

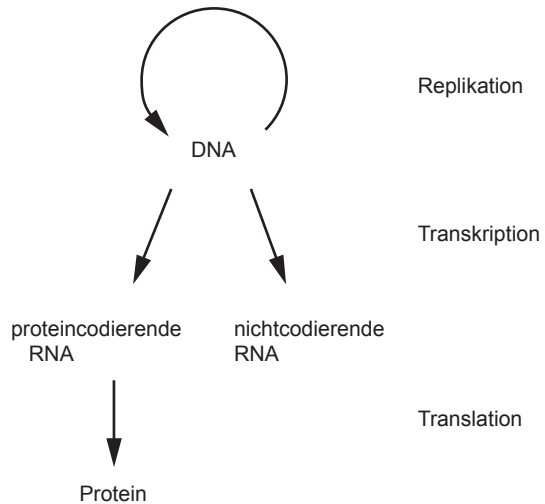
---

## 2.1 Die Desoxyribonucleinsäure (DNA) enthält die Erbinformationen: Was ist DNA?

Wenn aus einem Einzeller, z. B. einem Bakterium, durch Teilung zwei Einzeller werden und durch Teilung der zwei Einzeller wieder je zwei Einzeller und so fort, bis Milliarden gleicher Einzeller entstanden sind, dann ist das erstaunlich, aber durchaus vorstellbar. Eine kleine Zelle wächst zu einer großen Zelle, die sich in zwei kleinere Zellen teilt, die wieder zu großen Zellen heranwachsen und sich teilen. In Wirklichkeit ist es keineswegs einfach. Auch bei Einzellern wird vor jeder Teilung zunächst die Erbinformation verdoppelt. Viele andere Zellkomponenten werden vermehrt, und die Teilungen verlaufen streng kontrolliert. Um wie viel komplexer sind die Vorgänge bei höheren Organismen und erst beim Menschen. Wenn aus einer einzelnen Eizelle und einem Spermium eine Frau oder ein Mann werden, die Keimzellen für einen Menschen der nächsten Generation in sich tragen und so fort von Generation zu Generation, dann gibt es dafür keine einfache Vorstellung oder Erklärung. Die Entwicklung von einer befruchteten Eizelle zu einem fühlenden, denkenden und handelnden Menschen und wieder zu einer befruchteten Eizelle ist ohnegleichen.

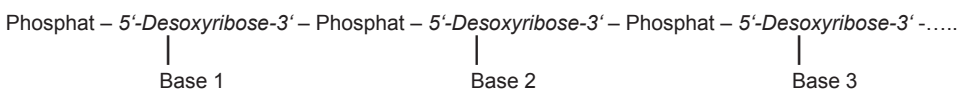
Die wesentlichen Vorgaben für die Entwicklung eines Individuums sind bereits in der Zygote, der befruchteten Eizelle, enthalten. Ein zusätzlicher Stempel wird durch Umwelteinflüsse aufgedrückt. Die genetischen Informationen sind in polymeren Molekülen, den **Desoxyribonucleinsäuren (DNA)** gespeichert. Um welche Informationen handelt es sich dabei? Die DNA enthält die Information für die Herstellung von zwei Hauptkomponenten aller Zellen und Gewebe, der **Ribonucleinsäuren (RNA)** und der **Proteine**. Die DNA ist das stabile Element, das von Zelle zu Zelle und von Generation zu Generation weitergegeben wird. Vor jeder Weitergabe wird die DNA kopiert. Das Kopieren der DNA nennt man **Replikation**. Die DNA dient auch unmittelbar als Vorlage für die Synthese von Ribonucleinsäuren. In den Prozessen der **Transkription** wird die Sequenz der DNA abschnittsweise in Sequenzen verschiedener Klassen von RNA übertragen. RNA-Moleküle einer Klasse,

**Abb. 2.1** Die genetische Information wird von DNA an RNA und Proteine weitergegeben

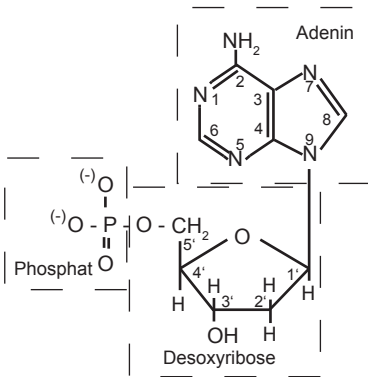


die man als **codierende RNA** oder **Boten-RNA (messenger-RNA, mRNA)** bezeichnet, übernehmen von der DNA die Codierung der Reihenfolge von Aminosäuren in Proteinen und präsentieren diese an den Proteinsynthese-Organellen, den Ribosomen. Die Synthese von Proteinen an Ribosomen wird als **Translation** bezeichnet. Die Information wird somit von der DNA auf RNA und weiter auf Proteine übertragen (Abb. 2.1). Andere RNA-Moleküle codieren nicht für Proteine. Sie haben regulierende Funktionen oder dienen als Katalysatoren und Strukturelemente. Die verschiedenen Sequenzabschnitte der DNA, die funktionelle RNA-Moleküle und Proteine codieren, nennt man **Gene**. Die gesamte DNA eines Organismus, die alle Gene und die zwischen den Genen liegenden Sequenzen einschließt, bezeichnet man als **Genom** des Organismus.

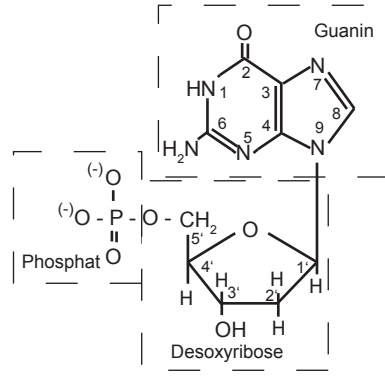
DNA-Polymere bestehen aus vier chemischen Bausteinen, den **Desoxyribonucleotiden** Desoxyadenylat, Desoxyguanylat, Desoxythymidylat und Desoxycytidylat (Abb. 2.2). Die vier Desoxyribonucleotide, vereinfacht auch „Nucleotide“ genannt, unterscheiden sich nur in einem Bestandteil, der stickstoffhaltigen Base, bei der es sich um Adenin (A), Guanin (G), Thymin (T) oder Cytosin (C) handeln kann. In ihren übrigen Bestandteilen, einem Zuckerrest, der Desoxyribose und einem Phosphatrest, sind sie identisch. In der DNA sind die Nucleotide in einer kontinuierlichen Sequenz aneinandergefügt (Abb. 2.3). Ihre Verbindung erfolgt über die Phosphat- und Zuckerreste, die immer in der gleichen Weise orientiert sind. An die 3'-OH-Position des Zuckerrestes eines ersten Nucleotids schließt das zweite Nucleotid mit seinem Phosphatrest an. Das folgende Nucleotid knüpft mit seinem Phosphatrest an die 3'-Position des zweiten Nucleotids an und so fort. Zwischen den Nucleotiden werden Phosphodiesterbindungen ausgebildet. Das Rückgrat der DNA ist somit eine Kette aus Phosphat- und Desoxyribose-Resenen, und jede Desoxyribose ist mit einer Base verbunden:



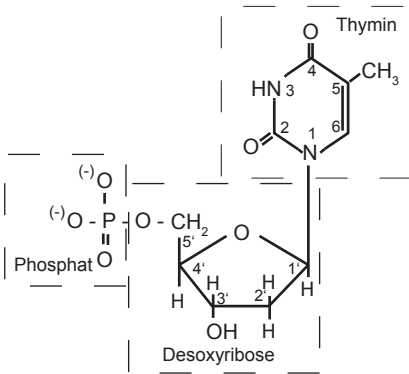
Desoxyadenylat



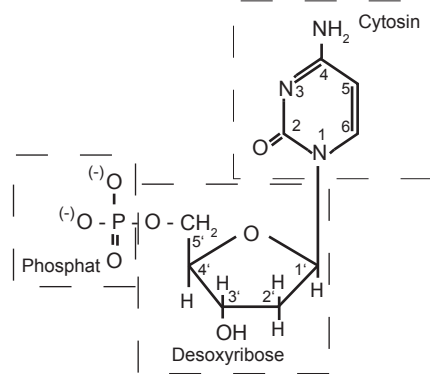
Desoxyguanylat



Desoxythymidylat



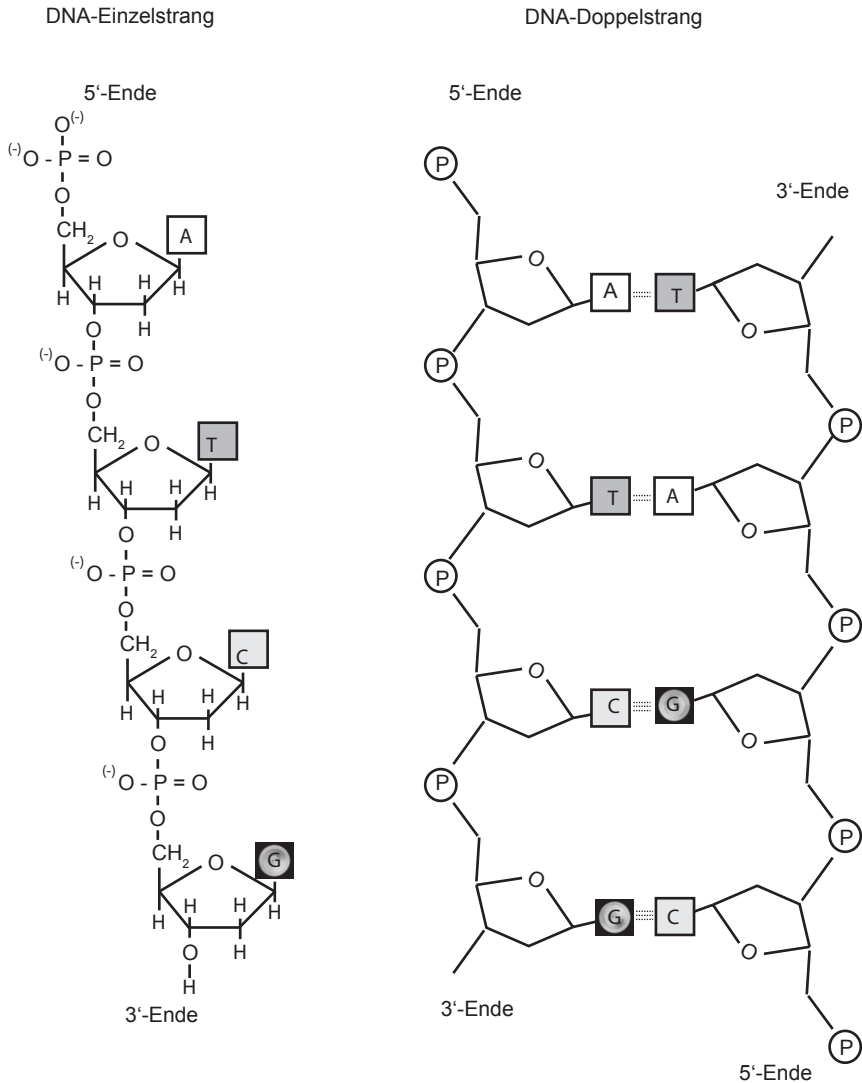
Desoxycytidylat



**Abb. 2.2** DNA-Moleküle sind Polymere aus vier Desoxyribonucleotiden: Desoxyadenylat, Desoxyguanylat, Desoxythymidylat und Desoxycytidylat

Die endständigen Nucleotide zeichnen sich dadurch aus, dass das eine Nucleotid eine freie oder eine mit einem Phosphatrest verknüpfte 5'-OH-Gruppe enthält und das andere eine freie 3'-OH-Gruppe. Das erstere wird als das **5'-Ende**, das letztere als das **3'-Ende** bezeichnet. Nucleotidsequenzen werden üblicherweise in 5'→3'-Richtung geschrieben und die Reihenfolge der Nucleotide wird durch die Abkürzungen der Basen angezeigt. Eine Sequenz der vier Nucleotide Desoxyadenylat, Desoxyguanylat, Desoxythymidylat und Desoxycytidylat wird demnach durch die Folge 5'-AGTC-3' wiedergegeben. Die Reihenfolge der Nucleotide der DNA enthält die Information für die Reihenfolge von Bausteinen in Ribonucleinsäuren und Proteinen. Im Vergleich zu den 26 Buchstaben der deutschen Schriftsprache reichen in der DNA vier Buchstaben für alle Wörter und Sätze aus.

Je zwei lineare DNA-Polymere lagern sich in Zellen zu doppelsträngigen DNA-Molekülen zusammen. Die Einzelstränge sind in den Molekülen entgegengesetzt und rechts-



**Abb. 2.3** Zwei komplementäre DNA-Einzelstränge vereinigen sich zu einem DNA-Doppelstrang

gänglich um eine gemeinsame Achse verdreht angeordnet. Vom Anfang oder Ende eines DNA-Doppelstranges aus gesehen, beginnt ein Strang mit dem 5'-Ende und verläuft in 5'→3'-Richtung. Der zweite Strang beginnt mit dem 3'-Ende und verläuft in 3'→5'-Richtung. Die Verdrehung der Einzelstränge bedingt eine charakteristische helicale Struktur, die „DNA-Doppelhelix“. Im Innern der Doppelhelix befinden sich die Nucleotidbasen der Einzelstränge, während die Zucker- und Phosphatreste außen lokalisiert sind. DNA-Ein-

zelstränge, die sich zu Doppelsträngen zusammenlagern, sind **komplementär**, d. h. sie ergänzen sich. Ihre **Komplementarität** besteht in der paarweisen Anordnung von Nucleotiden: Jedem Desoxyadenylat in einem Polymer steht ein Desoxythymidylat des Partnerpolymers gegenüber und jedem Desoxyguanylat ein Desoxycytidylat. Diese Anordnungen sind nicht zufällig. Die Basen der Nucleotidpaare assoziieren über Wasserstoffbindungen. Eine Wasserstoffbindung entsteht, wenn ein Wasserstoffatom, das an ein elektronegatives Atom gebunden ist, gleichzeitig von einem anderen elektronegativen Atom angezogen wird. In DNA-Doppelsträngen sind die Basen A eines Stranges und die auf gleicher Höhe angeordneten Basen T des Partnerstranges mit zwei Wasserstoffbindungen verbunden. Die Basen G und C werden durch drei Wasserstoffbindungen zusammengehalten. Die komplementäre Anordnung von Nucleotidpaaren erlaubt bei Kenntnis der Sequenz eines Stranges, die Sequenz des Partnerstranges vorherzusagen. Es ist auch offensichtlich, dass in DNA-Doppelsträngen die Summe der Nucleotide Desoxyadenylat plus Desoxycytidylat gleich der Summe der Nucleotide Desoxythymidylat plus Desoxyguanylat ist.

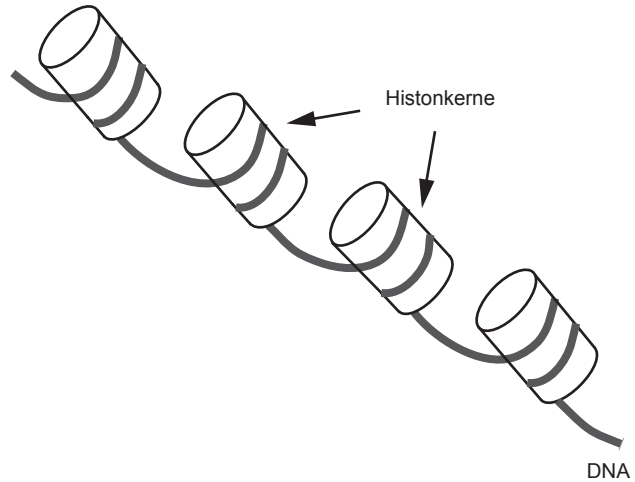
Jede DNA-Doppelhelix kann verschiedene räumliche Strukturen, man sagt auch **Konformationen**, einnehmen. Unter physiologischen Bedingungen dominiert die **B-Form** mit 10,5 Nucleotidpaaren je Helixwindung.

Assoziationen komplementärer DNA-Einzelstränge zu DNA-Doppelsträngen sind reversibel. Die Einzelstränge können wieder voneinander getrennt werden. Im Reagenzglas reicht eine Erwärmung oder die Zugabe von Reagenzien, die Wasserstoffbindungen lösen, aus. In Zellen werden DNA-Doppelstränge durch spezifische Enzyme, sogenannte **Helicasen**, in Einzelstränge aufgewunden. Die Einzelstränge lagern sich, wenn sie nicht durch DNA-bindende Proteine stabilisiert werden, spontan wieder zu Doppelsträngen zusammen.

Die doppelsträngige Struktur der DNA ist sowohl für die Vervielfältigung als auch für die Reparatur der Moleküle ideal. Vor jeder Zellteilung werden DNA-Doppelstränge in Einzelstränge getrennt, und zu jedem Einzelstrang wird ein komplementärer Strang synthetisiert. Dabei entstehen zwei identische DNA-Doppelhelix-Moleküle, die bei anschließender Zellteilung auf die Tochterzellen aufgeteilt werden. Wenn ein DNA-Strang defekt oder unvollständig ist, kann dieser ausgehend von dem komplementären Partnerstrang neu synthetisiert werden. Reparaturprozesse der DNA sind für den Erhalt von Zellfunktionen und eine lange Lebensdauer von Zellen außerordentlich wichtig. Sie sind in dieser Form bei Molekülen einzigartig.

DNA-Polymere sind relativ stabil. Fragmente der DNA des Neandertalers können noch heute aus Knochenresten isoliert werden, die über 40.000 Jahre in der Erde lagerten. Die Moleküle beeindrucken auch durch ihre schiere Größe. DNA-Moleküle des Menschen bestehen aus ca. 50 bis 250 Mio. Nucleotidpaaren und sind in ausgestreckter Form einige Zentimeter lang. Die Moleküle sind mit Proteinen und RNA-Molekülen in **Chromosomen** verpackt. Ein einfacher (haploider) Chromosomensatz besteht aus 23 Chromosomen, jedes mit einem anderen DNA-Molekül. Die Gesamtzahl der Nucleotidpaare des mensch-

**Abb. 2.4** Die DNA ist in der Nucleosomenkette um Komplexe aus Histonproteinen gewunden



lichen Genoms summiert sich auf über 3 Mrd. und die Länge aller 23 DNA-Moleküle auf insgesamt ca. 1 m. Da menschliche Körperzellen über einen doppelten (diploiden) Chromosomensatz verfügen, befinden sich in jeder Körperzelle ca. 2 m DNA.

Was bedeuten 3 Mrd. Nucleotide und 2 m DNA in jeder Zelle? Drei Milliarden Buchstaben sind 1000 Bücher mit je 1000 Seiten und 3000 Buchstaben auf jeder Seite. Eine ganze Bibliothek! Zwei Meter DNA in jeder Zelle sind über 20 Mrd. km DNA in den insgesamt ca.  $10^{13}$  bis  $10^{14}$  Zellen eines erwachsenen Menschen. Zum Vergleich: Der Umfang der Erde am Äquator beträgt ca. 40.000 km und die Entfernungen Erde-Mond und Erde-Sonne betragen ca. 384.400 km beziehungsweise ca. 150 Mio km. Noch erstaunlicher ist die Tatsache, dass die DNA mit ihren über 3 Mrd. Bausteinen vor jeder Zellteilung richtig kopiert wird und das sehr viele Male in der Entwicklung von Geweben und Organen.

Die langen linearen DNA-Moleküle sind in Chromosomen so mit Proteinen und Ribonucleinsäuren verpackt, dass sie in Zellkernen von nur 4–5  $\mu\text{m}$  Durchmesser Platz finden. Das komplexe Material wird **Chromatin** genannt und ist hierarchisch strukturiert. Die Grundstruktur ist eine Kette von **Nucleosomen**. Jedes Nucleosom ist ein Komplex aus Histonproteinen, um den 1,7 Windungen DNA gelegt sind (Abb. 2.4). Die Nucleosomen sind durch kurze DNA-Abschnitte verbunden, an die weitere Histonproteine binden. Nucleosomenketten sind in Filamenten von ca. 30 nm Durchmesser angeordnet, die ihrerseits in Schleifen und Windungen gelegt sind. Kompakte Chromosomen werden nur in einer bestimmten Phase der Zellteilung im Mikroskop sichtbar. In den übrigen Zellzyklusphasen sind die Chromosomen im Zellkern verteilt und nicht unmittelbar kenntlich. Im Chromatin lassen sich dann dichtere und weniger dichte Bereiche unterscheiden, die man als **Heterochromatin** und **Euchromatin** bezeichnet. Die DNA ist nur in dem weniger kondensierten Euchromatin zugänglich. Hier findet an einzelnen DNA-Abschnitten die Synthese von Ribonucleinsäuren statt.

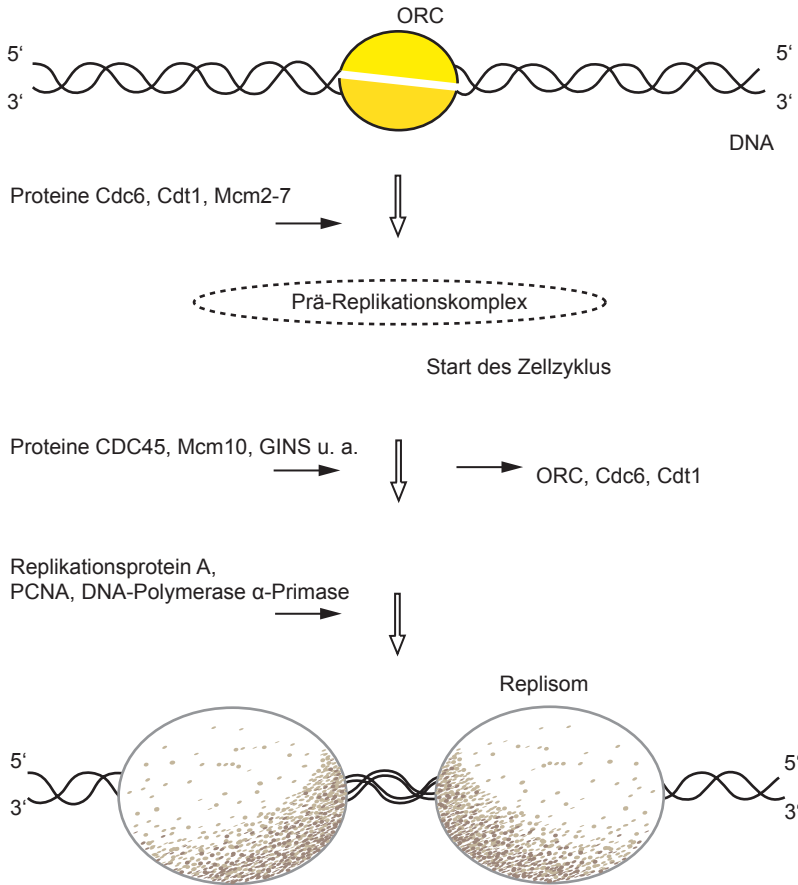
## 2.2 Die Replikation von DNA

Vor jeder Zellteilung wird die DNA kopiert. Aus einem DNA-Molekül entstehen zwei Moleküle, die an die Tochterzellen weitergegeben werden. Das Kopieren erfolgt **semikonser-vativ**, d. h. beide DNA-Doppelstränge, die beim Kopieren entstehen, enthalten je einen Einzelstrang der „alten“ DNA und einen neusynthetisierten Strang. Zellteilungen und Replikationen werden durch das Zellzyklus-Kontrollsystem gesteuert, das in Abschn. 4.2 beschrieben wird. In diesem Abschnitt werden nur die unmittelbaren Vorgänge der DNA-Replikation vorgestellt.

Zelluläre DNA wird durch **DNA-Polymerasen** kopiert. Die Enzyme synthetisieren zu DNA-Einzelsträngen Nucleotid für Nucleotid komplementäre Stränge. Sie wirken effektiv und mit hoher Prozessivität, d. h. ein gegebenes Polymerasemolekül katalysiert viele Zyklen der Anfügung von Nucleotiden. Neben DNA-Polymerasen ist eine Reihe weiterer Enzyme und Proteine an der Replikation von DNA beteiligt:

- **Helicasen** für die Trennung und Aufwindung von DNA-Doppelsträngen in Einzelstränge,
- **Topoisomerasen** für die Beseitigung topologischer Spannungen, die durch die Aufwindung von DNA-Doppelsträngen entstehen,
- **DNA-Bindungsproteine** für die Stabilisierung von DNA-Einzelsträngen,
- **Primase-Enzym** für die Synthese kurzer Starterfragmente,
- **DNA-Ligasen** für die Verknüpfung von DNA-Fragmenten,
- **Replikationsfaktoren**, welche die Anlagerung von DNA-Polymerasen, Helicasen und weiteren Proteinen an DNA unterstützen und ihre Funktionen regulieren.

Die Replikation beginnt an spezifischen DNA-Sequenzen, den **Replikationsursprüngen** (*origins of replication*). Hier lagern **Ursprung-Erkennungskomplexe** (*origin recognition complexes*, ORC) an (Abb. 2.5). Dann binden die Proteine Cdc6 und Cdt1 und laden eine Helicase aus sechs Untereinheiten, Mcm2-7, auf die DNA. Komplexe aus ORC, Cdc6, Cdt1 und Mcm2-7 sind **Präreplikationskomplexe** (*prereplicative complexes*, pre-RC). Sie werden schon am Anfang der ersten Phase des Zellzyklus an Replikationsursprüngen gebildet und sind Voraussetzung für eine DNA-Replikation. Wenn der eigentliche Start eines Zellzyklus gegeben wird, dissoziieren Cdc6 und Cdt1 von den Komplexen, und andere Proteine, darunter Cdc45, Mcm10 und GINS assoziieren unter Bildung von **Präinitiationskomplexen**. Gleichzeitig finden Modifizierungen einzelner Proteine und eine Aktivierung der Helicase Mcm2-7 statt. Mcm2-7 windet an Replikationsursprüngen doppelsträngige DNA in Einzelstränge auf, die durch Anlagerung von **Replikationsprotein A** stabilisiert werden. An den Übergängen von doppelsträngiger zu einzelsträngiger DNA entstehen **Replikationsgabeln**. In dem Maße, wie die Helicase an der DNA vorwärts schreitet und die Doppelhelix aufwindet, werden DNA-Stränge vor der Replikationsgabel verdreht. Die Torsionsspannung wird durch Topoisomerasen, die DNA-Stränge trennen und wieder zusammenfügen, aufgehoben. Schließlich assoziiert **DNA-Polymerase  $\alpha$** . Damit sind die

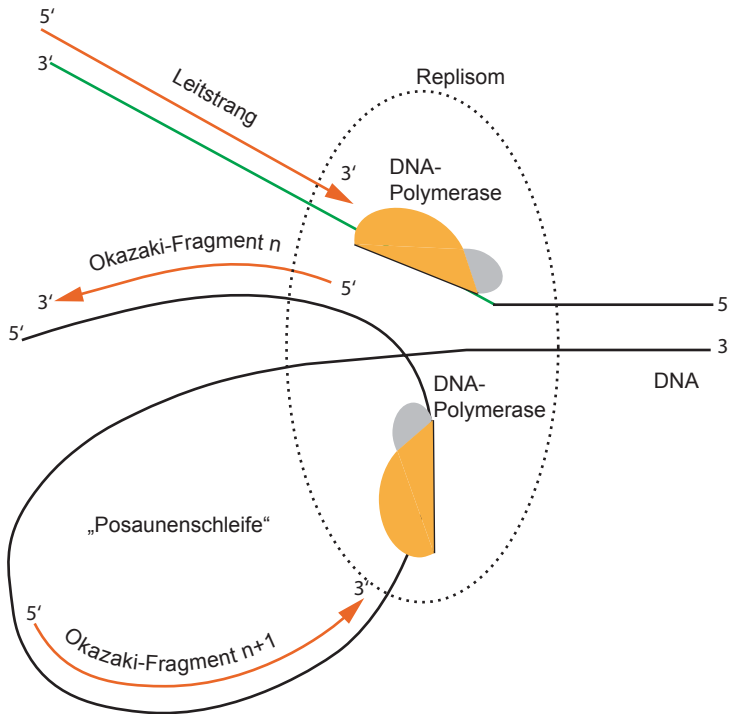


**Abb. 2.5** Erste Schritte der DNA-Replikation: Nach Bindung eines Ursprung-Erkennungskomplexes (ORC) an einen Replikationsursprung assoziieren weitere Proteine. Einige dissoziieren in der Folge wieder, andere kommen hinzu, bis vollständige Initiationskomplexe der Replikation mit DNA-Helicase und DNA-Polymerase entstanden sind

**Initiationskomplexe der Replikation** komplett, und die DNA-Synthese beginnt. Ein vollständiger Komplex von Enzymen und Proteinen der DNA-Replikation wird **DNA-Replikationssystem** oder **Replisom** genannt.

DNA-Polymerasen benötigen als Vorlage nicht nur einen DNA-Einzelstrang, sondern auch einen **Primer**. Primer sind kürzere oder längere Sequenzen aus Desoxyribonucleotiden oder Ribonucleotiden, die an komplementäre DNA-Sequenzen binden und von DNA-Polymerasen in 5'→3'-Richtung verlängert werden. Die Polymerasen katalysieren die Verbindung der 3'-OH-Gruppe am 3'-Ende von Primern mit α-Phosphorylgruppen von Nucleotiden, die angefügt werden sollen. Eine Untereinheit von DNA-Polymerase α hat **Primaseaktivität**. Sie synthetisiert an DNA-Einzelsträngen Primer aus fünf bis zehn Ribonucleotiden, und die Polymeraseeinheit fügt an die Primer Desoxyribonucleotide an. Ribonucleotide ähneln Desoxyribonucleotiden und Ribonucleotidpolymere bilden mit Desoxyribonucleotidpolymeren hybride Doppelstränge (siehe Abschn. 2.3). DNA-Poly-





**Abb. 2.6** Parallele Synthese von Leitstrang und Okazaki-Fragmenten des Folgestranges bei der Replikation von DNA

merase  $\alpha$  synthetisiert ausgehend von den Primern nur kurze DNA-Fragmente. Dann findet ein **Polymerasewechsel** statt. Die weitere Synthese wird von DNA-Polymerase  $\delta$  ausgeführt, die eine viel höhere Prozessivität als DNA-Polymerase  $\alpha$  aufweist. Sie wird durch das **Kernantigen proliferierender Zellen** (*proliferating cell nuclear antigen*, PCNA) an der DNA gehalten und ist dadurch in der Lage, lange DNA-Polymere zu synthetisieren.

PCNA besteht aus drei identischen Monomeren, die jeweils „Kopf an Schwanz“ zu einem Ring zusammengefügt sind. Der Ring kann geöffnet und wieder geschlossen werden. Das **Replikationsprotein C** lädt PCNA auf DNA-Einzelstränge, sodass der PCNA-Ring sie wie eine Klammer umschließt. Der Ring hat eine innere Öffnung von ca. 3,5 nm, durch die DNA-Einzelstränge mit einem Durchmesser von ca. 2,4 nm hindurchgleiten können. DNA-Polymerase  $\delta$  und auch weitere DNA-Polymerasen binden an PCNA und werden durch die **gleitende Klammer** an der DNA gehalten.

Das menschliche Genom enthält insgesamt ca. 30.000 Replikationsursprünge. Jedes Chromosom weist einige Hundert in Abständen von ca. 100 kb auf. Von einem gegebenen Ursprung wird DNA jeweils in beide Richtungen kopiert, und beide Stränge werden gleichzeitig in komplementäre DNA umgeschrieben. Die Synthese der zwei Stränge erfolgt aber unterschiedlich, weil die Stränge entgegengesetzte Orientierungen aufweisen und DNA-Polymerasen neue DNA immer nur in 5'→3'-Richtung synthetisieren (Abb. 2.6). An dem in 3'→5'-Richtung orientierten Vorlagestrang folgt die Polymerase – erst DNA-Poly-

merase  $\alpha$ , dann DNA-Polymerase  $\delta$  – kontinuierlich der Replikationsgabel. Den neusynthetisierten Strang bezeichnet man als **Leitstrang**. Die Synthese an dem komplementären 5'→3'-Vorlagestrang erfolgt nicht kontinuierlich. DNA-Polymerasen erstellen an diesem Strang immer nur kurze Fragmente, sogenannte **Okazaki-Fragmente**, die anschließend zu einem vollständigen Strang, dem **Folgestrang**, zusammengefügt werden. Der 5'→3'-Strang bildet eine Schleife, auch „Pösaunenschleife“ genannt, die gewährleistet, dass sich die Polymeraseeinheit an diesem Strang räumlich in die gleiche Richtung bewegt wie die Polymeraseeinheit an dem 3'→5'-Strang. Nach Verknüpfung von etwa 1000 Nucleotiden zu einem Okazaki-Fragment werden PCNA und Polymerase  $\delta$  am 5'→3'-Strang freigesetzt und weiter „stromaufwärts“, näher zum 3'-Ende, wieder auf die Matrize geladen. Auf diese Weise wird ein Fragment nach dem anderen synthetisiert. Alle enthalten neben der DNA-Sequenz noch ihren RNA-Primer. Die Primer und auch ein Teil der DNA werden durch **DNA-Endonucleasen** entfernt und die Leerstellen anschließend durch DNA-Polymerase wieder aufgefüllt. **DNA-Ligasen** fügen die Fragmente dann zu vollständigen DNA-Strängen zusammen. Sie katalysieren die Bildung von Phosphodiesterbindungen zwischen der 3'-OH-Gruppe am Ende einer DNA-Kette und der 5'-Phosphorylgruppe am Ende einer anderen Kette.

In kernhaltigen Zellen verlaufen DNA-Replikationen mit einer Geschwindigkeit von ca. 50 Nucleotiden pro Sekunde. Das ist im Vergleich zu Geschwindigkeiten von ca. 1000 Nucleotiden pro Sekunde in Bakterien eher langsam. Die geringere Geschwindigkeit wird durch die große Zahl von Replikationsursprüngen in eukaryotischer DNA wettgemacht.

Von größter Bedeutung für die Weitergabe und die Stabilität der Erbinformationen ist die Präzision der Replikation. Fehler müssen möglichst vermieden werden. Eine hohe Kopiergenauigkeit wird durch die Spezifität replikativer Polymerasen gewährleistet, die für jedes Nukleotid eines Matrizenstranges nur das jeweils komplementäre Nucleotid an den neusynthetisierten Strang anfügen. Dabei spielen nicht nur die Wasserstoffbrücken zwischen den Basenpaaren A/T und C/G eine Rolle, sondern auch die räumliche Struktur der Basen. DNA-Polymerase  $\delta$  und andere DNA-Polymerasen verfügen zudem neben ihrer Polymeraseaktivität, mit der sie DNA-Stränge in 5'→3'-Richtung verlängern, auch über eine entgegengesetzte, d. h. in 3'→5'-Richtung wirkende; **Exonucleaseaktivität**, mit der sie „falsche“ Nucleotide wieder entfernen. Diese „Korrekturlesefunktion“ gewährleistet, dass Fehlpaarungen von Nukleotiden (*mismatches*) nahezu vermieden werden. Es tritt nur ein Fehler bei  $10^6$  bis  $10^7$  angefügten Nucleotiden auf. Auch diese hohe Präzision ist für identische Umschreibungen des humanen Genoms mit seinen ca. 3 Mrd. Nucleotiden nicht ausreichend. **DNA-Reparatursysteme** korrigieren auftretende Fehlpaarungen und auch andere Fehler und Beschädigungen der DNA. Ein Reparatursystem beseitigt Nucleotide, die nicht den komplementären Anordnungen A/T und C/G entsprechen („Mismatch-Reparatur“). Andere Systeme schneiden fehlerhafte oder beschädigte Nucleotide und Basen aus neusynthetisierten DNA-Strängen aus und ersetzen sie durch vorgesehene („Nucleotidexzisionsreparatur“, „Basenexzisionsreparatur“). Fehlerhafte DNA-Abschnitte können auch durch **Rekombination** gegen homologe, d. h. ähnliche, DNA-Sequenzen ausgetauscht werden. Bei DNA-Rekombinationen werden DNA-Moleküle aufgebrochen

und in neuen Kombinationen zusammengefügt. Beschädigte DNA-Abschnitte werden durch verwandte Sequenzen aus dem gleichen oder anderen DNA-Molekülen ersetzt.

Wenn während der Synthese Modifizierungen an Nucleotiden von Vorlagesträngen auftreten, die DNA-Polymerase  $\delta$  in ihrer Funktion beeinträchtigen und den Replikationsvorgang unterbrechen, übernehmen Polymerasen mit geringerer Substratspezifität, sogenannte Transläsion-DNA-Polymerasen, die Katalyse der Strangverlängerung über Schadstellen hinweg. Transläsion-DNA-Polymerasen binden wie DNA-Polymerase  $\delta$  an PCNA. Eine stärkere Bindung der Enzyme erfolgt aber erst nach einer Modifizierung von PCNA (Anfügen eines Ubiquitinmoleküls), die durch den Halt von DNA-Polymerase  $\delta$  ausgelöst wird. Transläsion-DNA-Polymerasen verfügen nicht über Korrekturleseaktivität, daher müssen Sequenzfehler, die sie hinterlassen, anschließend durch DNA-Reparatursysteme ausgebessert werden.

---

## 2.3 Wie werden die Informationen der DNA gelesen?

Ausgehend von DNA werden alle Komponenten von Zellen und Geweben synthetisiert und zusammengeführt. Die DNA codiert die verschiedenen Ribonucleinsäuren und Proteine, die in den Prozessen der Transkription und Translation gebildet werden. Ribonucleinsäuren und Proteine gewährleisten ihrerseits vielfältige chemische Reaktionen, in denen nicht nur wieder DNA, RNA und Proteine, sondern auch Polysaccharide, Lipide und andere Verbindungen entstehen. Weitere Substanzen und Ionen werden durch Vermittlung von Proteinen aus dem extrazellulären Milieu aufgenommen. Durch Transkription, Translation und diverse Prozesse unter Beteiligung von RNA und Proteinen werden somit alle Bestandteile von Zellen, in einzelnen Zellen bis zu 100.000 verschiedene molekulare Komponenten, verfügbar.

Ein wesentliches Prinzip der Ausbildung von Zellstrukturen ist die **Selbstorganisation** biologischer Makromoleküle. RNA und Proteine falten spontan in dreidimensionale Strukturen, die durch die Sequenzen ihrer monomeren Bausteine vorgegeben sind. Auch die Assoziation von Makromolekülen und die Bildung supramolekularer Strukturen erfolgen nach den Prinzipien der Selbstorganisation. Zueinander finden die Moleküle aufgrund von Kräften, die zwischen ihnen wirken und die sich aus ihrer chemischen Struktur ergeben.

Alle Vorgänge in Zellen und Geweben können nur nebeneinander existieren und zusammen weit mehr als die bloße Summe der Vorgänge ergeben, wenn sie aufeinander abgestimmt sind. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass ein großer Teil der DNA für RNA und Proteine mit regulierenden Funktionen codiert.

### Transkription: Die Synthese von RNA

Das Ablesen der genetischen Information beginnt mit der Transkription von DNA-Sequenzen in RNA-Moleküle. Ribonucleinsäuren bestehen aus vier Ribonucleotiden, die in

Molekularbiologie kurz und bündig

Will, H.

2014, X, 217 S. 50 Abb., 10 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-642-55109-3