

Die **MACHT DER FEHLER:**

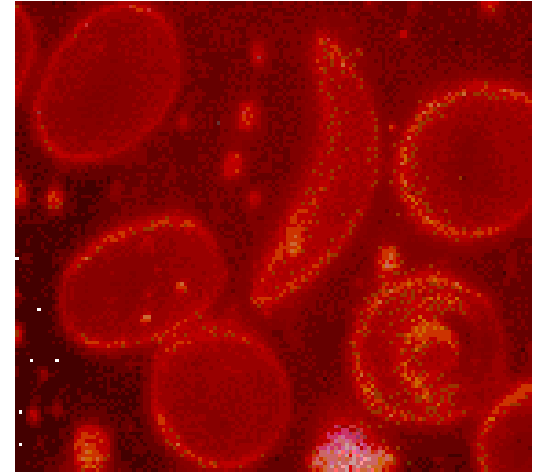
Mutationen sorgen für Evolution
– und verursachen Krankheiten

GENial: **Eiscreme, Joghurt, Käse** oder **Milchreis** hatten unsere Vorfahren vor 8.000 bis 10.000 Jahren zwar nicht im Sinn, als sie sich über eine willkommene Mutation freuen konnten. Aber dennoch: Ein evolutiver Vorteil war ihnen gewiss. Sorgte doch eine Mutation dafür, dass sie über die Kindheit hinaus Milch trinken konnten, ohne gleich Blähungen und Magenschmerzen zu bekommen. Denn ursprünglich besaßen nur Kinder diese **Laktosetoleranz** (Milchzuckerverträglichkeit). Heute wird der ursprüngliche Zustand als Mangel betrachtet: als Laktoseintoleranz.

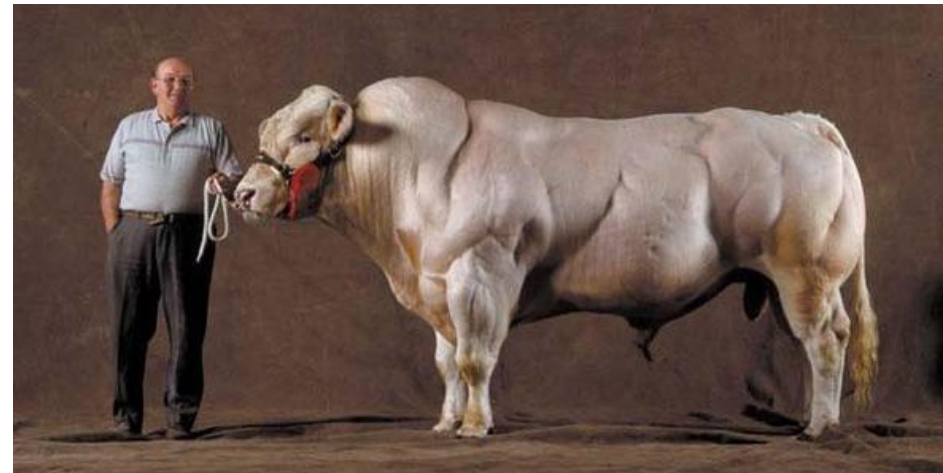


GENial: **Rauchen, Grillen, Sonnenlicht** – Chemikalien und Strahlungen können Mutationen auslösen. Sie verändern die Basenfolge der DNA oder lösen deren Bindungen. Ein starkes Mutagen ist beispielsweise Ethidiumbromid. Das Molekül passt aufgrund seiner Größe genau zwischen die „Basensprossen“ der DNA-Helix, sodass sich das Leseraster verschiebt. Andere Mutagene ähneln den Basen und führen bei der Replikation zu Punktmutationen. UV-Licht schädigt die DNA, indem es zwei benachbarte Thyminbasen kovalent miteinander verbindet. Dadurch entsteht ein sogenanntes Thymindimer.

Mutationen: spontane oder induzierte



Sichelzellanemie: Rotes
Blutkörperchen wie eine Sichel



Mutagene



- Chemische Substanzen



Mutagene

- Strahlung



Mutationen

Kleine Fehler, große Wirkung

Def. Mutation (lat. mutare = ändern)
= beständige Veränderung der DNA,
die zufällig, ungerichtet oder induziert erfolgt.

1. Chromosomenmutation

Struktur eines Chromosoms ist
verändert
(z.B. Chromosomen-Stückverlust)

2. Genommutation

(Genom= Gesamtheit der genetischen Info)

Abweichung in der Anzahl der
Chromosomen (Trisomie 21)

3. Genmutation

Mutation, die nur ein Gen betrifft

Führt häufig zu **Leseraster-Verschiebung** → „**Raster-Mutation**“
→ gravierend; völliger Funktionsverlust des Proteins

Deletion: Eine Base wird „gelöscht“

Insertion: Eine Base wird zusätzlich eingefügt

**Gen- oder Punktmutationen
Hefteintrag!**

Substitution/Austausch einer Base

Missense:

Austausch der 1. oder 2.
Base im Triplet
Sinnverändernd
→ falsche AS
→ verändertes Protein
meist inaktiv

stumme Mutation:

Austausch der dritten Base im
Triplet
gleiche AS wird codiert
→ gleiches Protein

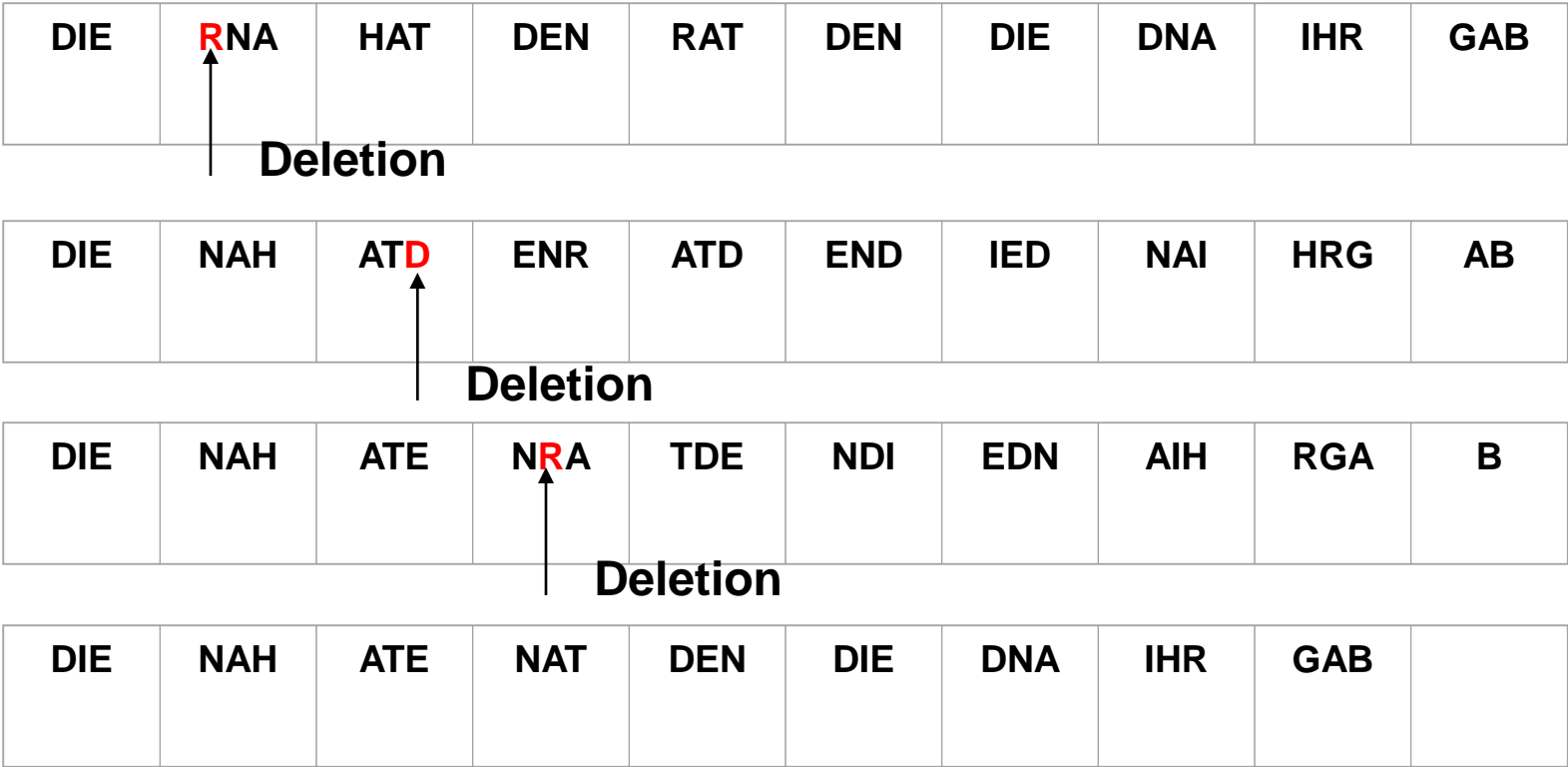
Nonsense:

Stop-Codon
Translationsabbruch
verkürztes Protein,
meist
Funktionsverlust

Beispiel

ursprüngliche Information

Deletion/Insertion



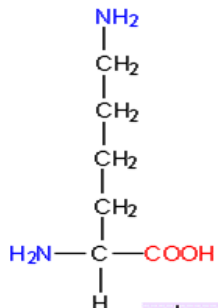
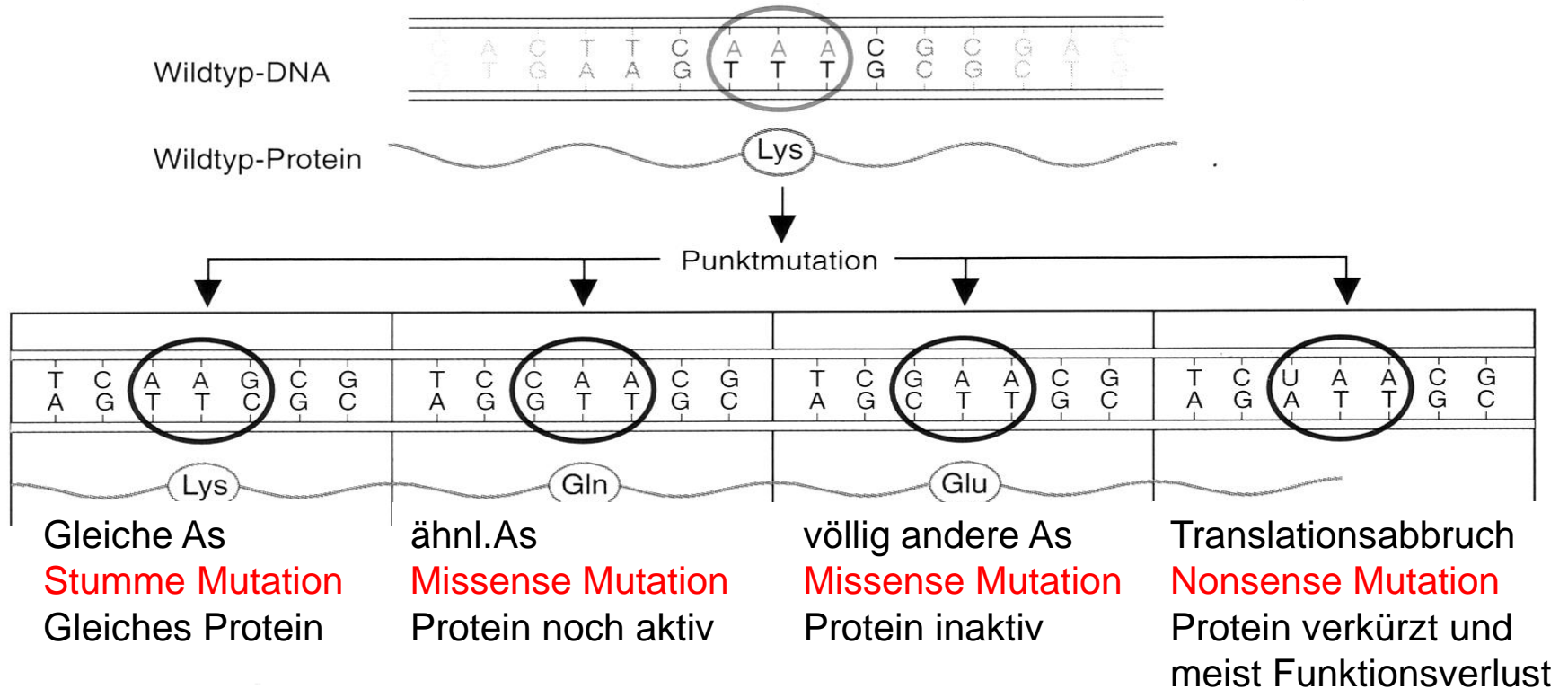
von hier an ist das Triplett-Leseraster wieder sinnvoll!

→ Erfolgen mehrere Deletionen bzw. Insertionen nacheinander, kann der Sinn des Tripletttrasters teilweise wieder hergestellt werden.

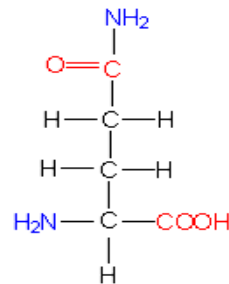
Punktmutationen & ihre Auswirkungen

AB

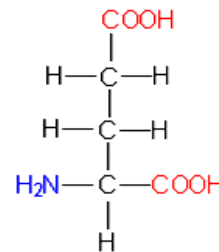
Def.: Eine Base eines Gens wird gegen eine andere ausgetauscht (substituiert) oder in eine andere verändert.



Lysin
(Lys; K)



Glutamin
(Gln; Q)



Glutaminsäure
(Glu; E)

Fazit:

Punktmutation führt zu

- veränderter m-RNA
- möglicherweise veränderte AS und verändertes Protein

2) Rastermutationen



Insertion

zusätzliche Base wird
in eine Gensequenz
eingefügt

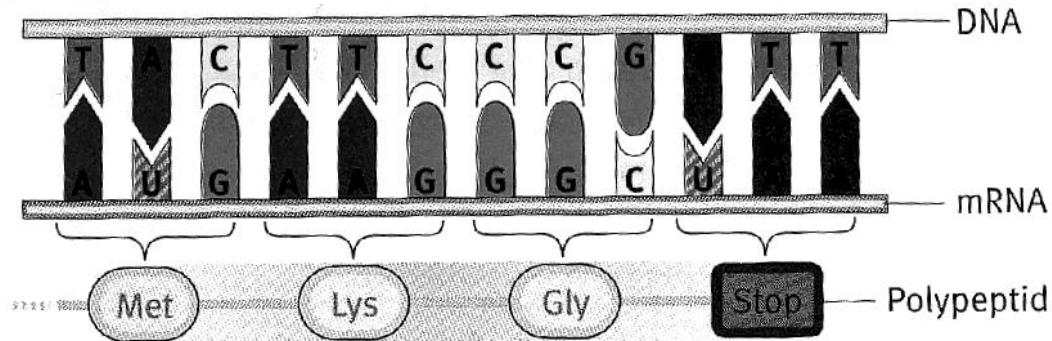
Deletion

Base geht in einer Gensequenz
verloren

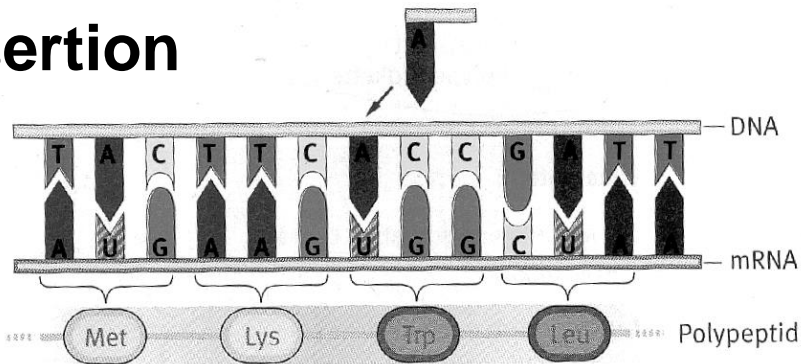
2) Rastermutationen

AB

A Normalfall

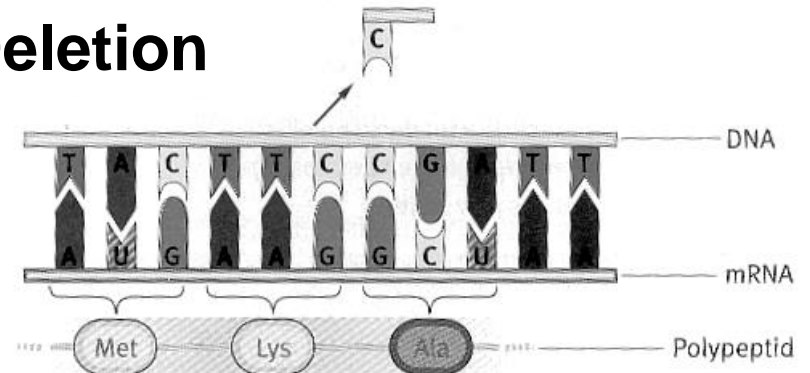


Insertion



- zusätzliche Base wird in eine Gensequenz eingefügt

Deletion



- eine Base geht in einer Gensequenz verloren

Fazit:

Rastermutation führt zur

- Verschiebung des Triplett-Leserasters der m-RNA mit all den daraus folgenden Konsequenzen (Protein?)

ABER: Erfolgen mehrere Insertionen bzw. Deletionen nacheinander, kann der Sinn des Tripletttrasters teilweise wieder hergestellt werden.

Ursachen für Mutationen

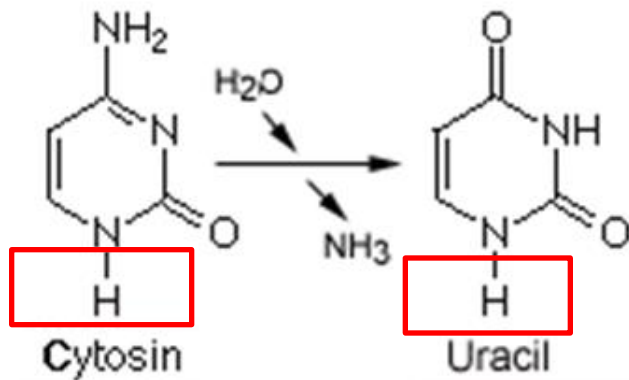
1.SPONTANMUTATIONEN

→ **ohne** erkennbaren äußeren Einfluss; Ursache evtl. BROWNsche Molekularbewegung

z.B.: Depurinierung: spontane Freisetzung einer Purinbase: A oder G
→ Rastermutation (vgl. Deletion)

Desaminierung: Verlust einer Aminogruppe

Desaminierung von Cytosin



→ Veränderte Basenpaarung → Veränderte DNA nach Replikation

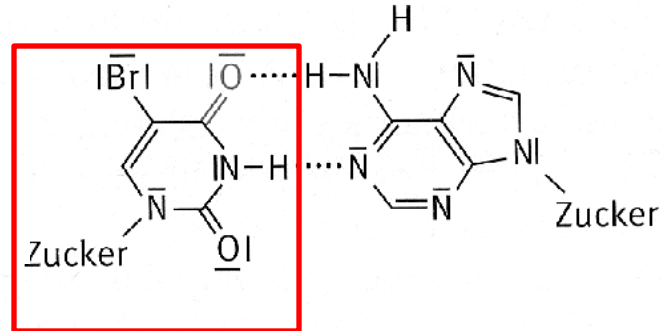
2. CHEMISCH INDUZIERTE MUTATIONEN

→ durch die Einwirkung von Chemikalien ausgelöst

a) Basenanaloga= basenähnliche Stoffe z.B. 5-Bromuracil

Analog für
Thymin

Ketoform

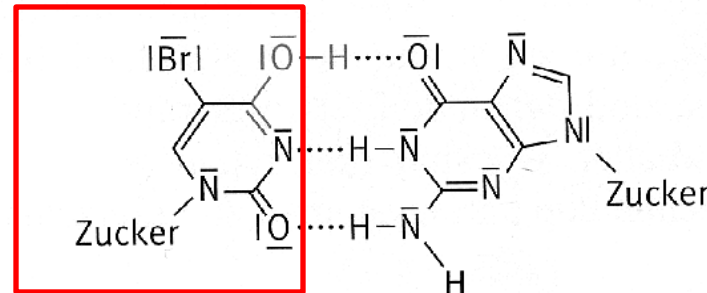


5-Bromuracil

Adenin

Analog für
Cytosin

Enolform



5-Bromuracil

Guanin

Ketoform \triangleq T / Enolform \triangleq C

Anwendung in der Medizin: Herpes Virus: Salbe enthält ein Basenanalog

Folge: DNA des Virus vermehrt sich nicht mehr

b) Einschub einer Chemikalie


(= Verschiebung des Leserasters → Rastermutation)

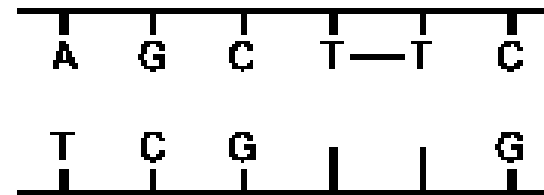
z.B. Acridin (Farbstoff) → „Paarung“ mit einer beliebigen Base

3. STRAHLUNG

radioaktive Strahlung, z.b. α -Strahlen, Röntgenstrahlen und UV-Strahlung

a) Thymin-Dimere

UV-Licht   - Dimere

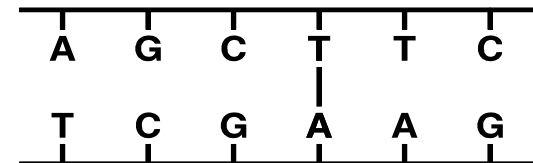


→ 2 benachbarte Basen (Thymin) können durch UV - Licht so angeregt werden, dass eine Atombindung zwischen ihnen entsteht

→ DNA-Polymerase blockiert (**Replikationsfehler!**)

b) Quervernetzung (UV-Licht)

→ Strangöffnung nicht mehr möglich (**Replikation- und Transkriptionsfehler!**)



Fakten und Zahlen

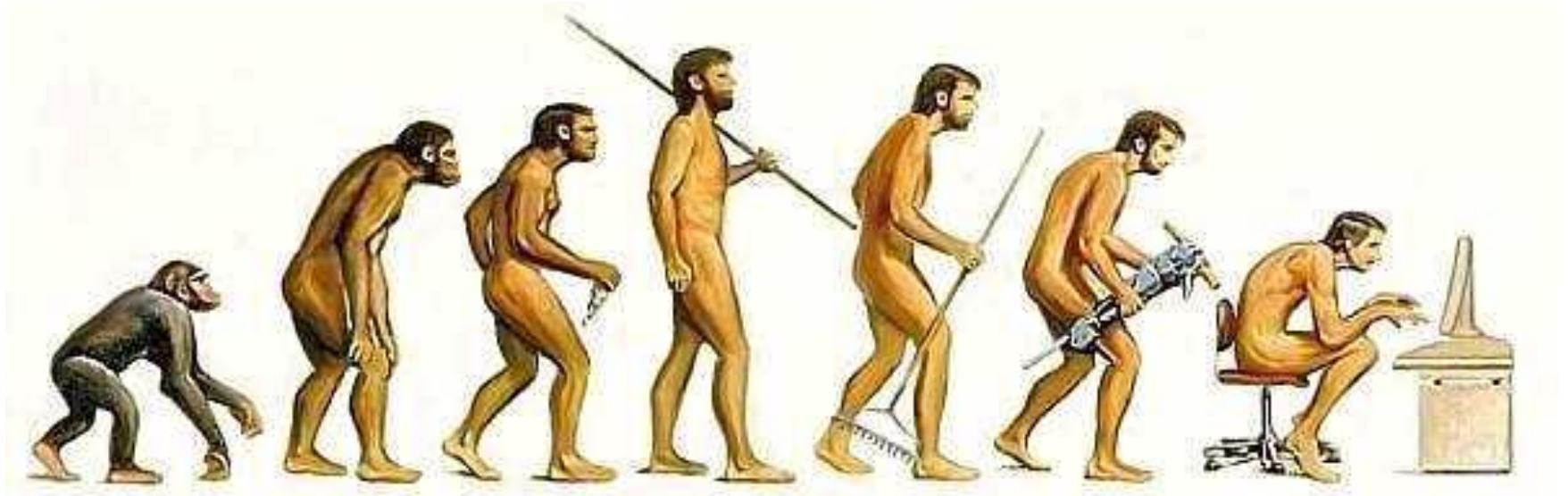
Bei der Replikation von DNA etwa
1 Fehler pro 1 Mrd. Basenpaare

→ 3 Fehler pro Replikation! ☹

Beim Rauchen einer Zigarette:
ca. 1.000 Mutationen



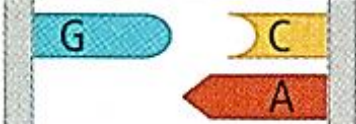



→ ca. 30 000 Reparaturvorgänge im
Lungengewebe

Mutationen sind nicht
immer von Nachteil!



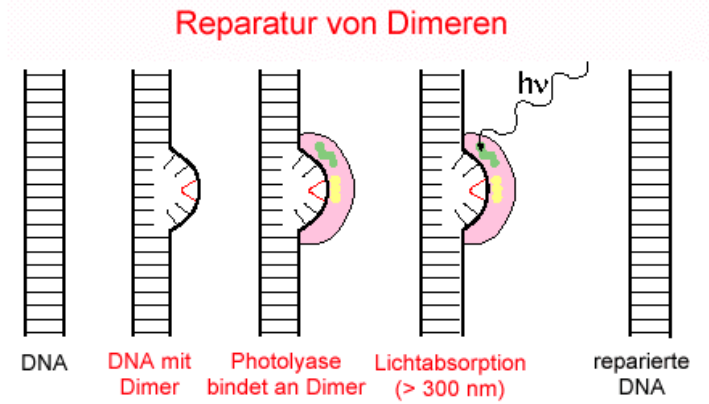
Mutationen sind die Triebfeder
für Evolution

Übersicht:

Schaden		Ursache
Dimerbildung (Pyrimidine: T, C)		UV-Strahlung
Querverbindung (cross link)		UV-Strahlung
Basen-Deletion oder -Insertion		Chemikalien, z. B. Acridin
Desaminierung von C zu U		spontan
Einbau falscher Basen		Basenanaloga, z. B. Bromuracil (BU)
Einzel- oder Doppelstrangbruch		Röntgenstrahlen

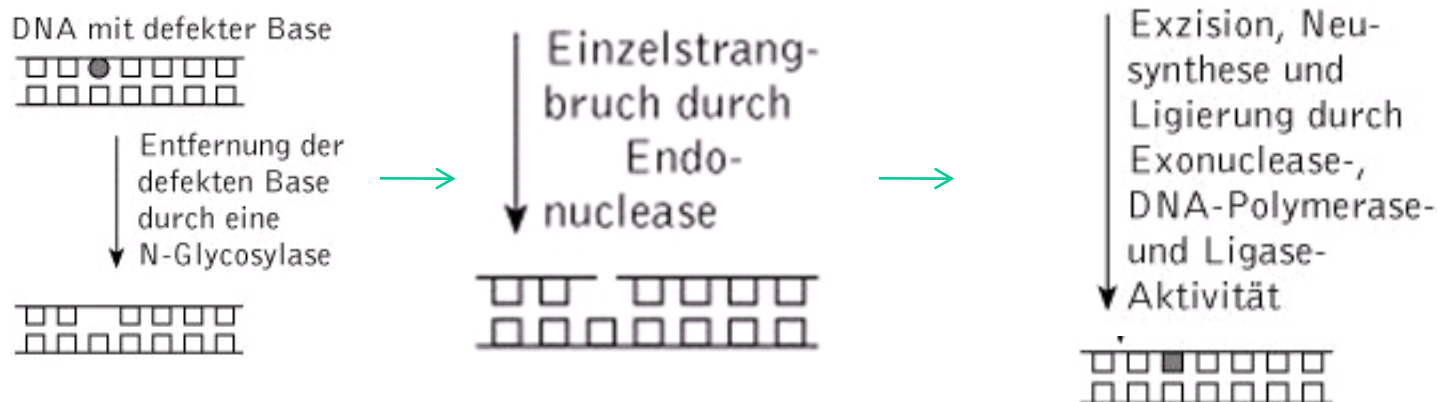
4 Varianten von DNS-Reparaturmechanismen

1. Fotoreaktivierung mittels Lichtabsorption durch Fotolyase



2. Ausschneiden (*Excision*) und Ersetzen defekter oder modifizierter Basen

→ mit Hilfe der **DNA- N-Glycosylase**



3. Nukleotidexzisionsreparatur (NER)

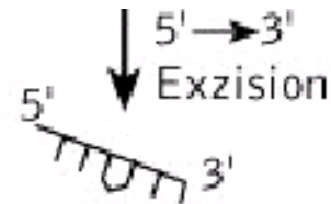
strukturelle Veränderung
in der DNA, z.B. T-Dimere



↓ Endo-
nuclease (erkennt und
schneidet)



↓ DNA-Poly-
merase



↓ Ligase

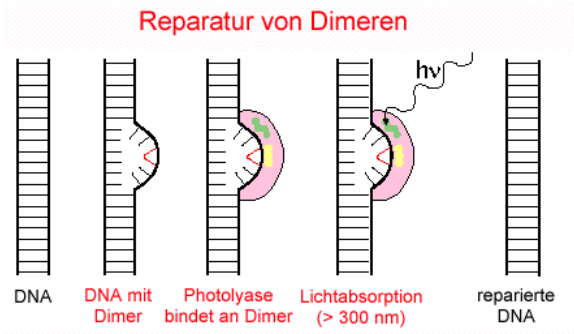


Exzision von
Nucleotiden

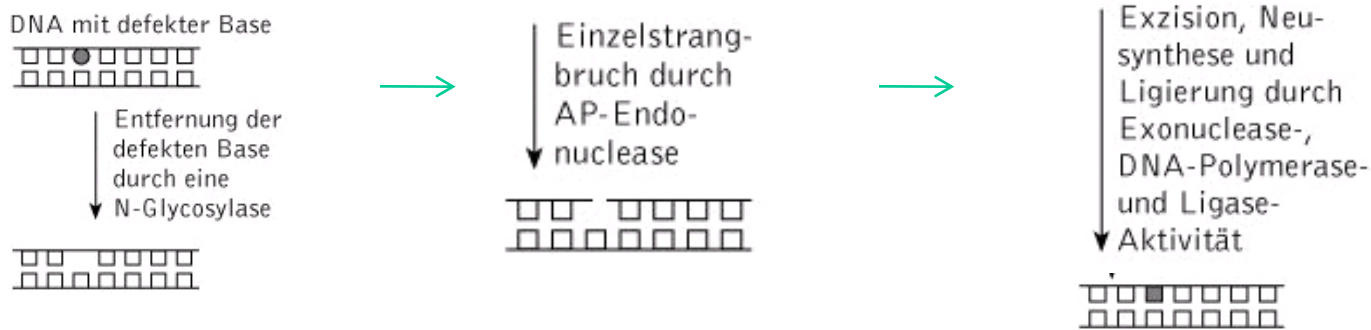
4. Korrekturlesen durch DNA-Polymerase schon während der Replikation

AB: 4 Varianten der DNA-Reparaturmechanismen

1.



2.



3. Nukleotidexzisionsreparatur