

GENETIK UND GENOMIK

Redakteur: Csaba Szalai, PhD, DSc, Universitätsprofessor

Autoren:

Kapitel 1: Valéria László
Kapitel 2, 3, 4, 6, 7: Sára Tóth
Kapitel 5: Erna Pap
Kapitel 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14: Csaba Szalai
Kapitel 15: András Falus und Ferenc Oberfrank

Übersetzung aus dem Ungarischen:

Kapitel 1, 2, 3, 4, 6, 7, 15: Kata Szabó-Taylor
Kapitel 5: Erna Pap
Kapitel 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14: Csaba Szalai

Stichworte:

Mitose, Meiose, Mutationen, Polymorphismen, Zytogenetik, Epigenetik, Mendel-Erbgänge, Entwicklungsgenetik, Genetik des Geschlechts, Stammzellbiologie, Onkogenetik, Immungenetik, Humangenomik, komplexe Erkrankungen, genomische Methoden, Populationsgenetik, Evolutionsgenetik, Gen-Umwelt Interaktion, Pharmakogenomik, Nutrigenetik, Systembiologie, Bioethik

Zusammenfassung

Dieses Buch umfasst das Material der Vorlesungen und zum Teil der Seminaren des Fachs „Genetik und Genomik“ für Studenten der Allgemeinmedizin, Zahnheilkunde und Pharmazie. Aufgebaut auf dem Material des Genetikunterrichts in der Mittelschule und molekulargenetischen Kenntnissen gelernt im Biochemieunterricht, dieses Buch erörtert in Einzelheiten die für die Medizin relevantesten Teile der Humangenetik. Die fünfzehn Kapitel behandeln zum Teil medizinische Genetik, aber auch die Übertragung der genetischen Information, Zytogenetik, Epigenetik, Entwicklungsgenetik, Onkogenetik, Immungenetik, Populationsgenetik, Evolutionsgenetik, darüber hinaus werden die Grundlagen der aus der Humangenetik entstandenen neuen Wissenschaft, der Humangenomik und die Anwendung deren bei z.B. der Untersuchung von komplexen Erkrankungen, Pharmakogenomik, Nutrigenomik und der Untersuchung von Gen-Umwelt Interaktionen, ausführlich diskutiert. Da die Genomik zu den systembiologischen Wissenschaften gehört, schildert ein Kapitel die Grundlagen der Systembiologie aus medizinischer, krankheitsorientierter Hinsicht. Die Ergebnisse der modernen Humangenetik und Genomik ergeben eine Reihe von gesellschaftlichen, rechtlichen und ethischen Problemen. Ein Kapitel erörtert diese Probleme. Am Ende aller Kapitel befinden sich Fragen, mit deren Hilfe deren die Leser überprüfen können, ob sie die vom gegebenen Kapitel vermittelten Kenntnisse verstanden, verarbeitet haben. Da es sich hier um ein e-Buch handelt, wurden bestimmte Begriffe nicht in Einzelheiten beschrieben, sondern sind sie 'Wikipedia'-artig durch Hyperlinks mit ausführlicheren Materialien an das World Wide Web verknüpft. Wir empfehlen dieses Buch nicht nur Universitätsstudenten, sondern auch allen, die ihre medizinisch-genetischen und genomischen Kenntnisse auf dem neuesten Stand halten möchten.

Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Typotex Kiadó





2013

COPYRIGHT: © Falus András, László Valéria, Oberfrank Ferenc, Pap Erna, Dr. Szalai Csaba, Tóth Sára, Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem

Creative Commons NonCommercial-NoDerivs 3.0 (CC BY-NC-ND 3.0)

Diese Arbeit kann für nicht-kommerzielle Zwecke durch Angabe des Namens des Urhebers ohne Einschränkung vervielfältigt, verbreitet, veröffentlicht werden, aber es kann nicht geändert werden.

Lektor: Viktor Molnár, MD, Leiter von Csertex Forschungslaboratorium

ISBN 978 963 279 188 3

Hergestellt im Verlag [Typotex, Budapest](#)

Verantwortlicher Herausgeber: Direktorin Zsuzsa Votisky

Diese Arbeit wurde im Rahmen des folgenden Projektes: TÁMOP-4.1.2/A/1-11/1-2011-0079, „Konzorcium a biotechnológia és bioinformatika aktív tanulásaért” erstellt.

Nemzeti Fejlesztési Ügynökség
www.ujszechenyiterv.gov.hu
06 40 638 638



A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.

Inhaltsverzeichnis

1. Übertragung der genetischen Information.....	9
1.1. Der Zellzyklus und die Regulation des Zellzyklus.....	9
1.1.1. G ₀ -G ₁ Übergang (Transition).....	11
1.1.2. G ₁ -S Übergang, S- Phase.....	12
1.1.3. G ₂ -M Übergang (Transition).....	13
1.1.4. M-Phase.....	14
1.1.4.1. Die Gestaltung des Chromosoms.....	15
1.1.4.2. Die Auflösung und Neubildung der Kernhülle.....	17
1.1.4.3. Aufbau des Spindelapparats und dessen Rolle in der Mitose.....	17
1.1.4.4. Die Metaphase-Anaphase Transition.....	20
1.1.5. Die wichtigsten Vorgänge der Zytokinese.....	22
1.1.6. Kontrollpunkte.....	22
1.2. Die Meiose.....	24
1.2.1. Die Phasen der Meiose.....	24
1.2.2. Oogenese.....	28
1.2.3. Spermatogenese.....	28
1.2.4. Regulation der Meiose.....	30
1.3. Fragen.....	31
2. Mutationen und Polymorphismen.....	32
2.1. Gruppierung der Mutationen.....	32
2.2. Genmutationen.....	34
2.3. DNA-Reparatur (repair).....	40
2.4. Mutagenitätstests.....	43
2.5. Fragen.....	44
3. Zytogenetik. Chromosomenmutationen.....	45
3.1. Chromosomenmutationen oder strukturelle Chromosomenaberrationen.....	46
3.1.1. Deletionen.....	46
3.1.2. Duplikation.....	47
3.1.3. Translokationen.....	48
3.1.3.1. Reziproke Translokation.....	48
3.1.4. Inversionen.....	50
3.1.5. Ringchromosom (zirkuläres Chromosom, Chromosomenring).....	50
3.1.6. Isochromosom.....	51
3.1.7. Dizentrische Chromosomen.....	53
3.1.8. Azentrisches Fragment.....	54
3.2. Numerische Chromosomenaberrationen.....	54
3.2.1. Euploide Chromosomenmutationen.....	54
3.2.2. Aneuploide Chromosomenaberrationen.....	55
3.2.3. Die häufigsten numerischen Chromosomenaberrationen.....	56
3.2.3.1. Trisomie 21.....	57

3.2.3.2. Trisomie 13.....	57
3.2.3.3. Trisomie 18.....	57
3.2.4. Numerische Chromosomenaberrationen der Geschlechtschromosomen (Gonosomen)	58
3.2.4.1. Turner-Syndrom	58
3.2.4.2. Klinefelter-Syndrom.....	58
3.2.4.3. Triplo X-Syndrom	59
3.2.4.4. Diplo-Y-Syndrom, Supermaskulinitäts-Syndrom oder Jacobs-Syndrom	59
3.3. Uniparentale Disomie (UPD)	59
3.4. Mixoploide Mutationen.....	60
3.4.1. Mosaizismus	60
3.4.2. Chimärismus	61
3.5. Fragen.....	62
4. Epigenetik.....	63
4.1. Epigenetische Änderungen – Molekulare Veränderungen	63
4.1.1. DNA-Methylierung.....	63
4.1.2. CpG, als Mutationsheißpunkt.....	64
4.1.3. Histonmodifikationen.....	65
4.2. Nicht-Kodierende RNA.....	65
4.3. Epigenetische Phänomene	65
4.3.1. X-Inaktivierung	66
4.3.2. Genomische Prägung.....	67
4.3.2.1. Imprinting-bedingte Krankheiten.....	68
4.3.2.2. Zweck der genomischen Prägung	69
4.4. Die Bedeutung der epigenetischen Wirkungen.....	69
4.5. Fragen.....	71
5. Mendel-Erbgänge: autosomal Erbgänge.....	73
5.1. Einführung.....	73
5.2. Allgemeine genetische Begriffe, Definitionen.....	75
5.3. Begriffe/Phänomene, die den klassischen monogenen Erbgang beeinflussen	76
5.4. Autosomal dominante Vererbung	80
5.4.1. Die allgemeine Charakterisierung der autosomal dominanten Vererbung (AD)	80
5.4.2. Krankheiten: verursacht durch Genmutationen von strukturellen Proteinen.....	81
5.4.2.1. Marfan Syndrom	81
5.4.2.2. Osteogenesis imperfecta.....	81
5.4.3. Krankheiten: verursacht durch Genmutationen von Rezeptoren.....	82
5.4.3.1. Achondroplasie.....	82
5.4.3.2. Familiäre Hiperkolesterinemie	82
5.4.3.3. Polycystische Nieren	82
5.4.4. Mutation eines Gens, das für ein Protein mit bis jetzt unbekannter Funktion kodiert	83
5.4.4.1. Huntington Chorea.....	83
5.4.5. Mutation der Protoonkogene.....	83
5.4.6. Pharmakogenetische Erkrankungen	83
5.4.6.1. Porfiria	83
5.4.6.1. Malignus hypertermia.....	83

5.5. Autosomal rezessive Vererbung	84
5.5.1. Die allgemeine Charakterisierung der autosomal rezessiven Vererbung (AR).....	84
5.5.2. Stoffwechseldefekte - Enzymopathien.....	85
5.5.2.1 Phenylketonurie (PKU)	85
5.5.2.3. Klassischer Albinismus.....	86
5.5.2.3. Kongenitale adrenale Hyperplasie (CAH)	86
5.5.2.4. Xeroderma pigmentosum.....	86
5.5.3. Mukoviscidose	86
5.5.4. Hämoglobinopathien	87
5.5.4.1. Sichelzellanämie.....	87
5.5.4.2. Thalassemien.....	87
5.6. Gene und Tumoren	87
5.7. Gene und Medikamente	88
5.8. Konklusion	89
5.9. Fragen.....	89
6. Die Rolle des Geschlechts bei der Vererbung	91
6.1. X-Chromosomaler Erbgang.....	91
6.1.1. X-Cromosomal Dominanter (XD) Erbgang.....	91
6.1.2. X-chromosomal rezessiver Erbgang (XR).....	93
6.2. Y-Chromosomaler (Holandrischer) Erbgang	94
6.3. Vom Geschlecht beeinflusster Erbgang.....	95
6.4. Geschlechtslimitierter Erbgang.....	95
6.5. Genomische Prägung	95
6.6. Zytoplasmatischer Erbgang	96
6.6.1. Mitochondriale Vererbung	96
6.7. X-Inaktivierung	97
6.8. Fragen.....	99
7. Die Genetik von biologischen Prozessen	100
7.1. Entwicklungsgenetik	100
7.1.1. Morphogene.....	101
7.1.2. Homöotische Gene	101
7.2. Genetik des Geschlechts	102
7.2.1. Differenzierung des männlichen Geschlechts bei Säugern	102
7.2.2. Differenzierung des weiblichen Geschlechts bei Säugern.....	104
7.3. Stammzellbiologie	105
7.4. Onkogenetik.....	107
7.4.1. Onkogene.....	107
7.4.2. Tumorsuppressoren.....	108
7.4.3. Anti-Apoptotische Gene	109
7.4.4. Telomerase	109
7.5. Immungenetik	109
7.6. Fragen.....	114
8. Einführung in die Humangenomik. Das menschliche Genom	115
8.1. Die Genomik.....	115
8.2. Das Humangenomprojekt (HGP)	116
8.3. DNA Sequenzierung	117
8.4. Ergebnisse von HGP	119
8.5. Variationen im Genom	122

8.6. Junk DNA im menschlichen Genom.....	125
8.7. Vergleichende Genomik.....	127
8.8. Literatur.....	127
8.9. Fragen.....	128
9. Der genomische Hintergrund der komplexen Erkrankungen.....	130
9.1. Allgemeine Merkmale der komplexen Erkrankungen.....	130
9.2. Umweltfaktoren.....	131
9.3. Warum ist es wichtig den genomischen Hintergrund der komplexen Erkrankungen zu untersuchen?	131
9.4. Qualitative und quantitative multifaktorielle Merkmale.....	132
9.5. Erbllichkeit der komplexen Erkrankungen und Merkmale	133
9.6. Berechnung der Erbllichkeit	134
9.7. Schwierigkeiten mit den Untersuchungen des genomischen Hintergrundes von den komplexen Erkrankungen.....	135
9.8. Missing heritability.....	135
9.9. Schwierigkeiten mit den seltenen Varianten	136
9.10. Epigenetik der komplexen Erkrankungen.....	137
9.11. Das zufällige Verhalten des Genoms	137
9.12. Statistische Probleme	138
9.13. Mögliche Lösungen	139
9.14. Warum steigern die Häufigkeiten der komplexen Erkrankungen?	140
9.14.1. Thrifty gene hypothesis	140
9.14.2. Hygiene-Hypothese.....	141
9.14.3. Weitere Theorien.....	141
9.15. Literatur	142
9.16. Fragen	143
10. Genomische Methoden für komplexe Erkrankungen	145
10.1. Genetische Markers	145
10.2. Methoden für die genomischen Hintergründe der Erkrankungen	146
10.2.1. Untersuchungen der genetischen Varianten.....	146
10.2.2. GWAS	147
10.2.3. Auswertung der GWAS Ergebnisse.....	147
10.2.4. Partial Genom-Screening.....	148
10.2.5. Positionelle Klonierung.....	148
10.2.6. Persönliche Genomik.....	149
10.2.7. Sequenzierung der nächsten Generation	149
10.2.8. Bestimmung der Genexpression.....	150
10.2.9. Weitere Microarray-basierte Methoden.....	151
10.3. Tiermodelle.....	151
10.3.1. Die Vorteile der Tiermodelle.....	151
10.3.2. Genetisch veränderten Tiere und Tiermodellen für menschliche Erkrankungen.....	152
10.3.3. Nachteile der Tiermodelle.....	154
10.3.4. Experimentelle Tiermodelle	154
10.4. Literatur	155
10.5. Fragen	155
11. Populations- und Evolutionsgenetik	157
11.1. Populationsgenetik.....	157
11.1.1. Arten der Probensammlung	157

11.1.2. Auswahl der Populationen für genetische Studien	159
11.1.3. Hardy-Weinberg-Gleichgewicht	159
11.1.4. Kopplung und Haplotyp	161
11.1.5. Founder-Populationen.....	162
11.1.6. Assoziationsstudien.....	163
11.1.7. Risiko Berechnungen	164
11.2. Evolutionsgenetik.....	165
11.2.1. Gen-Umwelt Interaktionen und das menschliche Genom	165
11.2.1.1. Natürliche Selektion.....	165
11.2.1.2. Rolle von Infektionen bei Bildung des Genoms.....	166
11.2.1.3. Gendrift.....	167
11.2.2. Warum sind manche letalen Mutationen häufig?	167
11.2.3. Beispiele für Umweltwirkungen am Genom	169
11.3. Literatur	170
11.4. Fragen	171
12. Gen-Umwelt Interaktion.....	173
12.1. Penetranz der Mutationen	173
12.2. Interaktionen zwischen hochpenetranten Mutationen und die Umwelt	173
12.3. Beispiele für Interaktionen zwischen lowpenetranten Mutationen und die Umwelt	174
12.4. Rauchen-Genom Interaktion.....	176
12.4.1. Genomische Hintergrund des Rauchens.....	176
12.4.2. Rauchen-Gen Interaktion in Erkrankung Suszeptibilität.....	177
12.4.3. Weitere Beispiele für Gen-Umwelt Interaktionen	179
12.5. Genomische Untersuchungen der Gen-Umwelt Interaktion	182
12.6. Nutrigenetik und Nutrigenomik.....	184
12.7. Die Zukunft der Gen-Umwelt Interaktion.....	186
12.8. Literatur	186
12.9. Fragen	188
13. Pharmakogenetik und Pharmakogenomik	190
13.1. Definition der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik	190
13.2. Ziele der Pharmakogenomik.....	190
13.2.1. Die Entwicklung von Medikamenten	190
13.2.2. Unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen	191
13.3. Genomischer Hintergrund der Unerwünschten Arzneimittel-Wirkungen.....	193
13.4. Schwierigkeiten der pharmakogenomischen Forschungen	193
13.5. Genetische Varianten in Pharmakokinetik.....	194
13.6. Genetische Varianten in Pharmakodynamik	196
13.7. Beispiele für pharmakogenetische Studien.....	196
13.7.1. Statine	196
13.6.1.1. Clopidogrel	197
13.7.2. Pharmakotherapie von Asthma	197
13.7.3. Interaktion zwischen genetischen Variationen und β_2 -Agonisten.....	198
13.7.4. Interaktion zwischen genetischen Variationen und Leukotrien-Antagonisten	198
13.8. Die Zukunft der Pharmakogenomik.....	199
13.9. Literatur	200
13.10. Fragen.....	203
14. Systembiologischer Ansatz zu den Erkrankungen.....	204

14.1. Einführung	204
14.2. Darstellung der Interaktionen.....	204
14.3. Human Interaktom	205
14.4. Krankheitsgene in den Netzwerken.....	206
14.5. Knoten und Kanten in Erkrankungen.....	209
14.6. Human Diseasome	210
14.7. Gemeinsame Gen-Hypothese	211
14.8. Gemeinsame metabolische Stoffwechselweg Hypothese	213
14.9. Gemeinsame microRNA Hypothese	213
14.10. Phänotypische Krankheitsnetzwerke.....	213
14.11. Anwendungen der systembiologischen Ansätze	214
14.12. Literatur	216
14.13. Fragen.....	217
15. Bioethische und forschungsethische Fragen der genetischen Forschung.....	219
15.1. Geschichte	219
15.2. Ethische Herausforderungen der genetischen Forschung, die Frage der „Grenzen“	220
15.3. Die Biobanken.....	223
15.4. Einige allgemeine ethisch belangte Fragen.....	225
15.5. Bioethische und forschungsethische Fragen spezifisch für genetische Forschung	225
15.6. Ethische Fragen der kommerziellen Nutzung von Informationen genetischer Herkunft.....	226
15.7. Ethische und rechtliche Regelung von der genetischen Forschung, der Biobanken und der Datenbehandlung	226
15.8. Konklusion	228
15.9. Literaturverzeichnis.....	228