

Was Molekularbiologie überhaupt ist



In diesem Kapitel

- ▶ Wird erklärt, was man unter Molekularbiologie versteht
- ▶ Erfahren Sie, wie man sie von anderen Bereichen der Biotechnologie unterscheidet
- ▶ Werden die Moleküle DNA, RNA und Proteine vorgestellt

Molekularbiologie ist wichtig, sehr wichtig sogar. Und genau das möchte ich Ihnen jetzt und in den folgenden Kapiteln nahe bringen. Die meisten sagen zur Molekularbiologie auch Gentechnik, was nicht ganz falsch, aber auch nicht korrekt ist, und Sie werden bald wissen, warum. Dieses erste Kapitel erklärt zunächst einmal, was Molekularbiologie ist, und wofür wir alle sie brauchen. Außerdem möchte ich Ihnen die Moleküle vorstellen, um die sich in der Molekularbiologie alles dreht.

Was geht uns Molekularbiologie an?

Der Molekularbiologe erforscht die Grundlagen unseres Lebens: die Nucleinsäuren DNA und RNA und ihre Übersetzungsprodukte, die Proteine. Auf diesen Molekülen gründet sich Leben. Sie bestimmen hauptsächlich, ob wir groß oder klein, braun- oder blauäugig sind. Und oft sogar, ob wir krank oder gesund sind und dass der verhasste Nachbar doof und das eigene Kind schlau ist (im Ernst: gedächtnisrelevante Eigenschaften sind zu etwa 50 % erblich). Kurz gesagt – was Sie von mir unterscheidet. Daher geht Molekularbiologie uns alle an. Diese Wissenschaft ist der Grundlage unseres Lebens auf der Spur. Und mit ihrer Hilfe wird es uns hoffentlich gelingen, viele Krankheiten zu heilen, den Hunger auf der Welt zu besiegen oder Alternativen zu fossilen Brennstoffen wie Erdöl zu entwickeln und die Probleme der Umweltverschmutzung zu lösen. Die Methoden, die man braucht, um diese Ziele erreichen zu können, werden in den folgenden Kapiteln vorgestellt.

Genetik + Biochemie = Molekularbiologie

Die Molekularbiologie – wer hätte das gedacht – beschreibt die Biologie auf molekularer Ebene. Sie beschäftigt sich dabei aber überwiegend mit Fragen rund um die Nucleinsäuren und die Proteine. Und kann damit praktisch als Schnittmenge aus Genetik und Biochemie gesehen werden.

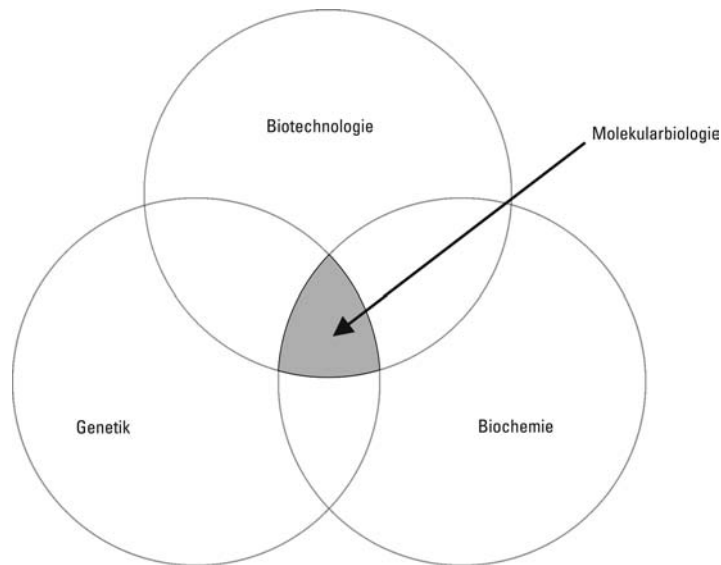


Abbildung 1.1: Verwandtschaftsbeziehungen in den Lebenswissenschaften: In der Molekularbiologie überlappen sich Forschungsbereiche aus Genetik und Biochemie. Und auch die Biotechnologie gehört zur Familie.



Es ist nicht etwa so, dass man unter Molekularbiologie die »Biologie der Moleküle« oder die »Wissenschaft der Biomoleküle« versteht. Nein, das wäre zu einfach. Für die »Moleküle in der Biologie« ist generell die Biochemie zuständig, also die Lehre von den chemischen Vorgängen in Lebewesen.

Der Molekularbiologe unterscheidet zwischen den Disziplinen

- ✓ **Genomik:** Sie erforscht das *Genom* – also die Gene und damit die Baupläne eines Lebewesens – und beschäftigt sich mit den Nucleinsäuren DNA und RNA, in denen alle, aber auch alle Informationen über ein Lebewesen in Form von Codons gespeichert sind.
- ✓ **Proteomik:** Sie erforscht das *Proteom* – also alle in einem Lebewesen vorhandenen Proteine, auch oft Eiweiße genannt. Im Gegensatz zum statischen Genom, ist das Proteom eines Lebewesens ständig in Veränderung. Das heißt die Proteinzusammensetzung kann abhängig von der Lebensphase sehr unterschiedlich sein: Kaulquappe und Frosch zum Beispiel haben das gleiche Genom, aber ein unterschiedliches Proteom. Deshalb sieht der Frosch ganz anders aus als die Kaulquappe, obwohl es natürlich immer noch ganz genau das gleiche Lebewesen ist. Es befindet sich eben nur in einem anderen Lebensabschnitt.

Das ist die Molekularbiologie im »engen« Sinne. Im »weiten« Sinne beschäftigt sie sich auch mit

- ✓ **Metabolomik:** Sie erforscht das *Metabolom* – also alle Moleküle, die im Stoffwechsel (dem Metabolismus) eines Lebewesens wichtige Funktionen wahrnehmen, zum Beispiel Kohlenhydrate, Vitamine und Spurenelemente oder Cholesterin.

Der berühmte Genetiker und Entdecker der DNA-Struktur Francis Crick hat 1970 aber vorgeschlagen, die Molekularbiologie zu definieren

»als alles, was Molekularbiologen interessiert«.



So einfach kann es also auch sein. Aber auch noch viel komplizierter. Es gibt noch andere Begriffe, die oft an Stelle von »Molekularbiologie« gebraucht werden, was nicht ganz richtig ist. Profis unterscheiden die folgenden vier Forschungsgebiete voneinander:

- 1. Von der Biotechnologie** spricht man, wenn man biologische Reaktionen technisch nutzt. Früher betraf dies nur die Herstellung von Brot oder Bier mithilfe der Hefe. Heute werden weit mehr Dinge unseres täglichen Lebens oft nur noch biotechnologisch hergestellt. Dies fängt beispielsweise beim ultrareinen Waschmittelzusatz an und hört bei vielen Medikamenten und Lebensmitteln auf. Produziert werden solche Stoffe meist in Bioreaktoren. Man unterscheidet verschiedene Anwendungsgebiete: Die »Rote Biotechnologie« beschäftigt sich zum Beispiel mit der Diagnostik und Therapie von Krankheiten, die »Grüne Biotechnologie« dagegen mit landwirtschaftlichen Anwendungen, und die »Weiße Biotechnologie« verwendet biotechnologische Methoden in der industriellen Produktion. Biotechnologen arbeiten hauptsächlich mit Methoden der Molekulargenetik.
- 2. Gentechnologie und Gentechnik:** Hier handelt es sich um Teilgebiete der Biotechnologie. Sie beschäftigen sich ausschließlich mit dem Erbgut – den Genen – von Lebewesen. Gentechnische Verfahren sind meist gezielte Eingriffe in das Erbgut oder die biochemischen Steuerungsvorgänge des Organismus.
 - ◆ Spricht man von Gentechnologie, so meint man die Erforschung von Methoden für die Arbeiten mit den Nucleinsäuren DNA und RNA.
 - ◆ Gentechnik bedeutet dagegen die Anwendung dieser Methoden in Forschung und Technik.
- 3. Die Molekularbiologie** beschäftigt sich hauptsächlich mit der Biochemie der Nucleinsäuren DNA und RNA sowie den Proteinen. Im weiteren Sinn aber auch mit der Funktion anderer biologischer Moleküle. Und das unterscheidet Molekularbiologie von der Gentechnologie. Denn hier kommen außer den Nucleinsäuren eben auch noch andere Moleküle vor.
- 4. In der Molekulargenetik** erforscht man den genetischen Informationsfluss und dessen molekulare Details. Hier arbeitet man wieder »nur« mit Nucleinsäuren. Molekulargenetik ist ganz schwer von der Gentechnologie abzugrenzen. Man kann es sich in etwa so vorstellen: Der Molekulargenetiker ist Architekt, der Gentechnologe ein Verfahrenstechniker und der Gentechniker ein Handwerker, der die notwendigen molekulargenetischen Bastelarbeiten mit DNAs und RNAs ausführt. Dies heißt aber nicht, dass der Architekt nicht auch einmal einen Hammer in die Hand nimmt.

Ganz kurze Geschichte der Molekularbiologie

1869: DNA, Träger unserer Erbinformation, wird erstmals gesichtet: In einem Labor in Tübingen entdeckt Friedrich Miescher in Zellkernen eine bis dahin unbekannte Substanz.

1944: DNA ist tatsächlich *Träger der genetischen Information*: Oswald Avery weist nach, dass in der DNA und nicht in den Proteinen die genetische Information gespeichert ist.

1953: James Watson und Francis Crick klären die *Struktur der DNA* auf (Nobelpreis 1962).

1966: Marshall W. Nirenberg, Heinrich Matthaei und Har Gobind Khorana entschlüsseln mit ihren Arbeitsgruppen den *genetischen Code* (Nobelpreis 1968).

1970: Entdeckung von *Restriktionsenzymen* durch Werner Arber (Nobelpreis 1978), mit denen man DNA wie mit einer Schere zerschneiden kann. Sie gehören zu den wichtigsten Werkzeugen des Molekularbiologen.

1973: Erstes gentechnisch verändertes *rekombinantes Bakterium* erzeugt. Solche Bakterien tragen Gene eines anderen Organismus in sich, die dann abgelesen werden. Nach diesem Prinzip werden heutzutage menschliches Insulin und viele andere Medikamente hergestellt.

1977: Allan Maxam, Walter Gilbert und Frederick Sanger erfinden Methoden zur *DNA-Sequenzierung* (Nobelpreis 1980). Mit dieser Technik kann man beliebige DNA-Stücke dechiffrieren, also die Reihenfolge ihrer Einzelteile – der Nucleotide – ablesen.

Das erste menschliche Gen wird kloniert, das Insulin-Gen.

1982: Das erste gentechnisch hergestellte Medikament kommt auf den Markt – Insulin, das in Bakterienzellen produziert wird.

1985: Kary Mullis entwickelt eine Methode, die die Molekularbiologie revolutioniert. Mit der *Polymerase-Kettenreaktion (PCR)* kann DNA außerhalb der Zelle kopiert und vervielfältigt werden (Nobelpreis 1993). Diese Reaktion ist die Grundlage dafür, dass man DNA überhaupt im Reagenzglas untersuchen und mit ihr experimentieren kann.

Seit 1987: Biotechnologie und damit auch die Molekularbiologie geraten zunehmend ins Licht der *Medien und die Kritik der Öffentlichkeit*. Zum Beispiel: die Anti-Matsch-Tomate, die Schiege (Mischung aus Schaf und Ziege) oder später Klonschaf Dolly.

1996: Erster *Genchip* wurde entwickelt.

2001: Das menschliche Genom ist entschlüsselt.

Seit 2003: Immer mehr Krankheiten können auf DNA- und Proteinebene gelindert oder gar geheilt werden.

Wie man merkt, sind diese Begriffe schwer voneinander zu unterscheiden, und daher werden sie oft einfach synonym verwendet. Beispielsweise sind Biotechnologie und Gentechnik auch verfahrenstechnisch manchmal nicht mehr voneinander zu trennen – etwa, wenn ein Medikament wie das Insulin für Diabetiker mithilfe gentechnisch veränderter Bakterien hergestellt wird (siehe Kap. 22):

Und deshalb sagen viele zur Molekularbiologie eben auch Gentechnik!



Die Molekularbiologie ist eine noch sehr junge Wissenschaftsdisziplin. Es gibt sie erst seit etwa 50 Jahren. Wobei sich Molekularbiologen und Wissenschaftshistoriker streiten, ob »die Molekularbiologie« im engen Sinn eigentlich molekulare Genetik ist – dann existiert sie etwa seit 1970. Oder, ob die »Molekularbiologie« sich ganz allgemein mit der Struktur und Funktion aller biologischer Makromoleküle befasst – dann gibt es sie schon viel länger. Entscheiden Sie es einfach selbst.

Molekularbiologie im »engen« Sinne: Nucleinsäuren und Proteine

Die Nucleinsäuren DNA und RNA sowie die Proteine sind praktisch die Rohstoffe des Molekularbiologen. Um sie dreht sich alles in seiner Arbeit. Die Desoxyribonucleinsäure, englisch *deoxyribonucleic acid* – kurz DNA genannt – ist Träger der Gene. In ihr sind alle Informationen über ein Lebewesen in Form von Codons gespeichert. Diese Codons werden in der Zelle abgelesen und zunächst in eine Ribonucleinsäure, englisch *ribonucleic acid* – kurz RNA genannt – übersetzt. Mit den Informationen, die in der RNA gespeichert sind, werden dann die entsprechenden Proteine gebaut. Nach der Fertigstellung in der Eiweißfabrik der Zelle nehmen die Proteine dann im Körper die ihnen zuge dachte Funktion wahr. Der Schritt von der DNA zum Protein wird Übersetzung oder *Translation* genannt. Genauer es zu diesem Übersetzungsprozess finden Sie in den Kapiteln 4 und 5.

Die DNA: das Molekül der Vererbung

Das Trägermolekül der Gene, die *Desoxyribonucleinsäure (DNA)*, ist aus drei verschiedenen chemischen Grundkomponenten aufgebaut. Man nennt eine solche Grundeinheit *Nucleotid*. Es besteht aus

1. dem **Zucker Desoxyribose**,
2. stickstoffreichen **Basen**. Hier stehen die vier Varianten Adenin, Guanin, Cytosin und Thymin zur Wahl,
3. **Phosphat**.

Die Grundeinheiten der DNA bilden gemeinsam lange DNA-Einzelstränge, die sich mit einem anderen Einzelstrang zu Doppelsträngen verbinden. Diese Doppelstränge winden sich spiralarig umeinander. Deshalb nennt man das Ganze dann auch *Doppelhelix*. Die Doppelhelix besteht

aus zwei DNA-Molekülen. Man kann sich das vorstellen wie eine Wendeltreppe: Das Gelände ist aus Zucker und Phosphat, die Stufen werden von den Basen gebildet. Ausführlicher können Sie sich über die chemische und physikalische DNA-Struktur in Kapitel 3 informieren.

Nomenklatur der Nucleinsäure-Biochemie:

✓ **Monomere:**

Zucker + Base = Nucleosid

Zucker + Base + Phosphat = Nucleotid

✓ **Polymere:**

Nucleotid + Nucleotid = Dinucleotid

Nucleotid + Nucleotid + Nucleotid = Trinucleotid

Mehr als 3 Nucleotide = Oligonucleotid

Mehr als 100 Nucleotide = Polynucleotid

Die RNA: kleine Schwester der DNA

Eigentlich sollte man die *Ribonucleinsäure (RNA)* besser »kleiner Zwilling« der DNA nennen, denn die beiden Moleküle sind sich sehr, sehr ähnlich. Auch die RNA besteht aus drei verschiedenen chemischen Grundbausteinen:

1. Aus dem **Zucker Ribose**,
2. aus stickstoffreichen **Basen**. Hier stehen die vier Varianten Adenin, Guanin, Cytosin und Uracil zur Wahl,
3. aus **Phosphat**.

RNA unterscheidet sich von der DNA lediglich in der Art des Zuckers und der Basenauswahl: Statt Thymin wird in der RNA Uracil verwendet. RNA kommt nur als Einzelstrang vor und ist wesentlich kürzer als DNA. Mehr hierzu im Kapitel 4, das sich ausschließlich mit der RNA beschäftigt.

Die Proteine: Perlenketten aus Aminosäuren

Liest man die DNA-Sequenz (also die Reihenfolge der Nucleotide) eines Gens ab, so erhält man daraus den Bauplan für ein Eiweißmolekül, *Protein* genannt. Die Proteine sind neben Wasser die am häufigsten vorkommenden Substanzen in unserem Körper. Man findet sie beispielsweise als

- ✓ Strukturproteine in Haaren, Hufen, Krallen, Muskeln und überhaupt als Gerüst von Zellen und damit letztendlich von Geweben und Organen,

- ✓ Biokatalysatoren (Enzyme), die unsere gesamten Stoffwechselfvorgänge steuern,
- ✓ Antikörper und Teil unseres Immunsystems,
- ✓ Hormone, die als Botenstoffe Informationen in unserem Körper zwischen Organen und Geweben übermitteln.

Berzelius, ein schwedischer Chemiker, hat die Eiweiße deshalb nach dem griechischen Wort »protos = Erstes, Wichtigstes« Proteine genannt.

Die Proteine sind lange Perlenketten aus Aminosäuren. In einer solchen Kette hat jede Aminosäure praktisch zwei Arme, mit denen sie sich an zwei anderen Aminosäuren festhalten kann. Relativ kurze Perlenketten bis etwa 100 Aminosäuren nennt man *Peptide*, ab 100 Aminosäuren spricht man von einem *Protein*. Proteine nehmen je nach Aminosäureabfolge eine charakteristische räumliche Struktur ein, von der ihre Wirksamkeit ganz entscheidend abhängt. Alles über diese Übersetzungsprodukte des genetischen Codes erfahren Sie in Kapitel 5.



Der menschliche Körper hat für seinen Alltag 20 verschiedene Aminosäuren zur Auswahl (es gibt aber eigentlich noch viel mehr, die aber nicht so oft gebraucht werden). Damit übersteigen die denkbaren Kombinationsmöglichkeiten zu einem Protein fast unser Vorstellungsvermögen. Zum Beispiel: Bei einer Kettenlänge

- ✓ von nur zwei Aminosäuren gibt es schon 400 Kombinationsmöglichkeiten.
- ✓ von zehn Aminosäuren gibt es dagegen schon $20^{10} = 1,0 \cdot 10^{13}$ (also mehrere Billionen) verschiedene Kombinationsmöglichkeiten zum Peptid.
- ✓ von 100 Aminosäuren ergeben sich $20^{100} = 1,3 \cdot 10^{130}$ unterschiedliche Kombinationsmöglichkeiten zum Protein.

Zum Vergleich: Die Anzahl aller Atome des Universums wird auf »nur« $1,0 \cdot 10^{80}$ geschätzt.

Molekularbiologie im »weiten« Sinne: weitere Moleküle

Die meisten meinen die Arbeit mit den Nucleinsäuren und Proteinen, wenn sie von Molekularbiologie sprechen. Es gibt aber noch weitere Moleküle, die in Lebewesen wichtige Funktionen übernehmen. Manche Wissenschaftler dehnen daher den Begriff Molekularbiologie auch auf solche Moleküle aus und bezeichnen sie als Molekularbiologie im »weiten« Sinne.



Es gibt außer den Nucleinsäuren und Proteinen noch eine ganze Menge anderer Moleküle, die im Stoffwechsel von Organismen eine erhebliche Rolle spielen, zum Beispiel:

- ✓ Die **Vitamine** sind lebensnotwendige Stoffe, die der Körper nicht selbst herstellen kann und deshalb unbedingt mit der Nahrung aufnehmen muss, damit der Stoffwechsel funktioniert. Hier kann es aber von Lebewesen zu Lebewesen erhebliche Unterschiede geben. Beispielsweise können Säugetiere Vitamin C selbst herstellen, mit Ausnahme von Menschen und Meerschweinchen, die dieses Vitamin mit der Nahrung aufnehmen müssen. Vitamine gehören ver-

schiedenen Stoffklassen an und können entweder fett- oder wasserlöslich sein.

- ✓ **Spurenelemente** werden vom Organismus genauso dringend zum Leben gebraucht wie die Vitamine, allerdings nur in sehr geringen Mengen. Für den Menschen sind vor allem die Bioelemente Eisen, Selen, Jod, Zink, Fluor, Kupfer, Mangan, Molybdän, Chrom und Kobalt von Bedeutung.
- ✓ **Cholesterin** ist ein kompliziert gebautes Kohlenwasserstoffmolekül, das aus aktivierter Essigsäure aufgebaut wird. Es kommt nur bei Wirbeltieren vor und kann sowohl vom Körper selbst hergestellt als auch mit der Nahrung aufgenommen werden. Es ist für die Zellen lebensnotwendig, gleichzeitig ist aber auch eine häufige Todesursache in den Industrienationen auf einen zu hohen Cholesterinspiegel im Blut zurückzuführen, der zu Arterienverkalkung führen kann.