

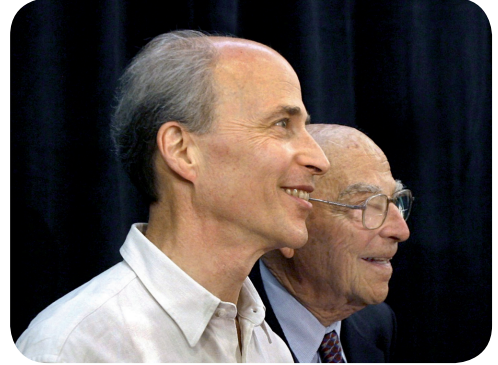
Mit **BOTEN** und **ÜBERSETZERN**: Wie das Alphabet der DNA den Aufbau eines Proteins bestimmt

» Wie die Erbinformation der DNA den Aufbau von Proteinen – und damit Bau und Funktion einer Zelle – bestimmt, war das spannendste Problem, mit dem sich Biochemiker Anfang der sechziger Jahre des vergangenen Jahrhunderts beschäftigen konnten. Die konkreten Fragen lauteten: Wie gelangt die Information der DNA aus dem Zellkern in das Zytoplasma? Denn nur dort – soviel war bekannt – befinden sich die Proteinfabriken der Zelle. Und wie werden dort die Proteine zusammengebaut? Für die an der Aufklärung der Proteinsynthese beteiligten Forscher fiel dabei der eine oder andere Nobelpreis ab. Der molekulare Mechanismus dieses Vorgangs kam allerdings nur häppchenweise ans Tageslicht.

Francis Crick, der für seine Bastelarbeit am DNA-Modell bereits 1962 den begehrten Preis bekommen sollte, fand heraus, dass im Zellkern Abschnitte des Bandwurmmoleküls DNA zunächst in Botenmoleküle überschrieben werden. Diese sind klein genug, um die Membranen des Kerns passieren zu können. Anders ausgedrückt: Der Inhalt des „Buches“ DNA wird in Sätzen übermittelt, die Information eines jeden Gens reist in separaten Briefen. Der Name des Briefträgers, der erstaunlicherweise gleichzeitig auch der Brief ist: Messenger-Ribonukleinsäure, kurz mRNA oder Boten-RNA. Die mRNA ist ähnlich aufgebaut wie die DNA, mit drei wesentlichen Unterschieden: Die RNA besteht nur aus einem Strang. Anstelle der Desoxyribose besitzt sie den Zucker Ribose. Thymin wird durch die Base Uracil ersetzt.

Für Arbeiten zur Synthese von Nukleinsäuren wie der DNA und der RNA bekamen Arthur Kornberg und Severo Ochoa 1959 einen Nobelpreis. Inzwischen ist bekannt: Die Synthese einer mRNA ähnelt der DNA-Replikation. Das Enzym RNA-Polymerase wandert in 3'-5'-Richtung an der DNA-Matrize entlang und stellt dabei eine Abschrift in Form einer mRNA in 5'-3'-Richtung her. Weil bei diesem Vorgang der aus den Buchstaben A, T, G und C bestehende Text der DNA in die aus den Buchstaben A, G, C und U – für die Base Uracil – aufgebaute Nachricht der RNA umgeschrieben (transkribiert) wird, heißt dieser Vorgang Transkription. Die Information der DNA wird also mithilfe des „Briefträgers“ mRNA an die Proteinfabriken der Zelle – die Ribosomen – geschickt. Hier wird bei der Translation das aus den vier Buchstaben A, U, C und G bestehende Alphabet der mRNA in das Alphabet der Proteine übersetzt (translatiert). So wie sich DNA und RNA aus einer Folge von Basen zusammensetzen, sind auch Proteine aus einer Kette sich ähnelnder Moleküle aufgebaut: den Aminosäuren. Aber nicht vier, sondern etwas mehr als 20 Aminosäuren bilden diese langen Ketten, die schließlich auf bestimmte Art und Weise verknäueln und so die Eigenschaften der Proteine festlegen. Um die Basen- und Aminosäureketten überhaupt zusammenbringen zu können, sind die Ribosomen auf Helfer angewiesen. Dies sind die Transfer-RNAs oder tRNAs. Diese Moleküle wirken wie ein Adapter: Sie haben zwei Arten Bindungsstellen, von denen der eine Typ komplementär zur mRNA ist, während der andere sich an eine Aminosäure binden kann.

Nach welchem System die vier Basen die Reihenfolge der 20 Aminosäuren festlegen, zeigte ein eleganter Versuch, der als Poly-UUU-Experiment in die Geschichte einging. Danach war klar: Jeweils drei aufeinanderfolgende Basen einer mRNA bestimmen eine Aminosäure in der Proteinkette. Die drei Basen werden als Codon oder Basentriplett, der genetische Code daher als Triplett-Code bezeichnet. An dem bahnbrechenden Experiment war auch ein junger deutscher Wissenschaftler beteiligt: Der Biochemiker Heinrich Matthaei war 1961 zusammen mit Marshall Nirenberg der Erste, der das Vier-Buchstaben-Alphabet der



Roger David Kornberg und Arthur Kornberg
Foto: picture-alliance/dpa

GENi es: Seine Fähigkeit für preisgekrönte Forschung muss **Arthur Kornberg** irgendwie vererbt haben. Der Empfänger des **Medizinnobelpreises von 1959**, dem diese Ehre für seine Arbeiten zur RNA- und DNA-Synthese zuteil wurde, hat einen Sohn, dem Ähnliches widerfahren ist: Junior **Roger David Kornberg** bekam im Oktober **2006 den Chemienobelpreis** für seine Forschungen zur Transkription in Eukaryonten. Kein Wunder, mag man denken, bei der Mutter: **Sylvy Ruth** war Biochemikerin und hatte – so sagt man – den Nobelpreis 1959 eigentlich für sich erwartet.

Nukleinsäuren lesen konnte. Die beiden stellten im Labor mRNA-Moleküle her, von denen sie die Abfolge der Basen kannten. In einem Reagenzglas gaben sie alles dazu, was nach damaligem Wissenstand für die biologische Synthese der Proteine vonnöten war: alle 20 Aminosäuren und Ribosomen, die Proteinfabriken der Zelle.



Heinrich Matthaei
Foto: MPI für Experimentelle
Medizin, Göttingen

GENie : Auch wenn er den Nobelpreis nie bekommen hat: Mit seinen Forschungen stand **Heinrich Matthaei** Anfang der sechziger Jahre in der ersten Reihe der Wissenschaft. Maßgeblich war er zu der Zeit an der Entschlüsselung des genetischen Codes beteiligt. Als Mitarbeiter von Marshall Nirenberg an den amerikanischen National Institutes of Health (NIH) in Bethesda war er es, der das berühmte **Poly-UUU-Experiment** durchführte. In die USA gekommen war er – wie viele junge Wissenschaftler heute – nach seiner Doktorarbeit, die er 1956 beendet hatte. Nach seiner Zeit in Amerika arbeitete Heinrich Matthaei wieder in der Heimat – zunächst in Tübingen, später in Göttingen. Von 1973 bis 1982 war er dort Direktor des Max-Planck-Instituts für experimentelle Medizin.

Je eine der 20 eingesetzten Aminosäuren markierten Matthaei und Nirenberg radioaktiv. Nachdem die Ribosomen genug Zeit hatten, ihren Dienst zu tun, filterten sie diese mit den gebundenen Aminosäuren heraus. Die erste mRNA, die sie einsetzten, hatte die Basenfolge UUU – daher der Name des Versuchs. Sie bestand also ausschließlich aus Uracil. Nur wenn die Aminosäure Phenylalanin radioaktiv markiert wurde, befand sich das radioaktive Signal auf dem Filter. Phenylalanin musste also an die Ribosomen gebunden sein. Wurden andere Aminosäuren markiert, war der Überstand radioaktiv, nicht aber der Filter. Das konnte nur bedeuten: das Basen-Triplett UUU steht für die Aminosäure Phenylalanin. So war der Weg geebnet, den gesamten genetischen Code aufzuklären. Dabei kam heraus: Der Code ist degeneriert. Das heißt, es gibt mehrere Basenkombinationen, die für eine bestimmte Aminosäure codieren. Anders ausgedrückt, bei manchen Basentriplets hat der letzte Buchstabe keinen Einfluss auf die Wahl der Aminosäure.

Eine weitere Erkenntnis: Damit die Translation überhaupt starten kann, ist ein sogenanntes Start-Codon notwendig. Es hat immer die Basenfolge AUG. Nach diesem „Startschuss“ wandert das Ribosom die mRNA-Kette entlang, die Aminosäurekette auf seinem „Buckel“ wird dabei immer länger. Das geht so lange weiter, bis die gesamte Basensequenz der mRNA bis zu einem Stopp-Codon gelangt: Das sind die Triplets UAG, UAA oder UGA. Bis 1965 schließlich war der gesamte genetische Code dank der Arbeit weiterer Wissenschaftler wie dem Amerikaner Robert Holley und dem aus Pakistan stammenden Har Gobind Khorana entschlüsselt. Zusammen mit Nirenberg bekamen Holley und Khorana im Jahr 1968 den akademischen Ritterschlag des Nobel-Komitees. Heinrich Matthaei ging dabei leer aus.

AUFGABEN:

1. Bestimmen Sie die Sequenz der bei der Transkription entstehenden mRNA von folgendem DNA-Abschnitt:
5' CCACTACACCTTAACTGTACGGGGGAAGACACATAGT 3'
2. Übernehmen Sie die Rolle des Ribosoms und der tRNAs. Übersetzen Sie mithilfe der Codesonne, die von Ihnen in der vorherigen Aufgabe transkribierte mRNA in ein Polypeptid. Die Codesonne wird von innen nach außen gelesen. Das Start-Codon AUG codiert für die Aminosäure Methionin. Dies können Sie mit der Codesonne überprüfen: Der erste Buchstabe des Triplets lautet A. Das A befindet sich in der Codesonne im inneren Kreis im unteren linken Viertel. Von dort gehen Sie weiter zum Buchstaben U und auf dem äußeren Kreis suchen Sie den Buchstaben G. So landen Sie bei der Bezeichnung Met, dem Drei-Buchstaben-Code für die Aminosäure Methionin. Die Bezeichnung Term steht für ein Stopp-Codon.
3. Übertragen Sie zur Festigung Ihrer Kenntnisse die folgende DNA-Sequenz in eine Aminosäure-Sequenz:
5' TTCTACTTAACAACACGGGGCATTG 3'

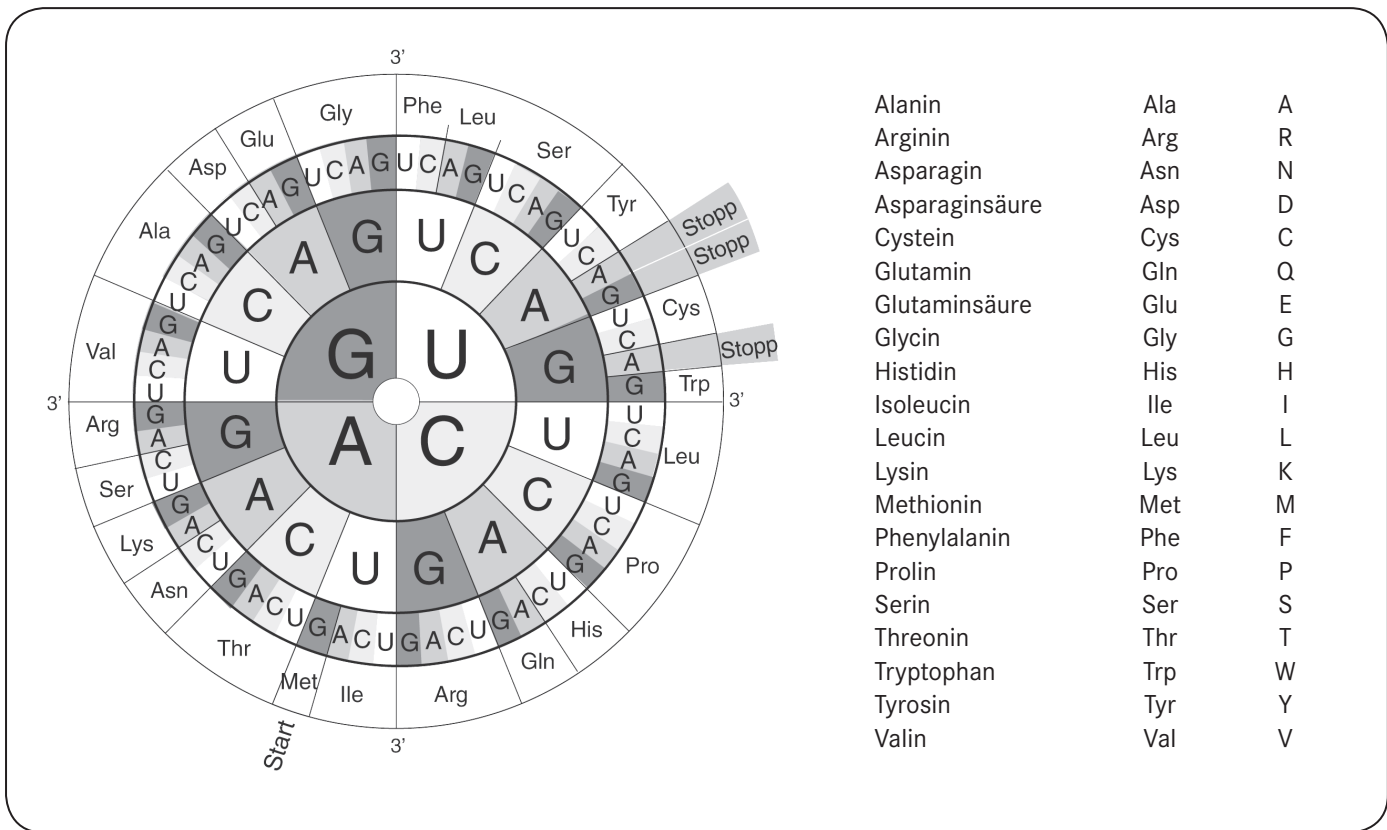


Abbildung 1: Codesonne und Tabelle mit den vollständigen Namen und Abkürzungen der 20 codierten Aminosäuren (im Drei-Buchstaben- und Ein-Buchstaben-Code)

©Ernst Klett Verlag GmbH, Stuttgart

Grafiker: Prof. Jürgen Wirth, Visuelle Kommunikation, Dreieich