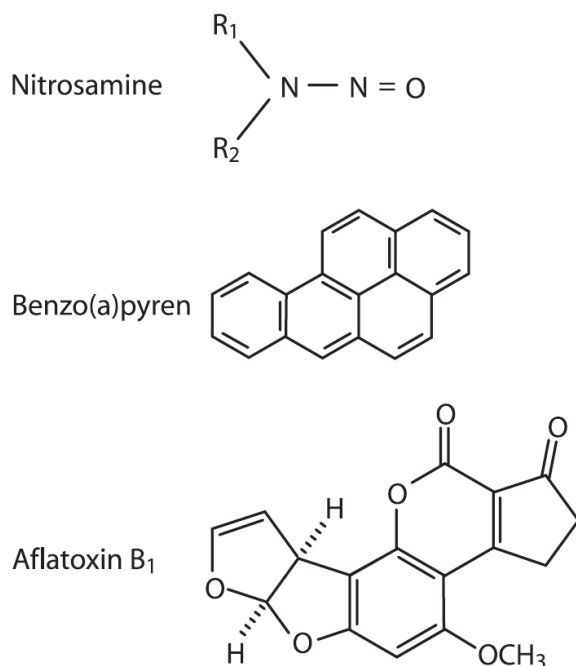


Die wichtigsten **endogenen Faktoren**, die zu Mutationen führen können sind:

- Oxidationen, insbesondere durch Sauerstoffradikale,
- Replikationsfehler,
- Depurinierung, Depyrimidinierung durch spontane hydrolytische Abspaltung der Basen vom Desoxyribose-Residuum,
- Hydrolytische Desaminierung von Adenin zu Hypoxanthin (paart mit C) und von Cytosin zu Uracil (paart mit A),
- Methylierung: Nichtenzymatische Bildung von 3-Methyladenin und 7-Methylguanin durch S-Adenosylmethionin.

Zu den **exogenen Faktoren**, die zu DNA-Schäden führen können, zählen:

- UV-Licht führt zu Thymin-Dimeren. Zwei aufeinanderfolgende Thyminbasen werden kovalent miteinander verbunden. Die dadurch fast auf die Hälfte verkürzte Distanz zwischen den Ringen führt zu lokalen Verformungen des DNA-Duplexes und zu Fehlablesungen bei der Replikation und Transkription.
- Ionisierende Strahlung kann Radikale bilden und Bindungen spalten. Sie kann zu Ringöffnungen der Basen und zu Strangbrüchen der DNA führen. Doppelstrangbrüche können fehlerhafte Rekombination zur Folge haben.
- Mutagene Agenzien. Es werden nur einige Beispiele angeführt:
 - Basenanaloga wie 5-Bromuracil oder 2-Aminopurin können in die DNA eingebaut werden und führen zu falscher Basenpaarung.
 - Nitrit führt zur Bildung kanzerogener Nitrosamine.
 - Alkylierende Verbindungen modifizieren Basen in verschiedener Weise. Benzo(a)pyren wird in Organismen in ein hochreaktives Epoxid umgewandelt, welches Aminogruppen alkyliert. Methylnitrosamin methyliert OH- und NH₂-Gruppen. Mutagenitäts-Teste mit Bakterien und mit Tieren zeigen, dass die Dosis-Wirkungskurven der allermeisten Substanzen linear sind, d.h. dass es keine Schwellenkonzentration für die Mutagenität eines Karzinogens gibt. **Auch natürlich vorkommende Substanzen können karzinogen wirken.** Viele Mutagene sind natürlich vorkommende Pflanzeninhaltsstoffe. Eines der wirksamsten Karzinogene ist **Aflatoxin B₁**, welches durch Schimmelpilze, die auf Erdnüssen oder Mais wachsen, produziert wird.



Der Ames-Test prüft Substanzen auf ihre mutagene Wirkung - Viele Formen von Krebs entstehen durch Beschädigungen der DNA. Durch einen einfachen Versuch mit Bakterien lassen sich Chemikalien auf ihre Mutagenität testen. Es wird ein besonderer Teststamm von *Salmonella typhimurium* verwendet, der Histidin nicht synthetisieren kann, keine für viele Substanzen impermeable Lipopolysaccharidhülle besitzt und dessen Excisions-Reparatursystem inaktiviert worden ist. Auf eine Kulturschale werden ungefähr 10^9 dieser Bakterien gegeben. Das Kulturmedium enthält kein Histidin und auch keine Quelle von Histidin. Die Bakterien können nur wachsen, d. h. sich vermehren und Kolonien bilden, wenn sie durch eine Rückmutation die Fähigkeit, Histidin selbst zu synthetisieren, zurückgewonnen haben. Die Zahl der sich entwickelnden Kolonien ist ein Maß für die mutagene Wirkung der dem Kulturmedium zugegebenen Testsubstanz. Viele Substanzen werden erst durch Stoffwechselreaktionen in der Leber oder in anderen Organen zu kanzerogenen Derivaten umgewandelt. Zum Medium für den Ames-Test wird daher etwas Leberhomogenat zugegeben. Die Resultate des Ames-Tests und diejenigen von Tierversuchen, in denen auf Karzinogenität geprüft wird, stimmen in etwa 4/5 der getesteten Substanzen überein.