

# Zusammenfassung: Biologie Kurs Q11 im G8

## Molekulargenetik

### 1. Nucleinsäuren – die Träger der Erbinformation

#### 1.1 Bausteine der DNA

Bei der Erforschung ihrer chemischen Struktur wurde die DNA zunächst in ihre Bausteine zerlegt und diese dann analysiert

- **Zucker** und zwar Desoxyribose
- **Phosphat** (nie „Phosphor“, denn roter, noch schlimmer aber weißer Phosphor stellen Gefahrstoffe dar, während Phosphat ein ausgesprochen harmloser Stoff ist, der allenfalls für Überdüngung verantwortlich ist)
- **Kernbasen**: 4 unterschiedliche Typen mit den Namen Adenosin (A), Thymin (T), Cytosin (C) und Guanin (G)

Zahlenverhältnisse, in welchen diese Bestandteile vorkommen und zwar bei verschiedenen Lebewesen. Das Ergebnis ließ ihn aufhorchen:

- Phosphat : Zucker : Nucleinsäure = 1 : 1 : 1

Und noch mehr:

- A : T = 1 : 1 sowie C : G = 1 : 1

Wohingegen andere Kombinationen wie A : C oder T : G überhaupt keine Regelmäßigkeit zeigten.

#### 1.2 Watson-Crick-Modell der DNA

Im **Strickleitermodell der DNA** gilt:

Die „Holme“ werden von einer Kette aus Zucker und Phosphat gebildet.

Die „Splossen“ bestehen jeweils aus einem Paar von Kernbasen; jede Kernbase ist mit einem Zucker eines „Holmes“ verbunden; die Kernbasen-Paare sind untereinander über Wasserstoff-Brücken verbunden. Dabei paaren sich jeweils A mit T sowie C mit G. Weil die beiden sich paarenden Kernbasen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zusammen passen, die eine also das Negativ zur anderen darstellt, spricht man von einer komplementären Basenpaarung.

Im Gegensatz zu einer Holzleiter kann eine Strickleiter zur Doppelhelix verdreht werden.

Eselsbrücke, bezogen auf die Form der Kennbuchstaben in Blockschrift:

**„Eckig paart mit eckig und rund mit rund.“**

- Antiparallele Anordnung der Stränge: Die Leserichtungen der beiden miteinander verbundenen DNA-Einzelstränge gehen in entgegengesetzte Richtungen; man bezeichnet dies als antiparallel.
- Das Nukleotid, -e: Ein zusammengesetztes Molekül aus Kernbase, Zucker und Phosphat erhält die Bezeichnung Nukleotid. Ein DNA-Strang besteht damit aus einer sehr langen Abfolge von Nukleotiden.

Das **Reißverschluss-Modell der DNA** zeigt andere Aspekte dieses Makromoleküls auf: Ein Reißverschluss zeichnet sich dadurch aus, dass er Scherkräften, die senkrecht auf den Verlauf seiner Zähne einwirken, standhält und sich nicht öffnet, dass er sich aber bei Einwirken einer Kraft, die in Richtung seiner Zahnreihe wirkt, problemlos öffnen lässt und zwar (nur) Zahn für Zahn.

Die insgesamt extrem vielen Wasserstoff-Brücken zwischen den Nukleotiden halten Scherkräften sehr gut stand. Dadurch ist die DNA stabil und haltbar. Sie kann aber leicht geöffnet werden, wenn eine Kraft in Längsrichtung auf sie einwirkt, weil dann Wasserstoffbrücke für Wasserstoffbrücke getrennt wird. Dies wird durch ein Enzym bewirkt, das den Namen Helicase trägt

### 1.3 Vergleich von DNA und RNA

Eigenschaft	DNA	m-RNA
Anzahl der Einzelstränge	2-strängig	1-strängig
Länge	meist lang bis sehr lang	kurz
Vorkommen	im Zellkern von Eukaryoten	im Cytoplasma
Dauer der Existenz	sehr lange	kurz
Zucker-Baustein	Desoxyribose	Ribose
komplementäre Base zu Adenin	Thymin	Uracil*

### 1.4 Die Replikation – Herstellung von DNA-Kopien

#### Das Meselson-Stahl-Experiment

drei verschiedene Methoden denkbar:

- konservativ: Der ursprüngliche DNA-Doppelstrang bleibt komplett erhalten, ein weiterer wird komplett neu synthetisiert.
- 
- **semikonservativ: Der ursprüngliche DNA-Doppelstrang wird in seine Einzelstränge aufgetrennt; an jedem Einzelstrang wird der Gegenstrang neu ergänzt. (Wortherleitung: *semi*, lateinisch: halb)**
- dispers: wie semikonservativ, aber nicht über die gesamte Länge eines DNA-Strangs, sondern in Abschnitten, so dass jeder Einzelstrang der replizierten DNA abwechselnd alte und neue Abschnitte trägt.

#### Zusammenfassung: Ablauf der Replikation

Das Enzym **Helicase** entdrillt die Doppelhelix der DNA und trennt die beiden Einzelstränge voneinander (Reißverschlussmodell: der Zipper). Der Enzymkomplex **DNA-Polymerase** setzt sich auf einen Einzelstrang, katalysiert die Paarung von einzelnen DNA-Nukleotiden mit diesem Einzelstrang, und verbindet sie zu einem durchgehenden Strang.

Problem : die DNA-Polymerase kann nur in 1 Richtung arbeiten und fährt deshalb auf dem Gegenstrang in die „falsche“ Richtung. Lösung: Sie fährt immer nur ein kurzes Stück weit, springt von der DNA ab, setzt sich weiter vorne wieder drauf und synthetisiert den neuen DNA-Strang bis zur bereits replizierten Stelle usw. Diese sogenannten **Okazaki-Stücke** (benannt nach ihrem Entdecker) werden anschließend vom Enzym **Ligase** zu einem durchgehenden Strang verbunden.

Wichtige Begriffe: Replikationsgabel, Leit- und Folgestrang, Primer (Primase), Proteine, die verhindern, dass die beiden DNA-Einzelstränge sich hinter der Helicase wieder miteinander verbinden (siehe Tabelle)

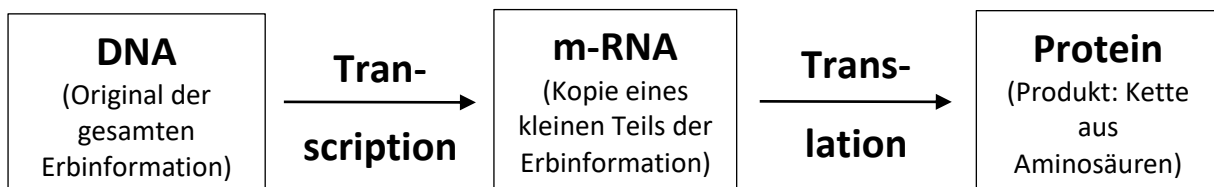
**An dieser Stelle ein Vergleich zwischen Replikation und Transkription, da dies sehr oft verwechselt bzw. vermischt wird!**

Vorgang	Replikation	Transcription
Zweck	Identische Verdopplung der gesamten DNA	Herstellung der Kopie eines einzelnen Gens
Produkt	vollständige DNA-Stränge	kurze m-RNA
beteiligte Enzyme	Helicase, <b>DNA</b> -Polymerase, Ligase, Primase, Topoisomerase	<b>RNA</b> -Polymerase

## 1.5 Von der Information zum Produkt

### Übersicht über die Proteinbiosynthese

- Der Informationsspeicher DNA liegt bei Eukaryoten geschützt im Zellkern und umfasst die gesamte genetische Information des Lebewesens.
- Im Vorgang der **Transcription** wird die Kopie von einem kleinen Ausschnitt der DNA hergestellt, der den Bauplan für ein bestimmtes Protein enthält: die m-RNA (messenger- oder Boten-RNA). Sie verlässt den Zellkern und gelangt ins Cytoplasma.
- Im Vorgang der **Translation** sorgen Ribosomen dafür, dass einzelne Aminosäuren in genau der Reihenfolge zu einer Kette verbunden werden, die durch die Information auf der m-RNA vorgeschrieben wird.



#### Fachbegriffe:

- das Gen = DNA-Abschnitt mit der Information für ein Protein
- die Transcription = Herstellung der Kopie eines kurzen DNA-Abschnitts in Form einer m-RNA
- die Translation = Herstellung eines Proteins anhand der Information auf der m-RNA im Ribosom

### 1.5.1 Die Transcription

- codogener Strang der DNA; er dient als Vorlage für die Kopie
- nicht-codogener Strang der DNA; wird nicht kopiert (*In den Büchern tauchen Begriffe wie „Codestrang“ bzw. „codierender Strang“ auf, die verwirren und nicht verwendet werden sollten.*)
- m-RNA, einsträngig, kurz, komplementär zum codogenen Strang, Leserichtung (während der Synthese) antiparallel zum codogenen Strang

- Nukleotid- bzw. Basen-Sequenz = Abfolge der Nukleotide bzw. Kernbasen in Leserichtung (die Leserichtung auf DNA und m-RNA sollte konsequent jedes Mal mit 3' bzw. 5' angegeben werden)
- RNA-Polymerase: (Enzymkomplex)
  - entdrillt die Doppelhelix der DNA
  - trennt die beiden DNA-Stränge Schritt für Schritt wie der Zipper eines Reißverschlusses
  - synthetisiert die m-RNA, indem nacheinander einzelne **RNA**-Nukleotide mit den Kernbasen des codogenen DNA-Strangs gepaart und im Anschluss miteinander verbunden werden
  - trennt die m-RNA vom codogenen DNA-Strang ab

### 1.5.2 Der genetische Code

Bei der Translation wird eine Information, die in einem 4-Zeichen-Code notiert ist (4 Basen der DNA bzw. der m-RNA), übersetzt in eine Information, die in einem 20-Zeichen-Code notiert ist (20 Aminosäure-Typen der Proteine). Fragestellung: Wie viele Zeichen muss ein „Wort“ in der Basen-Sprache haben, damit jedes der 20 Zeichen der Aminosäure-Sprache eindeutig bestimmt ist? Lösungsweg:

Wortlänge in der Basen-Sprache	Anzahl unterschiedlicher Wörter
1 Zeichen	4: A, T, C, G
2 Zeichen	16: z. B. AA, AT, AC, AG, TA, TT ...
3 Zeichen	64: z. B. AAA, AAT ...

**Eigenschaften des genetischen Codes:** Der genetische Code ist ...

- ... ein Triplet-Code: Jedes Codewort auf der m-RNA besteht aus einer Abfolge von 3 Nucleotiden.
- ... nicht überlappend: Die Codewörter stoßen aneinander, sie überlappen sich nicht.\*
- ... eindeutig: Ein Basen-Triplett codiert eine bestimmte Aminosäure.
- ... degeneriert: Eine Aminosäure kann durch 1-6 Basen-Triplets codiert werden.\*\*
- ... universell: Der genetische Code gilt für alle Lebewesen (und Viren).\*\*\*

Drei Triplets codieren keine Aminosäure, sondern dienen als Stopp-Codons (Beendigung der Proteinbiosynthese).

Zwei Triplets dienen als Start-Codons (Start der Proteinbiosynthese); sie codieren jeweils eine Aminosäure.

Fachbegriffe:

- das (Basen-)Triplett, -s = das Codon, -en
- das Start-, Stopp-Codon

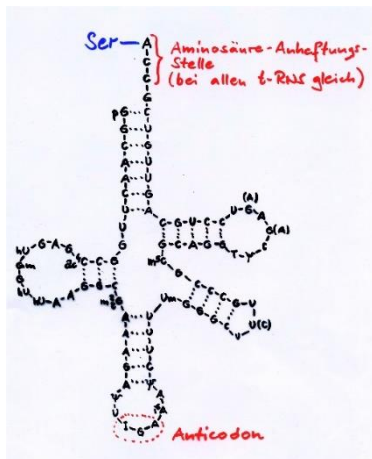
### 1.5.3 Die Translation

#### a) Die t-RNA (transfer-RNA)

kurzer RNA-Strang; teilweise mit komplementärer intramolekularer Basenpaarung, so dass eine Kleeblattform entsteht; trägt am 3'-Ende die Aminosäure; trägt auf der gegenüber liegenden Schleife das sogenannte Anticodon, das komplementär zum Codon auf der m-RNA ist.

Es gibt 61 Typen von t-RNA in der Zelle (64 Codons minus 3 Stopp-Codons). Jede t-RNA trägt eine bestimmte („ihre“) Aminosäure.

Die t-RNAs schaffen die Verbindung zwischen dem Codon (über ihr Anticodon) und der Aminosäure und sind damit die Träger des genetischen Codes.



#### b) Das Ribosom

Ribosomen bestehen aus einer kleinen und einer großen Untereinheit, die jeweils aus mehreren Bauteilen zusammengesetzt sind (Protein-Moleküle und kurze r-RNA-Moleküle). Aufgrund ihres sehr komplexen Aufbaus können sie chemische Vorgänge spezifisch katalysieren. Ribosomen befinden sich teils frei im Cytoplasma, teils sitzen sie auf dem Endoplasmatischen Retikulum („raues ER“).

#### c) Der Ablauf des Translations-Vorgangs

- Die beiden Untereinheiten eines Ribosoms setzen sich in der Nähe eines Start-Codons auf die m-RNA.
- Ein Ribosom besitzt Taschen, in welche t-RNAs gelangen, so dass sich ihr Anticodon mit dem Codon auf der m-RNA paart.
- Zwei nebeneinander liegende Aminosäuren werden miteinander verbunden.
- Die Bindung der vorletzten Aminosäure zu ihrer t-RNA wird gespalten. Die unbeladene t-RNA diffundiert weg.
- Das Ribosom rückt um ein Triplet auf der m-RNA weiter, die nächste t-RNA dockt an, ihre Aminosäure wird an die letzte Aminosäure gebunden usw.
- Sobald in der leeren Tasche ein Stopp-Codon auftaucht, kann keine Paarung mit einer t-RNA stattfinden; nach kurzer Zeit wird die Aminosäurekette freigesetzt und die beiden Untereinheiten des Ribosoms trennen sich von der m-RNA.

## 1.6 Regulation der Genexpression

### 1.6.1 das Operon-Modell

Problemstellung: Nicht jedes Protein wird zu jeder Zeit in jeder Zelle in beliebiger Menge benötigt. So wird das Eiweiß abbauende Enzym Pepsin nur von Magenwand-Zellen hergestellt, je nach Bedarf; Bakterien produzieren das Milchzucker abbauende Enzym Lactase nur, wenn ihnen Milchzucker als Nahrung zur Verfügung steht, usw. Alle Zellen eines Organismus besitzen dessen vollständige Erbinformation (Totipetenz), aber nur ein kleiner Teil davon wird in der Proteinbiosynthese umgesetzt.

Es gibt verschiedene Mechanismen, die dafür sorgen, dass Proteine nur in der richtigen Zelle zum richtigen Zeitpunkt und in der richtigen Menge produziert werden. Der erste Schritt dieser Regulation besteht darin, die Produktion der m-RNA zu blockieren bzw. anzuwerfen.

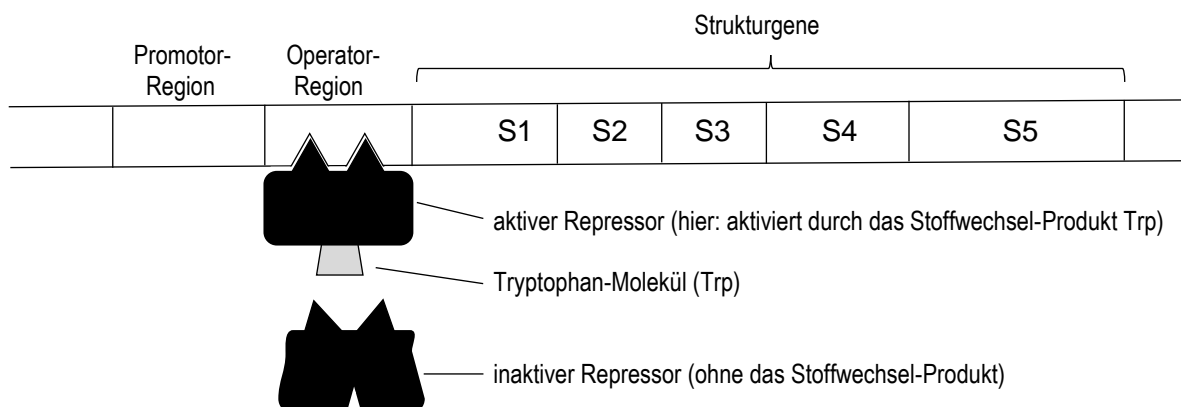
1961, also erst 8 Jahre nach Veröffentlichung der DNA-Struktur durch Watson und Crick und noch bevor der genetische Code vollständig bekannt war, entwickelten die französischen Wissenschaftler François Jacob und Jacques Monod das sogenannte Operon-Modell der Genregulation. Als Modellorganismus diente *Escherichia coli*, also ein Prokaryot. Sie erhielten dafür 1965 den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin, der recht selten nach Frankreich geht.

Das **Operon** umfasst folgende hintereinander liegende Abschnitte der DNA

- Der Promotor (die Promotor-Region) ist die Ansatzstelle der RNA-Polymerase an der DNA (nicht verwechseln mit dem Start-Codon!).
- Der Operator (die Operator-Region) ist die Ansatzstelle für den Repressor, ein Protein, das sich je nach äußeren Umständen auf die DNA setzt und damit die Synthese einer m-RNA blockiert (aktiver Repressor) bzw. sich von der DNA löst und damit die Synthese einer m-RNA frei gibt (inaktiver Repressor); ob der Repressor aktiv oder inaktiv ist, hängt von seiner dreidimensionalen Form ab.
- Die Strukturgene enthalten die genetische Information für den Bau unterschiedlicher Proteine

#### Beispiel 1: das Trp-Operon (anabolischer Stoffwechsel: Endprodukt-Hemmung)

*E. coli* benötigt zum Aufbau körpereigener Proteine unter anderem die Aminosäure Tryptophan (abgekürzt: Trp). Wenn diese Aminosäure in der Nahrung nicht in genügender Menge vorkommt, kann sie durch das Bakterium selbst hergestellt werden. Für diese Synthese sind Proteine nötig, die von den Strukturgenen S1 bis S5 codiert werden.



Situation bei Tryptophan-Überschuss in der Bakterienzelle: Etliche Tryptophan-Moleküle bewegen sich einzeln im Cytoplasma; eines davon dockt an ein inaktives Repressor-Molekül an und verändert dadurch dessen dreidimensionale Struktur. Das nunmehr aktive Repressor-Molekül dockt an die Operator-Region der DNA an und blockiert somit die Synthese einer m-RNA an dieser Stelle. Die RNA-Polymerase kann zwar nach wie vor an der Promotor-Region andocken, sich aber nicht weiter bewegen, die Transcription ist blockiert.

Situation bei Tryptophan-Mangel in der Bakterienzelle: Es sind so wenige Tryptophan-Moleküle im Cytoplasma vorhanden, dass das am Repressor-Molekül angedockte Tryptophan-Molekül sich ablöst und im Rahmen der Proteinbiosynthese sehr schnell in eine Aminosäurekette eingebaut wird. Dadurch wird aus der zuvor aktiven jetzt die inaktive Form des Repressor-Moleküls, das nun nicht mehr an die DNA angedockt sein kann und sich deshalb von ihr ablöst. Dadurch kann ein RNA-Polymerase-Molekül, das an der Promotor-Region andockt, sich über die Operator-Region hinweg bewegen und eine m-RNA herstellen, die die Informationen der Strukturgene S1 bis S5 hintereinander enthält.

### **Beispiel 2: das Lac-Operon** (katabolischer Stoffwechsel: Substrat-Induktion)

E. coli bildet normalerweise keine Enzyme aus, mit denen der eher selten vorkommende Milchzucker (Lactose: Lac) abgebaut werden kann. Wenn aber eine Nahrungsquelle genügend Lactose enthält, stellen die Bakterien in kurzer Zeit diese Enzyme selbst her.

Das Lac-Operon enthält neben einem Promotor und einem Operator eine Abfolge von drei Strukturgenen

Bei Abwesenheit des Substrats Lactose ist der Repressor des Lac-Operons aktiv (an ihn ist in diesem Zustand kein weiteres Molekül angedockt), d. h. der Repressor ist an die DNA angedockt und blockiert die Transcription. Gelangt dagegen Lactose ins Innere der Bakterienzelle, dann dockt ein Lactose-Molekül an den Repressor an, wodurch dieser in den inaktiven Zustand kommt und sich von der DNA ablöst, sodass die Transcription ablaufen kann.

#### Fachbegriffe:

- das Operon
- der Promotor, die Promotor-Region
- der Operator, die Operator-Region
- der Repressor, das Repressor-Molekül

## **1.6.2 Besonderheiten bei Eukaryoten: das Spleißen**

Bei Eukaryoten liegt die DNA in Form von linearen Chromosomen verschlossen im Zellkern. Bei Prokaryoten wird die von der RNA-Polymerase erzeugte m-RNA direkt von den Ribosomen abgelesen und für die Proteinbiosynthese verwendet.

Bei Eukaryoten wird die von der RNA-Polymerase erzeugte sogenannte **prä-m-RNA** drei Veränderungen unterworfen, bevor sie von den Ribosomen abgelesen wird; dafür verwendet man den aus dem amerikanischen Ausdruck „*processing*“ entlehnten Begriff „**RNA-Prozessierung**“ (Verb: prozessieren). Die RNA-Prozessierung findet im Zellkern während bzw. kurz nach der Transcription statt.

### a) Das Spleißen (amerikanisch: *splicing*)

Im Deutschen bedeutet das Verb spleißen u. a.: ein Seil auseinander drehen, aber auch: zwei zunächst auseinander gedrehte Seilenden durch Verwinden miteinander verbinden.

Eukaryoten-Gene sind wie ein Mosaik aufgebaut: Codierende Abschnitte, die **Exons** (*expressed region*), wechseln sich mit nicht codierenden Abschnitten, den **Introns** (*intervening region*) ab.

Beim Spleißen werden die Introns herausgeschnitten und die Exons miteinander verbunden.

Nachteil: hoher Aufwand an Material und Energie

Vorteil: Durch (sehr seltene) Verlagerung der Schnittstellen können Teile von Exons zu Introns werden und umgekehrt. So sind in (evolutionsbiologisch) kurzer Zeit umfangreiche Mutationen möglich, die eventuell die Lebenschancen des Organismus erhöhen können.

### b) Das Capping (*cap*, englisch: Kappe)

Das 5'-Ende (Vorderende) der gespleißten m-RNA erhält eine Schutzkappe, um auf dem langen Weg zu den Ribosomen im Cytoplasma nicht von Enzymen angegriffen zu werden.

### c) Die Polyadenylierung

An das 3'-Ende (Hinterende) der gespleißten m-RNA wird ein unterschiedlich langer Schwanz aus Adenin-Nukleotiden angehängt (30 bis 200 Nukleotide). Dieser Poly-A-Schwanz wird langsam enzymatisch abgebaut

Fachbegriffe:

- die Prozessierung, prozessieren
- das Exon, -s
- das Intron, -s
- spleißen
- das Capping
- die Polyadenylierung

## 1.7 Genmutationen

die Mutation: Veränderung der Erbinformation;

die Punktmutation: Veränderung, die nur eine einzige Base betrifft

### 1.7.1 Ursachen von Genmutationen

das Mutagen: Strahlung oder Substanz, die Mutationen hervorruft (*genesis*, griechisch: Ursprung)

a) physikalische Mutagene: Strahlung (radioaktive, Röntgen-, harte UV-Strahlung)

b) chemische Mutagene: Gefahrstoffe, die als giftig bzw. umweltgefährlich gekennzeichnet sind (z. B. Nitrosamine, die beim Grillen von fettem Fleisch entstehen; polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe; Sauerstoffradikale, die von sogenannten Radikalfängern abfangen werden können)

c) Ungenauigkeiten bei der Basenpaarung während der Verdopplung der DNA (Replikation); natürliche Mutationsrate bei höheren Organismen =  $10^{-5} - 10^{-9}$  Mutationen pro Gen und Generation; Mutagene erhöhen diese natürliche Mutationsrate



### 1.7.2 Basenaustausch

Phänomen: Eine Kernbase wird durch eine andere ausgetauscht.

Folgen:

- keine Folgen, wenn der Basenaustausch in einem Intron erfolgt; wenn die dritte Base in einem Codon ausgetauscht wird und das neue Codon die selbe Aminosäure codiert (Degeneration des genetischen Codes);
- geringe Auswirkung, wenn die neue Aminosäure der ursprünglichen ähnlich ist (bezüglich Größe, Ladung und Polarität) oder wenn sie im Protein an einer unwichtigen Stelle sitzt.
- gravierende Folgen, wenn die neue Aminosäure der ursprünglichen nicht ähnlich ist und gleichzeitig an einer wichtigen Stelle des Proteins sitzt bzw. wenn durch die Mutation ein Stoppcodon (in einem Exon) entsteht, so dass das neue Genprodukt verkürzt ist

### 1.7.3 Rastermutation

Phänomen: Eine Base fällt heraus (Basenverlust) oder eine Base wird zusätzlich eingeschoben (Baseneinschub).

Folgen: Dadurch wird das Leseraster des Triplett-Codes verschoben, so dass sämtliche Aminosäuren ab der mutierten Stelle falsch sind und das Protein völlig untauglich ist

### 1.7.4 DNA-Reparatur

- a) Fotoreaktivierung mittels Lichtabsorption durch Fotolyase
- b) Ausschneiden (*Excision*) und Ersetzen defekter oder modifizierter Basen
- c) Nukleotidexzisionsreparatur (NER)
- d) Korrekturlesen durch DNA-Polymerase schon während der Replikation