

# Die **MACHT DER FEHLER:** Mutationen sorgen für Evolution - und verursachen Krankheiten

» Das Uhrwerk der molekularen Vervielfältigungsmaschinerie einer Zelle läuft nicht immer fehlerfrei – auch wenn Pannen so erstaunlich selten vorkommen, dass die Konstrukteure technischer Maschinen sich vor Ehrfurcht auf die Erde werfen müssten. Läuft beispielsweise die Verteilung der Chromosomen auf die Tochterzellen oder die Replikation der DNA nicht reibungslos, können Gene verändert werden. Meistens erkennen zwar die Reparaturmechanismen der Zelle solche Veränderungen und beheben sie, doch das gelingt nicht immer. Manche Fehler werden übersehen, können nicht repariert werden und bleiben bestehen. Sie werden Teil des Erbguts. Man spricht dann von Mutationen. Mutationen sind die Ursache für viele Krankheiten. Ab und zu sind sie aber auch segensreich: Denn in einer sich verändernden Umwelt kann morgen von lebenswichtigem Vorteil sein, was gestern nachteilig war. Mutationen haben so die Evolution erst möglich gemacht.

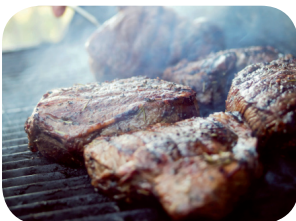
Es werden grundsätzlich drei Arten von Mutationen unterschieden: **Genmutation**, **Chromosomenmutation** und **Genommutation**.

**Genmutationen** betreffen immer ein einzelnes Gen. Man unterscheidet dabei zwischen einer Punktmutation und einer Rastermutation. Bei der Punktmutation wurde eine einzelne Base ausgetauscht. Bleibt dieser Austausch ohne Folgen, spricht man von einer neutralen oder stillen Mutation (auch: Silent-Mutation). Verändert sich die Information so, dass durch das betroffene Codon eine andere Aminosäure codiert wird, ist es eine sinnverändernde Mutation, eine Missense-Mutation. Wird das Basentriplett in ein Stopp-Codon verwandelt, spricht man von einer sinnentstellenden Mutation, einer Nonsense-Mutation. Bei Rastermutationen – in der Wissenschaft als Frameshift bezeichnet – werden keine Basen ausgetauscht. Es geht entweder eine Base verloren oder es kommt eine zusätzliche hinzu. Der Effekt ist der gleiche. Da immer drei Basen ein Triplett bilden und der genetische Code keine Satzzeichen benutzt, verschiebt sich das Leseraster. Die nachfolgenden Informationen werden falsch abgelesen. Es werden Basen zu Codons zusammengefasst, die eigentlich nicht zusammengehören. Werden Basen zusätzlich eingebaut, handelt es sich um eine Insertion, gehen Basen verloren, um eine Deletion.

**GrundlaGEN:** Ob eine genetische Veränderung nach ihrer Entstehung auf die Nachkommen vererbt wird, hängt davon ab, in welcher Zelle die **Mutation** vorkommt: Manche Mutationen entstehen **in den Keimzellen** – also in den Eizellen oder Spermien. Solche genetischen Veränderungen werden weitervererbt. Mutationen, die nicht in Keimzellen sondern **in den Körperzellen** entstehen, werden nicht vererbt. Sie heißen somatische Mutationen. Ein Beispiel: durch Sonnenlicht ausgelöster Hautkrebs.

Bei **Chromosomenmutationen** wird die Struktur eines ganzen Chromosoms verändert. Dadurch sind meist mehrere Gene betroffen. Auch hier können Teile verloren gehen (Deletion) oder herausgebrochene Abschnitte in umgekehrter Richtung wieder eingebaut werden (Inversion). Werden sie an einem anderen Platz eingebaut, handelt es sich um eine Translokation.

Wird die Anzahl der Chromosomen in einer Zelle verändert, spricht man von einer **Genommutation**. Dabei können Chromosomen fehlen oder zusätzlich vorhanden sein.



**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.

## AUFGABEN:

1. Überlegen Sie anhand der Codesonne an welcher Position eines Basentriplets eine Punktmutation häufig ohne Folgen für die Aminosäuresequenz bleibt.
2. Welche Auswirkungen hat es generell auf ein Protein, wenn in der codierenden Sequenz der DNA eine Nonsense-Mutation auftritt?
3. Schreiben Sie den folgenden Satz auf, nachdem der erste Buchstabe des ersten Wortes deletiert ist. Bilden Sie neue Tripletts und beobachten Sie, wie der Sinn verloren geht.  
ICH MAG DAS EIS BEI LEO NUR ZUR NOT
4. Im Folgenden sind DNA-Abschnitte mit Mutationen dargestellt. Es ist immer ein unveränderter einem mutierten Strang gegenübergestellt. Ermitteln Sie den veränderten Genbuchstaben und stellen Sie auch mithilfe der Codesonne fest, um welche Art der Mutation es sich handelt. Beachten Sie die Leserichtung der RNA-Polymerase.

a) Sequenzabschnitt des Gens LAMA4 mit einer Mutation wie sie bei Patienten mit Kardiomyopathien (Herzmuskelschwäche) zu finden ist. (Sequenz zur Verfügung gestellt von Professor Ralph Knöll, Herzzentrum Göttingen.)

kodogener Sequenzausschnitt des gesunden Gens      5' ACTCGGGAC 3'  
mutierter kodogener Sequenzausschnitt              5' ACTCAGGAC 3'

b) Sequenzausschnitt des Gens *zplcγ1* mit einer Mutation, die beim Zebrafisch (auch Zebrafisch, verbreiteter Modellorganismus in der Forschung) zu der sogenannten „dead beat“-Mutation führt. (Sequenz zur Verfügung gestellt von PD Dr. Wolfgang Rottbauer, Universität Heidelberg.)

kodogener Sequenzausschnitt des gesunden Gens      5' GTACAGGTCCATTGGA 3'  
mutierter kodogener Sequenzausschnitt              5' GTACAGGTCAATTGGA 3'

c) Sequenzausschnitt des Gens ATP13A2 mit einer Mutation, wie sie bei einer erblichen Form der Parkinson-Krankheit, dem Kufor-Rakeb-Syndrom, auftritt. (Sequenz zur Verfügung gestellt von Professor Christian Kubisch, Universität Köln.)

kodogener Sequenzausschnitt des gesunden Gens      5' TCAGGAAGTAGCCCCC 3'  
mutierter kodogener Sequenzausschnitt              5' TCAGGAAGTACCCCC 3'

**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** (Milchzuckerträglichkeit). Heute wird der ursprüngliche Zustand als Mangel betrachtet: als Laktoseintoleranz.