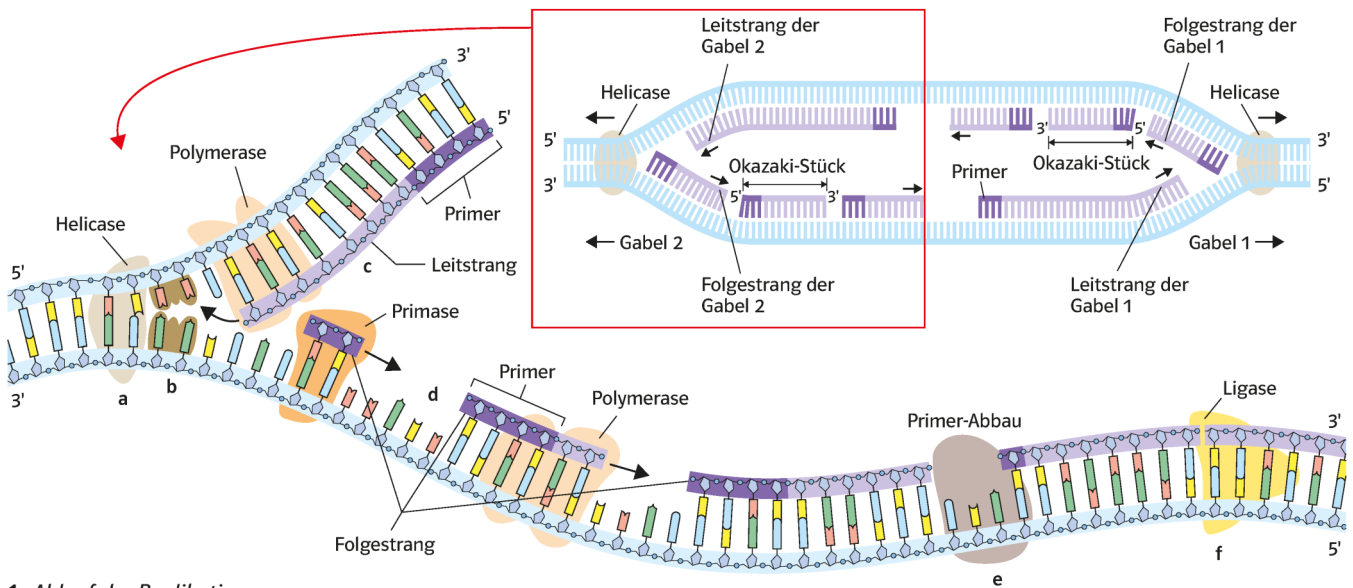


Die Verdopplung der DNA bei Eukaryoten



1 Ablauf der Replikation

In der Interphase der Mitose wird die DNA verdoppelt. Um sicherzustellen, dass bei der Verdopplung zwei identische DNA-Doppelstränge entstehen, dient jeweils einer der Stränge des ursprünglichen DNA-Stücks als Vorlage (Abb. 1). Man spricht von *semi-konservativer Replikation* (halb erhaltende Verdopplung).

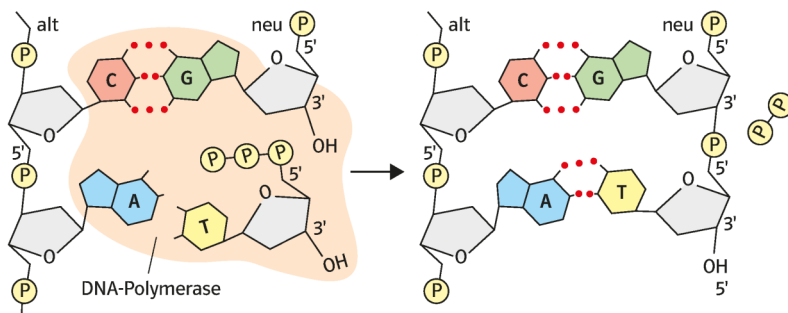
Startpunkte der Replikation

Die Verdopplung eukaryotischer Chromosomen startet an mehreren Stellen jedes Chromosoms (Abb. 1, Übersicht). Man nimmt an, dass ein Chromosom des Menschen bis zu 20 000 Replikationsstartpunkte hat. Aus mehreren Enzymen bestehende Komplexe erkennen die Startpunkte. Manche Enzyme

(*Helicasen*) entspiralisieren die Doppelhelix, weitere stemmen dann die Stränge unter ATP-Verbrauch auseinander (Abb. 1a). Dabei entsteht eine sogenannte *Replikationsgabel*. Da sich Helicasen in beide Richtungen bewegen, entstehen von jedem Startpunkt aus zwei Replikationsgabeln. Man sagt, die Replikation verläuft bidirektional. An die getrennten Stränge lagern sich Proteine so an, dass die spontane Rückbildung des Doppelstrangs verhindert wird, die Basen jedoch für Enzyme zugänglich bleiben (Abb. 1b).

Synthese der neuen DNA-Stränge

Bei der semikonservativen Replikation dient einer der ursprünglichen DNA-Stränge als Vorlage. An diesen Einzelstrang lagern sich dann jeweils die komplementären Nucleotide an, die anschließend miteinander durch eine Phosphodiesterbindung verbunden werden. Für die Synthese der Phosphodiesterbindung zwischen den Nucleotiden wird Energie benötigt. Diese Energie wird mittels der 3 Phosphatgruppen am 5'-Ende der Desoxyribose bereitgestellt (Abb. 2), Triphosphat ist eine energiereiche Verbindung im Körper. Aus diesem Grund können die Polymerasen neue Nucleotide nur mit dem 5'-Ende an das 3'-Ende anderer Nucleotide binden. Man sagt, dass die Synthese des neuen Strangs



2 Verknüpfung der Nucleotide

nur in 5'—3'-Richtung ablaufen kann. Da der Ursprungsstrang und der neu synthetisierte Strang antiparallel sind, ist die Laufrichtung der Polymerase auf dem Ursprungsstrang genau umgekehrt, nämlich in 3'—5'-Richtung. Im Gegensatz zu RNA-Polymerasen können die DNA-Polymerasen die DNA-Synthese nicht an einem Einzelstrang beginnen, sie benötigen einen vorhandenen Doppelstrang-Abschnitt. Dieser wird mithilfe einer RNA-Polymerase erzeugt, die einen kurzen RNA-Strang synthetisiert der als *Primer* bezeichnet wird. Die RNA-Polymerase wird als *Primase* bezeichnet (Abb. 1c). Nach ungefähr 10 Nucleotiden wird die Primer-Synthese beendet, und eine DNA-Polymerase beginnt mit der Synthese des DNA-Strangs (Abb. 1d).

Gegenläufigkeit der DNA Stränge

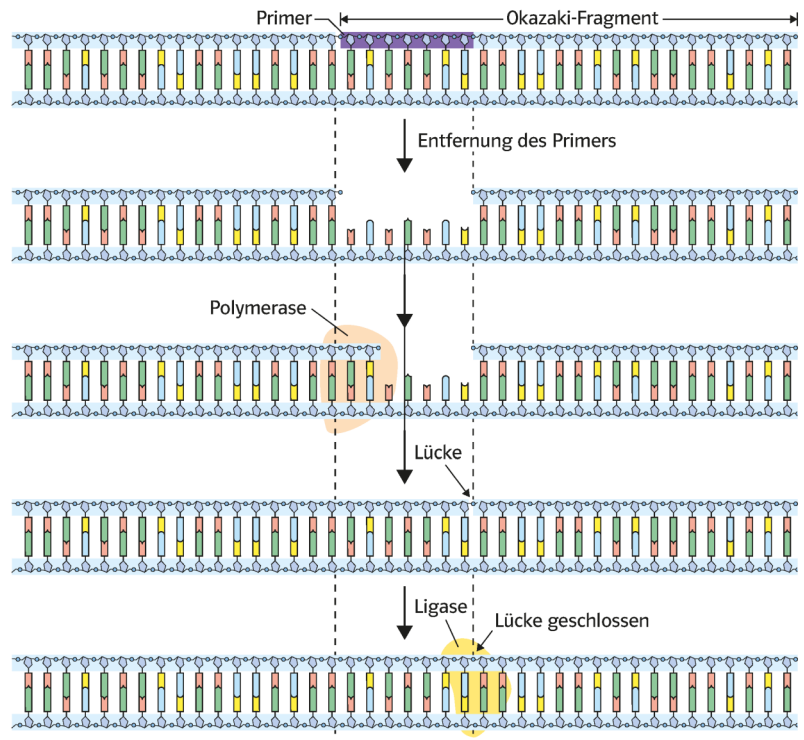
Aufgrund der Antiparallelität der DNA-Stränge können nur an einem der neu zu bildenden Stränge 5'-Enden kontinuierlich mit 3'-Enden durch die Polymerase verbunden werden. Diesen Strang nennt man den *Leitstrang* (Abb. 1c). Am gegenüberliegenden Strang, dem *Folgestrang*, müssen Nucleotide diskontinuierlich verbunden werden. Dies geschieht so, dass an mehreren Stellen gleichzeitig 100—200 Nucleotide lange Teilabschnitte, die *Okazaki-Fragmente*, synthetisiert werden (Abb. 1d). Anschließend werden die Fragmente mittels eines weiteren Enzyms, der Ligase, verbunden (Abb. 1f).

Ersatz der RNA-Primer durch DNA

Die RNA-Primer werden schließlich mithilfe von spezifischen Enzymen wieder entfernt (Abb. 1e). DNA-Polymerasemoleküle katalysieren die Verbindung von komplementären DNA-Nucleotiden. Am letzten Nucleotid entsteht eine Lücke. Ein weiteres Enzym (*DNA-Ligase*) schließt sie unter ATP-Verbrauch (Abb. 1f und 3).

Chromosomenenden

Die Primer an den äußersten 5'-Enden der neu synthetisierten Tochterstränge können zwar beseitigt, aber nicht ersetzt werden, da die DNA-Polymerase nicht imstande ist, am 5'-Ende einen Strang zu beginnen. Somit



3 Ersatz des Primers durch DNA

wird die DNA an den 5'-Enden bei jeder Replikation ein Stück kürzer. An den Enden eukaryotischer Chromosomen befinden sich besondere Strukturen aus DNA und Protein, die *Telomere*. Sie tragen keine genetische Information, sodass durch ihre Verkürzung auch keine verloren geht. Telomere schützen die Chromosomen vor dem Abbau und verhindern die Fusion mit anderen Chromosomen. In menschlichen Keimbahnzellen und einigen Stammzellen ist das Enzym *Telomerase* aktiv. Es kann an die 3'-Enden der Telomer-DNA kurze Stücke anfügen und so deren Verkürzung ausgleichen. Zellen ohne Telomerase sterben ab, sobald die Telomere eine kritische Länge unterschritten haben.

AUFGABEN >>

- 1 Entwerfen Sie einen Überblick zum Ablauf der Replikation mit jeweils einem Satz für jeden Schritt.
- 2 An den Replikationsstartpunkten findet man sehr viel mehr A—T- als G—C-Basenpaare. Stellen Sie eine Hypothese auf, worin der Vorteil dieser Tatsache liegen könnte.
- 3 Erklären Sie, warum jeder der beiden neuen Doppelstränge im Lauf der Replikation Okazaki-Fragmente enthält.