

Eerbte & zufällige somatische Mutationen

Eerbte Mutationen allein beeinflussen Organellen offenbar *nur gering*

→ *Hinzukommende* "zufällige" somatische Mutationen in der selben mitoch. DNA führen zu Symptomen

Ausgelöst durch **freie Radikale** z. B. **Superoxidradikal** O_2^- .

O_2^- entsteht durch "undichte Stellen" in der Atmungskette: Elektronen gehen *fälschlicherweise* statt auf H_2O auf molekulares O_2 über.

gestörter Elektronenabfluß → O_2^- ↑
produzierte Energie (ATP) ↓

Mutation: Auswirkung

1. Kleine Mutationen – punktuell !

Leigh-Syndrom (Verfall Basalganglien, mot. & sprachl. Fähigkeiten ↓ ; kann im Kindesalter tödlich sein) tritt bereits bei *Heteroplasmie* auf, ATP-Synthase betroffen

Lebersches Syndrom (Opticus-Schädigung mit tw. oder totaler Erblindung) tritt erst bei *Homoplasmie* auf, eine einziges fehlerhaftes DNA-Basenpaar genügt (!)

Mitochondriale Myopathie, Translationsapparat betroffen, degenerierte Muskelfasern stecken voller abnorm gestalteter Mitochondrien

Späte Alzheimer-Krankheit (Verlust d. kognitiven Fähigkeiten) durch angeborenen Schaden an Gen, das eine Glutamin-tragende t-RNA codiert

Auswirkung (2)

2. Umfangreiche Veränderungen (Deletionen oder Verdoppelungen von mitoch. DNA)

Chronisch progressive externe Ophthalmoplegie (Lähmung Augenmuskulatur) tritt i. d. R. erst nach dem 20. Lebensjahr auf

Pearson-Syndrom (Unfähigkeit, Blutkörperchen zu produzieren), Pat. sind von Kindheit an auf Transfusionen angewiesen.

Verschlimmerung in Geweben **ohne Zellteilung**: unvollständige Mito-DNA vermehrt sich bevorzugt

Vermutungen:

- kleinere Plasmide vermehren sich *schneller*
- Zellkerne *erkennen Energiemangel* und geben Befehl zur Mitochondrien-Vermehrung in "Energiemangelgebieten" der Zelle (dort sitzen aber die ohnehin "kranken")

Spekulation Auswirkung (3)

3. Altern bzw. Alterskrankheiten in jungen Jahren

Altersdiabetes, Taubheit, Herzleiden, Muskelschwäche / Bewegungsstörungen
geistiger Verfall

allmähliche ? altersbedingte
Zell - ATP- Abnahme → degenerative
Erkrankungen

ATP ↓ ausgelöst durch

- Umweltgifte (+ freie Radikale)
- Mutation im Laufe des Lebens (ab 40 ↑↑)
- ererbte Mutation (=Symptome treten eher auf)

Mitochondrien-DNA: Altern und Krankheit

Quelle: Spektrum d. Wissenschaft, 10/97, S. 70-80

Mitochondrium

- liefert 90% der benötigten **Energie**
- schwere Schäden am Mito = schwere Auswirkungen auf Zelle (auch Zelltod) = **Energiedefizit**
- Auswirkungen auf Organe & Gewebe

1. ZNS
2. Herzmuskel, Skelettmuskel
3. Nieren
4. Hormondrüsen

Krankheitssymptome

Proteine/Enzyme des Mito

- kommen teilweise aus dem Cytosol (codiert von Kern-DNA)
- 37 werden **von mitoch. DNA codiert**, davon 13 Proteine, die zu **energieerzeugenden Komplexen** gehören:

→ sog. **Komplex I, Komplex III und IV** transportieren H^+ durch innere Mitomembran

→ **ATP-Synthase (!)**

(der Rest gehört zum mitochondrialen Transkriptions- und Translationsapparat)

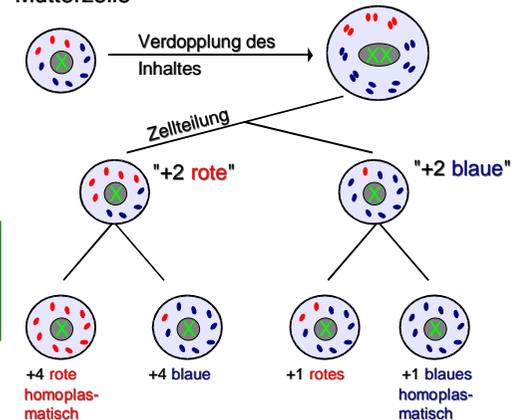
Mitochondriale DNA: Aufbau und Vererbung

- **Plasmid** (Doppelring), sehr haltbar
- **maternale** Vererbung
- bei Zellteilung: Es gibt über 100 Mitochondrien **kein Sortiermechanismus**, welches Mito in welche Tochterzelle geht

Heteroplasmie

= in einer Zelle sowohl "gesunde" als auch mutierte mitoch. DNA

Heteroplasmatische Mutterzelle



Verteilung

der Mitochondrien folgt den Wahrscheinlichkeitsgesetzen

Es ist **unwahrscheinlich**, daß Tochterzellen **gleich viel** mutierte Mitochondrien erhalten!

→ **Tendenz zur Homoplasmie**

