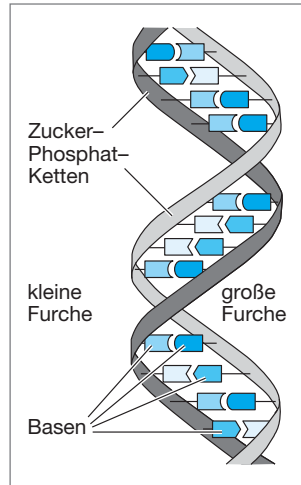


Bausteine der DNA

- DNA bedeutet *deoxyribonucleic acid*;
auf Deutsch: DNS, **Desoxyribonukleinsäure**.
- DNA ist ein **Polymer** aus vielen Nukleotiden.
- Je eine Phosphorsäure, ein Zucker und eine Base bilden ein **Nukleotid**, das Monomer, bzw. einen Buchstaben der DNA.
- Sechs Komponenten bauen ein DNA-Molekül auf:
 - Die **Phosphorsäure** (H_3PO_4) bzw. ihr Anion, das Hydrogen-Phosphat (HPO_4^{2-}).
 - Der Zucker **Desoxyribose**. Desoxyribose ist eine Pentose, ein Zucker mit fünf Kohlenstoffatomen, am Kohlenstoff-Atom 2 fehlt (im Vergleich zur Ribose) ein Sauerstoffatom.
 - Vier verschiedene Stickstoffbasen: Die Pyrimidinbasen **Cytosin** (C) und **Thymin** (T) bestehen jeweils aus einem Ring; die Purinbasen **Adenin** (A) und **Guanin** (G) bestehen aus zwei kondensierten Ringen.
- Die Base Adenin und der Zucker reagieren unter Wasserabspaltung zu einem **Nukleosid**: dem Desoxy-Adenosin. Das Nukleosid reagiert – wieder unter Abspaltung von Wasser – mit einem Phosphorsäure-Molekül zum **Nukleotid**. Aus der Base Adenin entsteht so ein Desoxyadenosinmonophosphat – kurz dAMP. Auf dem gleichen Weg entstehen aus den anderen drei Basen die Nukleotide dGMP, dCMP und dTMP.

Das DNA-Modell

- Im DNA-Molekül sind viele Nukleotide zu **langen unverzweigten Ketten** verbunden.
- Im Rückgrat der Stränge wechseln sich Phosphat-(Phosphorsäure-)Moleküle und Zucker-(Desoxyribose-)Moleküle ab. Jedes Zuckermolekül ist mit einer Stickstoff-Base verbunden.
- Im DNA-Molekül sind zwei Stränge zu einer rechtsgewundenen Doppelschraube aufgewunden: „**Doppelhelix**“. Die Stränge haben **gegenläufige Polarität**.
- In der Doppelhelix stehen sich immer zwei **komplementäre Basen** gegenüber, die untereinander Wasserstoffbrückenbindungen bilden. Dabei paart sich Adenin stets mit Thymin, Guanin mit Cytosin. Zwischen Adenin und Thymin bilden sich zwei, zwischen Guanin und Cytosin drei Wasserstoffbrücken. Die Basen weisen in das Innere der Schraube wie die Sprossen einer Leiter.
- Die Abfolge der Basen ist unregelmäßig wie die Buchstaben eines Buches. In der **Basensequenz** liegt die genetische Information. Sie ist in allen Zellen eines Individuums die gleiche, unterscheidet sich aber bei verschiedenen Organismen.

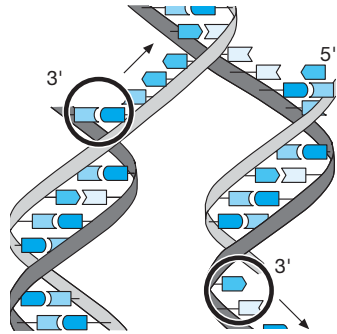


Chromosomen

- Die gesamte DNA einer Zelle bzw. eines Lebewesens bezeichnet man als **Genom**.
- Bei Bakterien ist das DNA-Molekül (**Bakterienchromosom**) zu einem Ring geschlossen. Daneben können **Plasmide** vorkommen, das sind kleinere ringförmige DNA-Moleküle.
- Mitochondrien und Chloroplasten der eukaryotischen Zelle enthalten ebenfalls ringförmige DNA, die ihrem Ursprung nach prokaryotische DNA ist.
- In Eukaryontenzellen ist die DNA in **Chromosomen** organisiert. Jedes Chromosom enthält ein DNA-Molekül. Dieses ist mit basischen Proteinen, den Histonen, vergesellschaftet und bildet das Chromatin.
- Grundbaustein des Chromatins ist das Nukleosom:
Die DNA-Doppelhelix wickelt sich zweimal um einen Kern aus Histonproteinen. Ein kleineres Histonmolekül versiegelt die DNA-Windungen. Aneinandergereihte Nukleosomen sind zu Spulen aufgewickelt. Es entsteht eine Spirale von etwa 30 nm Durchmesser: das Solenoid. Die Solenoide bilden Schleifen von rund 200 nm Länge.

Die Vermehrung der DNA

- Das DNA-Molekül kann sich selbst exakt verdoppeln: **Identische Replikation**. Die Replikation wird durch das Enzym **DNA-Polymerase** katalysiert.
- Die genetische Information ist in der Doppelhelix zweifach vorhanden, ein Strang ist die Vorlage für die Bildung des anderen.
- Bei der Replikation windet sich die Doppelspirale auf. Die beiden Stränge weichen auseinander, eine **Replikationsgabel** entsteht. Jeder Arm dient als Matrize für einen neuen Tochterstrang: Freie Nukleotide heften sich jeweils an die komplementäre Base. Die Nukleotide werden miteinander verknüpft und bilden einen neuen Strang.



- Die DNA-Polymerase wandert stets von 3' in Richtung 5'. Am Leitstrang wandert sie in der Richtung der Replikationsgabel und baut einen fortlaufenden Tochterstrang auf. Auch am Folgestrang wandert die Polymerase von 3' in Richtung 5': Von der Replikationsgabel weg. Dieser Tochterstrang wird diskontinuierlich gebildet. Das Enzym DNA-Ligase fügt die Teilstücke, die **Okazaki-Fragmente**, zu einem durchgehenden Strang zusammen.

DNA und RNA

- RNA (*ribonucleic acid*, auf Deutsch: Ribonukleinsäure, RNS) ist wie DNA ein Polynukleotid, eine Kette von vielen Nukleotiden.
- RNA und DNA unterscheiden sich in mehreren Aspekten:
 - RNA enthält statt der Desoxyribose den Zucker **Ribose**.
 - Die Base Thymin ist durch **Uracil** ersetzt. Uracil hat dieselben Paarungseigenschaften wie Thymin.
 - RNA ist **einsträngig**, sie bildet keine Doppelhelix; auf kurzen Strecken kann sie Rückfaltungen ausbilden, die einer Doppelhelix gleichen.
 - RNA-Moleküle sind **kleiner** und beweglicher als DNA-Moleküle.
 - Ein DNA-Molekül wird so alt wie eine Zelle, RNA ist **kurzlebiger**.
- An der Proteinbiosynthese sind drei verschiedene Typen von RNA-Molekülen beteiligt:
 - Die **mRNA** (*messenger*-RNA = Boten-RNS) trägt den Bauplan für ein Protein aus dem Zellkern in das Cytoplasma.
 - Ribosomen, die Protein-Fabriken der Zelle, sind teils aus Protein, teils aus rRNA aufgebaut. Ribosomale RNS oder **rRNA** macht bis zu 90% des RNA-Gehalts einer Zelle aus.
 - **tRNA**-Moleküle (*transfer*-RNA = Überträger-RNS), transportieren die Aminosäuren zu den Ribosomen. Bei zweidimensionaler Darstellung ähneln tRNA-Moleküle einem Kleeblatt.

Proteinbiosynthese – Transkription

- Zur Herstellung eines Proteins wird zunächst eine Kopie der Erbinformation im Zellkern hergestellt (mRNA): **Transkription**. Die mRNA wird aus dem Kern exportiert.
- Der Ablauf der Transkription ist bei Prokaryonten besonders einfach.
- Die Transkription wird durch das Enzym DNA-abhängige **RNA-Polymerase** (= RNA-Transkriptase) katalysiert.
- Zur **Initiation** heftet sich die RNA-Polymerase an den **Promotor**, das ist ein kurzer DNA-Bereich, der vor jedem Gen liegt. Das Enzym löst eine Reaktionsfolge aus, die den DNA-Doppelstrang entdrillt und die Einzelstränge zum Ablesen verfügbar macht.
- Abgelesen wird der **codogene Strang**. Von diesem wird eine komplementäre einzelsträngige mRNA hergestellt, die in ihrer Basenfolge dem nicht abgelesenen DNA-Strang entspricht.
- Die Transkription ist abgeschlossen, wenn die RNA-Polymerase ein Terminations-Signal am Ende des Gens erreicht. Dieses bewirkt das Ablösen der RNA-Polymerase von der DNA.

Transkription und Prozessierung bei Eukaryonten

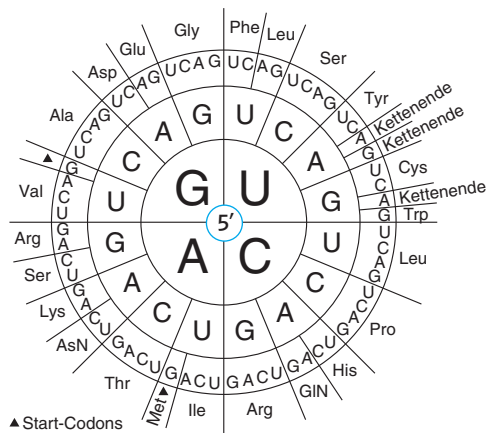
- Bei Eukaryonten werden nur bestimmte Bereiche der DNA, die **Exons**, in Proteine übersetzt.
- Im Zellkern wird ein Abschnitt der DNA als RNA abgelesen. Das Primär-Transkript (die **prä-mRNS**, pre-mRNA: *precursor messenger ribonucleic acid*) wird im Zellkern bearbeitet; sie wird zerschnitten und neu zusammengesetzt: Spleißen oder *splicing*. In der fertigen mRNA tauchen nur die abgelesenen Exons auf.
- Der Rest, das sind die Introns, wird ausgeschnitten und abgebaut. Durch alternatives Spleißen können aus demselben DNA-Abschnitt unterschiedliche mRNA-Moleküle entstehen.
- Die mRNA erhält am 5'-Ende eine Kappe (*cap*); am 3'-Ende wird eine Poly-Adenosin-Sequenz (Poly-A-Schwanz) angehängt. Durch diese Bearbeitung (Prozessierung, *processing*) entsteht die **reife mRNA**. An Proteine gebunden verlässt die mRNA durch eine Kernpore den Zellkern und wird auf den Ribosomen zur Proteinsynthese abgelesen.

Proteinbiosynthese – Translation

- Der zweite Schritt der Proteinsynthese, die **Translation**, findet im Cytoplasma statt. Bei der Translation wird die Codonfolge auf der mRNA in die Aminosäurefolge im Protein übersetzt. Beteiligt sind: mRNA, tRNA, Ribosomen, Aminosäuren.
- tRNA-Moleküle tragen auf einer Seite eine Aminosäure (**Amino-Acyl-tRNA**), auf der anderen das Anticodon, ein **Basentriplett**, das komplementär ist zu den mRNA-Codons.
- Ablauf der Translation:
 - **Initiation:** Das Ribosom bringt die mRNA und eine tRNA, die eine Aminosäure trägt (eine Amino-Acyl-tRNA), so zusammen, dass sich an ein **Codon auf der mRNA** ein komplementäres **Anti-Codon der tRNA** anlagert. Zuerst gelangt das Startcodon 5'-AUG-3' ins Ribosom. Die tRNA, die das Anticodon 3'-UAC-5' und die Aminosäure Methionin trägt, paart sich mit dieser Stelle der mRNA. Damit ist das Leseraster für die mRNA festgelegt.
 - **Elongation:** Die mRNA bewegt sich um ein Codon weiter. Das nächste passende tRNA-Molekül, das eine Aminosäure trägt, nimmt seinen Platz ein. Die Aminosäuren werden durch ein Enzym verknüpft. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis alle Codons auf der mRNA nacheinander abgelesen und die entsprechenden Aminosäuren zum Protein verknüpft worden sind. Während die Aminosäurekette wächst, lösen sich die tRNA-Moleküle vom anderen, bereits fertigen Ende wieder ab.
 - **Termination:** Wenn sich die mRNA bis zu einem Terminationscodon durch das Ribosom bewegt hat, wird die Translation beendet. Die fertige Aminosäurekette faltet sich am Ende zu einer dreidimensionalen Struktur auf, es entsteht das biologisch aktive **Protein**.

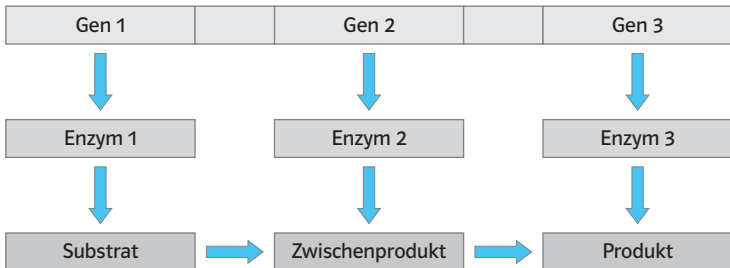
Der genetische Code

- Der **genetische Code** beschreibt die Regel, nach der bei der Translation Nukleinsäuresequenzen in Aminosäurefolgen übersetzt werden.
- Die Reihenfolge der **Basentriplets** (Codons, Dreiergruppen von Basen) bestimmt die Abfolge der Aminosäuren im Polypeptid.
- Eigenschaften des Codes: Der genetische Code ist
 - ein **Triplet-Code**: Die Basen werden in Dreiergruppen (= Triplets) gelesen. Jedes Triplet codiert eine Aminosäure.
 - **nicht überlappend**: Benachbarte Triplets codieren für benachbarte Aminosäuren.
 - **kommatafrei**: Jedes Nukleotid ist Teil eines Codons.
 - **degeneriert**: 61 Triplets codieren für 20 Aminosäuren.
 - **universell**: Bei (fast) allen bekannten Organismen haben die Codons dieselbe Bedeutung.
- Die **Code-Sonne** ist die Übersetzungsanweisung von RNA zu den Proteinen. Sie wird von innen (5') nach außen (3') gelesen.
- 61 Codons werden bestimmten Aminosäuren zugeordnet, drei (UAA, UAG und UGA) dienen als Stoppsignal, eines (AUG) steht für die Aminosäure Methionin und ist Startsignal.



Gen und Genwirkkette

- Der Genbegriff hat sich in der Geschichte der Genetik gewandelt: Mendels Genbegriff kann man durch die Formel „Ein Gen → ein Merkmal“ wiedergeben. Morgan zog aus Kreuzungsversuchen an *Drosophila* den Schluss, dass ein Gen ein kleiner Abschnitt eines Chromosoms ist.
- Nach der „**Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese**“ trägt jedes Gen die Information für ein Enzym: Ein Gen → ein Enzym!
- Heute gilt ein Gen als eine Gruppe von DNA-Abschnitten, die zusammen die Information für ein spezifisches Genprodukt codieren. Dabei kann es sich um ein Polypeptid oder um ein RNA-Molekül handeln.
- Die Ausbildung eines Merkmals wird meist nicht durch ein einziges Enzym, sondern durch eine **Genwirkkette** gesteuert: Dabei sind mehrere enzymatisch kontrollierte Reaktionen hintereinander geschaltet: Hinter jedem Enzym steht ein Gen, das dieses Enzym codiert. Die Ausbildung eines Merkmals wird meist nicht durch ein einziges Enzym gesteuert. Viele enzymatisch kontrollierte Reaktionen sind zu Stoffwechselketten hintereinandergeschaltet:

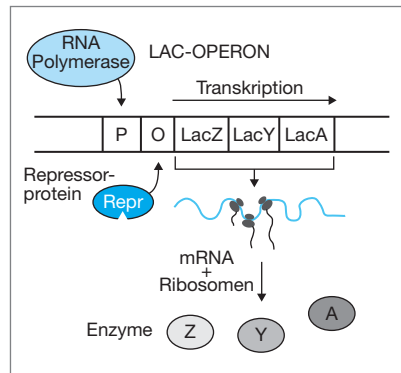


- Abfolgen gengesteuerter Stoffwechselreaktionen bezeichnet man als Genwirkketten.

Genregulation durch Hemmung

- Gene können an- und abgeschaltet oder in ihrer **Aktivität reguliert** werden. Entsprechend wird ein Protein gebildet, nicht gebildet oder mehr oder weniger davon wird produziert. Die Aktivität einzelner Gene wird exakt aufeinander abgestimmt.
- François Jacob und Jacques Monod entwickelten das **Operon-Modell** für die Regulation der Genaktivität bei Bakterien.

- Nach dem Operon-Modell wird die Aktivität der Gene auf der Ebene der **Transkription** reguliert. Neben den Struktur-Genen (z. B.: LacZ) die für Enzyme codieren, liegt ein DNA-Abschnitt, den man als **Promotor (P)** bezeichnet. Dort heftet sich die RNA-Polymerase an die DNA und beginnt mit der Transkription.



- Zwischen Promotor und Struktur-Genen liegt oft ein weiterer Abschnitt, der **Operator (O)**, an den sich ein **Repressor** (ein Protein) anlagern kann, der die Transkription blockiert. Bestimmte Substanzen können den Repressor so verändern, dass er sich vom Operator löst. Das Gen wird aktiv.
- Häufig werden mehrere Struktur-Gene gemeinsam reguliert. Ein System aus Promotor, Operator und mehreren Strukturgenen heißt **Operon**.
- Das Repressor-Protein wird von einem Regulator-Gen codiert.

Genregulation durch Aktivierung

- Wenn das Substrat einer Reaktion die Synthese der beteiligten Enzyme induziert, spricht man von **Substrat-Induktion**.
- Das **Lac-Operon** des Bakteriums *E. coli* ist ein Modellbeispiel für die Regulation abbauender Stoffwechselvorgänge:
 - Nur wenn dem Bakterium Laktose (Milchzucker) angeboten wird, stellt es die Enzyme für den Abbau der Laktose her. Diese Enzyme werden durch Gene codiert, die nebeneinander auf dem Chromosom liegen. Mit dem Promotor- und dem Operator-Gen bilden sie das Lac-Operon.
 - Wenn Laktose in die Zelle aufgenommen wird, bindet sie an den Lac-Repressor und ändert ihn so, dass er sich vom Operator trennt. Jetzt liest die RNA-Polymerase die Struktur-Gene ab. Die gebildeten Enzyme verarbeiten die Laktose.
 - Ist die Laktose verbraucht, so nimmt der Repressor seine ursprüngliche Form ein und bindet an den Operator. Die Transkription endet, Laktose-abbauende Enzyme werden nicht hergestellt.
 - Das Lac-Operon wird nur dann aktiv, wenn keine andere Energiequelle (Glucose) vorhanden ist.
- In Eukaryonten hat jedes Gen seine Promotoren und Operatoren; auch Introns und Sequenz-Wiederholungen spielen eine Rolle bei der Genregulation.
- Die **Epigenetik** befasst sich mit den Faktoren, welche die Aktivität von Genen regeln. Sie erforscht, ob es Aktivitätsmuster gibt, die an Folgegenerationen weitergegeben werden.

Mutation

- Fehler bei der Replikation oder der Weitergabe des Erbguts nennt man **Mutation**. Eine Mutation wird Bestandteil des Erbguts. Ein Organismus mit einer Mutation wird als Mutante bezeichnet.
- Mutationen sind **Evolutionsfaktoren**. Menschen machen sich Mutationen zur Züchtung von Pflanzen und Tieren zunutze.
- Man ordnet die Mutationen drei verschiedenen Typen zu:
 - **Genommutationen** ändern die Zahl der Chromosomen.
 - **Chromosomenmutationen** ändern die Architektur einzelner Chromosomen.
 - Genmutationen oder **Punktmutationen** führen zur Entstehung neuer Allele.
- Ist der Chromosomensatz vervielfacht, so liegt **Polyloidie** (eine Genommutation) vor. Bei Pflanzen ist Polyloidie verbreitet.
 - Bei Autopolyploidie sind homologe Chromosomensätze mehrfach vorhanden.
 - Allopolyploide Pflanzen verfügen über zwei oder mehr nicht homologe Chromosomensätze (z. B.: Kulturweizen).
 - Wenn einzelne Chromosomen fehlen oder überzählig sind, spricht man von Aneuploidie: Bei Trisomie 21 ist das 21. Chromosom dreifach vorhanden.
- Chromosomenmutationen entstehen durch Crossing-over an nicht homologen Stellen von Chromosomen:
 - Deletion: Ein Chromosomenstück geht verloren.
 - Inversion: Ein Bruchstück wird umgekehrt eingebaut.
 - Translokation: Ein Chromosomenstück wird an einer anderen Stelle des Genoms eingebaut.
 - Duplikation: Ein Chromosomenstück wird verdoppelt.

Punktmutationen

- Als Punktmutation (**Genmutation**) wird eine Mutation bezeichnet, bei der eine einzelne Nukleinbase verändert wird. Punktmutationen führen zur Entstehung neuer Allele in einem Genort.
- Der einfachste Fall einer Genmutation ist ein **Basenaustausch** (Substitution). Mutiert eine Nukleotidsequenz, die ein Protein codiert, so entsteht ein
 - Codon das für eine andere Aminosäure codiert: Sinnverändernde (*missense*) Mutation. Die Eigenschaften des betreffenden Proteins können sich tiefgreifend wandeln.
 - Stopp-Codon: *nonsense*-Mutation.
 - Codon, das für die ursprüngliche Aminosäure codiert: stumme Mutation.
 - Codon das eine Aminosäure codiert, die der ursprünglichen sehr ähnlich ist: neutrale Mutation.
- Drastischer als Basenaustauschmutationen wirken sich **Rastermutationen** aus. Sie verändern das Leseraster der RNA bei der Translation.
- **Spontane Mutationen** sind selten. Die Mutationsrate eines Gens liegt bei 10^{-5} bis 10^{-6} pro Generation. Hohe Temperaturen steigern die Mutationshäufigkeit.
- **Mutagene** Strahlen (Röntgen- und Teilchenstrahlen) und verschiedene Chemikalien können Mutationen auslösen.
- Mutationen in Keimzellen (**Keimbahnmutationen**) werden an die Nachkommen weitergegeben und können bei diesen eine Erbkrankheit bedingen. Mutationen in Körperzellen (**somatische Mutationen**) sind an der Zellerterung und an der Bildung von Tumoren beteiligt.

Reparaturenzyme und Tumorbildung

- Zellen verfügen über **Reparaturenzyme**, die Fehler finden und reparieren können. Schäden in der DNA – ausgelöst durch Faktoren der Umwelt oder durch Fehler bei der Replikation – werden meist korrigiert, bevor sie Schäden in der Zelle anrichten.
- Die **DNA-Polymerase** ist ein selbst-korrigierendes Enzym, es erkennt falsch eingebaute Nukleotide, entfernt sie wieder und baut die passenden ein.
- Enzymkomplexe erkennen fehlerhafte Stellen der DNA. **Endonukleasen** hydrolysieren die Phosphodiesterbindungen (Bindungen zwischen Desoxyribose und Phosphorsäure) im fehlerhaften Abschnitt und entfernen die veränderte Nukleotidsequenz. Die Lücke im Einzelstrang wird zum Doppelstrang ergänzt.
- **Krebszellen** teilen sich unkontrolliert und überschreiten die Grenzen ihres Gewebes; sie können ihr Gewebe verlassen und Metastasen bilden.
- Nach dem Zwei-Treffer-Modell führen oft Mutationen in zwei Typen von Genen zur Entstehung eines Tumors: Wenn Proto-Onkogene zu Onkogenen mutieren und Tumor-Suppressorgene beschädigt werden, kann das Zellwachstum außer Kontrolle geraten.
- Chemische **Karzinogene** (z. B. Bestandteile des Teers) und Strahlen (z. B. UV-Strahlung) können Onkogene (Krebsgene) entstehen lassen. Tumor-Suppressorgene können den Zellzyklus nach einer Schädigung anhalten und eine DNA-Reparatur auslösen.
- **Tumoviren** können eine Zelle zur Krebszelle transformieren.