

Kapitel 08.14: Variabilität des Erbguts



Seeigel unter ihrem „Stachelkleid“

Inhalt

Kapitel 08.14: Variabilität des Erbguts.....	1
Inhalt.....	2
Mutationen.....	3
Bedeutung von Mutationen:.....	3
Genmutationen:.....	4
Beispiel: Wirkung von salpetriger Säure.....	5
Mutationstypen.....	6
1. Mutationstyp: Genmutation.....	6
a) Merkmale:.....	6
b) Ursachen und Auswirkungen der Punktmutation:.....	7
c) Ursachen und Auswirkungen der Insertion und der Deletion:.....	7
e) Weitere Mutationen am DNA-Strang.....	8
Basenanalogue:.....	8
Dimerisation:.....	8
f) Zusammenfassung: Folgen der Genmutationen.....	8
Ein Vergleich: Auswirkungen des Wegfalls einer Base.....	9
Die Sichelzellanämie – eine Punktmutation.....	10
2. Mutationstyp: Chromosomenmutation.....	11
Auswirkungen von Chromosomenmutationen.....	12
3. Mutationstyp: Genommutation.....	13
Schäden und Reparatur der DNA.....	14
Enzymatische Reparatursysteme:.....	14
DNA Reparatur im Detail.....	15
Molekulare Wirkungsweise von Genen: die „Ein-Gen-Ein-Enzym-Hypothese“.....	16
Was ist ein Vollmedium? Was ist ein Minimalnährboden?.....	16
Versuche von Beadle und Tatum mit UV-Strahlen bei <i>Neurospora crassa</i>	16
Doch wie kann man nun bestimmen, wie die Synthese genau abläuft?.....	17
Der Phenylalaninstoffwechsel.....	18
Enzymregulation und Regulation der Enzymaktivität.....	20
Beispiel: Allosterische Hemmung einer Synthese einer benötigten Aminosäure bei <i>E. coli</i>	20
Genregulation: Warum werden Gene reguliert?.....	22
Was versteht man unter dem Begriff Genregulation?.....	23
Regulation der Genexpression (Proteinbiosynthese).....	24
1) Hemmung der Proteinbiosynthese.....	24
2) Regulation von Genen und deren Genaktivität (Operon-Modell) bei Prokaryoten.....	25
Es ergibt sich folgende Anordnung auf dem Strang der DNS:.....	26
Die 2 Möglichkeiten der Regulierung:.....	26
F. Jacob und J. Monod Regulationsbeispiel: Das Lactose Operon.....	27
a) Substratinduktion.....	27
Das Experiment von Jacob und Monod.....	28
b) Endproduktrepression:.....	31
Aufgaben zur Genregulation und dem Operon-Modell:.....	33
Steuerung und Regelung.....	35
Genregulation bei Eukaryoten.....	36
Cytologische Möglichkeiten der Genregulation: Genstilllegung in Randbereichen des Zellkerns: ...	36
Molekulargenetische Möglichkeiten der Genregulation:.....	36
Genregulation am Promotor bei der Eukaryotentranskription.....	37
Krebs.....	39
Statistisch gesehen ist Krebs eine der häufigsten Todesursachen:.....	39
Kennzeichen von Krebs.....	39
Entstehung von Krebs:.....	40
2-Treffer-Theorie:.....	40
Krankheitsverlauf bei Krebs:.....	41
Erkennung von Krebs und Vorsorge.....	42

Mutationen



Betrachte die verschiedenfarbigen Maiskolben. Durch eine spontane Veränderung des Erbguts kommt es zu einer phänotypisch sichtbaren Veränderung.

Ein Gen (Merkmal - Farbe der Körner) ist für die Ausprägung der Farbe verantwortlich.

Offensichtlich führt eine Änderung eines Gens zu verschiedenen Allelausprägungen. Solche Veränderungen eines ursprünglichen Merkmals sind durch Mutationen entstanden.

Unter Mutationen versteht man die Veränderung eines Gens, eines Allels, eines Chromosoms oder auch des ganzen Chromosomensatzes.

Allel = Zustandsform eines Gens.

Durch Mutationen wird ein Allel in ein anderes überführt. Mutationen entstehen vor allem durch Fehler des Replikationssystems. Mutationen sind keine (!) Änderungen des Phänotyps durch Umwelteinflüsse (das sind Modifikationen), sie geschehen hingegen spontan, ungerichtet und zufällig. Mutation sind Veränderungen der genetischen Information einer Zelle.

Finden solche Mutationen an **Geschlechtszellen / Gameten** statt, können diese Mutationen durch Meiose bei geschlechtlicher Fortpflanzung weitervererbt werden. Mutationen bei **Körperzellen** spielen oft eine kleinere Rolle, da diese nur durch die Mitose vermehrt werden. Eine Ausnahme ist, wenn die mutierten Zellen unkontrollierte, nicht endende Mitosen durchführen. Man spricht dann von Geschwüren bzw., Tumoren.

Bedeutung von Mutationen:

- Meist nachteilige Wirkung für ein Individuum, aber ohne sie hätte keine Evolution der Arten stattgefunden.
- Häufige Ursache von Krankheiten und Fehlbildungen (z.B. Krebs).
- Von Gärtnern und Wissenschaftlern induzierte Mutationen sind für die Pflanzenzüchtung von Bedeutung (Neuentstehung sowie Erhaltung von Arten).

Begriffsdefinitionen:

Mutante: durch Mutationen verändertes Individuum.

Mutagen: Stoff oder auch Umweltfaktor, der zur Veränderung der Erbinformation führt, also Mutationen auslöst.

Mutationsauslösende Faktoren (=Mutagene):

Es gibt viele verschiedene Mutagene, bei den Giften sind es Tausende. Hier eine kleine Zusammenfassung:

Strahlung	Temperatur	Gifte	Gase	Viren
Radioaktive Strahlen	Kälteschock	Colchizin	Senfgas	Röteln
Röntgenstrahlen => Strangbrüche der DNA	hohe Temperaturen	Nikotin & Teer	Industrieabgase	Windpocken
UV-Strahlen => benachbarte Thymin-Nukleotide der DNA werden zu Thymin-Dimeren verbunden. Diese lassen sich nicht ablesen.		einige wenige Medikamente	Ozon	Human-papillomviren (HPV)
		Alkohol		Viren, welche Warzen usw. auslösen
		Benzol		
		Acridin		
		Salpetrige Säure (HNO ₂)		

Bei chemische Mutagenen liegt entweder eine den DNA-Strang schädigende Wirkung (Austausch von Basen, Thymin-Dimerbildung usw.) vor oder es handelt sich um Moleküle, welche eine räumliche und strukturelle Ähnlichkeit mit den Basen haben (=Basenanaloga). Diese werden dann zufällig bei der Replikation in den Strang eingebaut.

Mutationen sind zu über 99% negativ und oft mit schwerwiegenden Fehlbildungen oder Tod des Organismus verbunden, allerdings ist weitere Entwicklung der Arten (=Evolution) und somit Anpassung der Lebewesen an ihre Umwelt ohne die (wenigen) positive Mutation nicht möglich.

Genmutationen:

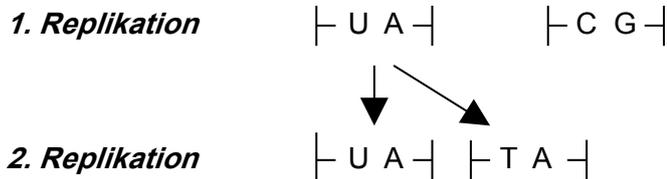
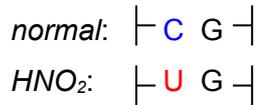
Die häufigste Mutation ist die Genmutation. Sie ist eine Veränderung eines Gens z.B. durch Austausch, Verlust oder Einschub eines Nukleotids. Bei Genen, welche Vorlage für Enzyme bilden ist die Konsequenz, dass Polypeptide, aus denen das Enzym besteht, falsch gebildet werden - und somit das Enzym unwirksam ist oder das aktive Zentrum dieses Enzyms ein anderes Substrat bevorzugt.

Mutationsrate:

- Die normale (spontane) Mutationsrate liegt bei Bakterien bei 10^{-8} pro Gen und Generation (d.h. auf 100 Millionen Zellteilungen kommt eine Mutation)
- Bei Eukaryoten (z.B. beim Menschen liegt sie bei 10^{-5})
- Die Mutationsrate kann durch mutagene Auslöser (Strahlung, Gifte usw.) bis zu 10^{-2} pro Gen und Generation betragen.

Beispiel: Wirkung von salpetriger Säure

HNO_2 : Salpetrige Säure; verursacht Replikationsfehler (durch Umwandlung von Cytosin in Uracil).



Genmutationen, die auf dem Austausch eines einzigen Basenpaares beruhen, nennt man Punktmutation.

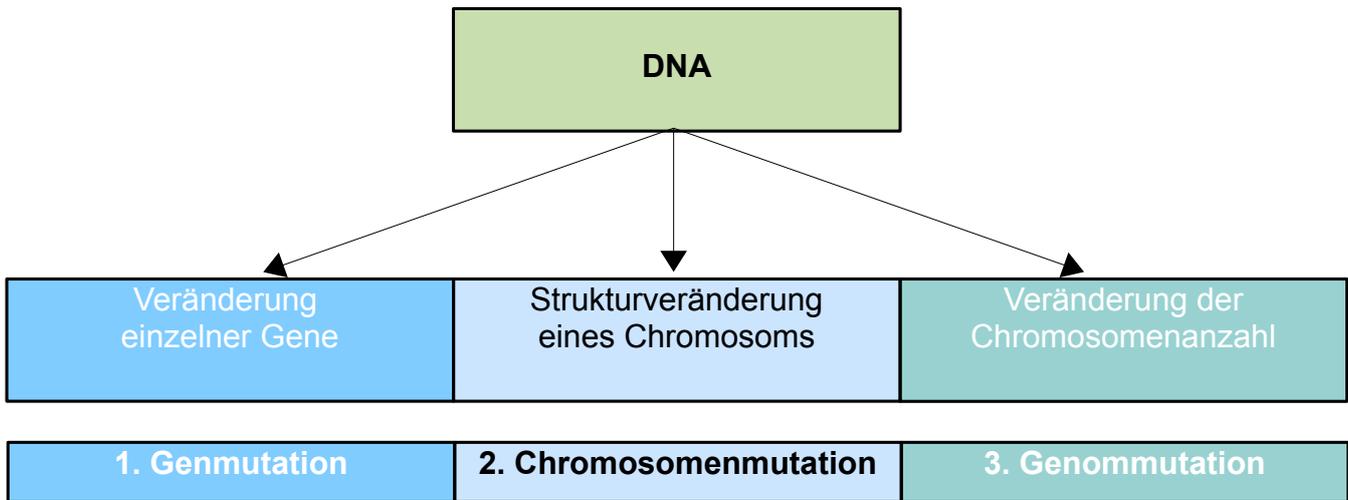
Mutationsauslösungen können spontan (unter den normalen Lebensbedingungen eines Organismus auftreten, ohne dass äußere Ursachen erkennbar sind) oder ausgelöst (=induzierte Mutationen) auftreten (also sowohl gewollte wie ungewollt!). Induzierte Mutationen können durch chemische oder physikalische Einwirkungen verursacht sein.

Mutationsrate (Häufigkeit mit der ein einzelnes Gen mutiert):

- $$\text{Mutationsrate} = \frac{\text{Anzahl neumutierender Gameten}}{\text{Gesamtzahl geprüfter Gameten einer Generation}} \cdot 100$$
- Die normale (spontane) Mutationsrate liegt bei Bakterien bei 10^{-8} pro Gen und Generation (d.h. auf 100 Millionen Zellteilungen kommt eine Mutation).
- bei Eukaryonten (z.B. beim Menschen) liegt sie bei 10^{-5} pro Gen und Generation.
- Die Mutationsrate kann durch mutagene Auslöser (Strahlung, Gifte usw.) bis zu 10^{-2} pro Gen und Generation betragen.
- Mutationen können (selbst durch Mutagene!) nicht zielgerichtet ausgelöst werden. Anders ausgedrückt: Man weiß vorher nicht, an welcher Stelle der DNA die Mutationen stattfinden werden. Somit sind zielgerichtete Mutationen nicht möglich!

Mutationstypen

Mutationen können ein oder mehrere Gene, einzelne Chromosomen oder den ganzen Chromosomensatz betreffen.



1. Mutationstyp: Genmutation

Eine Genmutation ist eine erbliche Veränderung eines Gens auf Ebene der DNA. Das heißt, die DNA wird z.B. durch Austausch, Wegfall oder Zufügen einer Base verändert.

(Wenn mehrere Gene betroffen sind, spricht man hingegen von einer strukturellen Chromosomenabberation.)

In der Regel liegt eine Veränderung eines Gens durch Austausch, Verlust oder Zufügen eines Nukleotids vor. Die resultierenden Polypeptide werden daraufhin nicht mehr wie ursprünglich vorgesehen gebildet. Als Enzyme sind sie für ihre eigentliche Aufgabe dann wirkungslos. Wirken sich solche Genmutationen auf das aktive Zentrum eines Enzyms aus, so kann es auch passieren, dass ein anderes Substrat umgesetzt wird.

a) Merkmale:

- Veränderung der Erbinformation eines Gens
- Ein Verlust oder das Hinzufügen eines Nukleotids verschiebt den Triplettrhythmus der Basensequenz.
- Genmutationen sind die häufigsten und weitreichendsten Formen aller Mutationen.
- Genmutationen sind zufällig! Es kann nicht bestimmt werden, an welcher Stelle und wann eine Mutation auftreten wird.
- In der Regel entstehen neue Gene/ Allele mit rezessiver Wirkung
- Man kennt zwei Genmutationsarten:
 - a) gametische Genmutationen (also Keimzellen betreffend)
 - b) somatische Genmutationen (also Körperzellen betreffend)
- Man unterscheidet mehrere Genmutationstypen (welche sich teilweise wieder unterteilen!):
 - Punktmutation (Austausch einer Base)
 - Stumme (Punkt-)Mutation
 - Missense (Punkt-)Mutation
 - Nonsense (Punkt-)Mutation
 - Deletion (Löschen einer Base)
 - Insertion (Einfügen einer zusätzlichen Base)
 - Duplikation (Verdopplung einer Base)
- Die Chromosomengestalt ist nach einer Genmutation gleich geblieben - nur die resultierenden Polypeptide verändern unter Umständen ihre Form.

=> Eine Genmutation ist an der DNA mikroskopisch nicht nachweisbar!

b) Ursachen und Auswirkungen der Punktmutation:

Punktmutationen entstehen durch Austausch eines Nukleotidpaars. Kommt dies im nichtcodierten Bereich vor, hat dies keine Auswirkungen. Geschehen die Mutationen hingegen im codierten Bereich, so kann es folglich drei verschiedene Typen geben:

1. Stumme Mutation

Der Austausch findet im codierten Triplet am 3. Nukleotid statt
=> aufgrund des degenerierten genetischen Codes wird oft (trotz Mutation und Basentausch) eine identische Aminosäure eingebaut
=> Keine Auswirkung!

2. Missense-Mutation

Der Austausch eines Basenpaares findet an der ersten oder zweiten Stelle des codierten Triplets statt.
=> Eine falsche Aminosäure wird eingebaut.
=> Die Aktivität des gebildeten Enzyms kann verändert sein!
=> Der Phänotyp des Lebewesens kann verändert sein!

3. Nonsense Mutation

Der Austausch eines Basenpaares bildet ein Triplet, welches eine Aminosäure mit Stoppsignal codiert (Stoppcodon)
=> Die Translation endet.
=> Das gebildete Polypeptid ist unvollständig und meist funktionslos.

c) Ursachen und Auswirkungen der Insertion und der Deletion:

Der Verlust oder das Hinzukommen von Nukleotidpaaren wird auch als Rastermutation bezeichnet, weil dadurch der Triplettleserhythmus verändert wird (sozusagen das Leseraster).

=> das Leseraster des Strangs ändert sich
=> ab der Mutationsstelle entsteht eine komplett neue Aminosäuresequenz
=> veränderte Aktivität des Enzyms.

Bei Verlust oder Einschub eines Nukleotids => (Lese)rastermutation.

=> Der auf Triplets beruhende Ableserhythmus ist völlig gestört => Proteine mit völlig veränderter Aminosäuresequenz werden gebildet => biologisch sind diese Proteine in der Regel unwirksam.

d) Ursachen und Auswirkungen Inversionen:

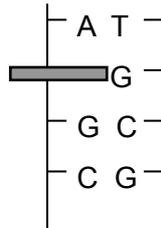
Ein Teil des DNA-Strangs wird erst ausgeschnitten und dann folgt ein um 180° gedrehtes (umgekehrtes) Einsetzen an derselben Stelle => Gen wird in falscher Reihenfolge abgelesen => ein falsches Polypeptid wird gebildet.

e) Weitere Mutationen am DNA-Strang

Basenanaloge:

Substanzen mit chemisch ähnlichem Aufbau wie die Basen (= Basenanaloge) können bei Vorhandensein im Körper spontan bei der DNA-Replikation eingebaut werden. (z.B. das Mutagen Bromuracil kann nicht von Thymin unterschieden werden und wird in die neue DNA eingebaut). Das Problem ist, dass Bromuracil bei der Translation nicht nur Adenin, sondern auch Guanin anlagern kann, was zu einem Basenaustausch führen und somit zu defekten Enzymen führen kann.

z.B. Benzanthrazen



=> Einbau einer beliebigen Base bei der Replikation

Dimerisation:

Dimere sind Verknüpfungen von organischen Säuren an ihrer Carboxylgruppe sowie von anderen Molekülen. Um diese Verknüpfungen zu bilden, benötigt man Energie. Die UV-Strahlung des Sonnenlichts (v.a im Frühjahr, wenn die Ozonschicht dünner ist und somit nur geringe UV-Filterwirkung hat) sowie im Skiurlaub oder auch bei exzessiven Bräunen im Sommer (länger als 20 min. in der prallen Sonne!) liefert genug Energie, sodass benachbarte Thyminbasen miteinander verknüpft werden. Die DNA ist dadurch nicht mehr korrekt ablesbar => Lesefehlern => z.B. Hauttumore, Krebs,

f) Zusammenfassung: Folgen der Genmutationen

- Sie können ohne Auswirkung bleiben.
 - Sie können zum Kettenabbruch führen (bei Mutation zu Stoppcodonen).
 - Sie können Proteine leicht verändern
 - Sie können Proteine stark verändern
- => inaktives Enzym
=> abnormes Strukturprotein
- } durch Einbau der falschen AS

Zusatzinformationen:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Genmutationen>

Ein Vergleich: Auswirkungen des Wegfalls einer Base

Der Wegfall einer einzigen Base (durch eine Mutation), entstellt den Sinn der genetischen Information komplett, da sich neue Tripletts ergeben:

CAU G CG GAG CUU UAC GCU	Normale Abfolge
CAU CGG AG C UUU ACG CU	Wegfall der Base Guanin
CAU CGG AGU U UA CGC U	Wegfall der Base Cytosin
CAU CGG AGU UAC GCU	Wegfall der Base Uracil

---> ab hier wieder sinnvoll

Ein Vergleich mit für Menschen verständliche Wörter

DIE **R**NA HAT DEN RAT DER DNA

DIE NAH AT**D** ENR ATD ERD NA

DIE NAH ATE **N**RA TDE RDN A

DIE NAH ATE NAT DER DNA

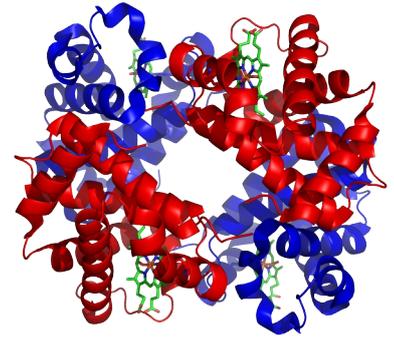
Die Sichelzellanämie – eine Punktmutation

In den roten Blutkörperchen findet man das Molekül Hämoglobin. Dies ist ein Molekül, welches im Wesentlichen einem Chlorinring (grün) und vier Proteinketten / Untereinheiten besteht.

Im Gegensatz zu vielen anderen Proteinen liegen hier mehrere Ketten vor, man spricht also von einer Quartärstruktur aus vier Tertiärstruktur-Untereinheiten.

Dabei sind zwei Ketten immer identisch, sodass man von je zwei α und zwei β Untereinheiten/ Proteinketten spricht.

Für jede der beiden Untereinheiten (α und β) codiert jeweils ein Gen, aus dem dann in der Proteinbiosynthese die entsprechenden Proteinketten / Untereinheiten gebildet werden.



Diese Erbkrankheit beruht auf einem Defekt des veränderten Blutfarbstoffs Hämoglobin. Das Protein Hämoglobin besteht aus vier Ketten (je 2 Alpha- und 2 Beta-Ketten). Die Beta-Kette ist dabei so verformt, dass sich selbst die Form des Blutkörperchens ändert.

Gesunde Person (normales Hämoglobin):

3 4 5 6 7

DNA: GAC TGA GGA CTT TTC

RNA: CUG ACU CCU GAA AAG

Sichelzellenträger (mutiertes Hämoglobin):

3 4 5 6 7

DNA: GAC TGA GGA CAT TTC

RNA: CUG ACU CCU GUA AAG



Bei Sichelzellanämie liegt also eine Punktmutation der zweiten Base des 6. Triplets der β -Kette des Hämoglobins vor.

Die Base Thymin wurde gegen die Base ausgetauscht.

Aminosäuresequenzvergleich Hämoglobin:

-Leu-Thr-Pro- Glu -Glu	Normal
-Leu-Thr-Pro- Val -Glu	Sichler

Ursache: Ein Defekt in der β -Kette (Glutaminsäure wird durch Valin ersetzt)

Quelle Bild 1: [Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1GZX_Haemoglobin.png) by Wikicommonsuser Zephyryis, https://commons.wikimedia.org/wiki/File:1GZX_Haemoglobin.png – thank you

Quelle Bild2 : Public domain by (US government agency) site at <https://www.cc.nih.gov/ccc/ccnews/nov99/>. The photo is attributed to Drs. Noguchi, Rodgers, and Schechter of NIDDK & Wikicommonsuser Maksim; <https://en.wikipedia.org/wiki/Image:Sicklecells.jpg>

Verbreitung: Die Krankheit tritt weltweit in geringem Maße auf. Allerdings ist sie in den Malaria-Gebieten Afrikas besonders weit verbreitet!

Erscheinungsbild:

- bei O₂-Mangel verformen sich die Erythrocyten sichelförmig.
- Erhöhung der Blutviskosität => Verstopfung der Kapillaren
=> Abbau durch Leukocyten => Anämie (Blutarmut)
=> Vergrößerung der Milz => Riss der Milz => Tod

Therapie: Vermeidung von Sauerstoffmangel.

Bei heterozygoten Trägern liegt durch Sichelzellenanämie eine Malariaresistenz vor! Der Erreger der Malaria vermehrt sich normalerweise in roten Blutkörperchen, was bei Sichelzellenanämiekranken nicht möglich ist. Erkrankte haben somit in Gebieten mit hoher Malariasterblichkeit eine höhere Lebenserwartung!

Aus diesem Grunde gibt es in Malarialändern auch einen wesentlich höheren Anteil an Sichelzellenträgern. Die Krankheit führt als selektierender Faktor zu diesem erhöhtem Auftreten.

Zusatzinformationen:

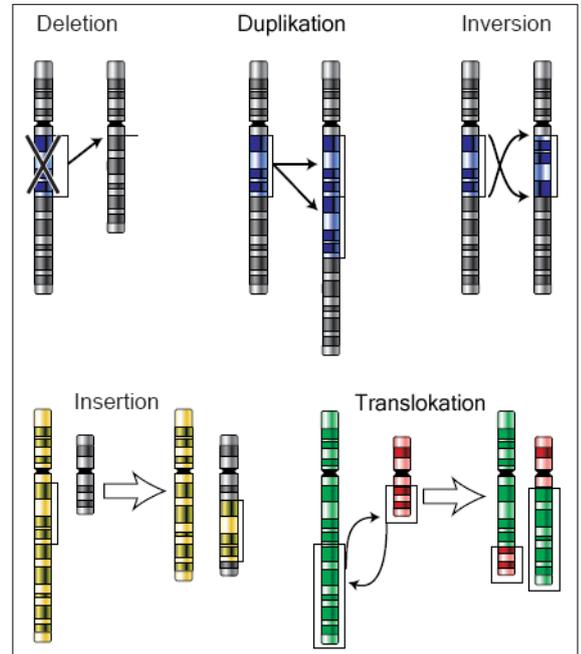
<https://de.wikipedia.org/wiki/Sichelzellenan%C3%A4mie>

2. Mutationstyp: Chromosomenmutation

Durch Chromosomenmutationen werden eines oder mehrere Chromosomen verändert (und zwar strukturell!). Die Basenabfolge und somit die Gene ändern sich.

Es gibt verschiedenen Arten der Chromosomenmutation:

- **Deletion:**
Eine unbestimmte Anzahl von Nukleotiden geht verloren (von einer einzelnen Base (dann wäre es wieder eine Punktmutation) bis hin zum ganzen Chromosom).
- **Translokation:**
Chromosomen brechen auseinander und die dabei entstehenden Teilstücke lagern sich an andere Chromosomen an.
- **Duplikation**
Chromosomen brechen auseinander und die dabei entstehenden Teilstücke lagern sich an das Schwesterchromatid oder ein homologes Chromosom an.
=> Betroffene Abschnitte sind nun auf einem Chromosom doppelt vorhanden.



Quelle Bild: Public domain by Wikicommonsuser Dietzel65 & Talking Glossary Of Genetics- Danke;
<https://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Chromosomenmutationen.png>

- **Inversion:**
Ein Chromosom bricht auseinander und das ausgeschnittene DNA-Stück wird um 180° gedreht und dann umgekehrt in den DNA-Strang an der gleichen Stelle eingebaut.
=> Das Gen wird in falscher Reihenfolge abgelesen
=> Ein falsches Polypeptid wird gebildet.
- **Insertion (auch Addition genannt):**
Einbau von zusätzlichen Nukleotidpaaren (ist es nur ein Paar, liegt natürlich eine Punktmutation vor). Der Triplettleserhythmus wird dadurch gestört.

Beispiel für Hardcoregenetiker *g*:

ICH MAG NUR EIN EIS => Einbau eines X => ICH XMA GNU REI NEI S

- **Fusion & Fission (selten genannt):**
Nicht überall in der biologischen Fachliteratur tauchen die beiden Chromosomenmutationstypen Fission und Fusion auf! Als Fusion versteht man dabei das Verschmelzen von Chromosomen an ihrem Centromer. Eine Fission ist hingegen das Auseinanderfallen von Chromosomen am Centromer.

Auswirkungen von Chromosomenmutationen

Chromosomenmutationen sind z.T. Auslöser für schwere Krankheiten und Fehlbildungen. Ein möglicher Grund ist oft der „Gendosis-Effekt“. Dieser kommt zum Tragen, wenn ein Gen, nicht wie üblich zweimal, sondern in einfacher oder mehrfacher Form vorliegt (bei Deletion und Duplikation).

Ein oft genanntes Beispiel ist das Katzenschrei-Syndrom, eine Erbkrankheit, welche ihre Ursache in einer Deletion eines Abschnitts des Chromosom 5 hat.

Translokationen und Inversionen haben nicht zwangsläufig immer eine Auswirkung. Durch diese Art der Chromosomenmutation wird schließlich die Anzahl der Gene nicht verändert (=balancierte Translokation/balancierte Inversion), sondern nur ihre Position. Balancierte Translokationen sind ohne Auswirkungen! Auswirkungen sind nur dann erkennbar, wenn die Wirkungsweise des Gens von seiner Position auf dem Chromosom abhängig ist. Dies ist insbesondere bei der Genregulation der Fall.

Zusatzinformationen:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Chromosomenmutation>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Deletion>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Insertion>

[https://de.wikipedia.org/wiki/Translokation_\(Genetik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Translokation_(Genetik))

<https://de.wikipedia.org/wiki/genduplikation>

[https://de.wikipedia.org/wiki/Inversion_\(Genetik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Inversion_(Genetik))

3. Mutationstyp: Genommutation

Eine Genommutation, auch numerische Chromosomenaberration genannt, ist eine Veränderung der Gesamtanzahl der Chromosomen eines Organismus. Der Organismus kann als Folge mehr oder weniger Chromosomen als seine Artgenossen haben.

Genommutation können durch Fehler bei der Reduktionsteilung (während der Meiose I) oder der Äquationsteilung (in der Meiose II) infolge Nondisjunktion entstehen. Sie können sowohl bei Gonosomen und bei Autosomen auftreten, wobei eine autosomale Genommutation von den Auswirkungen meist gravierender ist!

In sehr vielen Fällen stirbt eine befruchtete Eizelle mit einer autosomalen Genommutation schnell ab - so dass es nicht zu einer Schwangerschaft kommt. Aus diesem Grunde sind gonosomale Genommutation auch häufiger in der Bevölkerung zu finden.

Man unterscheidet zwei verschiedene Arten der Genommutationen:

a) Polyploidien

Der ganze Chromosomensatz ist nicht diploid, sondern mehrfach (also mindestens triploid) vorhanden. Dies wird beispielsweise in der Pflanzenzucht bewusst eingesetzt, da Nutzpflanzen mit polyploidem Chromosomensatz oft größere Zellen und somit größere Früchte haben sowie oft anpassungs- und widerstandsfähiger sind.

Künstlich ausgelöst kann eine solche Polyploidie durch Colchicin, dem Gift der Herbstzeitlosen. Es stört die Ausbildung des Spindelapparates.

Ein ausschließlich haploider Chromosomensatz wird auch zur Polyploidie gezählt.

b) Aneuploidien

Bei einer Aneuploidie ist die Anzahl von einem oder wenigen Chromosomen erhöht oder vermindert. Bei Menschen führt eine Aneuploidie beispielsweise zu den Krankheiten Trisomie 13, 18, 21, Turner-Syndrom und Klinefelter-Syndrom.

Ursache sind meist Fehler bei der Reduktionsteilung infolge Nondisjunktion.

Trisomie 21: Diese aneuploide Chromosomenabberation hat ein dreifaches 21. Chromosom als Ursache. Man kennt dabei verschiedene Untertypen:

- Fehltrennung der homologen Chromosomen (Nr. 21) bei der Meiose (=> freie Trisomie 21) bei der Keimzellenbildung
- Fehltrennung bei der Mitose (=> Mosaik-Trisomie 21)
- Eines der beiden Chromosomen 21 heftet sich an ein anderes Chromosom an. (=> Translokations-Trisomie 21).

Als Folge hat jede Körperzelle das 21. Chromosom verdreifacht.



Die Walderdbeere hat einen diploiden Chromosomensatz (2n). Sie ist wesentlich kleiner als die gezüchtete Gartenerdbeere, welche einen Chromosomensatz mit 8n hat!

Schäden und Reparatur der DNA

Überlege mal - beim Verbrennen von Tabak einer Zigarette entstehen ca. 12000 Verbrennungsprodukte. Nahezu 1000 davon sind als krebserregend nachgewiesen. Diese Substanzen verändern die DNA, wodurch in einigen Fällen Krebs entstehen kann.

Hier ein paar prominente Vertreter:

Name	Konzentrationen
Kohlenstoffdioxid	45-65 mg
Kohlenmonoxid (toxisch)	10-23 mg
Stickstoffoxide (toxisch)	0,1-0,6 mg
Butadien (karzinogen)	0,025-0,04 mg
Benzol (karzinogen und toxisch)	0,012-0,05 mg
Formaldehyd (toxisch)	0,02-0,1 mg
Acetaldehyd (karzinogen und toxisch)	0,4-1,4 mg
Methanol (toxisch)	0,08-0,18 mg
Blausäure (toxisch)	1,3 mg
Nikotin (toxisch)	0,8-3 mg
polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (karzinogen)	0,0001-0,00025 mg
aromatische Amine (karzinogen)	0,00025 mg
Nitrosamine (karzinogen)	0,00034-0,0027 mg

=> **Pro Zigarette erfolgen ca. 30 000 DNA-Veränderungen.**

Viele dieser Mutationen werden von Reparaturenzymen wieder repariert. Bei E. coli werden bis zu 50 Mutationen gleichzeitig repariert. Bei Eukaryoten ist die Quote geringer. Man schätzt, dass es 150 pro Tag sind! Die häufigste DNA-Veränderung ist die Bildung von Thymin-Dimeren.

Enzymatische Reparatursysteme:

Der Körper verfügt glücklicherweise über mehrere Reparatursysteme, welche Fehler der DNA erkennen und beheben können.

1. Fotoreaktivierung

- erfolgt durch DNA-Fotomerasen, die durch sichtbares Licht aktiviert werden.
- DNA-Veränderungen werden rückgängig gemacht. Es werden vor allem Thymin-Dimeren gelöst.

2. Postreplikations-Reparatur

- korrigieren von Fehlpaarungen, die durch DNA-Replikation entstanden sind
- falsche Nukleotide im Tochterstrang wird durch richtige ersetzt!

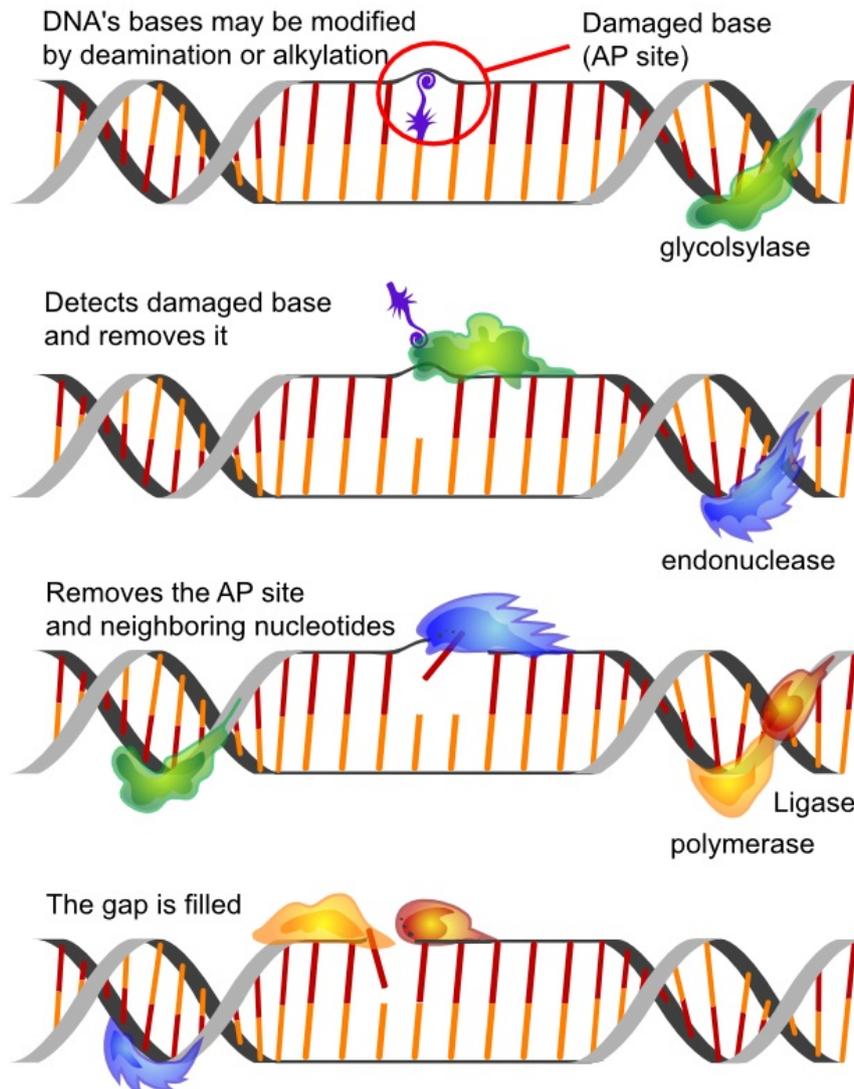
3. Excisionsreparatur

Erkennen der Schadstelle durch das Enzym Endonuclease. Anschließend werden betroffene DNA-Stellen entfernt und die dabei entstandene Lücke durch DNA-Polymerase entsprechend zum Tochterstrang geschlossen. Die Ligase verknüpft anschließend alte und neue Elemente!

4. SOS Reparatur:

Schlägt alles andere fehl, so kann die komplett defekte DNA durch Thymin-Dimeren ersetzt, da so weniger Schaden entsteht.

DNA Reparatur im Detail



Quelle Bild: Public Domain by Wikicommonsuser LadyofHats (Marina Ruiz) - Muchas gracias;
https://commons.wikimedia.org/wiki/Image:Dna_repair_base_excersion_en.svg

Zusatzinformationen:

- <https://de.wikipedia.org/wiki/DNA-Reparatur>
- Mal zum Nachdenken: Das Steueraufkommen der Tabaksteuer in Deutschland lag 2009 auf fast 14,6 Millionen Euro (entspricht 3,2% des deutschen Steueraufkommens insgesamt!). Wie groß ist das Interesse des Staats an rückläufigen Raucherzahlen wirklich?
- <https://de.wikipedia.org/wiki/Zigarette>

Molekulare Wirkungsweise von Genen: die „Ein-Gen-Ein-Enzym-Hypothese“

Die Wissenschaftler George Wells Beadle und Edward Lawrie Tatum machten 1940 Versuche mit dem Brotschimmel *Neurospora crassa*. Sie setzten dessen Pilzsporen schwacher Röntgenbestrahlung (bzw. UV-Licht) aus, umso Mutationen zu erzeugen.

Die Auswertung dieser Experimente zeigt eine direkte Verbindung zwischen Genen und enzymatischen Reaktionen von Lebewesen. Beadle und Tatum nannten sie daraufhin die „Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese“.

Durch Verbesserung der Untersuchungsmethoden stellte man später fest, dass natürlich auch andere Eiweiße (z.B. das Struktureiweiß Keratin der Haare), welche keine enzymatische Funktion haben, im Aufbau von den Genen bestimmt sind. Heute spricht man daher eher von der „**Ein-Gen-ein-Polypeptid-Hypothese**“.

Was ist ein Vollmedium? Was ist ein Minimalnährboden?

Ein Vollmedium kann eine Aufzuchtflüssigkeit oder der Agar-Agar in einer Petrischale sein. Das Vollmedium enthält alles, was Bakterien zum Wachsen brauchen:

- Energiequelle (Glucose)
- Mineralsalze
- Flüssigkeit
- Alle Aminosäuren

=> **Wildtyp kann wachsen, Mangelmutanten können wachsen.**

Ein Minimalnährboden kann eine Aufzuchtflüssigkeit oder der Agar-Agar in einer Petrischale sein.

Allerdings ist der Unterschied zum Vollmedium, dass wichtige Aminosäuren (je nach Experiment) fehlen.

- Energiequelle (Glucose)
- Mineralsalze
- Flüssigkeit

=> **Wildtyp kann wachsen, Mangelmutanten können nicht wachsen** (da z.B. best. Aminosäuren fehlen.).

Versuche von Beadle und Tatum mit UV-Strahlen bei *Neurospora crassa*

Unveränderte Schimmelpilzsporen (=Wildtyp) wachsen auf Minimalnährboden (=Agarplatte, nur mit Nährlösung). Solche Pilzsporen wurden nun für das Experiment verwendet. Dabei kann die benötigte Aminosäure Arginin selbst hergestellt werden. Eine Vorstufe X ist die Basis für die Argininsynthese. Sie wird nach dem Schema $X \Rightarrow ? \Rightarrow ? \Rightarrow \text{Arginin}$ in drei Schritten in Arginin umgewandelt.

V: Bestrahlung von Pilzsporen des Brotschimmels (*Neurospora crassa*) mit UV-Licht.

B: Nicht alle Sporen keimen mehr auf dem Minimalnährboden aus .

S: Durch UV-Strahlung wurden bei einigen Bakterien Mutationen hervorgerufen. Verschiedene Mutanten sind entstanden (z.B. Arg-Mangelmutanten)

Arg bedeutet: Der Schimmelpilz kann die Aminosäure Arginin nicht mehr selbst herstellen, er ist also auf die Zufuhr von Arginin (z.B. als Extrastoff auf dem Minimalmedium) angewiesen.

Sporen, welche mit UV-Licht bestrahlt wurden, wachsen nur aus, wenn Arginin der Agarplatte extra hinzugefügt wird (=> UV-Licht ist der Mutation auslösender Faktor). Es sind also Arginin-Mangelmutanten entstanden.

**Sporen, welche mit UV-Licht bestrahlt wurden, wachsen nur aus, wenn Arginin der Agarplatte extra hinzugefügt wird (=> UV-Licht ist der Mutation auslösende Faktor).
Es sind Arginin-Mangelmutanten entstanden.**

Doch wie kann man nun bestimmen, wie die Synthese genau abläuft?

Wir schauen mal auf die genauen Versuchsergebnisse: Durch Bestrahlung sind 3 weitere Gruppen von Mangelmutanten entstanden:

Auf dem Minimalboden wächst nur der Wildtyp. Gibt man diesem Arginin zu, muss kein Arginin selbst produziert werden und die Pilze können wachsen.

	Minimalmedium	Nährboden – Zugabe von		
		Arginin	Ornithin	Citrullin
<i>Wildtyp</i>	+	+	+	+
<i>Typ I</i>	-	+	+	+
<i>Typ II</i>	-	+	-	+
<i>Typ III</i>	-	+	-	-

+ bedeutet: wächst auf diesem Boden

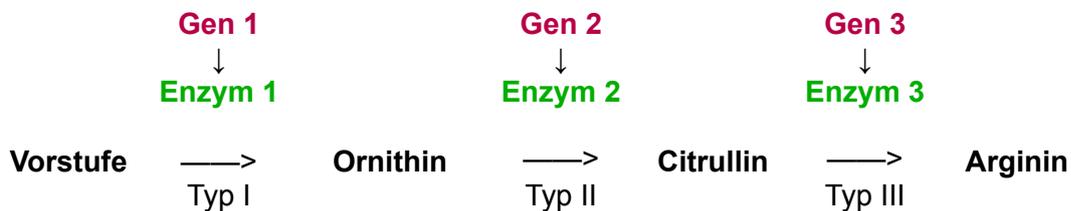
- bedeutet: Die Aminosäure wird zwar zugegeben, aber es findet kein Wachstum statt.

Aufgaben:

1. Welche Reihenfolge ergibt sich für die Arginin-Synthesekette?
2. Welches Enzym (bzw. Gen) ist bei einzelnen Mutanten-Typen ausgefallen?
3. Interpretieren Sie die Versuchsergebnisse im Sinne der Ein-Gen-Ein-Enzym-Hypothese!

Schlussfolgerung:

Den Arg-Mutanten werden verschiedene Nährböden angeboten - diese werden bei ausreichendem Enzymangebot entsprechend der Graphik umgesetzt. Die Reihenfolge der Schritte ist unveränderbar!



Genwirkkette: Ein Gen kontrolliert über die Synthese eines bestimmten Enzyms jeweils einen konkreten Stoffwechselschritt (=> Stoffwechselblock).

Aufgaben

1. Welche Ursachen und Konsequenzen hat ein defektes Enzym 2?
2. Ein durch Mutation nicht funktionierendes Enzym kann ein Substrat nicht mehr umsetzen. Warum eigentlich nicht?
3. Erkläre den Begriff Mangelmutante.

Zusatzinformationen:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Ein-Gen-ein-Enzym-Hypothese>

https://de.wikipedia.org/wiki/Edward_Lawrie_Tatum

https://de.wikipedia.org/wiki/George_Wells_Beadle

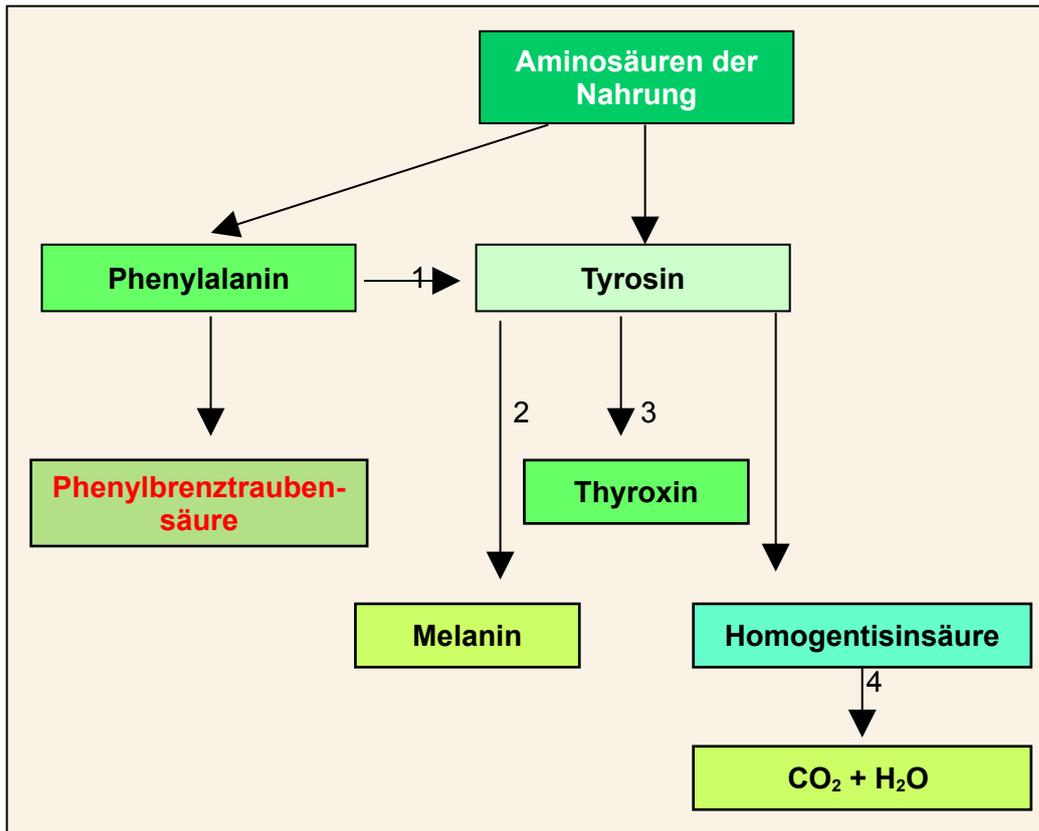
https://de.wikipedia.org/wiki/Neurospora_crassa

Der Phenylalaninstoffwechsel

Im Körper des Menschen gibt es mehrere Stoffe, welche aus der Aminosäure Phenylalanin gebildet werden. Phenylalanin wird mit der Nahrung aufgenommen und dann vom Körper durch Enzyme in Tyrosin umgewandelt (Tyrosin kann auch direkt aus der Nahrung umgewandelt werden).

Aus Tyrosin werden z.B. gebildet:

- Melanin (Hautfarbstoff)
- Thyroxin (Schilddrüsenhormon)
- Homogentisinsäure (Zwischenprodukt mit dunkler Farbe)
- und bei Abbau durch Oxidation: Kohlenstoffdioxid und Wasser



Für die Umwandlung (gekennzeichnet durch die Reaktionspfeile), ist jedes Mal ein Enzym verantwortlich. Fehlt dieses Enzym oder ist es defekt, kann der entsprechende Stoff nicht gebildet werden.

Ist zum Beispiel das **Enzym 1** defekt, dann kann Phenylalanin nicht mehr auf dem normalen Wege abgebaut werden. Es bildet sich stattdessen Phenylbrenztraubensäure (wurde früher Phenylketon genannt), welche giftig ist. Sie schädigt beispielsweise das Gehirn. Dieser erbliche Defekt wird auch als Phenylketonurie bezeichnet.

Defekt in **Enzym 2**: Der Hautfarbstoff Melanin wird nicht mehr gebildet. Es liegt die Erbkrankheit Albinismus vor.

Bei Fehlen von **Enzym 3** liegt eine erbliche Form von Schwachsinn vor.

Fehlt **Enzym 4**, welches die Homogentisinsäure abbaut, so bleibt sie vorerst im Körper und wird dann durch die Niere ausgeschieden. Der Urin färbt sich dadurch sehr dunkel (Schwarzharn).

Zusatzinformationen

<https://de.wikipedia.org/wiki/Phenylalanin>

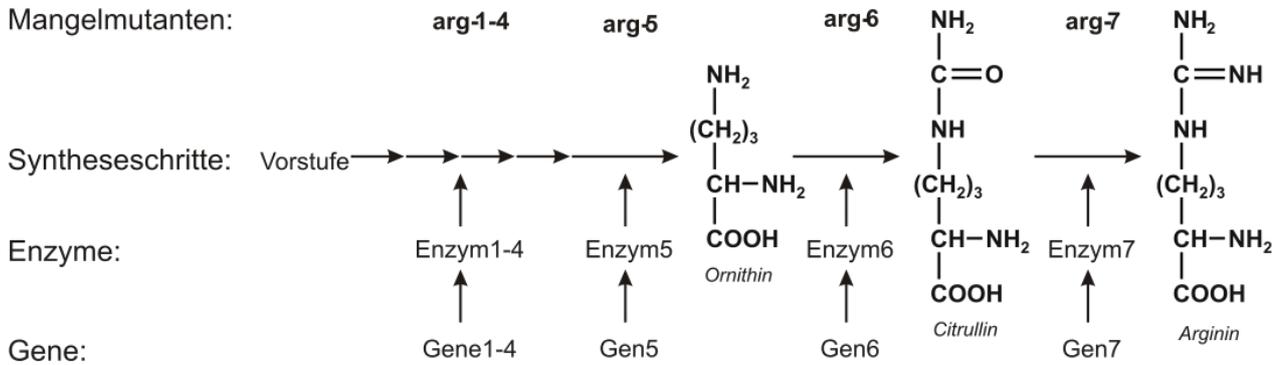
<https://de.wikipedia.org/wiki/Phenylketonurie>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Thyroxin>

Genwirkketten

1) Synthese der AS Arginin bei Neurospora

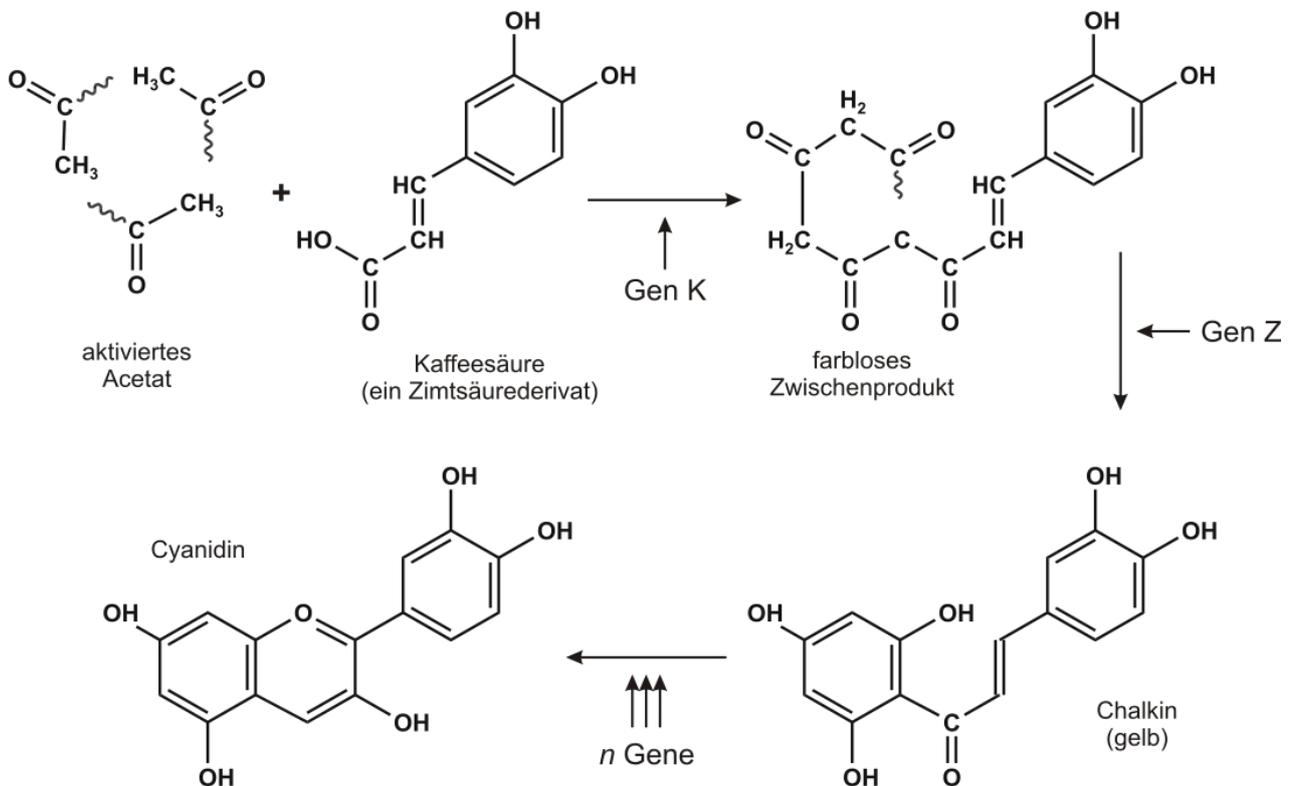
(Versuche von Beadle u. Tatum mit verschiedenen arg-Mutanten)



Mangelmutante Nr.	Nährbodenzugabe mit		
	Ornithin	Citrullin	Arginin
5	+	+	+
6	-	+	+
7	-	-	+

führte zur Formulierung der Ein-Gen-Ein-Enzym-Hypothese!

2) Anthocyanbildung bei Pflanzen



Zucker + Cyanidin → Anthocyane (**rot oder blau**) rot z.B. Hibiskus
 blau Kornblume

Zahlreiche farblose Mutanten (Enzymdefekte versch. Art) bei vielen Wild- und Kulturpflanzen

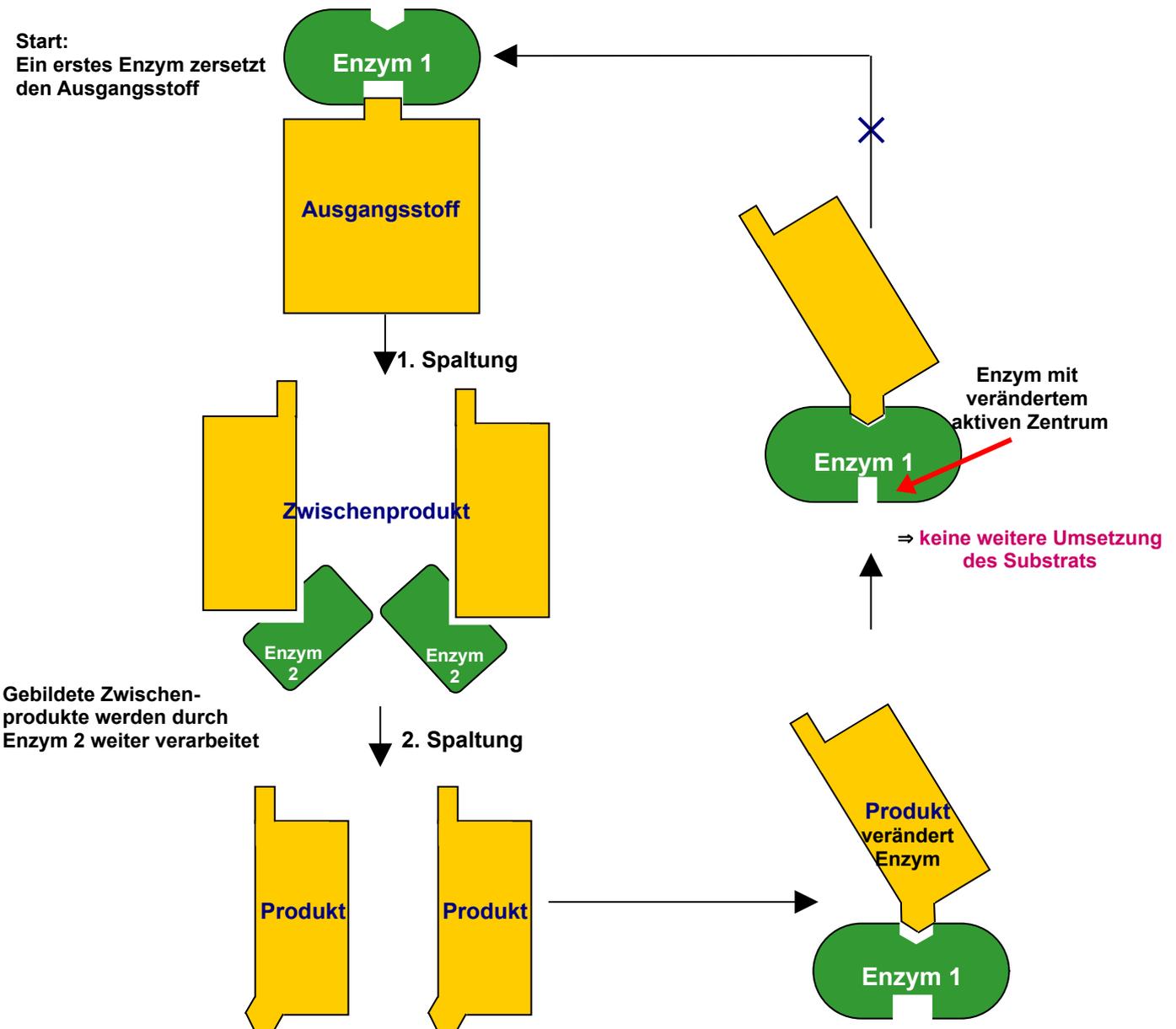
Enzymregulation und Regulation der Enzymaktivität

Innerhalb einer Zelle wird logischerweise nicht permanent die DNA in RNA übersetzt und es werden nicht kontinuierlich alle möglichen Proteine gebildet. Vielmehr muss es sehr sensible und ausgefeilte Mechanismen geben, die die Aktivität der produzierenden Enzyme regelt.

Das Darmbakterium E. coli kann alle benötigten Bausteine der DNS sowie alle Aminosäuren selbst herstellen. Diese Synthesen verlaufen oft über Zwischenprodukte. Die notwendigen Zwischenschritte sind natürlich ebenfalls enzymkatalysiert.

Beispiel: Allosterische Hemmung einer Synthese einer benötigten Aminosäure bei E. coli

Zur Erinnerung: Enzyme liegen im Normalfall nach ihrer Reaktion unverändert vor und können weitere Katalysen durchführen:



Das entstandene Produkt kann nun Einfluss auf das Enzym 1 haben. Bei dieser Art der Hemmung, hat das Enzym einen **Bindungsport**, welcher an das Produkt andockt. Dadurch verändert sich aber die Form des aktiven Zentrums - man könnte sich vorstellen, das Enzym wird etwas „zusammengepresst“. Das nun veränderte aktive Zentrum, kann erst einmal so lange keine weiteren Katalysen durchführen, wie das Produkt nicht anderweitig vom Organismus benötigt und somit entfernt wird.

Eine solche Hemmung, wo das Endprodukt die Aktivität des ersten Enzyms einer Synthesekette hemmt, bezeichnet man als direkte **Endprodukthemmung**. Da das Enzym in seiner Form (reversibel) verändert wird, spricht man auch von allosterischer Hemmung. Enzyme, welche einen dafür notwendigen Bindungsport haben sind allosterische Enzyme (stereo =Raum, allos = anders). Solche Enzyme sind immer aus mehreren Polypeptidketten aufgebaut, welche zum Produkt passt. Da das Produkt stärker hemmt, je mehr von ihm vorhanden ist, ist die allosterische Hemmung konzentrationsabhängig. Das Produkt ist demzufolge ein **Inhibitor**.

Zusatzinformationen:

- Oft liegt an allosterischen Enzymen noch ein dritter Bindungsport vor, über den die Enzymaktivität gesteigert werden kann. Allosterische Enzyme können unter Umständen sogar gleichzeitig gehemmt und gefördert werden. So kommt im Organismus eine sehr feine Regelung zustande.
- https://de.wikipedia.org/wiki/Allosterische_Hemmung

Genregulation: Warum werden Gene reguliert?

Ein frühes Klonexperiment an einer Möhre brachte erstaunliches zu Tage:

Man entnahm den Leitbündeln eine Mohrrübe einige Zellen des Leitgewebes und begann die Zelle in einem geeigneten Nährmedium zu kultivieren. In dem Nährmedium waren neben allen notwendigen Mineralsalzen auch pflanzliche Wachstumshormone (z.B.: Gibberellinsäure).

=> Aus den Leitbündelzellen sind wieder vollständigen Pflanzen geworden, die dann auch wieder Möhren produziert haben.

Welche Schlüsse können daraus gezogen werden?

=> Die Leitbündelzellen der Möhre enthalten das vollständige Genom der Pflanze!

=> Da Leitbündelzellen im Normalfall nur Leitbündelzellen bilden, folgt daraus, dass die meisten Gene inaktiv sind!

=> inaktive Gene lassen sich u.U. auch wieder aktivieren!

Dieses gilt für alle Lebewesen. Jede Zelle eines Lebewesens (außer den Keimzellen!) enthält die komplette genetische Information. Diese wird, aber nicht permanent abgelesen und umgesetzt, da die Genexpression viel Energie benötigt!

Zellen, die sich noch komplett zu jedem Gewebe ausbilden können, nennt man totipotent. Ein Beispiel dafür sind frühe Zellstadien (nach der Befruchtung). Solche Zellen werden oft Stammzellen genannt.

Zellen, welche aus totipotenten Zellen gebildet werden, sind in der Regel spezialisiert auf eine Aufgabe. Sie sind differenziert.

Was versteht man unter dem Begriff Genregulation?

Als Genregulation bezeichnet man die Aktivitätssteuerung von Genen und ob diese zu einem bestimmten Zeitpunkt exprimiert werden sollen. So kann die Zelle bestimmen, wieviel eines bestimmten Proteins vorhanden ist.

Durch Genregulation wird die Konzentration von Proteinen geregelt! Dabei kann in jedem Schritt der Genexpression geregelt werden. Dazu muss gewährleistet sein, dass zu einem bestimmten Zeitpunkt, die richtigen Gene aktiv sind!

Prokaryoten können sich durch Genregulation an verschiedene Umgebungen anpassen und so z.B. von einem Substrat auf ein anderes umstellen. Bakteriengene sind dazu in sogenannten Operonen, das sind Funktionseinheiten, organisiert.

Man unterscheidet dabei zwei Typen:

- Regulation der Transkription durch den Ausgangsstoff (=Substratinduktion)
- Regulation der Transkription durch das entstandene Produkt (= Endprodukt-Repression)

Diese Regulationen finden durch ein weiteres, nicht benachbartes Gen, das sogenannte Regulatorgen statt.

Eukaryotische Zellen regeln weniger für die Anpassung an verschiedene Umgebungen, sondern eher Prozesse wie Wachstum und Entwicklung, Verdauung usw. Das bedeutet, dass ausgewachsene und voll differenzierte Zellen deutlich weniger Bedarf an Genregulation haben.

Operone kommen bei Eukaryoten nicht vor! Stattdessen besitzen diese Mechanismen zur Prozessierung von Transkripten, die zusätzliche Ansatzpunkte von regulatorischen Faktoren bieten.

Zusatzinformationen:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Genregulation>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Pflanzenhormone>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Gibberellinsäure>

Regulation der Genexpression (Proteinbiosynthese)

1) Hemmung der Proteinbiosynthese

Verschiedene Substanzen können Enzyme der Proteinbiosynthese stören und damit eine Eiweißproduktion verhindern. Solche Stoffe sind demzufolge ausgesprochen gefährlich.

1.1 Hemmung der Transkription

- a) Blockierung des DNA-Ablesens z.B. durch Actinomycin
- b) Hemmung der Polymerase z.B. Rifamycin

1.2 Hemmung der Translation

- a) Blockierung der Ribosomen z.B. Chloramphenicol
- b) Abbruch der Peptidkette z.B. durch Puromycin (hat Ähnlichkeit mit der t-RNA für Phe)

Beispiel - Hemmung des Bakterienwachstums durch Antibiotika (siehe auch Kapitel 8.17 Gentechnik)

2) Regulation von Genen und deren Genaktivität (Operon-Modell) bei Prokaryoten

Zur Erinnerung: Zellkerne enthalten grundsätzlich immer die gesamte Erbinformation eines Organismus. So liegen in einer Bakterienzelle ca. 4000-4500 Gene vor:

Zellen sind also totipotent, d.h. dass jede Körperzelle eines mehrzelligen Organismus die gesamte genetische Information zur Ausbildung des gesamten Organismus besitzt.

Beweise für diese Tatsache:

- Abgeschnittene Blätter einer Begonie keimen in Nährlösung aus und bilden eine neue Pflanze.
- Pflanzenzellen von Möhren oder Tabak wachsen in Gewebekultur und bilden neue Zellen
- Klonierung des Krallenfroschs: Werden Zellkerne von beliebigen Körperzellen in entkernte Froscheizellen eingeführt, führen zum Wachstum eines kompletten Organismus)

Doch entscheidend ist nun, dass spezialisierte Zellen nur bestimmte Erbinformationen nutzen, die für sie wichtig sind. Muskelzellen beispielsweise würden andere Bereiche der DNA als Leberzellen verwenden. Man spricht auch von **differentieller Genaktivität**. Es ist auch biologisch sinnvoll, nur die Stoffe zu synthetisieren, welche gerade benötigt werden. Auch Zellen müssen sparsam mit ihren Ressourcen haushalten.

Differentielle Genaktivität: in verschiedenen Zellen des Organismus kann unterschiedliches genetisches Material realisiert werden.

Diese Genaktivität kann z.B. in der Proteinbiosynthese gesteuert werden. So können in manchen Fällen Substanzen den weiteren Ablauf der Transkription fördern oder hemmen. Dabei unterscheidet man drei Möglichkeiten (Ziffern entsprechen denen der Graphik):

- a) Regulation der Transkription durch den Ausgangsstoff (=Substratinduktion)
- b) Regulation der Transkription durch das entstandene Produkt (Endprodukt-Repression)

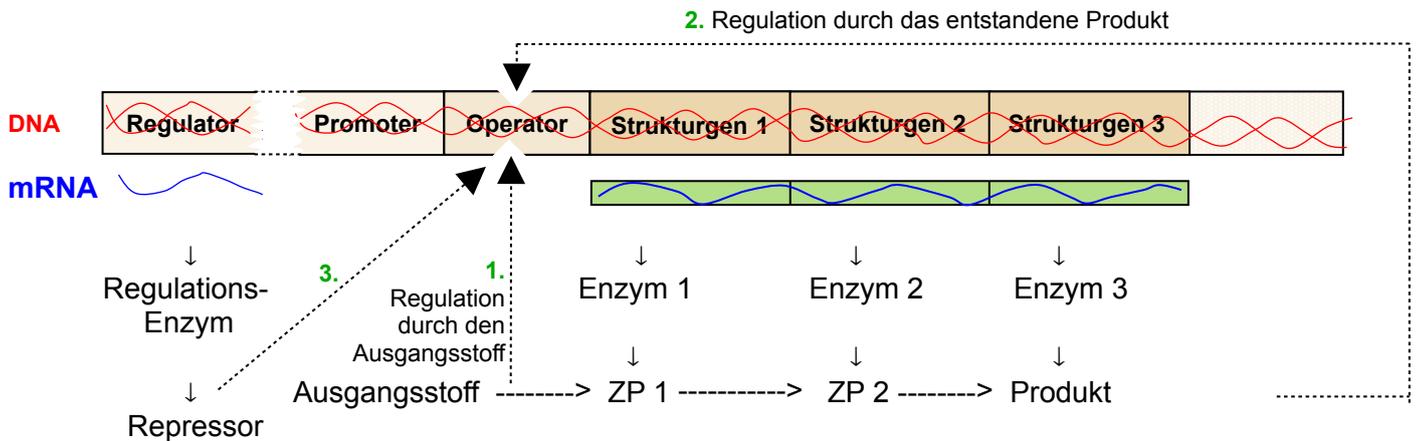
Das sogenannte „**Operon-Modell der Genregulation**“ beschreibt die drei Möglichkeiten der Regulation. Es wurde 1961 von François Jacob und Jacques Monod (am Beispiel des Lactose Operons) entwickelt. Die beiden Franzosen erhielten 1965 dafür den Nobelpreis für Medizin.

Das Operon-Modell geht davon aus, dass die Gene, welche an einer Genwirkkette beteiligt sind, auf der DNA räumlich lokal beieinander (oft sogar einfach hintereinander) codiert sind.

Diese Gene werden durch einen vorgeschalteten Bereich, den Operator, kontrolliert. Noch vor dem Operator liegt ein Promotor¹.

¹ Zur Erinnerung: Startsequenz für die RNA Polymerase zur RNA-Bildung

Es ergibt sich folgende Anordnung auf dem Strang der DNS:



Ein Operon ist also die Funktionseinheit der DNA, welche aus Promotor, Operator und den zur Kodierung (von einem oder mehreren Proteinen) notwendigen (Struktur-)Genen besteht.

Durch Aktivieren („eingeschalten“) oder Hemmen („ausgeschalten“) der Operone wird die Synthese der betreffenden Proteine gesteuert.

In der Gentechnik spielen sie eine wichtige Rolle, weil so durch Zugabe oder Entzug von Substanzen Gene gezielt aktiviert oder gehemmt werden können.

Die 2 Möglichkeiten der Regulierung:

Induktion: Anschalten eines oder mehrerer Gene => meist für den Abbau von Stoffen

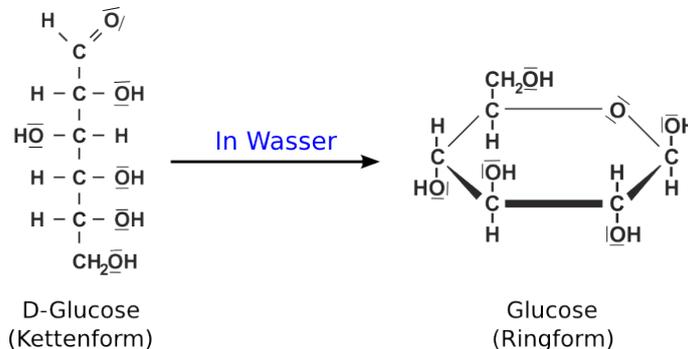
Repression: Abschalten eines oder mehrerer Gene => meist für den Aufbau von Stoffen/ Enzymen.

F. Jacob und J. Monod Regulationsbeispiel: Das Lactose Operon

a) Substratinduktion

Das Bakterium *Escherichia coli* (*E. coli*) ernährt sich vorzugsweise von Glucose.

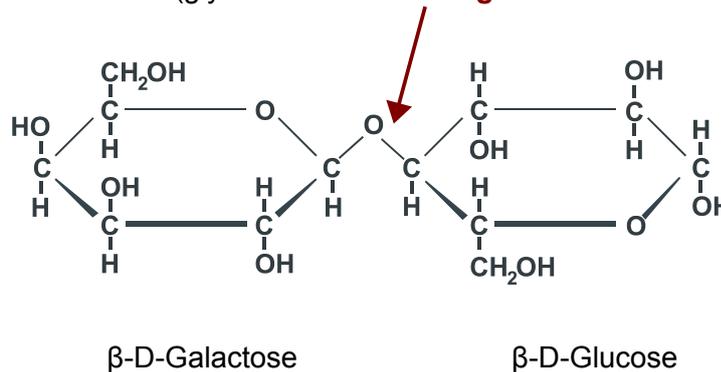
Glucose:



Die aufgenommene Glucose wird dann durch Zellatmung in Kohlenstoffdioxid und Wasser umgewandelt. Die dabei freiwerdende Energie nutzt das Bakterium zum Leben.

E. coli können sich in Abwesenheit von Glucose auch von Lactose (Milchzucker) ernähren. Dieser Zucker ist aber ein Disaccharid (=Zweifachzucker). Es besteht aus den beiden Einzelzuckern Glucose und Galactose (=Schleimzucker, der Glucose sehr ähnlich). Damit *E. coli* nun Lactose als Nahrung verwenden kann, muss zuerst die (glycosidische **Bindung** zwischen den beiden getrennt werden.

Lactose:



Diese Bindung spaltet das Enzym β-Galactosidase (wurde früher Lactase genannt). Das Enzym β-Galactosidase ist normalerweise im Bakterium so gut wie nicht vorhanden. Es muss bei Bedarf gebildet werden.

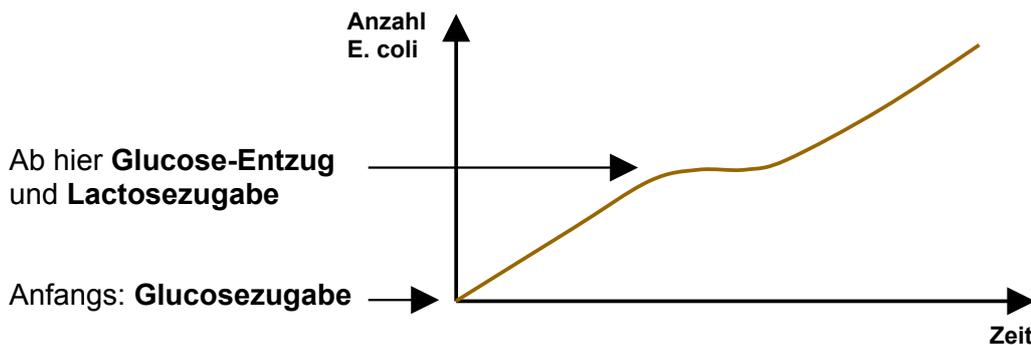
Die Franzosen Jacob und Monod hatten nun beobachtet, dass Lactose bei Glucosemangel abgebaut wird, aber dass das Bakterium nicht sofort von einem Nährstoff auf den anderen „umschalten“ kann. Da es generell schwierig ist, zu beobachten, was Bakterien fressen, haben die beiden Wissenschaftler die Anzahl an Bakterien als Maß für die Nahrungsaufnahme festgelegt. Dahinter liegt die Beobachtung, dass sich Lebewesen bei guter Ernährung vermehren.

Das Experiment von Jacob und Monod

Die beiden Franzosen führten nun ein Experiment durch, bei dem die Anzahl an E. Coli bei Substratwechsel bestimmt wurde. Dazu gaben sie regelmäßig Glucoselösung in eine Petrischale mit Bakterien. Nach einer festgelegten Zeit wurde anstelle von Glucose Lactose hinzugegeben. Was passiert, wenn nun Glucose gegen Lactose (Milchzucker) ausgetauscht wird?

V: E. coli aus Glucose-Nährmedium werden in ein Lactose-Nährmedium überführt

B: Wird Glucose entzogen und stattdessen Lactose (Milchzucker) gegeben, kommt es zunächst zum Wachstumsstillstand. Erst nach einiger Zeit kommt es zum weiteren Wachstum.

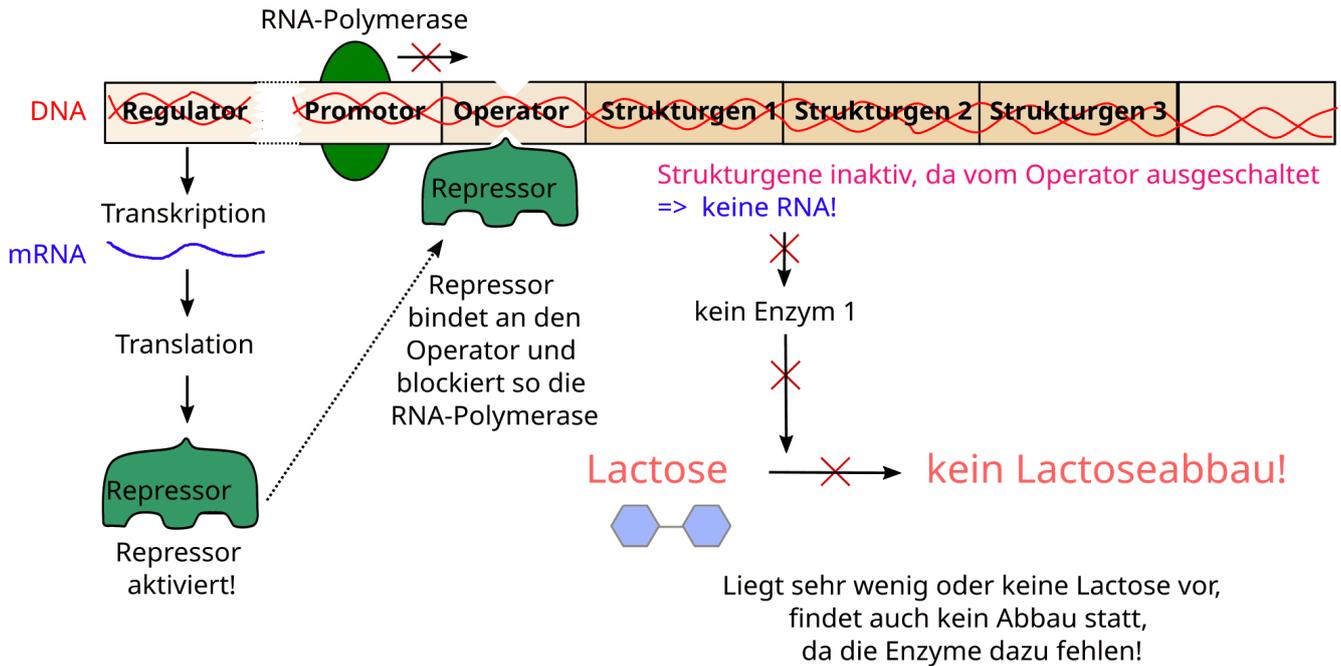


S: Die E. coli Zellen benötigen etwas Zeit, die zum Lactoseabbau notwendigen Enzyme herzustellen. => Diese Lactose abbauenden Enzyme werden nur dann hergestellt, wenn sie auch tatsächlich benötigt werden. Solange also keine Lactose im Nährmedium vorhanden war, gab es keine Veranlassung neue Enzyme zu synthetisieren. **Lactose induziert also die Enzymbildung.**

Die Lactoseverwertung ist normalerweise durch den Repressor gehemmt, da Milchzucker im Enddarm, dem Lebensraum von E. coli, nicht vorkommt.

Inaktives Gen -> Induktion durch Lactose -> Anschalten des Operons -> Lactoseverwertung

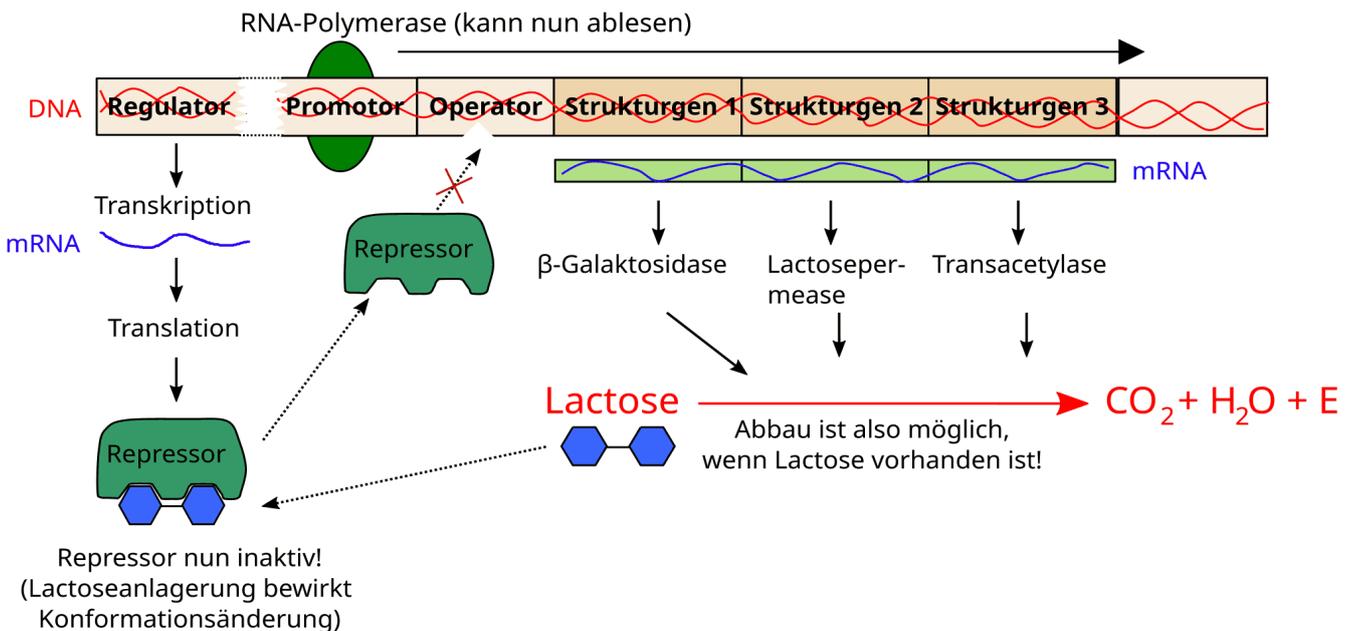
Ursprünglicher Zustand: Glucoseverwertung: Substratinduktion



Das Regulatorgen ist die Vorlage für ein Enzym, welches einen Inhibitor produziert, welcher an den Operator bindet und ihn so „ausschaltet“.

Zustand nach Zugabe von Lactose:

Ist Lactose im Nährmedium vorhanden, bindet sie an den Repressor und deaktiviert ihn dadurch für den Operator (durch Konformationsänderung in der Tertiärstruktur des Repressormoleküls). Die Repressormoleküle hemmen so nicht mehr den Operator, welcher seinerseits dann die Strukturgene einschaltet. Die Lactose ist also ein sogenannter Induktor (=Effektor, der Repressor inaktiviert)



Das Lactose-Operon (lac-Operon) besteht also aus:

- dem Promotor als Ansatzpunkt für die RNA-Polymerase
- dem Operator
- Strukturgen 1 codiert das Enzym **β -Galaktosidase** (verantwortlich für den ersten Abbau des Doppelzuckers Lactose in die beiden Einfachzucker Glucose und Galaktose - (Lac \rightarrow Glc + Gal))
- Strukturgen 2 codiert das Enzym **Lactosepermease** (verantwortlich für Lactoseaufnahme in die Zelle)
- Strukturgen 3 codiert das Enzym **Transacetylase** (verhindert eine zu hohe Lactosekonzentration in der Zelle)

Substratinduktion findet in der Regel dann statt, wenn Stoffe abgebaut werden. Ist ein Stoff vorhanden, sorgt er selbst für die Aktivierung (also er induziert!) der Gene, welche die Information für das passende Abbauenzym codieren.

Für den Stoffaufbau findet meistens eine Regulation durch das gebildete Produkt statt. Liegt genug davon vor, kommt es zur Unterdrückung des Vorgangs. Man spricht von Endprodukt-Repression.

Ein Operon ist eine Funktionseinheit der DNA von Prokaryoten. Es besteht aus Promotor, Operator(en) und mehreren (Struktur-)Genen.

b) Endproduktrepression:

Bei der genetisch gesteuerten Bildung des Aufbaus von Produkten wird die Genaktivität etwas anders geregelt.

Beispiel 1: Das Histidinoperon von E. coli.

Das Bakterium E. Coli kann das Eiweiß Histidin bilden. Gibt man aber Histidin zur Nährlösung hinzu, stellt das Bakterium eine eigene Produktion von Histidin ein.

=> Das Produkt Histidin hemmt seine eigene Synthese.

=> Das Repressor-Protein ist meist inaktiv, durch die Bindung von Histidin an das Repressorprotein wird es aktiv und unterbindet somit die weitere Synthese.

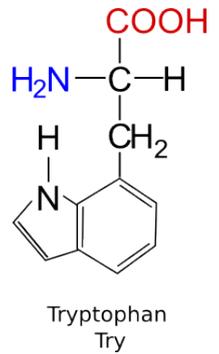
=> Eine Endproduktrepression verhindert eine Energieverschwendung durch unnötig ablaufende Synthesen.

Beispiel 2: Das Tryptophan-Operon von E. coli

Dieses Operon beinhaltet 5 Strukturgene. Diese codieren 5 Enzyme, welche aus einer Vorstufe in fünf Schritten die Aminosäure Tryptophan synthetisieren.

Ist ein Bakterium in einer Umgebung ohne die Aminosäure Tryptophan, so ist das Operon ständig aktiv, da Tryptophan zum Aufbau und letztlich zur Zellteilung benötigt wird.

=> Der Repressor ist, solange die Synthese stattfindet, inaktiv.

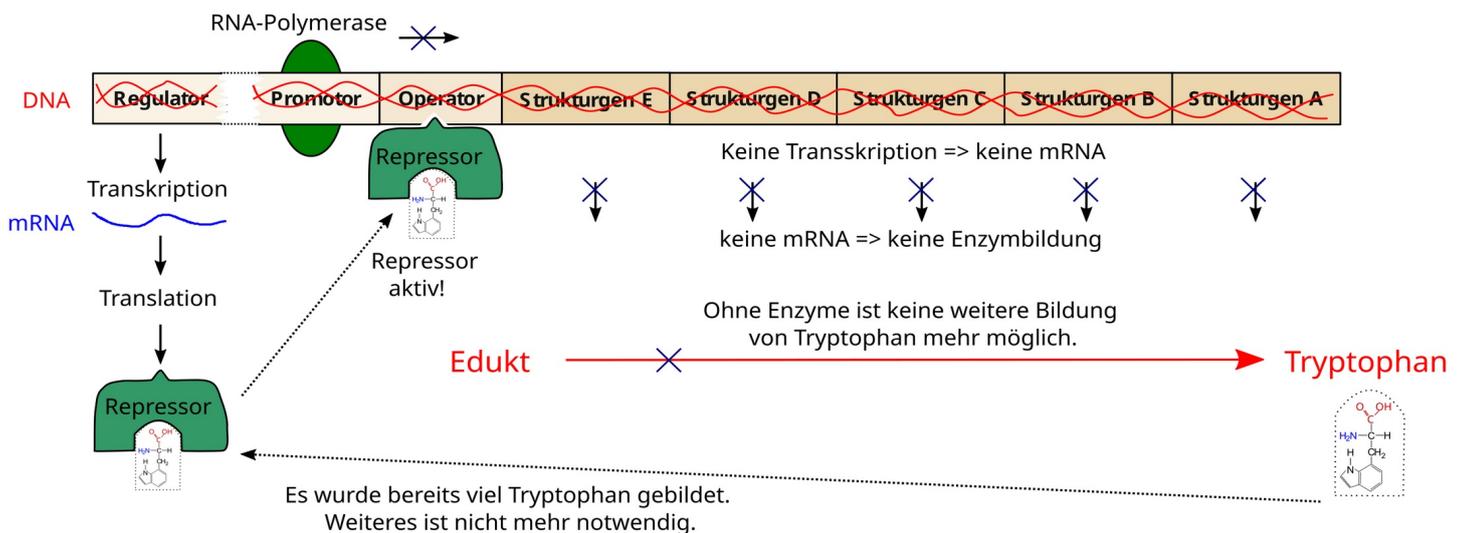


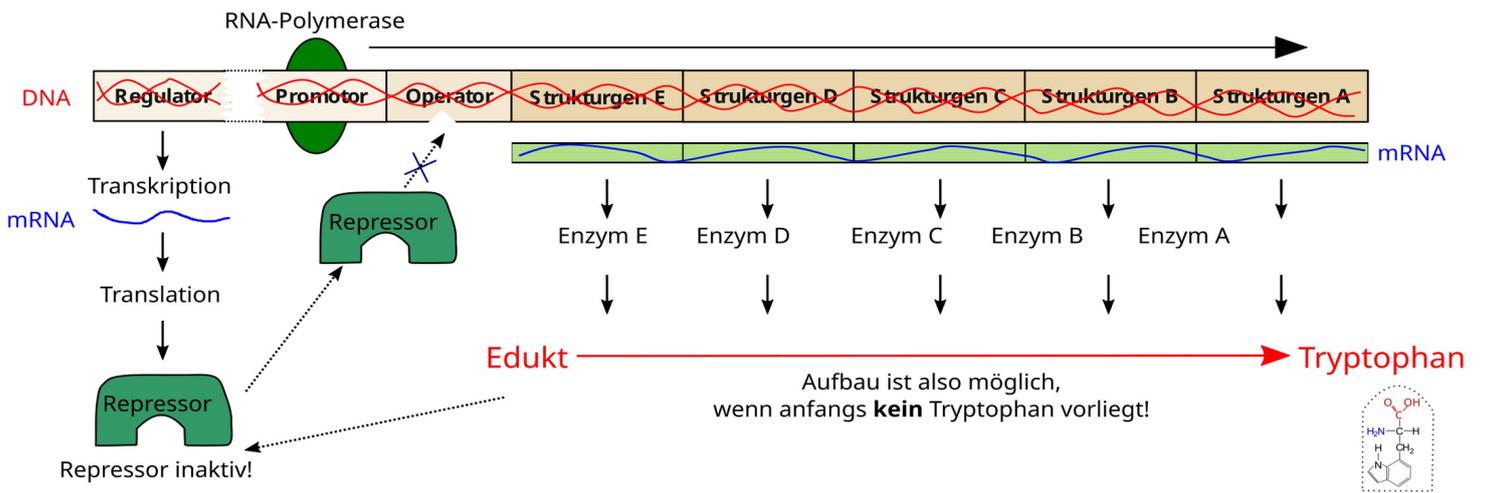
Liegt nun nach einiger Zeit (oder durch externe Zugabe, wie in diesem Beispiel) genug Tryptophan vor, dockt dies an den Repressor und verändert so seine Konformation.

=> ein inaktiver Repressor **wird durch das** Endprodukt (hier Tryptophan, welches somit als **Corepressor fungiert**) aktiviert

=> Die Aktivierung des Repressors blockiert die weitere Transkription und somit die Synthese von weiterem Produkt.

=> Das Endprodukt regelt seine eigene Synthese.





Wenn das gebildete Tryptophan dann irgendwann verbraucht ist, wird der Repressor wieder inaktiviert und die Synthese kann weitergehen.

Zusatzinformationen:

https://de.wikipedia.org/wiki/Jacques_Lucien_Monod

Aufgaben zur Genregulation und dem Operon-Modell:

1. Bringe die 6 Phasen der Substratinduktion des lac-Operons in die richtige Reihenfolge:
 - a) Der Repressor dockt an den Operator an. Der Promotor ist somit für die RNA-Polymerase blockiert.
 - b) Die Bildung von lactoseabbauenden Enzymen beginnt.
 - c) Das Enzym RNA-Polymerase bindet an den Promotor. Im Folgenden werden nun die Strukturgene abgelesen und eine passende mRNA wird durch Transkription gebildet.
 - d) Durch Abwesenheit von Lactose ist der Repressor freigegeben. Eine Bindung zum Operator entsteht.
 - e) Bei Lactoseabwesenheit wird das Regulatorgen abgelesen und transkribiert. Durch eine eigene Proteinbiosynthese wird nun der Repressor hergestellt.
 - f) Das Substrat Lactose bewirkt durch eine Bindung an einem allosterischen Zentrum eine Formveränderung des Repressors, eine Bindung an den Operator ist so nicht möglich.
2. Beschreibe ebenfalls in sechs Phasen die Regulation der Endproduktrepression des Tryptophan-Operons, das die Tryptophansynthese bei E. Coli.
3. Welche Auswirkungen hat eine Mutation des Regulatorgens des Tryptophan-Operons?
4. In der Biologie unterscheidet man zwischen Steuerung und Regelung. Erkläre beides und nenne Unterschiede.
5. Bestimme die richtige Antwort: Warum werden die strukturellen E. coli Gene, die bei dem Lactose Metabolismus betroffen sind, als ein Operon bezeichnet?
 - a) Die Gene haben die gleiche Funktion.
 - b) Alle Gene werden durch einen Promotor reguliert.
 - c) Die Gene liegen hintereinander auf dem gleichen Chromosom.
 - d) Keines der Gene ist grundsätzlich für den Lactoseabbau verzichtbar.
6. Die Regulation der Genexpression findet bei Escherichia coli z.B. beim lac-Operon und dem his-Operon statt (Gene zum Lactose-Abbau bzw. zur Histidinsynthese).
 - a) Beschreibe, wie man auf das Operon aufmerksam wurde und nenne die beiden Namen der beteiligten Wissenschaftler.
 - b) Durch gezielte UV-Strahlung können Mutationen ausgelöst werden, welche die Deletion jeweils eines der regulatorischen Elemente (lac-Regulatorgen, lac-Promotor, his-Regulatorgen, his-Promotor) zur Folge hat. Begründe, welche Effekte dies auf die Bildung der Strukturgene des lac-Operons bzw. his-Operons bei der jeweiligen Anwesenheit und Abwesenheit von Lactose bzw. Histidin hätte.
- 7) a) Es gibt Bakterienstämme von E. Coli, welche trotz Anwesenheit von Lactose, die Strukturgene des lac-Operons nicht exprimieren! Es wird folglich kein einziges abbauendes Enzym gebildet.
 Um die Hintergründe besser zu verstehen, veränderten Wissenschaftler ein solches E. coli-Bakterium derart, dass zum (eigenen) mutierten Erbgut, durch Konjugation mit einem intakten E. coli-Bakterium, dessen Erbgut komplett übertragen wurde. Es entstand ein sogenanntes partiell diploides Bakterium mit zwei Bakterienchromosomen (also mit Bakterienchromosom des Mutantenstamms und Bakterienchromosom mit intaktem lac-Operon (einschließlich Regulatorgen). Auch dieses Bakterium war nicht in der Lage Lactose abzubauen!
 Erkläre mithilfe dieser Informationen den Wirkungsmechanismus der Mutation.
 - b) Des Weiteren gibt es E. coli-Stämme, welche ständig die Strukturgene des lac-Operons exprimieren. Dies geschieht ganz unabhängig davon, ob Lactose anwesend ist oder nicht. Um diesen Mechanismus zu erforschen wurden erneut partiell diploide Stämme mit mutiertem und intaktem lac-Operon

(einschließlich Regulatorgen) untersucht. Man beobachtete, dass diese partiell diploiden Stämme die Strukturgene ebenfalls bei Anwesenheit und Abwesenheit von Lactose exprimieren. Erkläre mithilfe dieser Informationen den Wirkungsmechanismus der Mutation.

Zusatzinformationen:

<https://de.wikipedia.org/wiki/Operon>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Lac-Operon>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Trp-Operon>

<https://de.wikipedia.org/wiki/Ara-Operon>

Steuerung und Regelung

Vorgänge der Biologie können gesteuert oder geregelt sein. Eine Steuerung ist ein einfacherer Vorgang, bei der Regelung findet eine fortlaufende Rückkopplung der Ausgangsgröße auf den Eingang des Reglers (Regeleinrichtung) statt.

Ein Beispiel bei Menschen: Beim Schreiben eines Textes wird über die Augen ständig kontrolliert, ob man noch gerade auf der Linie schreibt, ansonsten findet eine Anpassung statt. Dies nennt man Regelung. Ein weiteres Beispiel sind die Heizungsthermostate. Sie regeln die Temperatur im Raum, indem sie die Raumtemperatur messen und erst bei Bedarf nachheizen. Dies spart dem Hausbesitzer Energie, da die Heizung nur bei Bedarf an sein muss.

Würde man bei Schreiben sich die Augen verbinden, dann fände keine Kontrolle und somit keine fortlaufende Rückkopplung statt. Es läge Steuerung vor.

Regulation bei Genen bedeutet, dass sie nur dann aktiv sind und eine Proteinbiosynthese stattfindet, wenn tatsächlich Bedarf vorliegt. So wird dem Körper die unnütze Produktion tausende von Proteinen erspart.

Genregulation bei Eukaryoten

Genetische Regulationsmechanismen wurden besonders gut bei Bakterien erforscht (Prokaryoten). Die Genregulation bei Eukaryoten nach diesem Modell ist nicht generell 1:1 übertragbar - es gibt einige wesentliche Unterschiede:

- Die DNA ist bei Eukaryoten nicht ringförmig. Außerdem können Gene auf mehrere Chromosomen verteilt sein. => Demzufolge müssen regulatorische Vorgänge bei Eukaryoten komplexer ablaufen. => Es gibt mehrere Arten der Regulation.
- Eukaryonten-mRNA wird zeitlich länger in den Zellen erhalten (z.T. einige Wochen). Ein Abschalten des Operons wäre in solchen Fällen unnützlich, die die Synthese mit bestehender mRNA weitergehen kann.
- Eukaryoten enthalten viel größere DNA Mengen und somit mehr Gene als Prokaryoten.
- Zusätzlich ist die eukaryotische DNA in Exons und Introns unterteilt. Selbst in den Introns gibt es viele Bereiche, die keine sinnvollen Informationen codieren. Einige Nukleotidabfolgen können sich 10000fach wiederholen. Sie haben z.B. nur die Aufgabe das Centromer zu bilden und ihm einen festen Platz zu geben.

=> Die Konsequenz ist, dass von der Funktion zusammengehörende Gene u.U. weit voneinander entfernt sind.

=> Weitere Möglichkeiten der Genregulation sind aufgrund der Komplexität notwendig - und auch in Eukaryoten tatsächlich vorhanden!

Cytologische Möglichkeiten der Genregulation: Genstilllegung in Randbereichen des Zellkerns:

DNA ist im Mikroskop nur dann sichtbar, wenn sie in Chromosomenform vorliegt. Die DNA wird aber aktiv in der (nicht sichtbaren) Interphase abgelesen und reguliert. Zur Erforschung der tatsächlich ablaufenden Vorgänge diente den Biologen eine neue Methode, das sogenannte „Chromosome-painting“. Dabei wird, die sonst im Mikroskop unsichtbare Interphasen-DNA mit einem Fluoreszenz-Farbstoff angefärbt. Die Wissenschaftler entdeckten, dass die DNA im nicht spiralisierten Zustand gar nicht als wirres Knäuel (Spaghettiform) vorliegt, sondern, dass die bestimmten Abschnitte sich im Zellkern verteilen und sogenannte Chromosome-Territorien bilden.

Allerdings befinden sich die Chromosomen nicht immer in ihrem angestammten Territorium. Die Interphasen-DNA-Abschnitte können sich aus ihrem Bereich zur Zellkernmitte bewegen. Offensichtlich sind sie in der Zellkernmitte aktiviert und können exprimiert werden und am Zellkernrand inaktiv! Man findet also in den Zentren des Zellkerns sogenannte Gen-Expressionszentren (Transkriptionsfabriken), in denen sich besonders viele Enzyme zur Transkription befinden.

Molekulargenetische Möglichkeiten der Genregulation:

1. Generell kann Regulation schon beim Spleißen der DNA stattfinden, beim Transport der mRNA (vom Kern ins Cytoplasma) oder direkt bei der Translation im Ribosom.
2. Weiterhin ist eine Inaktivierung der RNA möglich.
3. Auch der RNA-Abbau kann direkt beeinflusst werden.

All diese Einflussmöglichkeiten werden durch sogenannte **Multiproteinkomplexe** gesteuert. Diese entstehen erst bei Bedarf und zerfallen anschließend wieder in ihre einzelnen Proteine. So können z.B. Steroid-Hormone direkt die Enzymaktivität oder die Genaktivität beeinflussen (Genaktivierung durch Steroidhormone).

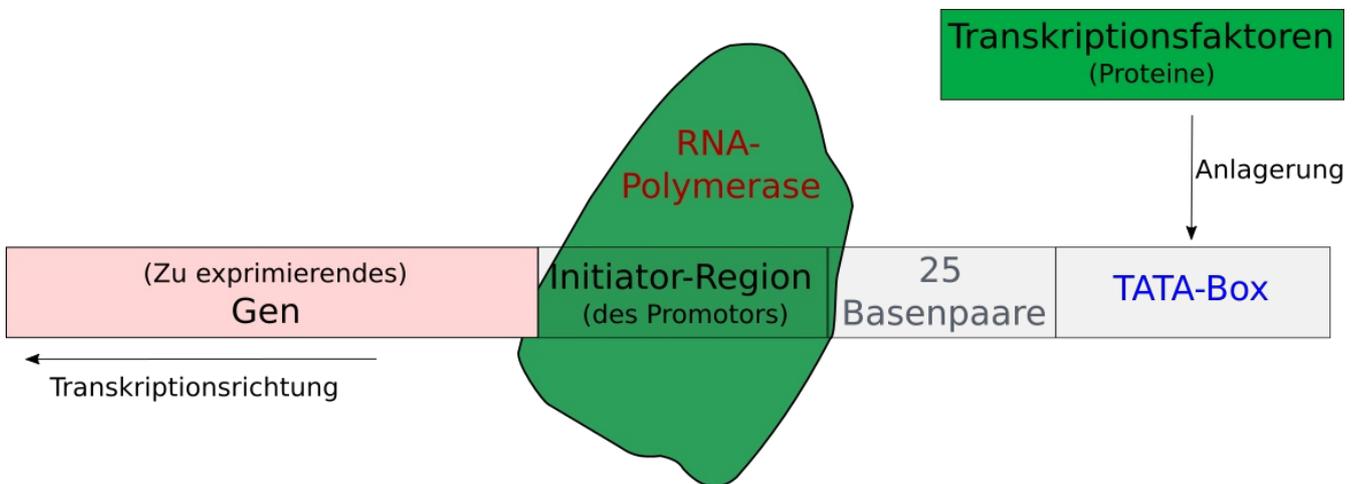
Genregulation am Promotor bei der Eukaryotentranskription

Eukaryotengene enthalten keine Operone. Die Regulationsbereiche sind meist weit von den Startstellen für die eigentlich mRNA-Synthese entfernt.

Um also die Transkription zu starten, muss zuerst die DNA entschräubt werden, damit RNA-Polymerase sowie die regulatorischen Proteine direkt an die betreffende DNA-Stelle binden können.

Während Bakterien nur einen RNA-Polymerasentyp haben, sind bei Eukaryoten drei verschiedene zu finden. RNA-Polymerase I und III transkribieren RNA-Moleküle. Typ II hingegen ist direkt für die Transkription zuständig. Diese RNA-Polymerase II kann nun eine Transkription aber nicht selbstständig starten! Die RNA-Polymerase II muss sich also zum Starten der Transkription erst an die Initiatorregion (Teil des Promotors, an dem die Transkription beginnt) anlagern. Dazu sind Proteine notwendig! Es bildet sich ein Multiproteinkomplex!

Von diesem Bindungsort des Promotors ausgehend, ca. 25 Basenpaare weiter, befindet sich die TATA-Box. Es handelt sich um einen DNA-Abschnitt, der besonders viel Thymin und Adenin-Nukleotide enthält. An diese Region binden nun verschiedene Proteine nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip. Diese an die TATA-Box bindenden Proteine werden (allgemeine) Transkriptionsfaktoren genannt. Erst wenn diese alle angelagert sind, kann die Transkription starten.



Vom Promotor aus, wird die Transkription starten. Der an ihm haftende Multiproteinkomplex ist nun aus ca. 50 Proteinen aufgebaut. Mittlerweile kennt man über 2000 solcher Transkriptionsfaktoren beim Menschen. Diese können nun in unterschiedlicher Kombination zusammenkommen und so verschiedene Gene aktivieren (statistisch sehr viele!). Ein Teil dieser Transkriptionsfaktoren ist ständig in der Zelle vorhanden - andere müssen bei Bedarf gebildet werden.

Nun ist dieses Prinzip bis hierhin sicherlich gut verständlich. Tatsächlich ist es noch ein wenig komplizierter! Denn, noch weitere (oft mehr als 1000 Basenpaare entfernte) DNA-Abschnitte können die Transkription ebenfalls beeinflussen und regulieren! Diese Regionen enthalten DNA-Abschnitte welche als Enhancer oder Silencer bezeichnet werden.

Auch sie haben Bindungsstellen für Transkriptionsfaktoren. Sie werden auch spezifische Transkriptionsfaktoren genannt.

Befinden sich diese Regionen nun weit entfernt vom Promotor, passiert gar nichts. Die DNA, kann sich aber in Schleifen legen und so entsteht eine räumliche Nähe zwischen Promotor, zu exprimierendem Gen und den weit entfernt liegenden DNA-Sequenzen. Spezifische Transkriptionsfaktoren können sich nun anlagern.

Lagern sich die spezifischen Transkriptionsfaktoren an einen Enhancer wird die Transkription verstärkt, lagern sich die spezifischen Transkriptionsfaktoren an einen Silencer, so wird sie gebremst. Das Zusammenspiel aller Proteine mit den beiden Abschnitten des DNA-Strangs geschieht über ein weiteres Protein, den Mediator!

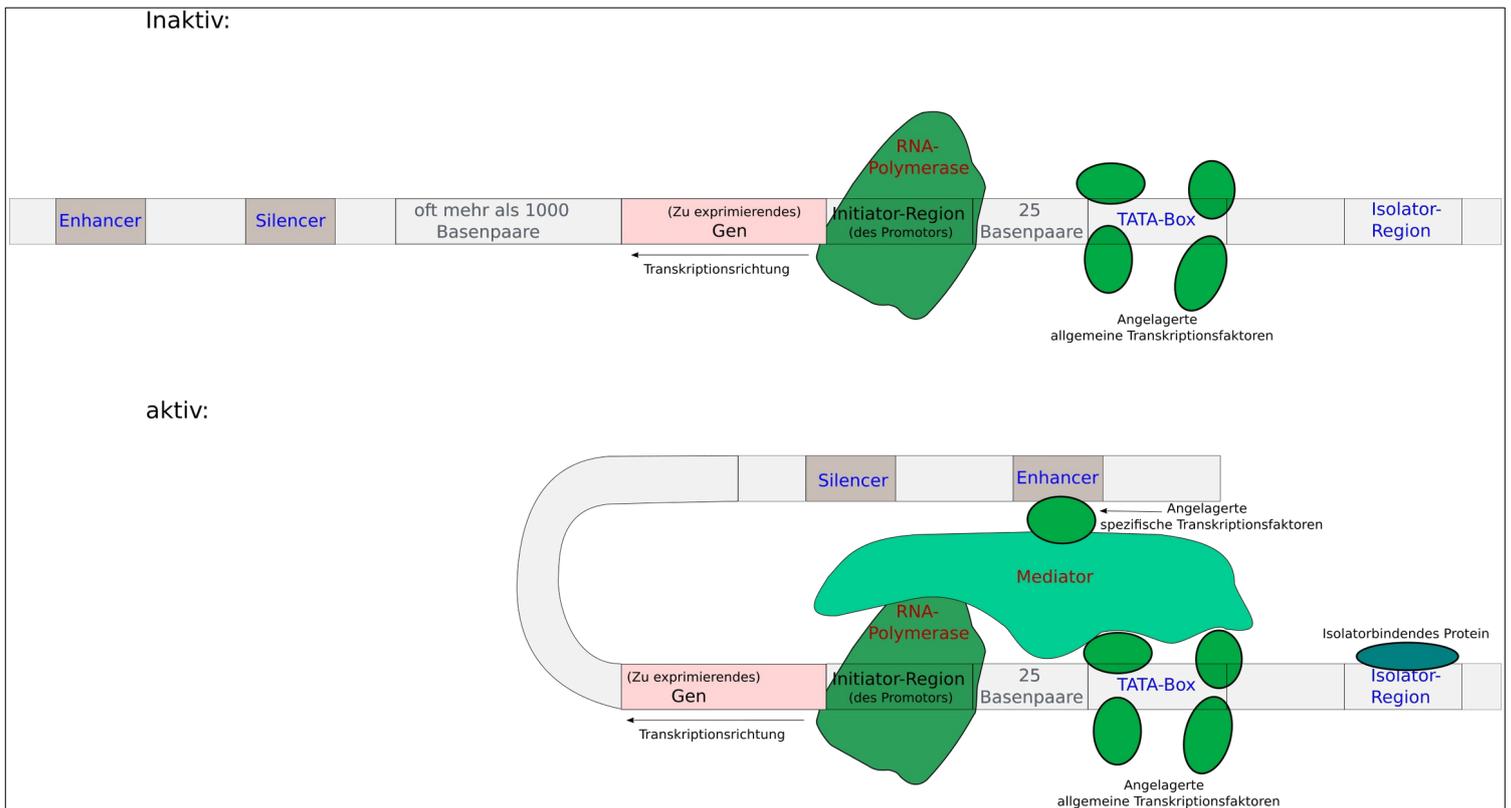


Bild: Aktivierung der Transkriptionsfaktoren durch Enhancer über ein Mediator-Protein.

Bei Eukaryoten liegt ein komplexes regulatorisches System vor, das aus Transkriptionsfaktoren und Coaktivatoren aufgebaut ist und so die Transkription starten kann. Man spricht auch von einer positiven Kontrolle.

Bei Prokaryoten ist es eher umgekehrt: das Regulatorprotein ist ein inaktivierendes Protein => negative Kontrolle.

Krebs

Krebs ist ein sehr komplexes Thema innerhalb der Biologisch-medizinisch Forschung! Eine kurze Zusammenfassung ist kaum möglich. Die hier angegebenen Informationen können deshalb nur einen kleinen Überblick geben. In Verdachts- und Zweifelsfällen sollte immer sofort ein Arzt konsultiert werden!

Als Krebs (bzw. Krebsgeschwulst) wird ein Tumor bezeichnet, welcher durch unkontrollierte Mitosen (böartig) neues Gewebe bildet. Der Grund sind in der Regel genetische Veränderungen von bestimmten Genen.

Mediziner unterscheiden zwischen Karzinom (Tumore auf der Haut bzw. dem Epithelgewebe) und Sarkomen (Tumoren des Mesenchym, also vereinfacht gesagt, meist Geweben innerhalb des Körpers). Umgangssprachlich wird auch die böartige Vermehrung von Blutzellen (z.B. Leukämie) als Krebs bezeichnet.

Gutartige Tumore, z.B. Muttermale und Fettgeschwülste (Lipome) werden nicht als Krebs bezeichnet. Es sind trotzdem medizinisch gesehen Tumore! Auch diese können gefährlich werden. Böartige Tumore bilden Krebszellen, welche in benachbartes Gewebe eindringen und dieses so zerstören. Auch können sie im ganzen Körper Metastasen bilden.

=> Krebs ist ein Sammelbegriff für eine Vielzahl von Krankheiten, bei denen sich Körperzellen unkontrolliert vermehren. Dabei verdrängen und zerstören sie körpereigenes Gewebe.

Krebs ist (sehr vereinfacht) eine Konsequenz von mehreren Faktoren im Körper, die man als unglückliche Verkettung von Zufällen verstehen kann. Durch eine gesunde Lebensweise kann man einiges davon reduzieren, aber nicht alles. Jeder von uns hat ca. 10^2 Krebsereignisse täglich (also Mutationen, welche die DNA schädigen), die aber in der Regel nie zum Krebs werden, weil Reparaturpolymerasen, Apoptosen, Nekrosen usw. dies verhindern.

Viele Faktoren können nun Einfluss auf die Anzahl der „Krebsereignisse“ haben:

- die Art der eigenen DNA
- das Immunsystem
- zusätzliche Störfaktoren (z.B. kanzerogene Stoffe wie Zigarettenrauch, Alkohol, Dioxine (z.B. aus verbranntem Essen), Umweltgifte, Strahlung usw.).

Wie gesagt, das passiert täglich, in allen von uns (!) und da hilft kein esoterisches Pendeln, Globoli und auch keine Religion! Deswegen kann es sogar Kinder schon treffen! Zum Glück sind die medizinischen Fortschritte in den letzten Jahrzehnten auf diesem Gebiet gewaltig!

Statistisch gesehen ist Krebs eine der häufigsten Todesursachen:

- weltweite Erkrankungen: über 11 Mio. Menschen/ Jahr (davon sterben ca. 7,9 Mio.)
- Erkrankungen in Deutschland: jedes Jahr 430.000 Menschen (davon sterben ca. 200.000)
- häufigste Krebsarten: Prostatakrebs (Männer), Brustkrebs (Frauen), Darm- und Lungenkrebs
- 1800 Kinder erkranken jährlich in Deutschland. Am häufigsten treten bei Kindern Leukämie und Hirntumore auf.

Kennzeichen von Krebs

- unkontrollierte Zellteilung (Wuchern)
- Verlust der Fähigkeit der Zellen zur Differenzierung
- Krebszellen verdrängen gesundes Gewebe
- abgelöste Zellen bilden Tochtergeschwülste = **Metastasen**

Entstehung von Krebs:

Krebs hat verschiedene und leider auch sehr viele Auslöser. Grob zusammengefasst unterscheidet man 3 Gruppen von Auslösern:

- a) Strahlung
- b) Gifte (=Mutagene, bzw. mutagene Stoffe, auch karzinogene Stoffe genannt)
- c) Viren (z.B. Humane Papillomviren (Erreger bestimmter Warzen sowie von HPV) lösen Gebärmutterhalskrebs aus)

Weitere den Krebs fördernde Faktoren sind: hohes Lebensalter, ungünstige Umweltbedingungen (Haus oder Beruf), erbliche Veranlagerung, Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum, Übergewicht, bestimmte Medikamente, Hormonbehandlungen usw.

Eine allgemeine Ursache für die verschiedenen Krebserkrankungen zu benennen ist also nicht möglich!

Die gemeinsame Konsequenz der drei Auslöser sind Mutation, welche besonders in folgenden Genen für „Schaden“ sorgen:

- Steuerung der Teilungsaktivität
- Zelldifferenzierung
- Rezeptoren an Zellmembranen zur Erkennung von Wachstumsfaktoren
- Erkennung teilungshemmender Faktoren

Mutation

=> Proto-Onkogene —————> Onkogene

Krebs entsteht durch Mutation der Körperzellen. Kennzeichen ist, dass das Gleichgewicht von Zellzyklus (Wachstum und Teilung durch Mitose) und Zelltod (Apoptose) gestört ist.

2-Treffer-Theorie:

Zur Krebsentstehung sind mindestens zwei Mutationen notwendig:

- die erste am Gen für Regulation der Zellteilung
- die zweite am Gen für die Kontrolle und die Ordnung im Gewebe.

Krankheitsverlauf bei Krebs:

a) Beginn der Krankheit

Anfangs gerät in der Regel der Prozess der Zellteilung außer Kontrolle => Bildung zu vieler Zellen, Wucherungen entstehen. Ursache sind in der Regel mehreren Mutationen.

Eine große Bedeutung haben dabei drei Arten von Genen:

- Proto-Onkogene codieren Proteine, die das Zellwachstum und die Teilung fördern (z.B. Wachstumsfaktoren). Durch Mutationen werden Proto-Onkogene zu Onkogenen, die zur ungebremsten Zellteilung beitragen.
- Tumorsuppressor-Gene hemmen die normale Zellteilung. Sie kontrollieren den Zellzyklus und leiten bei Fehlern die Apoptose ein. In intakten Zellen liegt also ein Gleichgewicht zwischen den beiden Funktionen „Wachstum/ Zellteilung“ und „Apoptose defekter Zellen“ vor. Durch Mutation der Tumorsuppressorgene kann es passieren, dass Teilung nicht mehr gehemmt wird.
=> Das Gleichgewicht zwischen Wachstum und Apoptose wird gestört => der Zellzyklus kann nicht mehr angehalten werden und defekte Zellen lassen sich nicht mehr entfernen. Aus diese können sich nun weiter vermehren => geschädigte Zellen können sich ungehemmt teilen.
- Reparaturpolymerasen erkennen Schäden in der DNA und beheben diese. Durch Mutationen in den für die Bildung der Reparaturpolymerasen verantwortlichen Genen können diese Polymerasen nicht korrekt gebildet werden und ihre Aufgabe nicht mehr erfüllen.

In Zellen finden nun fast täglich Mutationen statt. Man spricht von bis zu 300 solcher „Krebsereignisse“. Krebs entsteht aber erst durch das Zusammenkommen mehrerer Mutationen und mehrerer Faktoren. Können diese Mutationen nicht behoben werden, entstehen gutartige oder bösartige Tumore. Die Gene in den Tumorzellen mutieren nach ihrer Entstehung weiter!
=> ein gutartiger Tumor kann zu einem bösartigen Tumor werden und ein bösartiger Tumor kann immer aggressiver werden.

In den Folgestadien dringen diese Krebszellen in benachbartes Gewebe ein, zerstören oder verdrängen dieses. In weiteren Folgestadien können die Tumorzellen Anschluss an das Blutgefäßsystem finden (=Tumor-Angiogenese). Das ist dann schon ein sehr ungünstiges Ereignis! Denn über die Blutgefäße können die Krebszellen sich nun im Körper verbreiten und an anderen Stellen festsetzen. => Bildung von Metastasen (Tochtergeschwüre). Dies betrifft vor allem Tumore in Lunge, Knochen und Leber!

Sekundärfolgen:

- Betroffene Organen können nicht normal funktionieren.
- Zellgewebe werden zerstört (mögliche Folge: z.B. Darmdurchbruch)
- gesundes Gewebe wird verdrängt (mögliche Folge: Blutgefäßen werden zusammengedrückt)
- Nervenzellen werden beschädigt => Schmerzen
- Kräfteverfall und starker Gewichtsverlust
- Weitere Symptome: Müdigkeit, Kopf-, Rücken- oder Bauchschmerzen, Haarausfall, Gewichtsverlust, Blut im Urin, Veränderung der Brust- oder Hodenform, nichtheilende Wunden, Hautveränderungen, anhaltender Husten, anhaltende Heiserkeit usw.

Erkennung von Krebs und Vorsorge

- Krebs kann durch Vorsorgeuntersuchungen und Früherkennung diagnostiziert werden
=> regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen und Selbstuntersuchungen sind lebensverlängernd!
- Krebs kann bei Beschwerden diagnostiziert werden.

Behandlung von Krebs

- operativ (Tumor entfernen)
- Strahlentherapie (abtöten des wuchernden Gewebes)
- Chemotherapie/ Cytostatika (Zellteilung hemmende Mittel)
- Immuntherapie/ Aktivierung des Immunsystems
- Hormontherapie

Das Ziel ist immer, natürlich nur, wenn die Krankheit nicht zu weit fortgeschritten ist, eine kurative Therapie (vollständige Heilung => alle Tumorzellen werden entfernt). Dies ist nur bei frühzeitiger Erkennung möglich.

Ist keine Heilung mehr möglich (dann ist palliative Therapie notwendig) so zielen die Bemühungen der Ärzte auf eine Lebensverlängerung bei möglichst guter Lebensqualität ab.

Zusatzinformationen:

https://de.wikipedia.org/wiki/Humane_Papillomviren

https://de.wikipedia.org/wiki/Krebs_%28Medizin%29