Zeitschrift: Verhandlungen der Schweizerischen Naturforschenden Gesellschaft.

Wissenschaftlicher und administrativer Teil = Actes de la Société

Helvétique des Sciences Naturelles. Partie scientifique et administrative

= Atti della Società Elvetica di Scienze Naturali

Herausgeber: Schweizerische Naturforschende Gesellschaft

Band: 146 (1966)

Artikel: Die genetische Informationsübertragung und ihre Störungen

Autor: Weissmann, Charles

DOI: https://doi.org/10.5169/seals-90661

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Mehr erfahren

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. En savoir plus

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. Find out more

Download PDF: 02.12.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, https://www.e-periodica.ch

Die genetische Informationsübertragung und ihre Störungen

CHARLES WEISSMANN

Dept. of Biochemistry, New York University School of Medicine

Gestalt und Funktion lebender Systeme werden – mittel- oder unmittelbar – von Proteinen bestimmt, wie an anderer Stelle von Professor Hadorn ausführlich dargestellt wird. Der Aufbau und somit auch die Reaktionsfähigkeit der Proteine werden auf komplexe Art von der Struktur spezifischer Nukleinsäuren festgelegt, die darüber hinaus auch Zeit, Ort und Ausmass der Proteinsynthese mitbestimmen. Die biochemischen Vorgänge, durch welche die in der Nukleinsäure enthaltene genetische Information zum Ausdruck gebracht wird, werden als Expression bezeichnet. Die genetische Information muss aber auch an die Nachkommenschaft weitergegeben werden, ein Vorgang, den wir Transmission nennen wollen und der mit der Replikation der Nukleinsäure verbunden ist (Abb. 1). Fehleistungen bei der genetischen Informationsübertragung können sowohl Expression als auch Transmission betreffen; im ersten Fall treten Störungen des Phänotyps auf, im letzteren wird der Genotyp verändert, und so kommen Mutationen zustande. Wie wir sehen werden, können sich gleich-

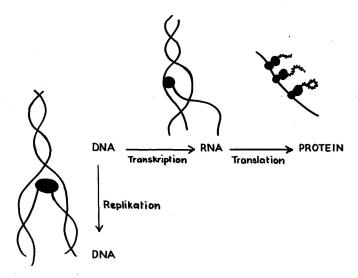


Abbildung 1

Die genetische Informationsübertragung

Die in der DNA enthaltene genetische Information wird durch den Transkriptionsvorgang auf Messener-RNA übertragen, um dann bei der Translation die Aneinanderreihung der Aminosäuren zur Polypeptidkette zu bestimmen. Die DNA-Replikation ermöglicht die Übertragung genetischer Information auf die Nachkommen.

zeitig auftretende Fehlleistungen in ihrer Wirkung gegenseitig ganz oder teilweise aufheben oder aber auch verstärken. Ein kurzer Überblick über die normalen Vorgänge der Expression und Transmission soll die Grundlage für ein Verständnis der pathologischen Vorgänge schaffen.

I. DIE GENETISCHE INFORMATIONSÜBERTRAGUNG

1. Das Kolinearitätsprinzip

Die Reihenfolge der Aminosäuren in den Polypeptidketten eines Proteins bestimmt dessen räumliche Struktur wahrscheinlich vollständig. Die Anordnung der 20 verschiedenen Aminosäuren wird letzten Endes durch die Sequenz 4 verschiedener Desoxyribonukleotide in der Desoxyribonukleinsäure (DNA) festgelegt. Eine Kombination von je 3 Desoxyribonukleotiden innerhalb der DNA bestimmt eine Aminosäure; sowohl Proteine wie DNA setzen sich aus linear angeordneten Elementen zusammen und sind somit *kolinear* (Abb. 2).

Abbildung 2

Die Kolinearität von DNA, Messenger-RNA und Polypeptid

Jede Aminosäure eines Polypeptids ist einem Basentriplett der Messenger-RNA bzw. der DNA zugeordnet. Somit bestimmt die Basensequenz der Nukleinsäure die Aminosäuresequenz des Polypeptids. Links: abgekürzte Schreibweise für Nukleinsäuren und Polypeptide. Rechts: partielle Strukturformeln der selben Verbindungen.

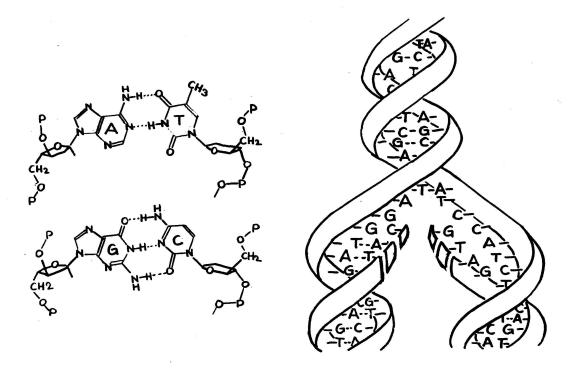


Abbildung 3

Die Replikation der DNA; das Komplementaritätsprinzip

Die Basen Adenin und Thymin einerseits, Guanin und Cytosin anderseits sind befähigt, auf spezifische Art Wasserstoffbrücken zueinander auszubilden, und werden komplementäre Basen benannt. Bei der Replikation der DNA wird der parentale Doppelstrang auseinandergewunden, und die Einzelstränge dienen als Matrizen für die Synthese der Tochterstränge. Jede Base der Matrize bestimmt den Einbau der komplementären Base in den Tochterstrang.

Die Struktur der DNA ist in Abbildung 3 schematisch dargestellt. Wir wollen lediglich betonen, dass (doppelsträngige) DNA sich aus zwei schraubig verwundenen Strängen zusammensetzt. Jeder Strang besteht aus einem Rückgrat, einer alternierenden Sequenz von Phosphat und Desoxyribose, wobei an jeder Desoxyribose eine Base (eine Pyrimidinbase, Thymin oder Zytosin; oder eine Purinbase, Guanine oder Adenin) haftet (Abb. 3). Das Strukturelement Phosphat-Desoxyribose-Base wird als Desoxyribonukleotid bezeichnet. Von den zwei Strängen enthält nur einer, den wir Minusstrang nennen wollen, die biologisch entzifferbare Information; die Basensequenz im zweiten Strang (Plusstrang) steht in einem bemerkenswerten Verhältnis zu der im Minusstrang: enthält der Minusstrang an einer bestimmten Stelle Adenin, so enthält der Plusstrang an der gegenüberliegenden Stelle Thymin und umgekehrt. Dasselbe Verhältnis besteht zwischen Guanin und Zytosin. Diese zwei Paare werden

als komplementär bezeichnet; sie vermitteln z.T. den Zusammenhalt der DNA-Einzelstränge dadurch, dass sie auf spezifische Art Wasserstoffbrücken untereinander auszubilden vermögen.

2. Transmission der genetischen Information: Replikation der DNA

Die soeben beschriebene Struktur der DNA liefert den Schlüssel zum Verständnis des Replikationsvorganges: Da die beiden Stränge ein komplementäres Verhältnis zueinander aufweisen, d.h., da die Sequenz des einen Stranges die Sequenz des andern bestimmt, kann ein jeder Strang nach Aufwindung der Doppelspirale als Matrize für die Synthese des Gegenstückes dienen. Als Grundbausteine dienen die Triphosphate der Desoxyribonukleotide, die unter Abspaltung von Pyrophosphat enzymatisch verknüpft werden. Die zu verknüpfenden Bausteine werden von der Basensequenz der Matrize bestimmt, unter Anwendung des Komplementaritätsprinzips (Abb. 3). Das Enzym spielt nicht nur bei der Verknüpfung, sondern auch bei der Selektion der Bausteine eine wichtige Rolle, wie weiter unten dargelegt werden soll. Die Einzelheiten des Replikationsvorganges sind noch nicht bekannt.

3. Expression der genetischen Information: Transkription und Translation

a) Transkription

Bevor die in der DNA festgelegte Information zum Aufbau einer Aminosäuresequenz verwendet werden kann, muss sie *umgeschrieben* werden (Transkription), und zwar in eine Sequenz von Ribonukleotiden, d.h. in Ribonukleinsäuremoleküle (RNA). Die Struktur dieser RNA unterscheidet sich von derjenigen der DNA in drei Punkten: 1. Sie besteht aus nur einem Strang. 2. An Stelle von Desoxyribose tritt die um eine Hydroxylgruppe reichere Ribose. 3. Es findet sich an Stelle der Pyrimidinbase Thymin die sehr ähnliche Pyrimidinbase Uracil. Insbesondere ist zu betonen, dass Adenin im selben komplementären Verhältnis zu Uracil steht wie zu Thymin.

Die Transkription wird durch ein Enzym, die RNA-Polymerase, bewerkstelligt. Dieses Enzym benutzt den Minusstrang der doppelsträngigen DNA als Matrize und synthetisiert einen RNA-Strang mit der komplementären Basensequenz, die Messenger-RNA (m-RNA oder Boten-RNA) nach demselben Prinzip, das für die DNA-Replikation beschrieben wurde (Abb. 4). Interessanterweise wird stets nur der Minusstrang der Matrize benutzt und somit nur biologisch entzifferbare RNA erzeugt.

b) Translation

Durch die Transkription wird ein RNA-Strang erzeugt, dessen Basensequenz die Information für die Synthese eines bestimmten Proteins enthält. Wie erwähnt, bestimmt eine Sequenz von drei Basen in der Nukleinsäure (ein Codon) eine Aminosäure einer Polypeptidkette. Die Aminosäuren, die bestimmten Basen-Triplets zugeordnet sind, sind in Tabelle 1

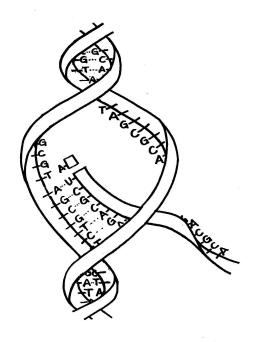


Abbildung 4
Die Transkription: Synthese der Messenger-RNA

Um den Transkriptionsvorgang zu ermöglichen, wird die DNA-Doppelhelix teilweise auseinandergewunden. Nur einer der Stränge (der sog. Anticodonstrang) dient als Matrize für die Synthese der Messenger-RNA.

DAS TRIPLET-AMINOSAURE WÖRTERBUCH

UU PU UU PU UC X UA Py	Phenylalanin Leucin Serin Tyrosin	AUPy AUA AUG ACX	Isoleucin Isoleucin Methionin Threonin
UA A UA G	– (ochre) – (amber)	AA Py AA Pu	Asparagin
			Lysin
UGPy	Cystein	AG P _V	Serin
UGA	, δ	AGPú	Arginin
UGG	Tryptophan	GUX	Valin
CUX	Leucin	GCX	Alanin
CCX	Prolin	GA Py	Asparaginsre
CAPy	Histidin	GAPU	Asparaginsre Glutaminsäure
CAPú	Glutamin	GG X	Glycin
CGX	Arginin		,

Pu = G oderA Py = C oderU X = A,G,C oderU

Tabelle 1

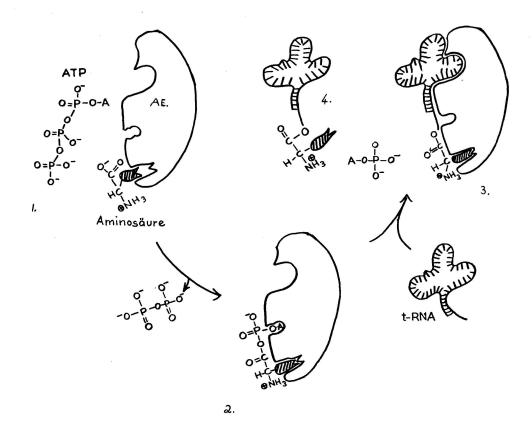
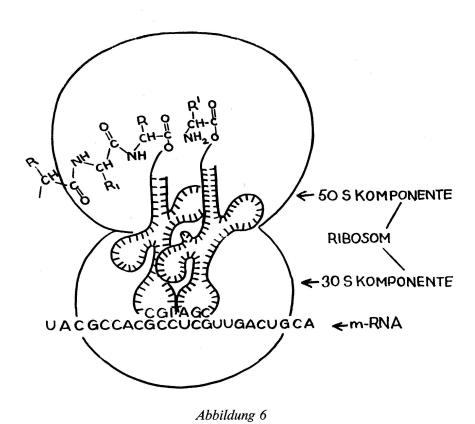


Abbildung 5 Die Aktivierung einer Aminosäure

Bevor eine Aminosäure in ein Polypeptid eingebaut werden kann, wird sie mit einer speziellen RNA-Molekel (t-RNA) verknüpft. Links oben: Das Enzym Aminoacyl-RNA-Synthetase kondensiert die Aminosäure mit dem Adenylatrest einer ATP-Molekel (unter Freisetzung von Pyrophosphat), wobei das entstehende Anhydrid als enzymgebundenes Zwischenprodukt auftritt. Eine der Aminosäure spezifisch zugeordnete t-RNA verdrängt nun den Adenylatrest, wodurch die Aminoacyl-t-RNA entsteht. Jeder Aminosäure ist mindestens eine t-RNA und ein spezifisches Aktivierungsenzym zugeordnet.

angegeben. In den meisten Fällen sind mehrere Triplets einer bestimmten Aminosäure zugeordnet (Degeneration des genetischen Codes). Diese sog. synonymen Triplets unterscheiden sich häufig lediglich durch eine einzige Änderung an der dritten Stelle des Codons voneinander. Wir wollen schon an dieser Stelle festhalten, dass gewissen Basenkombinationen keine Aminosäuren entsprechen; solchen Kombinationen mag eine andere Bedeutung zukommen, z.B. können sie das Ende einer Polypeptidkette bezeichnen; andere Triplets bestimmen nicht nur eine Aminosäure, sondern auch den Beginn einer Polypeptidkette.

Die eigentliche Übersetzung einer Nukleotidsequenz in eine Polypeptidsequenz ist ein komplexer Vorgang, der in verschiedene Phasen gegliedert werden kann. In einem ersten Schritt (der sog. Aktivierung der Aminosäure) wird eine Aminosäure mit einer ihr spezifisch zugeordneten, kleinen RNA-Molekel (Transfer-RNA, t-RNA) etikettiert (Abb. 5). In einer zweiten Phase findet die enzymatische Verknüpfung der Aminosäuren an der Oberfläche der Ribosomen, angenähert kugelförmiger Gebilde aus Eiweiss und Ribonukleinsäure, statt. Die Aneinanderreihung der Aminosäure-t-RNA-Moleküle wird durch die Boten-RNA (m-RNA) geleitet, und zwar besitzt jede t-RNA ein sog. Anticodontriplet, d. h. ein Triplet, das einem Codon komplementär ist und anhand dessen eine Interaktion zwischen einem Codon der m-RNA und der entsprechenden t-RNA stattfinden kann. Durch diesen Vorgang werden die von der m-RNA bestimmten Aminosäuren in Apposition gebracht und können in der vorbestimmten Sequenz aneinandergekoppelt werden (s. Abb. 6.) Es soll an dieser Stelle besonders betont werden, dass die Korrelation



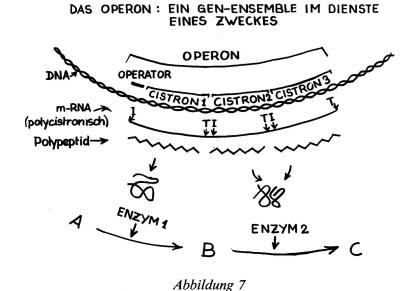
Die Polypeptidsynthese am Ribosom

Die Polypeptidsynthese beginnt mit der Bindung der Messenger-RNA an das Ribosom. Die ersten zwei Basentripletts (Codone) binden diejenige t-RNA Moleküle, die eine ihnen komplementäre *Anticodonsequenz* besitzen. Die mit der t-RNA veresterten Aminosäuren werden miteinander verknüpft, die entladene t-RNA wird abgestossen, und die nächste Aminoacyl-t-RNA wird herausgesucht. Der Mechanismus, der für die Verschiebung des Ribosoms entlang der Messenger-RNA verantwortlich ist, ist nicht bekannt.

zwischen Triplet und Aminosäure durch den Aktivierungsschritt festgelegt wird, d.h. durch die Verknüpfung der Aminosäure mit der t-RNA, die das Anticodontriplet trägt. Diese Verknüpfung wird durch spezifische Aktivierungsenzyme vollzogen, von denen es mindestens ebenso viele gibt wie Aminosäuren. Ein Aktivierungsenzym erkennt somit einerseits eine Aminosäure und anderseits die ihr zugeordnete t-RNA. Es scheint ziemlich sicher, dass die Erkennung der t-RNA nicht – oder nicht nur – anhand des spezifischen Anticodons erfolgt, sondern anhand weiterer Merkmale, d.h. anderer Nukleotidsequenzen oder der durch sie bedingten Gesamtkonformation der t-RNA-Molekel. Diese Verhältnisse sind in Abbildung 5 dargestellt.

4. Die räumliche Anordnung der genetischen Information: Cistron, Operon

Derjenige Bereich eines DNA-Stranges, der einer einzelnen Polypeptidkette entspricht, wird als Cistron bezeichnet. Da ein einzelnes Protein aus mehreren verschiedenartigen Polypeptidketten bestehen kann, sind gelegentlich mehrere Cistrone für die Synthese eines einzelnen Proteins ver-



Die Organisation der genetischen Information

Der Abschnitt der DNA-Doppelhelix, der die Struktur einer Polypeptidkette bestimmt, wird als Cistron bezeichnet. Häufig sind Cistrone, die funktionell verwandten Enzymen entsprechen, zu einer funktionellen Einheit, dem Operon, zusammengefasst. Die Transkription eines Operons ergibt eine einzige Messenger-RNA-Molekel (polycistronische Messenger-RNA), die die Information für die Synthese mehrerer Polypeptide enthält. Spezielle Basensequenzen bestimmen Beginn (I) und Ende (T) der einzelnen Polypeptidketten. Diese Organisation erlaubt die koordinierte Synthese aller Enzyme, die für eine bestimmte metabolische Kette benötigt werden.

antwortlich. Solche Cistrone sind stets eng benachbart, und bei allfälligen Regulationsvorgängen werden sie gemeinsam ein- und ausgeschaltet, womit die koordinierte Synthese der verschiedenen Polypeptidketten des Proteins gewährleistet ist. Eine Gruppe von Cistronen, die koordiniert ein- und ausgeschaltet wird, bezeichnet man als Operon. Die Transkription eines solchen DNA-Abschnittes führt zur polycistronischen Messenger-RNA, d.h. zu einem einzelnen RNA-Strang, in dem die Information zur Synthese mehrerer Polypeptidketten niedergelegt ist (Abb. 7). Es folgt daraus, dass diese m-RNA auch Signale enthalten muss, welche Beginn und Ende jeder einzelnen Polypeptidkette bezeichnen und die bei der Translation erkannt werden (vermutlich durch das Codon AUG als Startsignal und UAA – oder vielleicht seltener UAG – als Abbruchsignal). Es wird angenommen, dass zu Beginn und am Ende eines Operons weitere Signale bestehen, welche der RNA-Polymerase (dem Transkriptionsenzym) anzeigen, an welcher Stelle der DNA die Transkription zu beginnen bzw. zu enden hat. Schliesslich sei noch bemerkt, dass Cistrone, die den verschiedenen Enzymen eines einzelnen metabolischen Syntheseoder Abbauweges entsprechen, ebenfalls häufig zu einem Operon zusammengefasst sind und somit zweckmässigerweise koordiniert ein- und ausgeschaltet werden können.

5. Die Vermehrung der Viren

Um gewisse, weiter unten erwähnte Versuche verstehen zu können, ist es nötig, auf die Vorgänge der Virusreplikation kurz einzugehen. Viren bestehen aus einem Nukleinsäuremolekül, das von einer Schutzhülle aus Protein (manchmal auch Lipide enthaltend) umgeben ist. Das Virus vermehrt sich erst, wenn es in eine Wirtszelle eingedrungen ist und sich deren Enzyme, Ribosomen und Energiequellen zunutze machen kann. Die Einzelheiten der Replikation unterscheiden sich, je nachdem, ob das Virus DNA oder RNA als genetisches Material enthält.

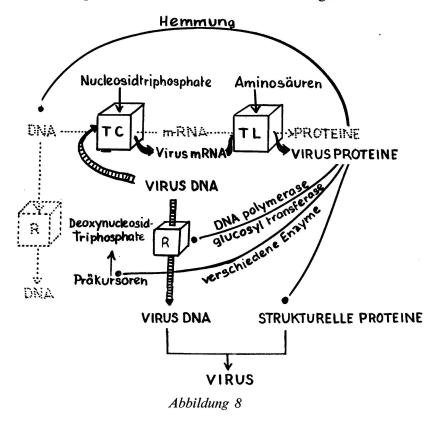
a) DNA-haltige Viren

Es handelt sich hierbei meistens um Viren, die doppelsträngige DNA enthalten. Nach Eindringen der Virus-DNA in die Wirtszelle dient der Transkriptionsapparat des Wirtes auch dieser fremden DNA und synthetisiert virusspezifische Messenger-RNA. Diese wird vom Translationsapparat des Wirtes als Matrize für die Bildung virusspezifischer Proteine verwendet. Dabei entstehen unter anderem Enzyme, die für die Replikation der Virus-DNA benötigt werden. Andere Eiweisse dienen häufig dazu, die wirtseigene RNA- und Proteinsynthese zu unterbinden. Schliesslich entstehen virusspezifische Hüllenproteine, die sich mit neugebildeter Virus-DNA verbinden, um komplette neue Virusteilchen zu bilden. Diese Vorgänge sind in Abbildung 8 schematisch dargestellt.

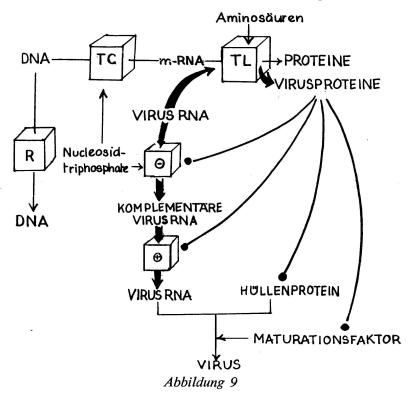
b) RNA-haltige Viren

Die Vermehrung von Viren, deren genetische Information in einsträngiger RNA niedergelegt ist, unterscheidet sich in einigen grundlegenden

Replikationsschema für einen DNA-Phagen



Replikationsschema für einen RNA-Phagen



Einzelheiten von derjenigen der DNA-Viren. Es handelt sich dabei vor allem darum, dass der RNA-Strang nicht nur die genetische Information enthält, sondern auch befähigt ist, direkt als Messenger-RNA zu wirken. Anderseits kann dieser RNA-Strang aber nicht direkt als Matrize für die Synthese von Virus-RNA für die Nachkommenschaft dienen, sondern es muss zuerst ein komplementärer Strang gebildet werden, sozusagen ein Negativ, von dem dann Positivkopien abgezogen werden können. Die hierfür benötigten Enzyme werden von der Wirtszelle, unter Leitung der Virus-RNA, synthetisiert (Abb. 9). Daraus, dass dieser eine RNA-Strang zusätzlich auch die Bildung von Hüllenproteinen veranlasst, geht hervor, dass er polycistronisch ist. In der Tat handelt es sich bei Virus-RNA um die am leichtesten zugängliche und deshalb am besten untersuchte Messenger-RNA.

II. Störungen der genetischen Informationsübertragung

Wir können grundsätzlich zwei Arten von Störungen bei der genetischen Informationsübertragung unterscheiden: 1. solche, die die Expression der Information beeinflussen und daher bloss den Phänotyp modifizieren, und 2. solche, die bei der Replikation auftreten und zu einer Veränderung des Genoms selbst führen. Solche Veränderungen des Genotyps (Mutationen) werden von Generation zu Generation weitergegeben, d.h. vererbt, und führen meistens auch zu einer Veränderung des Phänotyps. Wir werden uns vornehmlich mit der sog. Kleinmutation (s. Tabelle 2) befassen, d.h. mit Veränderungen der Nukleinsäure im Bereich von nur ein bis zwei Nukleotiden. Ihre Entstehung soll weiter unten kurz besprochen werden.

Abbildung 8

Replikationsschema für einen DNA-haltigen Bakteriophagen TC = Transkription, TL = Translation, R = Replikation

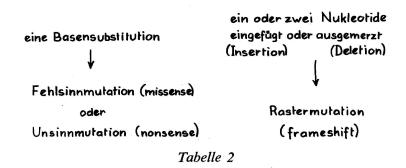
Die in die Zelle eindringende Phagen-DNA benützt den Transkriptions- und Translationsapparat der Wirtszelle. Eines der so entstehenden Virusproteine hemmt die wirtseigenen Synthesen (gestrichelt), andere Proteine dienen zur Bereitstellung bestimmter Präkursoren, zur Replikation und schliesslich zur Einhüllung der Virus-DNA.

Abbildung 9

Replikationsschema für einen RNA-haltigen Bakteriophagen

Abkürzungen wie in Abb. 8. Die Phagen-RNA ist sowohl genetisches Material wie auch Messenger-RNA. Sie wird vom wirtseigenen Translationsapparat übersetzt. Ein virusspezifisches Enzym katalysiert die Synthese eines Minusstranges, d.h. einer RNA-Molekel, die der Virus-RNA komplementär ist und die als Matrize für die Synthese von Virus-RNA dient.

DIE KLEINMUTATION



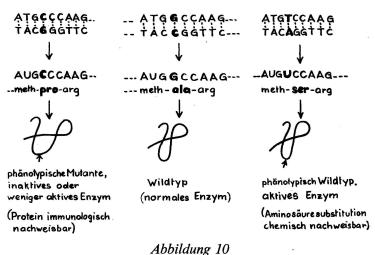
1. Die Kleinmutation

Eine Kleinmutation kann dadurch zustande kommen, dass an einer bestimmten Stelle eine Base durch eine andersartige ersetzt wird. Anderseits können ein oder zwei (oder auch mehrere) Nukleotide ausgelassen (Deletion) oder neu eingefügt (Insertion) werden. Im Falle eines Basenaustausches wird eine falsche (oder aber gar keine) Aminosäure in die Polypeptidkette eingebaut (Fehlsinn- bzw. Unsinnmutation); im Falle kleiner Insertionen oder Deletionen tritt die sog. Rasterverschiebung auf, die schwere Folgen für die resultierende Proteinstruktur mit sich bringt (s. unten).

a) Die Fehlsinnmutation

Die Fehlsinnmutation kommt dann zustande, wenn infolge der Veränderung eines Nukleotides im Genom eine «falsche» Aminosäure im entsprechenden Polypeptidabschnitt auftritt. Die entsprechenden Verhältnisse sind in Abbildung 10 skizziert. Dabei ist zu bedenken, dass der Ersatz einer Aminosäure durch eine andere sehr häufig gar keinen Funktions verlust des Proteins mit sich bringt (stille Mutation), besonders, wenn die entsprechenden Aminosäuren ähnliche chemische Eigenschaften haben. In andern Fällen jedoch verändert das Protein seine Eigenschaften, z.B. wird es bei Temperaturen, die vom normalen Protein ohne weiteres ertragen werden, in einen funktionsunfähigen Zustand versetzt (Hitzelabilität). In extremen Fällen ist ein betroffenes Protein unter allen Bedingungen funktionsunfähig. Die Funktion eines Enzyms kann durch eine Aminosäuresubstitution auf zwei Arten beeinträchtigt werden: 1. Die betreffende Aminosäure ist am aktiven Zentrum des Enzyms beteiligt. 2. Die Aminosäuresubstitution verändert die Konformation des Proteins derart, dass das aktive Zentrum inaktiviert wird. Es muss in diesem Zusammenhang nochmals betont werden, dass die Konformation der Polypeptidkette weitgehend, wenn nicht ausschliesslich von der Aminosäuresequenz bestimmt wird.

Alle Fehlsinnmutationen führen zu einer vollständigen Polypeptidkette, ob funktionsfähig oder nicht. Dies ist meistens immunologisch nachweisbar und wird, wenn sie nicht funktionsfähig ist, als «cross-reacting material» (CRM) bezeichnet. Wir werden alsbald sehen, dass bei gewissen Klassen von Mutationen nicht einmal CRM gebildet wird.



Die Fehlsinnmutation

Mitte: DNA, Messenger-RNA und Polypeptid eines normalen Organismus (Wildtyp). Die Abänderung eines Basenpaares der DNA (Mutation) bedingt eine Aminosäuresubstitution in der entsprechenden Polypeptidkette. Das Auftreten eines Prolins an Stelle von Alanin verändert (in diesem hypothetischen Beispiel) die Konformation und damit die Funktion des betreffenden Enzyms (links). Die Substitution Serin für Alanin (rechts) lässt Konformation und Funktion unverändert. Auf alle Fälle entsteht eine intakte, wenn auch abgeänderte Polypeptidkette.

Es sei schliesslich darauf hingewiesen, dass sich eine beträchtliche Anzahl von Basensubstitutionen im Erbmaterial phänotypisch überhaupt nicht auswirken, z.B. wenn die Substitution an der dritten Stelle des Codons stattfindet und dadurch ein synonymes Triplet entsteht (vgl. Tabelle 1).

b) Die Unsinnmutation (Nichtsinn-Mutation)

Es handelt sich hierbei um eine besonders interessante Art von Mutation. Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, sind den Codonen UAG (dem Ambercodon) und UAA (dem Ochrecodon) keine Aminosäuren zugeordnet. Wann immer diese Triplets in der m-RNA auftreten, findet an der entsprechenden Stelle der Polypeptidkette Kettenabbruch statt. Es wird vermutet, dass das UAA-Triplet (vielleicht seltener das UAG-Triplet) das natürliche Abbruchsignal darstellt. Abbildung 11 zeigt den Fall einer Punktmutation, die zur Folge hat, dass in der m-RNA eine C→U-Substitution auftritt, so dass an Stelle eines CAG-Codons (Glutamin) ein

UAG-(Amber-)Codon vorliegt. Bei der Translation wird die Synthese der Polypeptidkette an der entsprechenden Stelle abgebrochen, und es entsteht ein Proteinfragment. Wenn dieser verfrühte Abbruch nicht zufällig im Endbereich des Cistrons stattfindet, so ist die Polypeptidkette nicht nur funktionsunfähig, sondern auch immunologisch nicht nachweisbar.

Die Auswirkungen einer Unsinnmutation sind noch weiterreichend, als aus dem bisher Gesagten hervorgeht. Ist das von einer Unsinnmutation betroffene Cistron Teil eines Operons, so findet man gelegentlich, dass Enzyme, die demselben Operon zugeordnet sind und deren Cistrone distal vom betreffenden Cistron liegen, in verminderter Menge produziert werden (polarer Effekt der Unsinnmutation). Im Beispiel der Abbildung 12 sehen wir ein Operon, das 4 Cistrone umfasst. Im Cistron 2 befindet sich eine Unsinnmutation; in der Folge unterbleibt die Synthese eines funktionsfähigen Enzyms 2 vollkommen. Während Enzym 1 in normalen Mengen auftritt, entstehen Enzyme 3 und 4 in verminderter Quantität, aber mit völlig normaler Struktur. Um diese Befunde zu erklären, wird angenommen: 1. Ribosomen können den Translationsvorgang nur am Beginn (am sog. 5'-Ende) (vgl. Abb. 12) der m-RNA einleiten. 2. Ribosomen, die ihre Polypeptidkette verloren haben und noch an der m-RNA haften, können die Synthese einer neuen Polypeptidkette erst dann beginnen, wenn sie an einem Startsignal (Initiatortriplet AUG) vorbeikommen (in Abb. 12 mit I bezeichnet). 3. Ribosomen, die ihre Polypeptidkette verloren haben, haben eine verminderte Affinität zur m-RNA und neigen dazu, «abzufallen». Der Polaritätseffekt wird damit erklärt, dass ein Ribosom, das das betroffene Cistron übersetzt, seine Polypeptidkette verliert (ein Vorgang, der sich normalerweise nur am

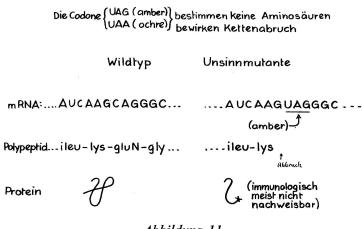


Abbildung 11

Die Unsinnmutation

Die Codone UAG (Amber) und UAA (Ochre) bestimmen nicht den Einbau einer Aminosäure, sondern bewirken Kettenabbruch. Eine Mutation, die ein bestimmtes Codon (z.B.CAG) in ein Amber- oder Ochrecodon umwandelt, führt dazu, dass die Synthese der Polypeptidkette an der betroffenen Stelle auf hört, und dass ein Polypeptidfragment an Stelle eines Proteins freigesetzt wird.

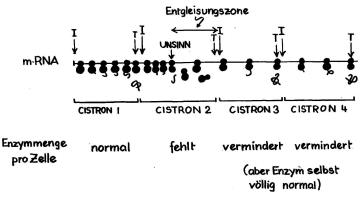


Abbildung 12

Der polare Effekt der Unsinnmutation

Wird ein bestimmtes Cistron (z.B. Cistron 2) von einer Unsinnmutation betroffen, so findet man häufig, dass distal liegende Cistrone (Cistrone 3 und 4) in vermindertem Masse übersetzt werden. Es wird vermutet, dass Ribosomen, die ihre Polypeptidkette im Bereich des Unsinncodons verloren haben, mit erhöhter Wahrscheinlichkeit von der Messenger-RNA abfallen und nicht mehr ersetzt werden, so dass die distalen Cistrone weniger häufig übersetzt werden.

Ende eines Cistrons abspielt) und sodann der m-RNA entlang wandert, bis es an ein neues Startsignal gelangt. Zwischen Unsinncodon und Startsignal fällt indessen ein gewisser Prozentsatz der Ribosomen von der m-RNA ab. Damit stehen aber für die Translation der nachfolgenden Cistrone weniger Ribosomen zur Verfügung als für die vorhergehenden, und die Syntheserate der Enzyme 3 und 4 wird verringert. Die Zahl der Ribosomen, die von der m-RNA abfällt, ist etwa dem Abstand zwischen Unsinncodon und Beginn des nächsten Cistrons («Entgleisungszone») proportional, d.h., je näher sich das Unsinncodon am Anfang des betroffenen Cistrons befindet, desto stärker ist der polare Effekt. Es ist gezeigt worden, dass, wenn man die «Entgleisungszone» durch die Einführung einer grossen Deletion in diesem Bereich verkürzte, der polare Effekt vermindert würde.

c) Die Rastermutation

Wir wenden uns nun den Mutationen zu, die dann entstehen, wenn ein einzelnes Nukleotid aus einem informationshaltigen Nukleinsäurestrang entfernt oder in einen solchen eingesetzt wird, namentlich den Punktdeletionen und -insertionen. Dabei ist zu bedenken: 1. Je ein Basentriplet (Codon) bestimmt eine Aminosäure. 2. Die Triplets sind physisch in keiner Weise voneinander abgegrenzt. 3. Die funktionelle Gruppierung der Nukleotide in Codone wird dadurch bedingt, dass die erste Dreiersequenz eines Cistrons als Codon erkannt wird und alle nachfolgenden Nukleotide in Dreiergruppen abgegriffen werden. Die Phase (bzw. der

Raster) wird somit am Anfang des Cistrons festgelegt, wahrscheinlich durch das AUG-Codon, das als Startcodon dient.

Betrachten wir als erstes den Fall, in dem ein einziges Nukleotidpaar aus der DNA-Doppelhelix entfernt wird (Punktdeletion). Als Folge dieses Geschehens fehlt ein entsprechendes Nukleotid in der m-RNA. Abbildung 13 zeigt ein konstruiertes Beispiel, anhand dessen die weiteren Folgen dieser Deletion erkannt werden können. Wir sehen, dass die zweite Phase des Codons CAU ausgefallen ist; dadurch rückt das nachfolgende U an dessen Stelle, und als dritte Base dient das erste Glied des nächsten Codons: es tritt eine Raster- oder Phasenverschiebung auf, denn alle weiteren Nukleotide werden in diesem Sinn umgruppiert, und mithin werden andere Codone gebildet. In unserem Beispiel wird die Sequenz

verwandelt, womit die ursprüngliche Bedeutung His-his-his... in his-leuileu-ileu... abgeändert wird. Die Deletion einer einzigen Base führt daher zum Einbau einer grossen Anzahl «falscher» Aminosäuren. Ganz analoge

- 1 Eine Aminosäure wird durch ein Basentriplet bestimmt.
- 2. Die Triplets sind nicht voneinander abgegrenzt.
- 3. Die Phase wird am Anfang des Cistrons eingestellt.

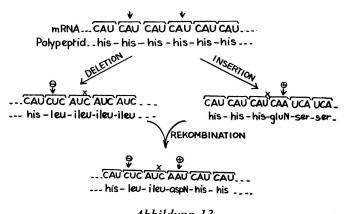


Abbildung 13

Die Rastermutation

Die Nukleotidsequenz der Messenger-RNA wird in Dreiergruppen (Codonen) abgelesen. Die einzelnen Codone sind physisch nicht voneinander abgegrenzt. Zu Beginn eines jeden Cistrons wird eine Gruppe von drei Nukleotiden als erstes Codon gekennzeichnet und damit das Ableseraster eingestellt. Wird ein Nukleotid aus der Messenger-RNA entfernt oder eingesetzt (als Folge einer Deletion oder einer Insertion im entsprechenden DNA-Bereich), so kommt es zur Rasterverschiebung: die Nukleotidsequenz wird funktionell umgruppiert und bestimmt damit eine völlig andere Aminosäuresequenz. Die durch eine Punktdeletion erzeugte Rasterverschiebung wird durch eine Punktinsertion im selben Cistron wieder aufgehoben; zwischen den beiden Mutationen bleibt eine Fehlsinnsequenz bestehen.

Folgen hat die Insertion einer einzelnen Base, wie Abbildung 13 ebenfalls zeigt. Auf reelle Verhältnisse übertragen, bedeutet dies, dass eine Rastermutation nahezu ausnahmslos zum Funktionsverlust des betroffenen Proteins führt. Mehr noch: die Rasterverschiebung führt häufig dazu, dass infolge der Umgruppierung der Nukleotide irgendwo ein UAG- oder UAA-Codon abgelesen wird, so dass es in einem gewissen Abstand von der Insertion oder der Deletion zum Kettenabbruch kommt. In diesen Fällen wird nur ein Proteinfragment gebildet und kein CRM; ferner treten Polaritätseffekte auf, wie sie oben für die Unsinnmutation beschrieben wurden. Führt man eine genetische Kreuzung zwischen zwei Genomen durch, von denen das eine eine Deletion, das andere, im selben Cistron, eine Insertion enthält, so erhält man mitunter Nachkommen, die sowohl Deletion wie auch Insertion enthalten, dabei aber ein funktionelles Protein herstellen. Wie aus Abbildung 13 hervorgeht, wird die von der einen Mutation eingeleitete Phasenverschiebung durch die der zweiten Mutation wieder rückgängig gemacht, so dass nur das dazwischenliegende Stück eine Serie «falscher» Aminosäuren enthält. Derartige Veränderungen eines Proteins sind nicht selten mit funktioneller Integrität vereinbar.

2. Die Wiedergutmachung

Treten einerseits Veränderungen der Erbmasse auf, die zur Entstehung funktionell beeinträchtigter Proteine führen, so gibt es anderseits verschiedene Mechanismen, die solche funktionellen Defekte wieder gutmachen. Wir unterscheiden grundsätzlich zwei Möglichkeiten: 1. Die ursprüngliche Aminosäuresequenz wird wiederhergestellt. 2. Die Aminosäuresequenz wird weiterhin abgeändert, so dass ein ganz oder teilweise funktionelles Protein entsteht.

Die Vorgänge, die zu einer solchen Wiedergutmachung führen, sind verschiedener Art.

- a) Die echte Reversion: Die ursprüngliche Basensequenz der DNA wird wiederhergestellt, und zwar durch eine Rückmutation, d.h. durch einen Basenaustausch, der einer Umkehrung der ursprünglichen Mutation entspricht.
- b) Die Pseudoreversion: Das von einer Mutation betroffene Codon unterliegt einer zweiten Mutation, wobei ein zum ursprünglichen Codon synonymes entsteht. Damit tritt im Protein die ursprüngliche Aminosäure wieder auf, ohne dass die ursprüngliche DNA-Sequenz wiederhergestellt wurde.
- c) Die restaurierende Aminosäuresubstitution: Ein mutiertes Codon, das für die Einfügung einer unzweckmässigen Aminosäure verantwortlich ist, kann weitermutieren, so dass eine Aminosäure auftritt, die zwar nicht die ursprüngliche ist, aber dennoch deren Funktion übernehmen kann. Es tritt in der Folge ein funktionsfähiges Protein auf, das eine im Vergleich zum ursprünglichen Protein abgeänderte Aminosäuresequenz besitzt.

Kompensation zweier Aminosäureaubstitutionen



Kompensation zweier Rastermulationen

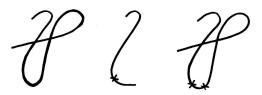


Abbildung 14

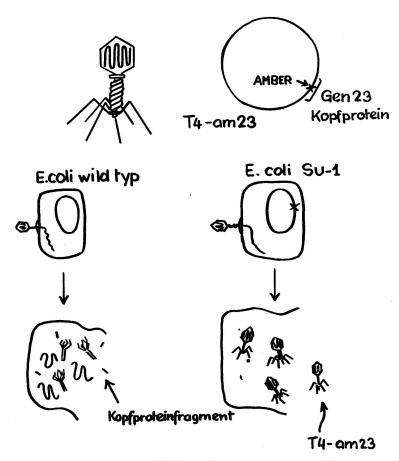


Abbildung 15

- d) Intracistronische Suppression: Es findet eine zweite Mutation statt, die jedoch nicht das ursprünglich mutierte Codon betrifft, sondern ein anderes Codon im selben Cistron. Im Beispiel der Abbildung 14 wird durch ein solches Ereignis die ursprüngliche Konformation einer von einer Fehlsinnmutation betroffenen Polypeptidkette wiederhergestellt: Zwei Fehler heben sich hier gegenseitig auf. Einem weiteren Beispiel von intracistronischer Suppression sind wir schon bei der Rastermutation begegnet, wo wir feststellten, dass sich eine Punktdeletion und eine Punktinsertion gegenseitig kompensieren können.
- e) Extracistronische Suppression: Häufig wird ein Protein, das infolge einer Mutation (sei es einer Unsinn- oder Fehlsinnmutation) seine Funktionsfähigkeit verloren hat, wieder funktionsfähig dank einer Mutation, die ausserhalb des betroffenen Cistrons oder gar des betroffenen Chromosoms erfolgt. Abbildung 15 zeigt das aufschlussreiche Beispiel eines T₄-Bakteriophagen, der eine Unsinnmutation (Ambermutation) im Kopfprotein-Cistron aufweist. Dieses ist für die Ausbildung des sog. Kopfproteins verantwortlich, eines Proteins, das die DNA umhüllt. Als Folge dieser Mutation wird bloss noch ein Fragment des Kopfproteins synthetisiert, so dass der Kopf des Phagen nicht ausgebildet werden kann. Hingegen werden alle andern Komponenten des Phagen synthetisiert und sind, wie in der Abbildung 15 angedeutet, im infizierten Wirt, einer normalen E.-coli-Zelle, aufzufinden. Verwendet man hingegen als Wirt eine Variante von E. coli, die vom normalen Stamm (Wildtyp) durch eine einzelne, besondere Kleinmutation (Ambersuppressor) abgeleitet ist, so findet man, dass der mutierte Bakteriophage sich nun normal

Abbildung 14

Die intracistronische Suppression

Der von einer Mutation bewirkte funktionelle Ausfall kann durch eine zweite Mutation, innerhalb desselben Cistrons, aber im Bereich eines andern Codons, behoben werden. Oben: Die von einer Fehlsinnmutation bedingte Konformationsänderung eines Proteins (Mitte) wird durch eine zweite Fehlsinnmutation kompensiert (rechts). Unten: Die von einer Punktinsertion erzeugte Rasterverschiebung führt zu einer Fehlsinnsequenz und schliesslich zu Kettenabbruch (Mitte). Eine Punktdeletion, distal zur ersten Mutation, korrigiert von jener Stelle an die Rasterverschiebung, so dass ein intaktes Polypeptid zustande kommt (rechts). Zwischen beiden Mutationen bleibt eine Fehlsinnsequenz bestehen.

Abbildung 15

Die extracistronische Suppression

Ein T-Phage, dessen DNA von einer Ambermutation betroffen ist, kann sich auf *E.coli* (Wildtyp) nicht vermehren. Hingegen gelingt die Vermehrung auf *E.coli* su-1, eine Variante, die als Folge einer Punktmutation aus dem Wildtyp hervorging und ein aktives Suppressorgen 1 besitzt. Das Vorhandensein dieses Gens bedingt, dass ein Ambertriplett als Serintriplett abgelesen wird, wodurch Kettenabbruch vermieden wird.

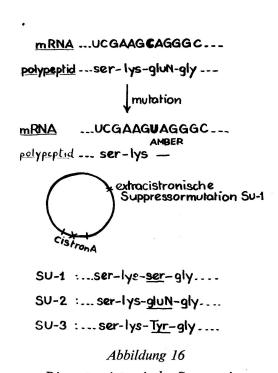
vermehren kann und dass ein intaktes, funktionelles Kopfprotein auftritt. Die dabei entstehenden Phagennachkommen tragen weiterhin die ursprüngliche Ambermutation in ihrem Genom (und können sich weiterhin nur auf dem Suppressorstamm von E. coli vermehren); es ergibt sich daraus, dass die Suppressormutation des Wirtes den Transkriptions- oder Translationsprozess derart modifiziert, dass der für eine Unsinnmutation charakteristische Kettenabbruch nicht mehr stattfindet.

Derselbe Ambersuppressor, der die Läsion in einem Bakteriophagen zu kompensieren vermag, kann eine ganze Reihe von Mutationen in andern Genen, sowohl des Bakteriophagengenoms, wie auch des Coligenoms selbst, wieder gutmachen. In Abbildung 16 ist der Fall einer Ambermutation in einem Cistron A des Coligenoms dargestellt. Infolge dieser Mutation ist das CAG-Codon (Glutamin) in ein UAG (Kettenabbruch-Ambercodon) verwandelt worden. In Gegenwart der extracistronischen Suppressormutation Su-1 wird statt eines Polypeptidfragmentes wieder ein intaktes Protein gebildet. An Stelle des ursprünglichen Glutamins steht nun aber die Aminosäure Serin. (Andere Suppressormutationen verursachen den Einbau von Glutamin (Su-2) oder Tyrosin (Su-3) an der entsprechenden Stelle.) Auf alle Fälle wird infolge der Suppressormutation das Codon für «Kettenabbruch» nun als Codon für eine bestimmte Aminosäure angesehen, und es resultiert ein intaktes Protein: ob das Protein ganz oder teilweise funktionsfähig ist, hängt davon ab, ob die eingefügte Aminosäure die ursprüngliche Aminosäure funktionell zu ersetzen vermag.

Der genauere Mechanismus dieser Suppression ist in einem Fall abgeklärt worden und konnte auf das Vorhandensein einer abgeänderten t-RNA zurückgeführt werden. Wie oben dargelegt wurde, ist jeder Aminosäure mindestens eine Art von t-RNA zugeordnet, und die Selektion der Aminosäure bei der Eiweissynthese geschieht anhand der Anticodonregion der t-RNA. Es wird angenommen, dass dem Ambertriplet eine t-RNA entspricht, die auf noch unbekannte Weise den Kettenabbruch verursacht. Als Folge einer Ambersuppressormutation (Su-1) tritt nun eine neuartige t-RNA auf, die einerseits Affinität zum UAG-(Amber-)Triplet aufweist, anderseits aber ein Serin trägt (statt des Abbruchsignals). Wie kann durch eine Punktmutation – um das handelt es sich nämlich bei der Suppressormutation - eine derartige t-RNA entstehen? Es ist bekannt, dass die t-RNA das Transkriptionsprodukt bestimmter DNA-Bezirke ist. Somit ist es denkbar, dass im Serin-t-RNA-Bereich der DNA eine gewisse Punktmutation entstehen kann, durch die das Anticodon, welches dem Serincodon entspricht, in ein Anticodon verwandelt wird, das dem Kettenabbruchcodon entspricht. Da Aktivierungsenzyme nicht (oder nicht in massgebender Weise) das Anticodon der t-RNA erkennen, sondern andere spezifische Bereiche des Moleküls, kann die am Anticodon veränderte t-RNA weiterhin mit Serin beladen werden und den Einbau dieser Aminosäure am «Abbruchort» bewirken.

Es möge darauf hingewiesen werden, dass auch Fehlsinnmutationen auf analoge Weise korrigiert werden können, nämlich durch extracistronische Suppression, die auf dem Auftreten neuartiger t-RNA beruht. In diesem Fall wird die «falsche» Aminosäure durch die «richtige» oder zumindest durch eine brauchbare ersetzt.

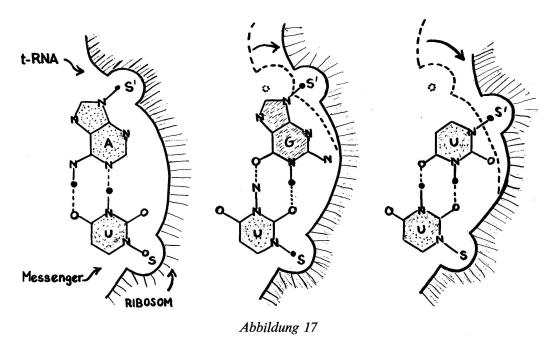
f) Ribosomale Suppression und Ambiguität: Wir haben bisher angenommen, die Interaktion zwischen dem Codon der m-RNA und dem Anticodon der t-RNA sei eindeutig und spezifisch. Dies ist nicht immer der Fall. Gewisse Veränderungen am Ribosom, seien sie exogen oder genetisch bedingt, können zu Zwei- oder Mehrdeutigkeit (Ambiguität) bei der Übersetzung führen, d.h., ein und dasselbe Codon kann den Einbau zweier verschiedener Aminosäuren veranlassen. Beispielsweise bedingt UGU normalerweise nur den Einbau von Cystein; in Gegenwart von Streptomyzin wird zwar immer noch hauptsächlich Cystein eingebaut, aber auch Arginin wird in bedeutenden Mengen inkorporiert (sofern die Ribosomen streptomyzinempfindlich sind). Es wird daher verständlich, dass Streptomyzin die phänotypischen Folgen gewisser Fehlsinn- oder Unsinnmutationen teilweise aufheben kann, nämlich dann, wenn die streptomyzinbedingte Ambiguität zur Inkorporation einer



Die extracistronische Suppression

Das Auftreten eines Ambercodons in der Messenger-RNA führt bei der Translation zum Kettenabbruch an der betreffenden Stelle. Das Vorhandensein einer bestimmten Art von Suppressorgen (su-1, su-2 oder su-3) führt dazu, dass an Stelle von Kettenabbruch der Einbau einer Aminosäure (Serine, Glutamin bzw. Tyrosin) erfolgt. Dieser Effekt ist auf das Auftreten einer neuen Art von t-RNA zurückzuführen. Im hier angeführten Beispiel befinden sich Unsinnmutation und Suppressormutation auf demselben Chormosom; es genügt jedoch, wenn sie sich in derselben Zelle befinden.

Aminosäure führt, die die Funktionsfähigkeit des betroffenen Proteins wieder herzustellen vermag. Wenn die Ambiguität ein gewisses Mass überschreitet, kommt es zu einer unerträglichen Anzahl Fehler, und der betroffene Organismus wird lebensunfähig. Da Streptomyzin primär an die Ribosomen gebunden wird und diese in noch nicht abgeklärter Weise verändert, wird der soeben beschriebene Effekt als ribosomale Suppression bezeichnet. Interessanterweise ist die streptomyzinbedingte Ambiguität ziemlich spezifisch, indem nur bestimmte Codone betroffen und nur auf gewisse Art missinterpretiert werden. Beispielsweise wird UGU (Cystein) zusätzlich zu Cystein nur noch als Arginin (normales Codon: CGU) oder Serin (AGU) gelesen. Es hat also den Anschein, als ob eine Base des Codons nicht mehr eindeutig abgelesen wird. Wie ist diese Fehlleistung zu erklären? Wir haben schon festgestellt, dass zwischen den in den Nukleinsäuren vorkommenden Basen eine besondere Beziehung besteht, die sog. Komplementarität. Auch die Interaktion von Anticodon und Codon beruht auf dieser Erscheinung, obwohl die Verhältnisse hier etwas komplizierter liegen, mitunter wegen des Vorkommens spezieller Basen in der t-RNA. Es muss nun präzisiert werden, dass die spezifische Interaktion von Guanin und Cytosin einerseits und Adenin und Thymin (oder Uracil) anderseits nicht nur darauf beruht, dass diese Paare befähigt sind, Wasserstoffbrücken untereinander auszubilden, wie häufig vereinfachend angegeben wird, sondern dass diese Wasserstoffbrücken unter Wahrung bestimmter räumlicher Abstände ausgebildet werden. Es zeigt sich eindeutig, dass, wenn die zuletzt genannte Einschränkung wegfällt, beliebige Basenpaare Wasserstoffbrückenbindungen miteinander eingehen können. Die räumliche Einschränkung wird, im Falle der DNA-Doppelhelix, durch die Struktur der Helix selbst gegeben, d.h., nur bestimmte Abstände zwischen den Basen und somit nur die oben genannten Wasserstoffbrückenbindungen sind mit der Ausbildung einer Doppelhelix vereinbar. Im Falle der Codon-Anticodon-Interaktion fällt hingegen diese strukturelle Einschränkung weg, und die Bestimmung der Abstände zwischen den Nukleotiden von Codon einerseits und Anticodon anderseits wird nun vom Ribosom, das spezifische Adsorptionsloci für t-RNA und m-RNA aufweist, bestimmt. Abbildung 17 erläutert diese Hypothese. Links sehen wir einen Querschnitt durch ein Ribosom, wobei lediglich die Oberfläche im Bereich der Adsorptionsloci für t-RNA und m-RNA dargestellt ist. Je eine Base der m-RNA bzw. der t-RNA ist am entsprechenden Locus eingezeichnet. Der vorgeschriebene Abstand der beiden Basen wird durch den Abstand der beiden Einbuchtungen S und S' bestimmt. Bei dieser Geometrie kommt nur die Paarung von Adenin mit Uracil (oder, mutatis mutandis, von Guanin mit Cytosin) in Frage. Wird jedoch der Abstand der Loci S und S' verringert, etwa durch Verziehung der Ribosomenoberfläche (Abb. 17, Mitte und rechts), so kann Uracil zu Guanin oder gar zu einem andern Uracil Wasserstoffbrücken ausbilden, wie sonst zu Adenin. Wenn Streptomyzin in der Tat fähig ist, die Oberfläche eines Ribosoms zu verziehen (und es ist bekannt, dass dieses Antibiotikum seine Wirkung nach Adsorption an Ribosomen aus-



Die relaxierte Basenpaarung: ribosomale Suppression

Das Schema zeigt einen Querschnitt durch einen kleinen Bereich der Ribosomenoberfläche, wo Messenger-RNA und t-RNA auf spezifische Art adsorbiert sind (S bzw.S').

Links: es findet eine typische Watson-Crick-Basenpaarung zwischen Uracil und Adenin statt. Mitte: Nach Deformation der Ribosomenoberfläche kann eine atypische Paarung zwischen Uracil und Guanin oder (rechts) Uracil und Uracil zustande kommen.

Als Folge solcher relaxierter Basenpaarung kommt es zur Inkorporation «falscher»

Aminosäuren, die mitunter einen mutationsbedingten Funktionsausfall beheben können.

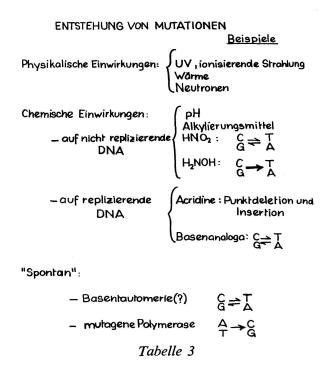
übt), so wäre die oben beschriebene Ambiguität erklärt, denn je nach dem Zustand der Ribosomenoberfläche könnte ein UGU-Codon dasselbe Anticodon binden wie ein CGU- oder AGU-Codon (relaxierte Basenpaarung).

Es sei an dieser Stelle besonders betont, dass das Ribosom eine bestimmende und nicht nur eine passive Rolle bei der Entschlüsselung der genetischen Information spielt; wir werden weiter unten sehen, dass dem DNA-synthetisierenden Enzym (wie auch sehr wahrscheinlich der RNA-Polymerase) eine ähnliche, wichtige Rolle bei der Basenwahl im Verlaufe der Replikation (bzw. der Transkription) zukommt.

3. Entstehung von Mutationen

Wie in Tabelle 3 angeführt, können Mutationen auf verschiedene Arten erzeugt werden. Von den angeführten chemischen und physikalischen Agenzien spielen zwar viele eine wichtige Rolle in der experimentellen Mutagenese; in der Natur kommt der chemischen Mutagenese jedoch

wahrscheinlich keine grosse Bedeutung zu, und wir wollen nicht im einzelnen auf diese ziemlich gut abgeklärten Vorgänge, die zur Umwandlung einer Base in eine andere führen, näher eingehen.



Die sog. «spontanen Mutationen» entstehen ohne ersichtliche, unmittelbare äussere Einwirkung. Es wird vermutet, dass zumindest bei Phagen und Mikroorganismen ein grosser Anteil dieser Veränderungen auf Punktdeletionen und Insertionen zurückzuführen ist, die bei fehlerhaften Rekombinationsvorgängen (Austauschvorgängen zwischen zwei Genomen) entstehen. Eine äusserst interessante Genese spontaner Mutation ist auf die fehlerhafte Replikation von DNA durch ein defektes, DNA synthetisierendes Enzym zurückzuführen. Wie früher erwähnt wurde, veranlassen DNA-haltige Bakteriophagen die Bildung eines Enzyms, der virusspezifischen DNA-Polymerase, die die Synthese von Phagen-DNA katalysiert. Es sind Bakteriophagen isoliert worden, die ein mutiertes DNA-Polymerasegen besitzen und die Synthese einer modifizierten, unter anderem wärmelabilen DNA-Polymerase hervorrufen. Die mit Hilfe eines solchen Enzyms gebildeten Phagen weisen eine etwa 500fach erhöhte «spontane» Mutationsrate auf. Phänomenologisch betrachtet, ist das DNA-Polymerasegen ein sog. «Mutatorgen», d.h. ein Gen, das eine erhöhte Mutationsrate erzeugt. In E. coli ist ebenfalls ein Mutatorgen bekannt; obwohl noch kein Beweis hierfür vorliegt, wird angenommen, dass es sich auch hier um ein strukturelles Gen für eine DNA-Polymerase handelt. Im Falle des Mutatorgens von E. coli ist die Mutationsrate um einen Faktor 10⁵ gesteigert. Interessanterweise zeigte es sich, dass alle von diesem Mutatorgen hervorgerufenen Mutationen auf eine einzige Art von Fehlleistung bei der DNA-Replikation zurückzuführen sind, nämlich auf den Ersatz eines T-A-Paares in der doppelsträngigen DNA durch ein G-C-Paar. (Insgesamt wären 6 verschiedene derartige Fehler bei der Replikation möglich.) Es liegt die Vermutung nahe, dass dem Enzym eine wesentliche Rolle bei der Auswahl der einzubauenden Deoxynukleotide zukommt, indem es die räumlichen Voraussetzungen festlegt, unter denen die Ausbildung von Wasserstoffbrücken zwischen Matrize und Baustein zu erfolgen hat. Wie im Falle des Ribosoms mögen auch hier spezifische Loci bestehen, deren Abstand und Beschaffenheit die Basenpaarung bestimmen. Eine Veränderung des Enzymmoleküls mag die relaxierte Basenpaarung zur Folge haben, die wir bei der ribosomalen Suppression kennenlernten. Auch hier gelangen wir zur Erkenntnis: die DNA-Polymerase dient nicht bloss dazu, die Verknüpfung der Bausteine zu bewerkstelligen, sondern sie spielt auch eine wichtige Rolle bei der Auswahl der Bausteine. Die Information in der Matrize kann nicht verwertet werden, ohne die zusätzliche Information, die im ausführenden Organ enthalten ist. Ähnliches dürfte auch im Falle des Transkriptionsenzyms, der RNA-Polymerase zutreffen.

III. ABSCHLIESSENDE BETRACHTUNGEN

Zwei Aspekte der obigen Ausführungen seien besonders hervorgehoben. Wir haben festgestellt, dass, wie allgemein bekannt, genetische Information in DNA (seltener in RNA) gespeichert wird. Wir müssen uns aber klar vor Augen halten, dass es zur Entschlüsselung dieser Information eines Apparates bedarf, der ebenfalls genetische Information enthält, nämlich die Information, wie die Basensequenz der DNA zu übersetzen ist. Zur Entstehung einer Tochterzelle oder einer Zygote wird nicht nur ein vollständiger Chromosomensatz benötigt, sondern auch ein vollständiger Entschlüsselungsapparat, bestehend aus den für Transkription und Translation notwendigen Elementen. Die Bedeutung dieser Feststellung liegt darin, dass die Entschlüsselungsinformation den Phänotyp ebenso massgebend beeinflusst wie die DNA-Information und überdies, wie oben ausgeführt, nicht invariant ist (ribosomale Suppression, t-RNA Suppression u.a.m.). Im Falle von sexueller Fortpflanzung wird DNA-Information von beiden Eltern auf die Nachkommen übertragen, Entschlüsselungsinformation hingegen nur vom weiblichen Gameten; Bakteriophagen übernehmen die Entschlüsselungsinformation ihres Wirtes und geraten daher in seine genetische Abhängigkeit.

Unsere zweite Überlegung betrifft die Tatsache, dass die Informationsübertragung generell gesehen zwei Einflüssen ausgesetzt ist. Einerseits bestehen verschiedene Vorkehrungen, die einer Abänderung der genetischen Information entgegenwirken, und andere, die dazu dienen, den Phänotyp, falls eine Änderung des Genotyps auftritt, durch gewisse Korrekturen bei der Expression unverändert zu erhalten. So ist der genetische Code derart beschaffen (hochgradige Degeneration mit eng verwandten synonymen Codonen), dass eine ganze Anzahl Basen abgeändert werden kann, ohne dass sich eine Änderung des Phänotyps ergibt. Ferner: tritt eine Mutation auf, so kann sie auf verschiedene Arten supprimiert werden. Anderseits bestehen aber auch Mechanismen, die ein gewisses Mass an Mutagenese fördern, nämlich eine beschränkte Relaxation bei der DNA-Replikation. Es wirken somit zwei Kräfte einander entgegen: Konservierung und Abänderung. Überwiegt die Abänderung, so häufen sich Fehler in unerträglichem Masse, und der Organismus kann seine Grundfunktionen nicht mehr ausüben. Überwiegen die konservierenden Kräfte, so verliert die Spezies die Fähigkeit, sich genügend rasch ändernden Umweltsbedingungen anzupassen, und sie unterliegt im Daseinskampf. Das Gleichgewicht der beiden Kräfte ermöglicht die Evolution und somit die Entstehung des erstaunlichen Phänomens: ein sich selbst ergründendes Wesen.