein Freund, der Histologe *Theodor Schwann* (1810–1882) diese Aussage auch auf die tierischen Organismen. Schwann wird heutzutage als „Vater der modernen Zellbiologie“ angesehen.
- 1859 veröffentlichte *Charles Darwin* sein revolutionäres Buch „Über die Entstehung der Arten durch natürliche Selektion“ („*On the Origin of Species by Means of Natural Selection*“) und begründete damit die **moderne Evolutionstheorie**.
- 1865 berichtete der Augustinermönch *Gregor Johann Mendel* in Brünn über die Ergebnisse seiner Kreuzungsversuche mit Gartenerbsen („Versuche über Pflanzen-Hybriden“). 1866 erschien darüber in den „Verhandlungen des Naturforschenden Vereins in Brünn für das Jahr 1865“ eine Abhandlung. Durch „seine“ Erb-

gesetze begründete Mendel die moderne Genetik und ergänzte damit, möglicherweise ohne dies im Sinn gehabt zu haben, Darwins Theorie.

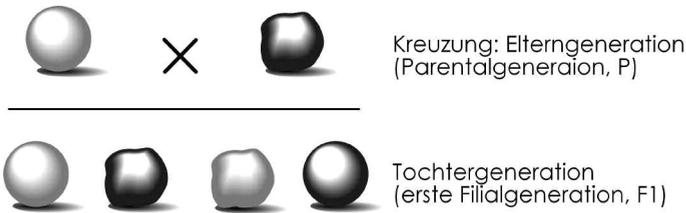


Abb. 2: Kreuzungsversuche mit Erbsen: Bei der Kreuzung von runden, gelben (hier hellgrau) und runzeligen, grünen (hier dunkelgrau) Erbsen entstehen alle möglichen Kombinationen der beiden Merkmale, Farbe und Aussehen in der ersten Generation (oder erste Filialgeneration, F1).

- 1869 isolierte *Johann Friedrich Miescher* aus menschlichen Eiterzellen, die er aus dem Verbandmaterial von Verwundeten des Krimkrieges gewonnen hatte, große Moleküle, die er „Nukleine“ nannte. Dem Zellkern, Nukleus, entstammend, bestand dieser Extrakt sicherlich aus einem Gemisch von DNA, RNA und Proteinen. In seiner Publikation „*Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen*“ in Hoppe-Seyler’s medizinisch-chemischen Untersuchungen (1871) beschrieb er als **Erster die Extraktion von Nukleinsäuren**.
- 1879 beobachtete *Walther Fleming* in Zellkernen anfärbare Strukturen, die er als „**Chromatin**“ bezeichnete, und die in Folge Chromosomen benannt wurden (abgeleitet von *chroma*, dem griechischen Wort für Farbe). Durch seine Beschäftigung mit der Zellteilung entdeckte er, dass das „Chromatin“ den Teilungsvorgang als stäbchenförmige Strukturen mitmachte, und auf die nachfolgende Zellgeneration aufgeteilt wurde. Eine Zusammenfassung seiner Beobachtungen veröffentlichte er 1882. Den Vorgang der Zellteilung bezeichnete er als „Karyomitose“ und etwas später als „**Mitose**“.
- 1902 stellte *Archibald E. Garrod* die Hypothese auf, dass die **Fähigkeit des menschlichen Körpers Enzyme zu bilden vererbt sei**. Er ging von Beobachtungen an Familien mit an Alkaptonurie erkrankten Mitgliedern aus. (Alkaptonurie ist ein angeborener Enzymdefekt, bei dem es durch Lichteinfluss zu einer Verfärbung des Harns kommt).  
1923 veröffentlichte er das Buch „*Inborn Errors of Metabolism*“, in dem er mehrere **vererbte Enzymdefekte** beschrieb. Er begründete damit quasi die biochemische Genetik.

*Johann Friedrich  
Miescher*

*Walther Fleming*

*Archibald E.  
Garrod*

vererbte  
Enzymdefekte

Hardy-Weinberg-  
Verteilung

J. Bell

J. S. Haldane

Linkage

O. T. Avery

DNA als Erb-  
substanz

James D. Watson

Francis H. C. Crick

Modell der DNA

Strukturanalysen  
der DNA

Maurice Wilkins

Rosalind Franklin

- 1908 erkannten *Hardy und Weinberg*, unabhängig voneinander, ein Prinzip, nach dem die **Verteilung von Erbmerkmalen** in Populationen **mathematisch beschrieben** werden konnte – die Hardy-Weinberg-Verteilung. Die moderne Populationsgenetik war entstanden.
  - 1937 veröffentlichten *Julia Bell* und *John B. S. Haldane* Ergebnisse über die **gemeinsame Vererbung zweier Erbkrankheiten**, der Farbenblindheit und der Hämophilie („*The Linkage between the Genes for Colour-blindness and Haemophilia in Man*“). Das von *Thomas H. Morgan* erstmals 1911 bei der Fruchtfliege beschriebene Phänomen der Linkage von benachbarten Genen, die gemeinsam vererbt werden, wurde dadurch auch beim Menschen bestätigt (Linkage – Tendenz von zwei Genen, die nahe auf ein und demselben Chromosom liegen, während der Meiose gemeinsam weitergegeben zu werden).
  - 1944 identifizierte *Oswald Th. Avery* die **Desoxyribonukleinsäure (DNA) als eigentliche Erbsubstanz**. Gemeinsam mit *Colin M. MacLeod* und *Maclyn McCarty* konnte er zeigen, dass durch die DNA von krankheitserregenden Bakterien (Pneumokokken) deren pathogene Eigenschaften auf andere, nicht pathogene Bakterien übertragen werden konnten. Die Übertragung der Pathogenität gelang jedoch nicht, wenn DNA verwendet wurde, die vorher enzymatisch zerstört worden war.
  - 1953 stellten *James D. Watson* und *Francis H. C. Crick* das **Modell der DNA** vor. Sie beschrieben nicht nur die **Doppelhelix** als Molekülstruktur, sondern erkannten auch, dass diese Struktur nur dann möglich ist, wenn die komplementären Nukleotide der gegenüberliegenden Stränge in bestimmten Kombinationen aneinander gebunden werden (A:T, G:C). Ebenso erkannten sie, dass dadurch die Voraussetzung für die idente Neubildung eines DNA-Strangs entlang eines bereits vorliegenden „alten“ Stranges gegeben ist (semikonservative Replikation). Die Publikation in der Zeitschrift *Nature*, einer renommierten englischen Naturwissenschaftszeitschrift, beginnt einleitend: *We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.*
- Eng verbunden mit der Erkenntnis von Watson und Crick waren die Ergebnisse von **röntgen-kristallographischen Strukturanalysen der DNA**, die, unabhängig voneinander, von *Maurice Wilkins* und *Rosalind Franklin* gefunden wurden, und die, gemeinsam mit der Arbeit von Watson und Crick, in der selben Ausgabe der Zeitschrift *Nature* veröffentlicht wurden.

Wilkins erhielt gemeinsam mit Watson und Crick im Jahr 1962 den Nobelpreis für die Aufklärung der DNA-Struktur. Franklin selbst blieb zeitlebens im Schatten der drei späteren Laureati (Sie starb 1958 in jungen Jahren an Krebs. Da der Nobelpreis nicht posthum verliehen wird, konnte sie 1962 auch nicht mehr für ihren zweifellos bedeutenden Beitrag zur Aufklärung der DNA-Doppelhelix geehrt werden).

- 1956 entdeckte *Arthur Kornberg* die DNA-Polymerase, das Enzym der DNA-Synthese. *Arthur Kornberg*
- 1958 konnte die Hypothese von Watson und Crick, betreffend die **semikonservative Replikation von DNA** durch *Matthew Meselson und Franklin Stahl* bewiesen werden. **Replikation von DNA**
- 1961 entwickelte *Marshall Nirenberg* mit seinem Postdoc *Heinrich Matthaei* ein *in vitro*-System, mittels dem es gelang den **genetischen Code** zu entschlüsseln (3 Nukleotide bilden eine Einheit, die einer bestimmten Aminosäure entspricht). **genetischer Code**
- 1962 entdeckten *Werner Arber* und *Daisy Dussoix* die **Restriktionsendonukleasen** als Schutzenzyme vor Fremd-(Bakteriophagen)-DNA. **Restriktionsendonukleasen**
- 1977 veröffentlichte *Frederic Sanger* eine Methode (Dideoxyoder Kettenabbruch-Methode) zur **Sequenzierung der DNA**. Eine andere Methode wurde von *Allan Maxam* und *Walter Gilbert* im selben Jahr publiziert. **Sequenzierung der DNA**
- 1983 begann *Kary Mullis* mit der **Entwicklung der PCR** (Polymerase chain reaction). „Es war ein Geistesblitz – bei Nacht, unterwegs auf einer mondbeschiedenen Bergstraße, an einem Freitag im April 1983“ schreibt Mullis über seine Idee, die im Jahr 1985 der Öffentlichkeit vorgestellt wurde. Durch die PCR wurde das methodische Spektrum zur Bearbeitung von DNA und RNA revolutionär erweitert. Mullis wurde für diese Entwicklung im Jahr 1993 mit dem Nobelpreis für Chemie ausgezeichnet. **Entwicklung der PCR**  
*Kary Mullis*
- 1990 wurde das U.S. *Human Genome Project (HGP)* gegründet. Ziele dieses Unternehmens waren unter anderem: die **Aufklärung der Sequenzen aller menschlicher Gene** und deren Speicherung in einer Datenbank. Genaue Informationen finden sich auf der Homepage des HGP [http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human\\_Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml) **Sequenzen aller menschlicher Gene**
- 1995 gelang es unter Leitung von *Craig J. Venter* das gesamte Genom des Bakteriums *Haemophilus influenzae* unter Einsatz der von ihm entwickelten „random shotgun“-Methode zu sequenzieren. 1999 begann Venter ebenfalls, unabhängig vom HGP, mit der Sequenzierung des menschlichen Genoms. *Craig J. Venter*

- Sowohl das öffentlich getragene Unternehmen des HGP, als auch das private Unternehmen von Venter (Celera Genomics) berichteten im Jahr **2001**, den **Großteil des menschlichen Genoms entschlüsselt** zu haben. Die Daten des HGP wurden in einer Sonderausgabe des Wissenschaftsjournals Nature, die von Venter in einer Sonderausgabe von Science (dem US-amerikanischen Pendant zu Nature) gleichzeitig veröffentlicht. Die Publikationen dieser Ergebnisse wurden vor deren Veröffentlichung in einer gemeinsamen Pressekonferenz angekündigt.