

1	Die Geschichte der Humangenetik.	1
1.1	Erfahrungswissenschaft von der Antike bis ins 19. Jahrhundert	2
1.2	Die Paradigmen von Galton und Mendel	3
1.3	Die frühe Humangenetik	4
1.4	Eugenik und Politik	7
1.5	Die Entwicklung der medizinischen Genetik	9
1.6	DNA-technologisches Zeitalter der Gegenwart	10
2	Molekulare Grundlagen der Humangenetik	13
2.1	Universalität der genetischen Grundlage	14
2.2	Aufbau und Replikation der DNA	15
2.3	Aufbau und Definition von Genen	23
2.4	Transkription der DNA in RNA und Processing	27
2.5	Genexpression	35
2.6	Proteinbiosynthese – Translation	39
2.7	Proteinstruktur	43
3	Chromosomen, Mutationen und ihre Folgen für die Gesundheit	47
3.1	Zellzyklus und Zellteilung	49
3.1.1	Intermitosezyklus	49
3.1.2	Mitose und ihre Stadien	52
3.1.3	Amitotische Veränderungen des Chromosomensatzes	55
3.2	Meiose	57
3.2.1	Entwicklung der Geschlechtszellen	57
3.2.2	Ablauf der Meiose	57
3.2.3	Funktion und Fehlfunktionen der Reifeteilung	60
3.2.4	Spermato- und Oogenese	61
3.3	Aufbau eines Chromosoms	64
3.3.1	Territoriale Anordnung im Zellkern	65
3.3.2	Die Verpackung zum Metaphasechromosom	66

3.3.3	Zentromer, Telomer und Origin of Replication	68
3.4	Charakterisierung und Darstellung menschlicher Chromosomen	70
3.4.1	Strukturelle Varianten menschlicher Chromosomen	77
3.4.2	Chromosomen als Grundlage der Geschlechtsentwicklung	79
3.4.3	Die Inaktivierung des X-Chromosoms	83
3.5	Arten von Mutationen	86
3.5.1	Klassifizierung von Mutationen ...	87
3.5.2	Mechanismen der Entstehung	87
3.6	Ursachen von Mutationen	98
3.6.1	Spontanmutationen	98
3.6.2	Bedeutung des väterlichen Alters bei Genmutationen	100
3.6.3	Induzierte Mutationen	103
3.7	Chromosomenstörungen beim Menschen	110
3.7.1	Entstehungsmechanismus numerischer Chromosomen- störungen	110
3.7.2	Fehlverteilung gonosomaler Chromosomen	112
3.7.3	Fehlverteilung autosomaler Chromosomen	113
3.7.4	Polyploidien, Mosaik und Chimären	114
3.7.5	Strukturelle Chromosomen- aberrationen	114
3.7.5.1	Translokationen	114
3.7.5.2	Sonstige Strukturaberrationen ...	119
3.7.5.3	Strukturelle Y-Chromosomen- aberrationen	121
3.7.5.4	Kleine strukturelle Chromosomen- aberrationen	122
3.7.6	Chromosomenaberrationen bei Spontanaborten	122
3.7.7	Häufige Symptome bei autosomalen Chromosomenaberrationen	123
3.7.8	Somatische Chromosomenaberrationen	123

3.8	Genmutationen und ihre funktionellen Folgen	124
3.8.1	Hämoglobinmolekül	124
3.8.2	Multiple Allelie	129
3.8.3	Mutationen nicht-gekoppelter Loci mit verwandter Funktion	129
4	Formale Genetik	133
4.1	Kodominante Vererbung	134
4.2	Autosomal-dominanter Erbgang ..	135
4.3	Autosomal-rezessiver Erbgang	137
4.3.1	Pseudodominanz	139
4.3.2	Rezessive Erb leiden bei Blutsverwandten	139
4.3.3	Auswirkungen von Homozygotie und Heterozygotie	141
4.4	X-chromosomale Vererbung	142
4.4.1	X-chromosomal-rezessiver Erbgang	142
4.4.2	X-chromosomal-dominanter Erbgang	143
4.5	Einige Besonderheiten monogener Erkrankungen	146
4.5.1	Genetische Heterogenität	146
4.5.2	Pleiotropie	146
4.5.3	Expressivität und Penetranz	148
4.5.4	Manifestationsalter	148
4.5.5	Somatische Mutationen und Mosaik e	149
4.5.6	Genomisches Imprinting	149
4.5.7	Expandierende Trinukleotide	150
5	Multifaktorielle (polygene) Vererbung	153
5.1	Erbgrundlage normaler Merkmale und häufiger Erkrankungen mit genetischer Beteiligung	154
5.1.1	Genetische Faktoren bei der Körperhöhe	155
5.1.2	Genetik der Intelligenz	158
5.2	Genetische Grundlagen pathologischer Merkmale	161
5.2.1	Die Probleme bei Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien ..	163
5.2.2	Statistische Ansätze zur Bearbeitung des genetischen Anteils komplexer Erbanlagen	163

5.3	Multifaktorielle Vererbung mit geschlechtsspezifischen Schwellenwerteffekten	164
6	Das Methodeninventar der molekularen Humangenetik	167
6.1	Vermehrung von DNA durch Klonierung	168
6.1.1	Die Standard-PCR-Methode zur In-vitro-Klonierung	169
6.1.2	Anwendungsbeispiele der PCR und ihre Anpassung an spezielle Fragestellungen	172
6.1.3	Die zellbasierte In-vivo-Klonierung	176
6.1.3.1	Wirkungsweise von Restriktionsendonukleasen	178
6.1.3.2	Isolierung rekombinierter DNA ...	180
6.1.3.3	Markergene erkennen Zellen mit rekombinierter DNA	180
6.1.4	Die Klonierung verschieden großer DNA-Sequenzen erfordert unterschiedliche Vektoren	181
6.1.4.1	Plasmidvektoren	181
6.1.4.2	Lambda- und Cosmidvektoren	181
6.1.4.3	Vektoren aus P1-Bakteriophagen, PACs, BACs und YACs	182
6.1.5	Einige Anwendungsbeispiele der In-vivo-Klonierungstechniken	184
6.2	Nukleinsäurehybridisierung	187
6.2.1	Sonden	187
6.2.2	Methoden der Nukleinsäurehybridisierung und praktische Anwendungsbeispiele	190
6.3	Analyse von DNA, die Suche nach Genen und ihre Expression	195
6.3.1	Die Didesoxymethode zur DNA-Sequenzierung und ihrer Automatisierung	196
6.3.2	Suche nach Genen	198
6.3.3	Genexpressionsuntersuchungen ...	201
6.3.3.1	Genexpressionsanalysen, die auf Hybridisierung beruhen	201
6.3.3.2	Genexpressionsanalysen, die auf PCR beruhen	202
6.3.3.3	Genexpressionsanalysen auf Proteinebene	202

7	Das Human Genom Projekt und der Aufbau des menschlichen Genoms	203
7.1	Das erste biologische Großprojekt: Die Sequenzierung des Human-genoms und seine Begleitprojekte .	205
7.2	Die verschiedenen methodischen Ansätze	206
7.2.1	Genetische Kartierung mit Restriktions-fragmentlängen-Polymorphismen	206
7.2.2	Genetische Kartierung über Mikrosatelliten-Marker	207
7.2.3	Genetische Kartierung über Einzel-nukleotid-Polymorphismen (SNPs)	207
7.2.4	Physikalische Kartierungsstrategien nach klassischem Ansatz	208
7.2.5	Hochauflösende physikalische Kartierungsmethoden	209
7.3	Nomenklatur menschlicher Gene und DNA-Segmente	211
7.4	Genomprojekte anderer Organismen	211
7.5	Der allgemeine Aufbau des menschlichen Genoms	213
7.5.1	Das Kerngenom	214
7.5.2	Die Verteilung des Chromatins und der Gene im Genom	215
7.5.3	Menschliche RNA-Gene	215
7.5.4	Mitochondriale Gene	216
7.5.5	Der mitochondriale Genetische Code	218
7.6	Kodierende DNA	219
7.6.1	Anteile an repetitiver DNA	219
7.6.2	Die Lage von Genen mit verwandter Funktion	219
7.6.3	Einige Besonderheiten bei Lagebeziehungen von Genen ..	219
7.7	Nichtkodierende DNA	221
7.7.1	Tandemwiederholte nichtkodierte DNA	221
7.7.2	Verstreute repetitive DNA	222
8	Klinische Genetik	229
8.1	Chromosomenstörungen	230
8.1.1	Autosomale Aneuploidien	231
8.1.2	Gonosomale Aneuploidien	233
8.1.3	Strukturelle Chromosomen-aberrationen	237

8.1.4	Mikrodeletions-Syndrome	240
8.1.5	Chromosomeninstabilität bei bestimmten genetisch bedingten Krankheiten (Chromosomen- bruchsindrome)	241
8.2	Monogene Erkrankungen	245
8.2.1	Autosomal-dominante Erkrankungen	245
8.2.2	Autosomal-rezessive Erkrankungen	249
8.2.3	X-chromosomal-rezessive Erkrankungen	253
8.2.4	X-chromosomal-dominante Erkrankungen	255
8.2.5	Monogene Krankheiten mit atypischen Mechanismen	258
8.2.5.1	Krankheiten mit instabilen, dynamischen Trinukleotidrepeats .	258
8.2.5.2	Krankheiten mit Imprintingstörung	262
8.2.5.3	Variable Expressivität und verminderte Penetranz	264
8.2.5.4	Heterogenität	264
8.3	Mitochondropathien	265
8.4	Multifaktorielle Erkrankungen	268
8.4.1	Multifaktorielle Krankheiten ohne geschlechtsspezifische Schwelleneffekte	269
8.4.2	Multifaktorielle Krankheiten mit geschlechtsspezifischen Schwelleneffekten	277
8.5	Angeborene Fehlbildungen	278
8.6	Genetische Diagnostik und Beratung	284
8.6.1	Klinisch genetische Untersuchungen	284
8.6.2	Genetische Labordiagnostik	285
8.6.3	Genetische Beratung	285
9	Experimentelle Modelle zur genetischen Manipulation	289
9.1	Transgenetik	291
9.1.1	Die Produktion transgener Tiere ..	292
9.1.2	Die Steuerung der Genfunktion ...	294
9.2	Gene targeting	296
9.3	Zell- und Tiermodelle für genetisch bedingte Erkrankung des Menschen	297
9.4	Animal- und Plant-Pharming	299

9.5	Die Klonierung von Tieren	302
9.6	Somatische Gentherapie beim Menschen	305
9.6.1	Theoretische Ansätze der somatischen Gentherapie	306
9.6.2	Ex- und In-vivo-Therapie und ihre Vektoren	306
9.6.3	Beispiele bisheriger gen- therapeutischer Behandlungen	308
10	Gene und Krebs	311
10.1	Onkogene	314
10.2	Tumorsuppressorgene	315
10.3	Mutatorgene	315
10.4	Retinoblastom	315
10.5	Mammakarzinom	316
10.6	Kolorektale Karzinome	317
11	DNA-Profile zur Individualidentifikation	321
11.1	Der Ausgangspunkt	322
11.2	Die Entwicklung von DNA- Untersuchungen zur individualisierenden Analyse	323
11.3	DNA-analytische Untersuchungen in der Praxis	326
11.4	Die Verwendung von gonosomalen und mitochondrialen DNA-Poly- morphismen bei zwei Fällen von geschichtlicher Bedeutung	327
11.5	DNA-Profile zur Bestimmung der Eiigkeit von Zwillingen	329
12	Genetische Mechanismen der Evolution des Menschen und menschlicher Populationen	331
12.1	Methodische Rekonstruktion der menschlichen Stammesgeschichte	332

12.2	Evolution von Genen, Genomen und Chromosomen	333
12.3	Das Methodeninventar zur molekularbiologischen Untersuchung der menschlichen Stammesgeschichte	337
12.4	Out-of-Africa-Hypothese oder Multiregionale Hypothese	338
12.5	Die Evolution menschlicher Populationen	343
13	Populationsgenetik	345
13.1	Definition des Populationsbegriffs	346
13.2	Genhäufigkeiten	346
13.2.1	Hardy-Weinberg-Gleichgewicht ...	346
13.2.2	Voraussetzungen und Abweichungen des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts ..	349
13.3	Unterschiede von Allelhäufigkeiten in verschiedenen Bevölkerungen ..	352
13.3.1	Adaption an verschiedene Umweltbedingungen	352
13.4	Zusammenwirken von Mutation und Selektion	354
13.5	Balancierter genetischer Polymorphismus	357
14	Genetik und Umwelt	361
14.1	Umweltfaktoren	362
14.2	Pharmakogenetik	363
14.2.1	Genmutationen als Grundlage atypischer Arzneimittelwirkungen	366
	Glossar	369
	Literaturverzeichnis	401
	Sachverzeichnis	407