

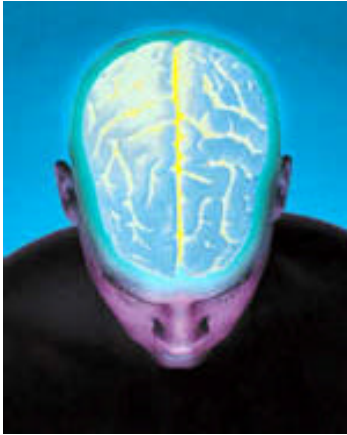


BASISWISSEN

Ohne Grundlagen versteht man gar nichts!.....	2
Was ist eine DNA?.....	3
Was ist ein Gen?.....	5
Was ist ein Chromosom?.....	7
Was bedeutet Vererbung?	9
Was sind Proteine?.....	11

Bernhard Bauernhofer
mit freundlicher Unterstützung von
Gunter Almer

Ohne Grundlagen versteht man gar nichts!



Um die Friedreich'sche Ataxie richtig verstehen zu können, sollte man ein gewisses Basiswissen besitzen.

Einfach zu sagen, die FA wäre ein Genfehler oder bei FA habe man zu wenig von einem gewissen Protein namens Frataxin, ist leicht, aber wo liegt der Fehler genau?

Das grundlegende biologische und genetische Wissen kann jeder verstehen, dafür muss man nicht studieren.

Unter genetisch bedingten Erkrankungen versteht man die Erkrankungen, die durch eine Veränderung im Aufbau einzelner DNA-Abschnitte (Gene) oder größerer Bereiche des DNA-Moleküls verursacht sind. In der DNA sind die Vorschriften für sämtliche Funktionen einer Zelle innerhalb des Gesamtorganismus und die Baupläne aller Strukturen und Merkmale verschlüsselt. Jede Zelle enthält den kompletten DNA-Bestand eines Menschen.

Man sollte jetzt keine hervorragende wissenschaftliche Arbeit von mir erwarten, ich versuche einfach, mein grundlegendes Wissen in einfachen Worten wiederzugeben, sodass es jeder verstehen kann. Alle folgenden Beispiele sind natürlich symbolisch gemeint, in Wahrheit ist es etwas komplexer, aber sie helfen zu verstehen.

Was ist eine DNA?

Der menschliche Körper besteht aus ungefähr 100 Trilliarden Zellen. Woher weiß z.B. eine Herzzelle, dass sie eine Herzzelle ist und dementsprechend arbeiten soll?

Die Instruktionen, die alle Informationen für einen lebenden Organismus enthalten, damit dieser wachsen und funktionieren kann, liegen im [Nucleus: Zellkern] jeder Zelle, ein prozentual geringer Anteil (0,05%) der gesamten DNA befindet sich in den [Mitochondrien: Kraftwerke einer Zelle] des Zellplasmas. Diese Elemente „sagen“ jeder Zelle, welche Rolle sie zu spielen hat. Wie sehen diese Elemente aus?

Die Elemente haben die Form eines Moleküls namens DNA. DNA ist die Abkürzung für DeoxyriboNucleic Acid, deutsche Bezeichnung: DNS - DesoxyriboNukleinSäure). Diese Moleküle kodieren für einen detaillierten Satz voller Pläne, so wie Baupläne eines Architekten, um die verschiedensten Bestandteile des Körpers bauen zu können. Wie können Moleküle Informationen speichern?



Das Molekül DNA hat die Form einer verdrehten Leiter, genannt Doppelhelix. Die Sprossen dieser Leiter bilden das DNA-Alphabet, durch welches Informationen kodiert werden. Es handelt sich also um eine Abfolge von Grundbausteinen (Nukleotiden), die sich aus einer der vier Basen **A**denin, **T**hymine, **G**uanin oder **C**ytosin sowie einem Zuckermolekül (Desoxyribose) und einer Phosphatgruppe zusammensetzen. Die Nukleotide binden sich über Wasserstoffbrücken und folgen dabei bestimmten Regeln. A paart sich immer mit T und G immer mit C. Wie können nur 4 Basen der Zelle sagen, was sie zu tun hat?

Jeder DNA-Strang bildet also eine Reihe von Buchstaben:

ATGCTCAGCTGAGAACTGCTG

Aus diesen Buchstaben bilden sich Wörter (Tripletts: Abfolge von 3 Nukleotiden):

ATG CTC AGC TGA GAA CTG CTG

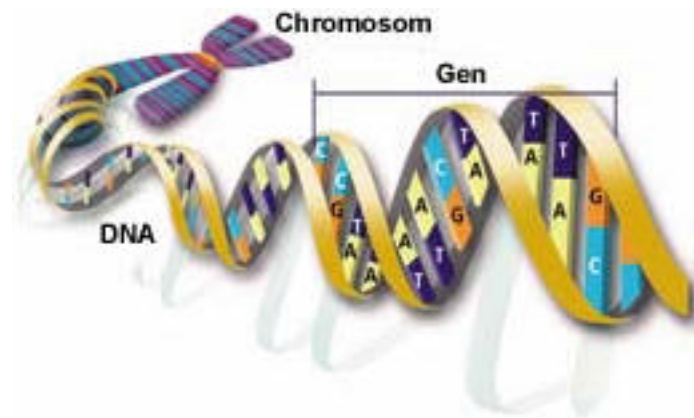
Diese Wörter wiederum ergeben Sätze:

<ATG CTC AGC> <TGA GAA CTG CTG>

Diese Sätze nennt man Gene. Gene enthalten die Informationen, um andere Moleküle (Proteine) herzustellen. Dabei kodiert jedes Triplet für je eine Aminosäure, aus welchen sich Proteine zusammensetzen. Proteine haben spezielle Funktionen, wie zum Beispiel in Herzzellen, um unseren Herzschlag zu regeln oder den Aufbau von Organen oder die Kommunikation zwischen Organen uvm..

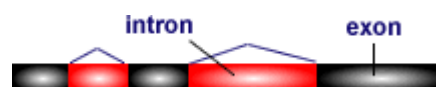
Was ist ein Gen?

In einem menschlichen Zellkern befinden sich ~40.000 Gene. Gene sind Abschnitte der DNA, die durch gewisse Start- und Stop-Tripletts getrennt sind. Bei genauerer Betrachtung besteht ein Gen aus sehr vielen Zusammensetzungen von 4 Basis-Komponenten A, T, G, C. Diese bilden die präzisen Sequenzen, in denen sämtliche Informationen über den menschlichen Körper enthalten sind.



Diese Informationen sind nötig, um alle Komponenten jeder Zelle zu produzieren. (Siehe DNA) Ein Tripletts kodiert dabei für je eine Aminosäure (siehe Codon-Tabelle). Dabei kann ein Gen einige 100 bis 1000 Basenpaare umfassen.

Die relevante Erbinformation des Menschen, die sich aus der Abfolge der Basen ergibt, umfasst nach neuesten Erkenntnissen etwa 30.000 bis 40.000 Gene und macht nur etwa 10% der insgesamt 3 Milliarden Basenpaare der Kern-DNA aus. Die übrigen 90% sind sogenannte nicht-kodierende DNA-Abschnitte. Man nennt diese Abschnitte Introns, kodierende Sequenzen werden als Exons bezeichnet. Je komplexer der Organismus ist, desto umfangreicher sind die Introns in deren Genen. Es steht zum Beispiel in einem Intron eine Reihe des gleichen Tripletts (Trinukleotidrepeat). Bei der Proteinherstellung müssen die Introns dann aus der prä-mRNA abgetrennt werden (RNA-Splicing). In Introns befindet sich auch die Information, an welchen Stellen gespliced werden muss, um die fertige mRNA zu erhalten, welche aus den richtigen Exons besteht.

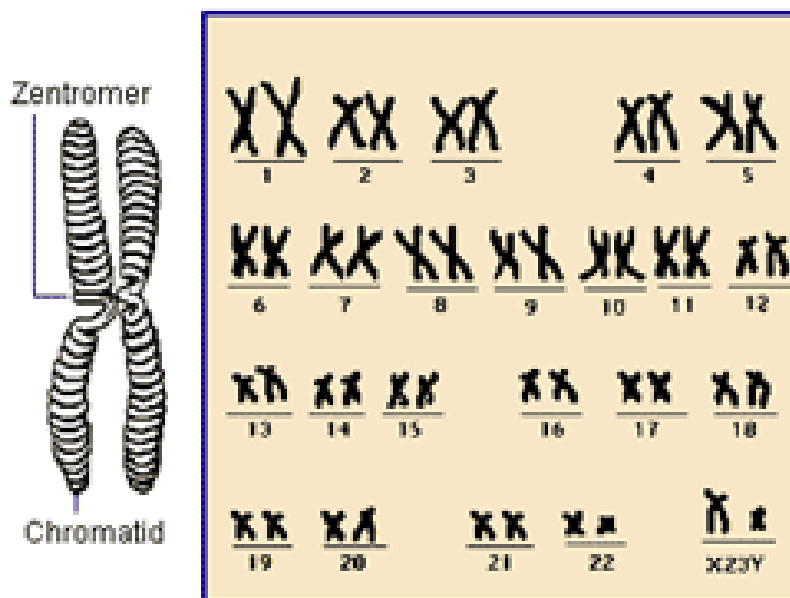


Bei monogen bedingten Erkrankungen ist die Veränderung in einem Gen entscheidend für die Erkrankung verantwortlich. Unter 100 Neugeborenen hat etwa ein Kind eine Erkrankung, die auf der Veränderung eines einzelnen Gens beruht. Einige der genetisch bedingten Störungen äußern sich erst im Laufe des Lebens. So werden Stoffwechsel- oder Muskelerkrankungen häufig erst im Kindesalter deutlich, neurodegenerative Erkrankungen wie die FA oder auch einige familiäre Tumorerkrankungen zeigen sich erst im Erwachsenenalter. Insgesamt kann man annehmen, dass etwas mehr als 5% aller Neugeborenen eine genetische Veränderung tragen, die früher oder später zu einer Erkrankung führt. Bei den monogenen Erkrankungen unterscheidet man autosomal dominante, autosomal rezessive, X-chromosomale und mitochondriale Erkrankungen.

Was ist ein Chromosom?

Jede Zelle enthält sehr viele Informationen in Form von DNA. Angenommen, eine Zelle hätte die Größe einer Aspirin-Tablette, dann wäre die DNA 10.000 Meter lang. Wie also passt so viel DNA in eine Zelle?

Die DNA ist in kompakten Einheiten verpackt: den Chromosomen. Die Verpackung erfolgt in mehreren Schritten, angefangen mit der Doppelhelix. Diese wickelt sich um einige Proteine (Eiweiße), welche die DNA verpacken, bis sie ein Chromosom formen. Die kurze, relativ dicke Stäbchenform der Chromosomen ist nur während der Metaphase der Zellteilung zu sehen. Chromosome sind also effiziente Verpackungseinheiten der DNA. Man bezeichnet alle Chromosomen einer Zelle als Genom. Wie viele Chromosomen sind pro Genom enthalten?



Das hängt davon ab, ob man Mensch, Fisch, Fliege oder sonstwas ist. Nachfolgend ist die DNA-Menge (Chromosomen) von Zellen einiger Organismen aufgelistet.

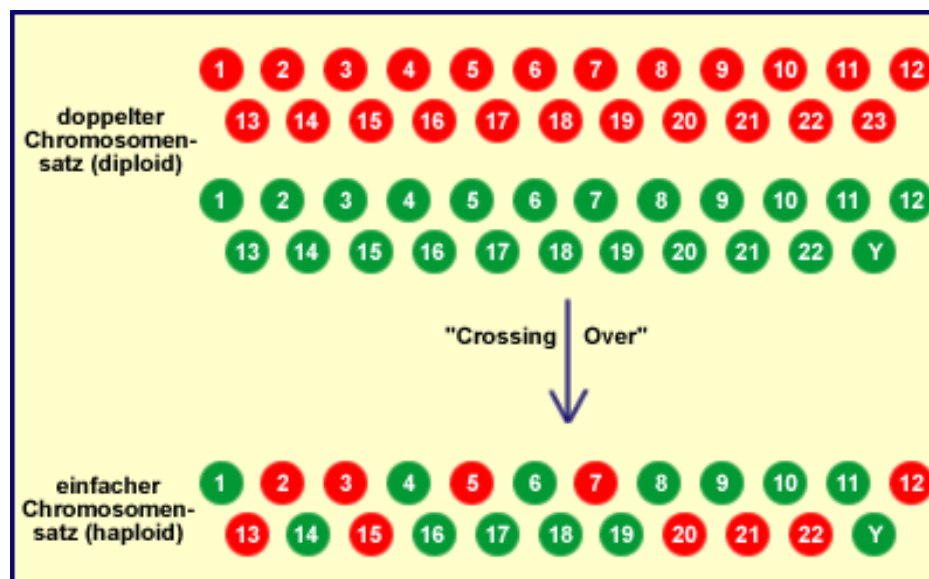
Organismus	Chromosom(en) /Zelle
Bakterien	1 + einige kleine DNA-Ringe (Plasmide)
Drosophila	8
Plasmodium falciparum, Malaria-Erreger (Einzeller)	14, ca. 6500 Gene
Reis	24
Maus	40
Mensch	46
Schimpanse	48
Rind	60
Pferd	66
Hund	78

Der Mensch hat 46 Chromosome, die in 23 Chromosomenpaaren organisiert sind. Es werden je 23 Chromsomen von der Mutter und vom Vater vererbt

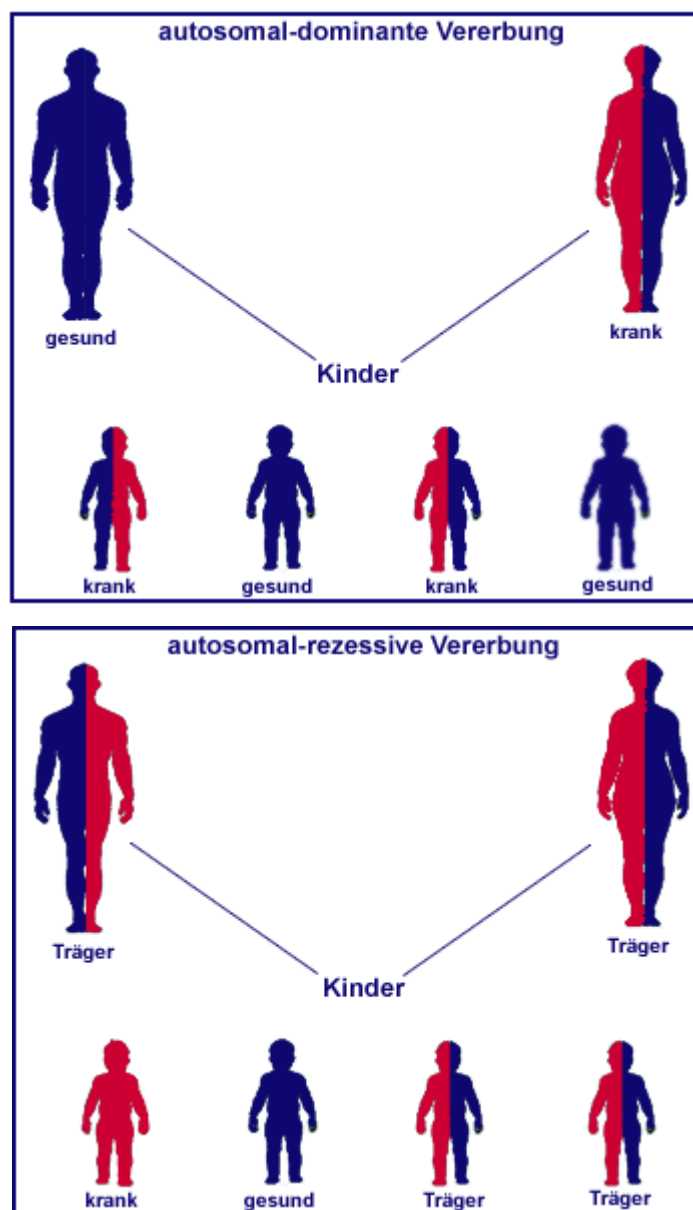
Was bedeutet Vererbung?

Wir sehen unseren Eltern ähnlich, weil wir von Mutter und Vater jeweils die Hälfte der Chromosomen erben. Warum sehen dann nicht alle Kinder zweier Individuen gleich aus?

Wir bekommen also je 23 Chromosomen. 23 von der Samenzelle des Vaters und 23 von der Eizelle der Mutter. Aber eben nicht bei jedem Kind genau die gleichen 23. Bei der Produktion von Samenzellen oder Eizellen wird aus den 46 verschiedenen Chromosomenkonstellationen durch einen Vorgang namens „Crossing over“ aus dem zuvor doppelten Chromosomensatz (diploid) die fertige Samen- oder Eizelle aus nur mehr einem Chromosomensatz (haploid) gebildet. So ergeben sich 2^{23} oder 8.388.608 Möglichkeiten. Diesen ganzen Vorgang nennt man Meiose.



Natürlich folgt die Vererbung bestimmten Regeln, den Mendelschen Regeln. Wenn man jedoch von vererbten Krankheiten spricht, sind vor allem 2 Vererbungsarten relevant:



autosomal dominant	Autosomaler Erbgang, bei dem bereits das Vorhandensein des merkmalsprägenden Gens auf einem der beiden homologen Chromosomen genügt, um das Merkmal in Erscheinung treten zu lassen.
autosomal rezessiv	Das Vorhandensein des kranken Gens auf beiden homologen Chromosomen ist nötig.

Die meisten Ataxien werden dominant vererbt.

Bei der Friedreich'schen Ataxie verhält sich die Vererbung rezessiv.

Was sind Proteine?

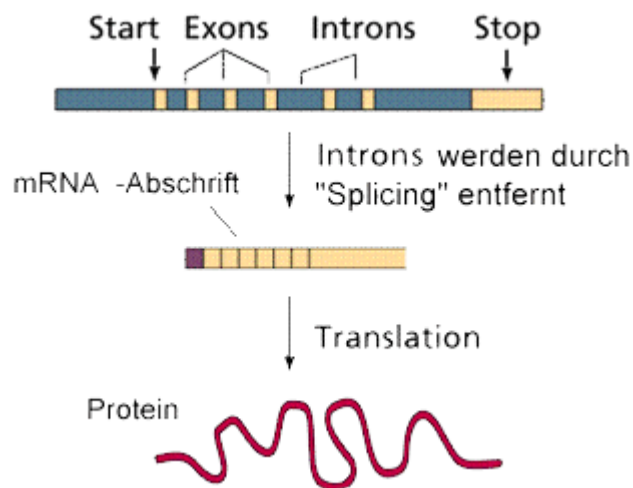
Proteine sind Eiweiße, die aus einer Vielzahl von Aminosäuren bestehen. Bildlich gesprochen könnte man sie mit Bauarbeitern in einer Stadt vergleichen. Sie bauen, reparieren, säubern, überwachen und bilden die Stadt selbst, sorgen also dafür, dass die Stadt bzw. die Zelle ordnungsgemäß funktioniert. Der Mensch besitzt so viele Proteine wie abgeschriebene Gene und alle haben eine bestimmte Aufgabe, wie zum Beispiel das Leiten von Informationen. Wo kommen Proteine her?

Jede einzelne Zelle in unserem Körper produziert die Proteine, die sie benötigt, selbst. Die Baupläne für die Proteine sind ja in der DNA gespeichert. Jedes Triplet kodiert für je eine Aminosäure. In der folgenden Grafik wird dargestellt, welches Triplet für welche Aminosäure steht:

		2.BASE					
		U	C	A	G		
1.BASE	U	UUU } Phe UUC } UUA } Leu UUG }	UCU } UCC } SER UCA } UCG }	UAU } Tyr UAC } UAA } UAG }	UGU } Cys UGC } UGA } UGG } Trp	U C A G	
	C	CUU } CUC } Leu CUA } CUG }	CCU } CCC } Pro CCA } CCG }	CAU } His CAC } CAA } Gln CAG }	CGU } CGC } Arg CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Ile AUC } AUA } AUG } Met	ACU } ACC } Thy ACA } ACG }	AAU } Asn AAC } AAA } Lys AAG }	AGU } Ser AGC } AGA } Arg AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Val GUA } GUG }	GCU } GCC } Ala GCA } GCG }	GAU } Asp GAC } GAA } Glu GAG }	GGU } GGC } Gly GGA } GGG }	U C A G	

Nach dem Ablesen (Transkription) und dem Übersetzen (Translation) der genetischen Information werden die Aminosäuren zu Proteinen verknüpft, die für die Funktion der einzelnen Zellen im Gesamtorganismus und dessen Lebensfunktionen notwendig sind.

Transkription: Wird also ein Protein benötigt, wird das entsprechende Gen aus der DNA kopiert. Für die Abschrift werden nicht DNA-Nukleotide, sondern RNA-Nukleotide verwendet. Bei der RNA wird statt Thymin Uracil verwendet. Es entsteht also als DNA-Kopie eine RNA. Den Transkriptionsstart gibt ein Promotor (bestimmte Basenpaare (TATAA: Pribnow-Box, auch TATA-Box)) an, das Ende ein Terminatorsignal (Poly-A Signal), dazwischen liegt die mRNA (messenger-RNA). Sie enthält in komplementärer Sequenz die abgeschriebene DNA in Einzelstrangform. Nach dem Abschreiben der DNA muss es einen Prozess geben, der die Genabschrift (mRNA) so bearbeitet, dass die Introns entfernt werden. Diesen Vorgang nennt man mRNA-Reifung, das Herausschneiden der Introns heißt RNA-Splicing. Erst durch das Splicing können einzelne Gene differenziert werden.



In der Abbildung ist das Splicing der RNA dargestellt.

Translation: Die Translation ist der Prozess, bei dem die mRNA-Codonsequenz in Aminosäuren übersetzt wird. Das Startsignal für die Synthese wird wiederum durch eine bestimmte Nukleotidsequenz, dem Startcodon, gegeben. Das Ende der Synthese ist durch ein Stopcodon gegeben. In den Ribosomen im Zellplasma werden die jeweiligen Aminosäuren synthetisiert und zum fertigen Protein verknüpft, welches dann an seinen „Arbeitsplatz“ transportiert wird.